

Inmunología clínica en lesión cerebrovascular isquémica

DOI: 10.5281/zenodo.13942077


Pérez-Martínez, N.V. Zambrano-López, E.D.
"Inmunología clínica en lesión cerebrovascular isquémica"
SANUM 2024, 8(4) 84-93

AUTORES

Nataly Vanesa Pérez Martínez MD. Egresada de la Universidad Cooperativa de Colombia, Medellín, Antioquia. Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-4015-128X>

Esteban Darío Zambrano López M.D. Universidad San Martín, San Juan de Pasto, Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-6698-9056>

Autora de Correspondencia:
Nataly Vanesa Pérez Martínez.

 natalyvanesaperez-martinez@gmail.com

Tipo de artículo:
Artículo de revisión

Sección:
Inmunología clínica.
Neurología clínica

F. recepción: 22-04-2024

F. aceptación: 24-06-2024

DOI: 10.5281/zenodo.13942077

Resumen

Introducción. Este artículo de revisión integrativa de la literatura, revela que la inflamación a nivel cerebral en la patología de ictus o lesión cerebrovascular isquémica es una causa compleja para el equipo médico en neurología, neurocirugía, medicina interna y medicina familiar, debido a que su perfil inmunológico y genético desarrolla una inflamación predisponente a la neurodegeneración a la hora de intervenir con manejo médico, social, neurorehabilitador y seguimiento de sus secuelas. En todas las referencias postuladas en el presente artículo se deja claro que aún se requiere continuar con la investigación y aporte de casos, para optimizar el conocimiento.

Metodología: Se ha realizado una búsqueda bibliográfica desde el año 1999 al 2024, con un rigor metodológico de tipo descriptivo y retrospectivo, correspondiente a una revisión integradora de la literatura científica, tamizando una base de datos de 798 documentos, de los cuales se seleccionaron 49 y fueron evaluados individualmente con lectura completa para la construcción de la presente revisión, donde describen la realidad biológica e inmunológica que tiene el tejido cerebral ante una lesión isquémica.

Resultados: Tras la búsqueda, se seleccionan 49 documentos científicos de alto impacto para llegar al resultado de no olvidar que un porcentaje alto de los pacientes puede tener una supervivencia comprometida y alta probabilidad de continuar un seguimiento clínico como una enfermedad discapacitante o condición discapacitante, tras la propiedad intrínseca de tener una inmunología cerebral tras la lesión isquémica de promover la neurodegeneración. **Discusión:** Existen numerosos estudios y al final esta revisión informa con claridad que las herramientas de manejo para un paciente lesión isquémica vascular cerebral, deben estar en un programa de rehabilitación de alta intensidad con un seguimiento integral, debido a que el cerebro es pro inflamatorio ante un estrés celular severo.

Conclusiones: Los resultados indican que la inmunidad y la inflamación son elementos clave de la patobiología del accidente cerebrovascular, una enfermedad devastadora. Si bien el sistema inmunológico participa en el daño cerebral producido por la isquemia, el cerebro dañado, a su vez, ejerce un poderoso efecto inmunosupresor que promueve infecciones intercurrentes fatales y amenaza la supervivencia de los pacientes con accidente cerebrovascular.

Palabras clave:

Ictus;
Isquemia;
Neuroinflamación;
Revisión sistemática.

Clinical immunology in ischemic stroke injury

Abstract

Introduction. This integrative review article of the literature reveals that inflammation at the brain level in the pathology of stroke or ischemic cerebrovascular injury is a complex cause for the medical team in neurology, neurosurgery, internal medicine and family medicine, because its immunological profile and genetic development develops an inflammation predisposing to neurodegeneration when it comes to intervening with medical, social, neuro-rehabilitation management and monitoring of its sequelae. In all the references postulated in this article, it is made clear that it is still necessary to continue with the investigation and contribution of cases, to optimize knowledge.

Methodology: A bibliographic search has been carried out from 1999 to 2024, with a methodological rigor of a descriptive and retrospective type, corresponding to an integrative review of the scientific literature, sifting a database of 798 documents, of which 49 were selected and They were evaluated individually with complete reading for the construction of the present review, where they describe the biological and immunological reality that brain tissue has when faced with an ischemic injury.

Results: After the search, 49 high-impact scientific documents are selected to arrive at the result of not forgetting that a high percentage of patients may have compromised survival and a high probability of continuing clinical follow-up such as a disabling disease or disabling condition, after the property intrinsic brain immunology following ischemic injury to promote neurodegeneration.

Discussion: There are numerous studies and, in the end, this review clearly reports that the management tools for a cerebral vascular ischemic injury patient should be in a high intensity rehabilitation program with comprehensive follow-up, because the brain is pro-inflammatory.

Conclusions: The findings indicate that immunity and inflammation are key elements in the pathobiology of stroke, a devastating disease. Although the immune system participates in brain damage produced by ischemia, the damaged brain, in turn, exerts a powerful immunosuppressive effect that promotes fatal intercurrent infections and threatens the survival of stroke patients.

Key words:

Stroke;
Ischemia;
Neuroinflammatory Diseases;
Systematic Review.

Introducción

El accidente cerebrovascular es una de las principales causas de muerte y discapacidad en todo el mundo (1,2). El accidente cerebrovascular isquémico es un bloqueo de los vasos sanguíneos que irrigan el cerebro, lo que lleva a una reducción o pérdida total del flujo sanguíneo, mientras que el accidente cerebrovascular hemorrágico es causado por la ruptura de los vasos intracerebral (3,4). Independientemente del subtipo, el accidente cerebrovascular provoca una rápida muerte necrótica de todas las células del núcleo, que es la región de pérdida significativa de oxígeno y nutrientes (1,2,5).

En última instancia, la cantidad de muerte del tejido cerebral se ve afectada por el área absoluta en riesgo, si hay perfusión tisular residual, la duración de la oclusión y el grado de reperfusión (5).

En algunos pacientes con accidente cerebrovascular isquémico, se observa un fenómeno de "no reflujo", en el que incluso después de la eliminación del coágulo, el tejido no reperfunden completamente, causando más daño (1,5). En el accidente cerebrovascular hemorrágico, los hematomas se expanden y el edema circundante comprime aún más los vasos sanguíneos, lo que provoca más daño tisular (5). Finalmente, tanto el tamaño como la ubicación de la lesión isquémica son responsables de los resultados del paciente y de los síntomas observados (1,2).

Respuestas inmunes tempranas

Las respuestas inmunes tempranas a la isquemia cerebral incluyen la activación rápida de la microglía (2,6). Estas células inmunes residentes en el cerebro sufren transformaciones morfológicas y cambios funcionales pocas horas después de la lesión isquémica (7).

Las células inmunitarias innatas circulantes se activan rápidamente al inicio de la oclusión arterial, lo que finalmente resulta en la invasión del cerebro isquémico por células inmunitarias transmitidas por la sangre y la activación de células residentes en el cerebro, lo que puede ser beneficioso o perjudicial (8–16). Evidencia reciente implica a la médula ósea del cráneo como fuente de células inflamatorias meníngeas (6,7). Los canales vasculares directos conectan la médula ósea del cráneo y la superficie del cerebro, lo que permite la migración de células mieloides (6).

La isquemia cerebral también daña las células cerebrales, que liberan DAMP. Los patrones moleculares asociados al peligro o DAMP son moléculas únicas que se muestran en células humanas estresadas, lesionadas, infectadas o transformadas que

también se reconocen como parte de la inmunidad innata (7,17). Los ejemplos incluyen proteínas de choque térmico y fosfolípidos de membrana alterados. Los DAMP activan receptores inmunes innatos en la microglía y otras células, lo que lleva a la liberación de citocinas y quimiocinas que, a su vez, promueven la entrada adicional de neutrófilos (6,7). Los DAMP activan la inmunidad sistémica a través de receptores de reconocimiento de patrones, incluidos TLR y RAGE, en las células inmunes. Papel de los receptores toll-like en las enfermedades es claro y evidente, debido a que los TLR son una familia de proteínas transmembranarias de tipo I, responsables del reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP, pathogen-associated molecular patterns), y expresadas por un amplio espectro de agentes infecciosos y de lesión celular masiva (17,18).

A esta fase de activación le sigue la inmunodepresión, atribuible principalmente a los efectos sistémicos de los adrenerreceptores β , que aumentan la propensión a infecciones post-ictus (Lesión cerebral isquémica)(7,18).

Factor neurotrófico IGF-1

La microglía contribuye a la fagocitosis de células muertas y neutrófilos, liberando el factor neurotrófico IGF-1 y suprimiendo la activación de los astrocitos (19,20).

El IGF-1, también conocido como somatomedina C, es un polipéptido de 70 aminoácidos producido y secretado principalmente por los hepatocitos en el torrente sanguíneo, donde ejerce efectos en todo el sistema(18,20).

La expresión y liberación están estrictamente reguladas por el sistema somatrotrofico (21,22)(El eje somatrotrofico se caracteriza por ser el más corto de los ejes endocrinos, pues la hormona de crecimiento que se produce en la adenohipófisis)(19,21).

La liberación pulsátil de la hormona del crecimiento desde la glándula pituitaria anterior activa la señalización del receptor de la hormona del crecimiento en los hepatocitos, aumentando así la transcripción y traducción del IGF-1. Casi el 75% del IGF-1 en circulación es producido y liberado por estos hepatocitos sensibles a la GH (19–22).

El IGF-1 circulante es capaz de cruzar la barrera hematoencefálica para regular una serie de células dentro del cerebro. Varios tejidos, incluidas las glándulas, los músculos y el cerebro, también expresan y liberan IGF-1 localmente, donde actúa de forma tanto paracrina como autocrina (19–22). Dentro del cerebro, el IGF-1 es sintetizado tanto por las neuronas como por las células gliales de soporte.

Independientemente del tejido o del origen, el IGF-1 actúa predominantemente como agonista del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1R), que se encuentra en todos los principales tipos de células del cuerpo, incluidas las diversas células del cerebro (18,20).

En particular, los niveles de IGF-1 disminuyen con la edad, y varios estudios incluido un estudio de la gran cohorte de Framingham (3,4), en un pasado logro demostrar una correlación inversa entre los niveles basales de IGF-1 circulante y la incidencia de accidentes cerebrovasculares (19–22).

Cuando los niveles circulantes de IGF-1 caen dentro del cuartil o quintil más bajo dentro de estos estudios, el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico aumentó más de 2 veces (21,22).

Actualmente los niveles de IGF-1 en circulación no están asociados con la incidencia de accidente cerebrovascular. Se deja claro que otros estudios cuantifican los niveles de IGF-1 en los días posteriores a la agresión isquémica, que puede ser más una respuesta fenotípica a la agresión que una lectura del riesgo (20,21). Curiosamente, los niveles reducidos de IGF-1 también se asocian con un mayor riesgo de hipertensión, diabetes y otras enfermedades cardiovasculares (19–22).

Otra evidencia en cuestión de establecer con mayor solides es que la tasa de supervivencia continúa aumentando 90 días después del incidente cuando los niveles de IGF-1 son superiores a 75 ng/ml (19,22)

Perdida de genes homeostáticos microgliales:

Cuando se ven estudios asociados y modelados que permiten atraer la comparación de un accidente cerebrovascular isquémico con oclusión transitoria de la arteria cerebral media, se ha podido observar una respuesta temporal de la microglía a la lesión isquémica (3,23). Con una microglía que muestra mayor diversificación en su respuesta transcripcional en las etapas aguda y subaguda (3).

Se han detectado una amplia regulación a la baja de los genes homeostáticos microgliales (P2ry12 y Tmem119) y una regulación positiva de los genes relacionados con enfermedades y lesiones (ApoE , Lpl , Spp1 , Clec7a y Cst7) después de la isquemia cerebral (3,23–25).

Regulación a la baja (P2RY12)

El papel del receptor P2Y12 en el ictus isquémico de origen aterosclerótico es fundamental (26,27). Cuando se tiene una aterosclerosis acelerada y persistente, los endotelios cerebrales están expuestos pos infarto a un fenómeno de promover este gen a crear una mayor expresión y promover más daño

cerebral (26–28). Sin embargo, un número creciente de estudios ha revelado que la activación del receptor P2Y12 en la microglía y las células del músculo liso vascular también agrava la lesión por accidente cerebrovascular isquémico (26,27).

El bloqueo de los receptores celulares P2Y12 podría inhibir la activación microglial, bloquear la formación de agregados de plaquetas y leucocitos, reducir los niveles de citocinas proinflamatorias y suprimir la migración y proliferación de las células del músculo liso vascular, lo que implica que, además del efecto antitrombótico, los inhibidores de P2Y12 tienen propiedades neuroprotectoras, antiinflamatorias y antiinflamatorias adicionales (27,28).

Los beneficios terapéuticos ateroscleróticos frente al ictus isquémico. Por lo tanto, los inhibidores del receptor P2Y12 pueden ser una mejor opción para la prevención secundaria (26–28).

Regulación a la baja (TMEM119)

La neuroinflamación, incluido TMEM119 como un marcador útil específico de microglía en evaluaciones forenses de causas traumáticas de muerte, por ejemplo, lesión cerebral traumática (29–31). Un marcador de microglía específico de expresión robusta y de reacción rápida es el TMEM119, que distingue la microglía de los macrófagos residentes e infiltrantes. Por lo tanto, ofrece un gran potencial para la estimación del tiempo mínimo de supervivencia después de una lesión cerebral traumática (29,30). El TMEM119 como marcador específico de reacción de microglía en lesión cerebral traumática en examen post mortem es en realidad muy útil (29–31).

Preponderan los genes implicados en la neurodegeneración

En la fase aguda de la lesión, la microglía expresa genes implicados en la reparación y eliminación de tejidos en una alta expresión (Spp1, Msr1 y Lgals3), además los genes de quimiocinas en la lesión aguda se sobren expresan (Ccl2 y Ccl12) y genes con potencial proliferativo (Top2a, Mki67 y Stmn1) (3,4).

La microglía en la fase subaguda expresa genes implicados y asociados con la microglía asociada a enfermedades (ApoE , Cst7 , Clec7a , Lyz2 , Lgals3bp , Igf1 y Lpl), neurodegeneración (Gpnmb , Axl , Itgax , Spp1 y ApoE), y enfermedad inflamatoria de macrófagos o microglía (Il1b , Cd83 , Nfkbiz , Atf3 , Ccl4 , Egr1 y Fosb) (3,4).

En la práctica clínica, debe quedar claro que un paciente durante su fase aguda, las células buscan reparación y eliminación de células que promueven un estado relativo de funcionalidad o pro inflamatorio

Inmunología clínica en lesión cerebrovascular isquémica

exacerbado. Posterior al evento isquémico la microglia cerebral toma decisiones inmunológicas de neurodegeneración; con una hipótesis primaria de que todo tejido si se recambia, puede adaptarse mejor (3,4,14–16,32–34).

Pero cada célula cerebral implicada tiene un fenotipo de lesión más alto al ser un santuario y menos reparativo, por no tener la regulación a la baja de genes neurodegenerativos por fundamento intrínseco de su macrófago a la hora de interactuar con mecanismos inflamatorios (4,14,15).

A nivel molecular, la inmunología describe al cerebro como un órgano que, al sufrir un evento de lesión, aborda cada acción reparativa y degenerativa por subconjuntos, creando una patogénesis y progresión del accidente cerebrovascular isquémico en un sistema no puntual para inhibir o activar una ruta que permita repararlo (4,14,15).

Es claro que el sistema nervioso no tiene aún un medicamento o terapia óptima para mejorar la reparación celular, esto se da porque cada célula cerebral tiene un fenotipo propio y de tendencia a promover un subconjunto de genes que, al ser reparativos, pueden sufrir una retroalimentación que al final cumple procesos de neurodegeneración como mecanismo de búsqueda de autolimitación de daños futuros en un ecosistema celular inestable (3,4).

Inmunodepresión clínica

Las infecciones, predominantemente neumonía e infecciones urinarias, complican la recuperación del accidente cerebrovascular hasta en un 30% de los casos (35,36). La neumonía es la complicación más común y mortal después de un accidente cerebrovascular y se correlaciona con malos resultados en el accidente cerebrovascular y posiblemente con la muerte (35,36).

Está claro que la inmunodepresión fisiopatológica, más que una infección preexistente o aspiración de microbiota oral, es un factor importante que contribuye (36,37). Además, la inflamación inducida por infección exagera el daño isquémico y los déficits neurológicos agudos de manera dependiente de IL-1 y neutrófilos (38,39).

Por ejemplo, la gravedad de la infección posterior a un accidente cerebrovascular se correlaciona directamente con el tamaño del accidente cerebrovascular, que a su vez se correlaciona con la gravedad de la leucocitopenia (35–39).

Diana terapéutica en neutrófilos

El accidente cerebrovascular isquémico orquesta una cascada de respuestas inmunes secundarias que también incluyen la activación y el reclutamiento de

células inmunes periféricas (15,16). Después del accidente cerebrovascular, las células mieloides de la periferia, incluidos monocitos, neutrófilos y células dendríticas, se movilizan rápidamente desde la circulación y se infiltran en el parénquima cerebral (8,13).

Una vez en el cerebro isquémico, las células derivadas de monocitos exhiben una plasticidad notable y adoptan estados celulares divergentes, exhibiendo un fenotipo protector poco después de la isquemia y un fenotipo antiinflamatorio en la etapa crónica (13).

El transcriptoma de las células derivadas de monocitos que se encuentran en el cerebro después de un accidente cerebrovascular seguía siendo distinto de sus homólogos en la sangre (10). La activación de las células endoteliales del cerebro también puede impulsar la progresión de la inflamación, contribuyendo aún más al daño del parénquima cerebral y la vasculatura después de un accidente cerebrovascular (11,12,40).

El hablar de un cerebro inflamado, es hablar de un perfil transcriptómico completo de las respuestas inmunes inducidas por accidentes cerebrovasculares, pero se justifica cierta cautela con la interpretación, es probable que muchas células migren para estar en el parénquima celular y no se diferencien para no generar más fenómenos de inflamación. Otra hipótesis molecular es que cada célula está en el parénquima para responder a un fenotipo pro inflamatorio (3,4).

Otra causa en el pro daño es cuando la afluencia de neutrófilos después de la isquemia puede provocar insuficiencia micro circulatoria debido a la obstrucción microvascular, la elevada viscosidad de la sangre y el aumento de la resistencia vascular es en realidad otro estado de la dinámica mecánica del sistema cerebral que promueve el daño y la hipoxia (9,15).

Si bien las citocinas y los factores vasoactivos liberados por los neutrófilos podrían contribuir al fallo colateral, no se han demostrado las consecuencias de estos factores o un efecto directo de la obstrucción de los neutrófilos sobre el flujo colateral (8,14). La afluencia de neutrófilos después de la isquemia en el área de penumbra promueve daño de tejido (8). Por lo tanto, el agotamiento de los neutrófilos puede reducir el daño tisular general, incluido el volumen del infarto, la formación de edema y la transformación hemorrágica en varios modelos animales de accidente cerebrovascular (8,12,13).

Bloquear la entrada de neutrófilos al cerebro también puede mejorar drásticamente los resultados neurológicos (11,40). Después del accidente cerebrovascular, los neutrófilos responden rápidamente promoviendo la alteración de la barrera hematoencefálica, edema cerebral y lesión cerebral (9,10). A medida que los neutrófilos interactúan con el endotelio cerebral, se libera una oleada de especies reactivas de oxígeno, proteasas y citocinas derivadas de neutrófilos. Es una oportunidad

para la investigación crear un inhibidor de neutrófilos en ciertas fases del paciente que sufre una isquemia cerebral (8–16).

Neurorrehabilitación tras un ictus

La inmunidad y la inflamación son elementos clave de la patobiología del accidente cerebrovascular, una enfermedad devastadora, sólo superada por la isquemia cardíaca como causa de muerte en todo el mundo (41–49). Si bien el sistema inmunológico participa en el daño cerebral producido por la isquemia, el cerebro dañado, a su vez, ejerce un poderoso efecto inmunosupresor que promueve infecciones intercurrentes fatales y amenaza la supervivencia de los pacientes con accidente cerebrovascular (41,42).

La señalización inflamatoria es fundamental en todas las etapas de la cascada isquémica, desde los primeros eventos dañinos desencadenados por la oclusión arterial hasta los procesos regenerativos tardíos que subyacen a la reparación del tejido post-isquémico (42,44).

La reparación del tejido post-isquémico y su capacidad de recuperación de un paciente tiene retos (41–43). La implementación de un tratamiento rehabilitador multidisciplinar en la fase aguda y subaguda en un evento isquémico permite que un 60-75% de estos pacientes tengan la opción de responder mejor a la recuperación independientemente del compromiso y secuela a sobre llevar (45,46).

Una terapia temprana abre la oportunidad de una recuperación cercana al 60% y se evita perder independencia para caminar si compromete áreas motoras, pero lo negativo de esto es ver en la evidencia clínica que un 10 por ciento de los pacientes se recupera casi por completo (41–49). El 25 por ciento de los pacientes se recuperan con sólo alteraciones menores. El 40 por ciento de los pacientes experimentan discapacidades de moderadas a graves que requieren cuidados especiales (47–49).

El 10 por ciento de los pacientes requieren cuidados a largo plazo (44–46). Los pacientes requieren rehabilitación no por sesiones, se debe rehabilitar por más de 18 meses con intensiva recomendación para guardar y sobre llevar la capacidad residual de ese cerebro comprometido a impulsarlo una reducción de experimentar discapacidades de moderadas y no entrar en estados severos (41–49).

Se ha sugerido que reducir la duración del tratamiento diario a menos de 3 horas en las etapas aguda y subaguda conduce a un peor pronóstico, 3 mientras que también puede haber un límite superior más allá del cual la rehabilitación motora de alta intensidad en la etapa aguda podría conducir a efectos secundarios no deseados (49).

No será posible diseñar programas de tratamiento de rehabilitación óptimos para pacientes con accidente cerebrovascular hasta que comprendamos "cuánto", "cuándo" y "qué" tratamiento se debe administrar (49).

Pero lo que sí es claro en la población general de un ictus, es que el grupo que se incluya en una alta intensidad de rehabilitación mostrara una mayor capacidad de respuesta al tratamiento en todos los puntos de medición (49).

Metodología

Se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica desde el año 1999 al 2024, con un rigor metodológico de tipo descriptivo y retrospectivo, correspondiente a una revisión integrativa de la literatura científica, tamizando una base de datos de 798 documentos, el cual 49 se seleccionaron y se evaluaron de forma individual con lectura completa para la construcción de la presente revisión, en donde describen la realidad biológica e inmunológica que tiene un tejido cerebral ante una lesión isquémica. Se evitaban con la utilización de información científica, veraz y certera, sobre el tema investigado, en donde el Programa de Habilidades de lectura crítica español (CASpe), permitió validar la calidad de lo referenciado.

Resultados

El accidente cerebrovascular es responsable de casi 6 millones de muertes y más del 10% de todas las mortalidades cada año, y dos tercios de los supervivientes de un accidente cerebrovascular siguen discapacitados (40-46).

Existen contribuciones complejas de los sistemas inmunológicos innato y adaptativo, pero una mejor comprensión de este proceso puede generar nuevos objetivos terapéuticos para limitar las lesiones por accidente cerebrovascular (40-46).

El accidente cerebrovascular es la principal causa de muerte y discapacidad a nivel mundial. Dos tercios de los supervivientes de un accidente cerebrovascular quedan discapacitados y necesitan ayuda en las tareas de la vida diaria (42-49).

Dado que los tratamientos para el accidente cerebrovascular isquémico aún se limitan a la lisis del coágulo y/o la eliminación mecánica, se necesitan desesperadamente nuevos objetivos terapéuticos (42-49).

Además de la lesión cerebral y la muerte celular que se produce rápidamente debido a la isquemia cerebral grave, una fase secundaria de crecimiento del infarto es impulsada por la inflamación durante varios días (40-46).

Discusión

En todo el escrito es mejor destacar que hay características de la inmunodepresión sistémica posterior a un accidente cerebrovascular que comúnmente conduce a infecciones y algunas muertes, y argumentamos que las terapias seguras y efectivas necesitarán equilibrar los mecanismos proinflamatorios y antiinflamatorios de manera oportuna, para maximizar la probabilidad de una mejor salud. resultado a largo plazo (42-49).

Discussion

Throughout the paper it is best to highlight that there are characteristics of post-stroke systemic immunosuppression that commonly lead to infections and some deaths, and we argue that safe and effective therapies will need to balance the pro-inflammatory and anti-inflammatory mechanisms in a timely manner, to maximize the probability of better health. long-term outcome (42-49).

Conclusiones

El accidente cerebrovascular isquémico es una de las principales causas de discapacidad y muerte. Impone una pesada carga económica a los individuos, las familias y la sociedad. La tasa de mortalidad por accidente cerebrovascular isquémico ha disminuido con la ayuda de la terapia con medicamentos trombolíticos y la intervención intravascular. Sin embargo, el daño a los nervios causado por la isquemia-reperfusión es duradero y va seguido de una disfunción de múltiples órganos (42-49).

En este proceso, las respuestas inmunes manifestadas por respuestas inflamatorias sistémicas juegan un papel importante. Los resultados indican que la inmunidad y la inflamación son elementos clave de la patobiología del accidente cerebrovascular, una enfermedad devastadora (42-49).

Si bien el sistema inmunológico participa en el daño cerebral producido por la isquemia, el cerebro dañado, a su vez, ejerce un poderoso efecto inmunosupresor que promueve infecciones intercurrentes fatales y amenaza la supervivencia de los pacientes con accidente cerebrovascular.

Conclusions

Ischemic stroke is one of the main causes of disability and death. It imposes a heavy economic burden on individuals, families and society. The

death rate from ischemic stroke has decreased with the help of thrombolytic drug therapy and intravascular intervention. However, nerve damage caused by ischemia-reperfusion is long-lasting and is followed by multi-organ dysfunction (42-49).

In this process, immune responses manifested by systemic inflammatory responses play a significant role. The results indicate that immunity and inflammation are key elements of the pathobiology of stroke, a devastating disease (42-49).

Although the immune system participates in the brain damage produced by ischemia, the damaged brain, in turn, exerts a powerful immunosuppressive effect that promotes fatal intercurrent infections and threatens the survival of stroke patients.

Declaración de transparencia

Los autores del estudio aseguran que el contenido de este trabajo es original y no ha sido publicado previamente ni está enviado ni sometido a consideración a cualquier otra publicación, en su totalidad o en alguna de sus partes.

Conflicto de intereses

El autor del artículo hace constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

Fuentes de Financiación:

No se declara por parte de los autores.

Publicación

El presente artículo no ha sido presentado como comunicación oral-escrita en ningún congreso o jornada.

Bibliografía

1. Rayasam A, Hsu M, Hernández G, Kijak J, Lindstedt A, Gerhart C, et al. Contrasting roles of immune cells in tissue injury and repair in stroke: The dark and bright side of immunity in the brain. *Neurochem Int* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2024 Feb 14];107:104–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28245997/>

2. Gliem M, Mausberg AK, Lee JI, Simiantonakis I, Van Rooijen N, Hartung HP, et al. Macrophages prevent hemorrhagic infarct transformation in murine stroke models. *Ann Neurol* [Internet]. 2012 Jun [cited 2024 Feb 14];71(6):743–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22718543/>
3. Jiang D, McCullough L. Mapping brain-immune interactions in ischemic stroke. *Nature Immunology* 2024 [Internet]. 2024 Feb 2 [cited 2024 Feb 14];1–3. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41590-024-01747-7>
4. Saavedra Torres JS, Alegría Portilla DF, Salguero C. Johns Hopkins Medicine International: La neuroinflamación es ángel o demonio. *Revista Internacional de Salud, Bienestar y Sociedad*. 2023;9(1):1–27.
5. Zera KA, Buckwalter MS. The Local and Peripheral Immune Responses to Stroke: Implications for Therapeutic Development. *Neurotherapeutics* 2020 17:2 [Internet]. 2020 Mar 19 [cited 2024 Feb 14];17(2):414–35. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13311-020-00844-3>
6. Herisson F, Frodermann V, Courties G, Rohde D, Sun Y, Vandoorne K, et al. Direct vascular channels connect skull bone marrow and the brain surface enabling myeloid cell migration. *Nat Neurosci* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2024 Feb 14];21(9):1209–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30150661/>
7. Iadecola C, Buckwalter MS, Anrather J. Immune responses to stroke: mechanisms, modulation, and therapeutic potential. *J Clin Invest* [Internet]. 2020 May 5 [cited 2024 Feb 14];130(6):2777. Available from: </pmc/articles/PMC7260029/>
8. Bui TA, Jickling GC, Winship IR. Neutrophil dynamics and inflammaging in acute ischemic stroke: A transcriptomic review. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2022 Dec 22 [cited 2024 Feb 14];14. Available from: </pmc/articles/PMC9813499/>
9. Jickling GC, Liu DZ, Ander BP, Stamova B, Zhan X, Sharp FR. Targeting neutrophils in ischemic stroke: translational insights from experimental studies. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2024 Feb 14];35(6):888. Available from: </pmc/articles/PMC4640255/>
10. Allen C, Thornton P, Denes A, McColl BW, Piezozynski A, Monestier M, et al. Neutrophil cerebrovascular transmigration triggers rapid neurotoxicity through release of proteases associated with decondensed DNA. *J Immunol* [Internet]. 2012 Jul 1 [cited 2024 Feb 14];189(1):381–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22661091/>
11. Malhotra K, Goyal N, Chang JJ, Broce M, Pandhi A, Kerro A, et al. Differential leukocyte counts on admission predict outcomes in patients with acute ischaemic stroke treated with intravenous thrombolysis. *Eur J Neurol* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2024 Feb 14];25(12):1417–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29953701/>
12. Cuartero MI, Ballesteros I, Moraga A, Nombela F, Vivancos J, Hamilton JA, et al. N2 neutrophils, novel players in brain inflammation after stroke: modulation by the PPAR α agonist rosiglitazone. *Stroke* [Internet]. 2013 Dec [cited 2024 Feb 14];44(12):3498–508. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24135932/>
13. Harris AK, Ergul A, Kozak A, Machado LS, Johnson MH, Fagan SC. Effect of neutrophil depletion on gelatinase expression, edema formation and hemorrhagic transformation after focal ischemic stroke. *BMC Neurosci* [Internet]. 2005 Aug 3 [cited 2024 Feb 14];6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16078993/>
14. Kierdorf K, Masuda T, Jordão MJC, Prinz M. Macrophages at CNS interfaces: ontogeny and function in health and disease. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2024 Feb 14];20(9):547–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31358892/>
15. Qiu M, Zong J Bin, He QW, Liu YX, Wan Y, Li M, et al. Cell Heterogeneity Uncovered by Single-Cell RNA Sequencing Offers Potential Therapeutic Targets for Ischemic Stroke. *Aging Dis* [Internet]. 2022 Sep 12 [cited 2024 Feb 14];13(5):1436–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36186129/>
16. Zhang Z, Lv M, Zhou X, Cui Y. Roles of peripheral immune cells in the recovery of neurological function after ischemic stroke. *Front Cell Neurosci*. 2022 Oct 21;16:1013905.
17. Crespo-Lessmann A, Juárez-Rubio C, Plaza-Moral V. Papel de los receptores toll-like en las enfermedades respiratorias. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2010 Mar [cited 2024 Feb 14];46(3):135. Available from: </pmc/articles/PMC7115790/>
18. Yilmaz G, Granger DN. Leukocyte recruitment and ischemic brain injury. *Neuromolecular Med* [Internet]. 2010 Jun [cited 2024 Feb 14];12(2):193–204. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19579016/>

19. Åberg ND, Åberg D, Lagging C, Holmegaard L, Redfors P, Jood K, et al. Association Between Levels of Serum Insulin-like Growth Factor I and Functional Recovery, Mortality, and Recurrent Stroke at a 7-year Follow-up. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2024 Feb 14];128(5):303–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31261410/>
20. De Smedt A, Brouns R, Uyttenboogaart M, De Raedt S, Moens M, Wilczak N, et al. Insulin-like growth factor I serum levels influence ischemic stroke outcome. *Stroke* [Internet]. 2011 Aug [cited 2024 Feb 14];42(8):2180–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21700939/>
21. Denti L, Annoni V, Cattadori E, Angela Salvagnini M, Visioli S, Francesca Merli M, et al. Insulin-like growth factor 1 as a predictor of ischemic stroke outcome in the elderly. *Am J Med* [Internet]. 2004 Sep 1 [cited 2024 Feb 14];117(5):312–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15336580/>
22. Hayes CA, Valcarcel-Ares MN, Ashpole NM. Preclinical and clinical evidence of IGF-1 as a prognostic marker and acute intervention with ischemic stroke. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2024 Feb 14];41(10):2475. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34553260/>
23. Li X, Lyu J, Li R, Jain V, Shen Y, del Águila Á, et al. Single-cell transcriptomic analysis of the immune cell landscape in the aged mouse brain after ischemic stroke. *J Neuroinflammation* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Feb 14];19(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35392936/>
24. Beuker C, Schafflick D, Strecker JK, Heming M, Li X, Wolbert J, et al. Stroke induces disease-specific myeloid cells in the brain parenchyma and pia. *Nat Commun* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Feb 14];13(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35177618/>
25. Zheng K, Lin L, Jiang W, Chen L, Zhang X, Zhang Q, et al. Single-cell RNA-seq reveals the transcriptional landscape in ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2024 Feb 14];42(1):56–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34496660/>
26. Li F, Xu D, Hou K, Gou X, Li Y. The role of P2Y12 receptor inhibition in ischemic stroke on microglia, platelets and vascular smooth muscle cells. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2024 Feb 14];50(4):874–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32248335/>
27. Wang Y, Leak RK, Cao G. Microglia-mediated neuroinflammation and neuroplasticity after stroke. *Front Cell Neurosci* [Internet]. 2022 Aug 16 [cited 2024 Feb 14];16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3426757/>
28. Gao Y, Yu C, Pi S, Mao L, Hu B. The role of P2Y12 receptor in ischemic stroke of atherosclerotic origin. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2019 Jan 30 [cited 2024 Feb 14];76(2):341–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30302530/>
29. Bohnert S, Seiffert A, Trella S, Bohnert M, Distel L, Ondruschka B, et al. TMEM119 as a specific marker of microglia reaction in traumatic brain injury in postmortem examination. *Int J Legal Med* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2024 Feb 14];134(6):2167. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34553260/>
30. Bohnert S, Georgiades K, Monoranu CM, Bohnert M, Büttner A, Ondruschka B. Quantitative evidence of suppressed TMEM119 microglial immunohistochemistry in fatal morphine intoxications. *Int J Legal Med* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2024 Feb 14];135(6):2315–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34553260/>
31. Bohnert S, Trella S, Preiß U, Heinsen H, Bohnert M, Zwirner J, et al. Density of TMEM119-positive microglial cells in postmortem cerebrospinal fluid as a surrogate marker for assessing complex neuropathological processes in the CNS. *Int J Legal Med* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2024 Feb 14];136(6):1841–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35821334/>
32. Jayaraj RL, Azimullah S, Beiram R, Jalal FY, Rosenberg GA. Neuroinflammation: friend and foe for ischemic stroke. *Journal of Neuroinflammation* 2019 16:1 [Internet]. 2019 Jul 10 [cited 2024 Feb 14];16(1):1–24. Available from: <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-019-1516-2>
33. Zhang Y, Lian L, Fu R, Liu J, Shan X, Jin Y, et al. Microglia: The Hub of Intercellular Communication in Ischemic Stroke. *Front Cell Neurosci* [Internet]. 2022 Apr 18 [cited 2024 Feb 14];16:889442. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39062186/>
34. Zhang W, Tian T, Gong SX, Huang WQ, Zhou QY, Wang AP, et al. Microglia-associated neuroinflammation is a potential therapeutic target for ischemic stroke. *Neural Regen Res* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2024 Feb 14];16(1):6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37818879/>

35. Westendorp WF, Nederkoorn PJ, Vermeij JD, Dijkgraaf MG, van de Beek D. Post-stroke infection: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol* [Internet]. 2011 Sep 20 [cited 2024 Feb 14];11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21933425/>
36. Matz K, Seyfang L, Dachenhausen A, Teuschl Y, Tuomilehto J, Brainin M. Post-stroke pneumonia at the stroke unit - a registry based analysis of contributing and protective factors. *BMC Neurol* [Internet]. 2016 Jul 18 [cited 2024 Feb 14];16(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27430328/>
37. Prass K, Meisel C, Höflich C, Braun J, Halle E, Wolf T, et al. 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* [Internet]. 2003 Sep 1 [cited 2024 Feb 14];198(5):725–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12939340/>
38. Zera KA, Buckwalter MS. The Local and Peripheral Immune Responses to Stroke: Implications for Therapeutic Development. *Neurotherapeutics* 2020 17:2 [Internet]. 2020 Mar 19 [cited 2024 Feb 14];17(2):414–35. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13311-020-00844-3>
39. Muhammad S, Haasbach E, Kotchourko M, Strigli A, Krenz A, Ridder DA, et al. Influenza virus infection aggravates stroke outcome. *Stroke* [Internet]. 2011 Mar [cited 2024 Feb 14];42(3):783–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21293018/>
40. Rolfes L, Riek-Burchardt M, Pawlitzki M, Minnerup J, Bock S, Schmidt M, et al. Neutrophil granulocytes promote flow stagnation due to dynamic capillary stalls following experimental stroke. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2024 Feb 14];93:322–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33486002/>
41. Paolucci T, Agostini F, Mussomeli E, Cazzolla S, Conti M, Sarno F, et al. A rehabilitative approach beyond the acute stroke event: a scoping review about functional recovery perspectives in the chronic hemiplegic patient. *Front Neurol* [Internet]. 2023 [cited 2024 Feb 14];14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4110542412/>
42. Hatem SM, Saussez G, della Faille M, Prist V, Zhang X, Dispa D, et al. Rehabilitation of Motor Function after Stroke: A Multiple Systematic Review Focused on Techniques to Stimulate Upper Extremity Recovery. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2016 Sep 13 [cited 2024 Feb 14];10(SEP2016):442. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3020059/>
43. Maier M, Ballester BR, Verschure PFMJ. Principles of Neurorehabilitation After Stroke Based on Motor Learning and Brain Plasticity Mechanisms. *Front Syst Neurosci* [Internet]. 2019 Dec 17 [cited 2024 Feb 14];13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36928101/>
44. Ballester BR, Maier M, Duff A, Cameirão M, Bermúdez S, Duarte E, et al. Nervous System Pathophysiology: A critical time window for recovery extends beyond one-year post-stroke. *J Neurophysiol* [Internet]. 2019 Jul 7 [cited 2024 Feb 14];122(1):350. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3689791/>
45. Schrader M, Sterr A, Strank T, Bamborschke S, Dohle C. Effects of transsectoral long-term neurorehabilitation. *Neurol Res Pract* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2024 Feb 14];6(1):7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/410851455/>
46. Grefkes C, Grefkes C, Fink GR, Fink GR. Recovery from stroke: current concepts and future perspectives. *Neurol Res Pract* [Internet]. 2020 Jun 16 [cited 2024 Feb 14];2(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37650109/>
47. Alia C, Spalletti C, Lai S, Panarese A, Lamola G, Bertolucci F, et al. Neuroplastic Changes Following Brain Ischemia and their Contribution to Stroke Recovery: Novel Approaches in Neurorehabilitation. *Front Cell Neurosci* [Internet]. 2017 Mar 16 [cited 2024 Feb 14];11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/352696/>
48. Life After Stroke | Northwestern Medicine [Internet]. [cited 2024 Feb 14]. Available from: <https://www.nm.org/conditions-and-care-areas/neurosciences/comprehensive-stroke-centers/life-after-stroke#:~:text=10%20percent%20of%20patients%20recover,patients%20require%20long%2Dterm%20care>
49. Ballester BR, Ward NS, Brander F, Maier M, Kelly K, Verschure PFMJ. Relationship between intensity and recovery in post-stroke rehabilitation: a retrospective analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2024 Feb 14];93(2):226. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38784991/>