

Cambios exofocales en la isquemia cerebral focal experimental: una visión experimental y su correlato clínico

CÉSAR A. ARANGO-DÁVILA, MD, PhD¹, MARTHA ISABEL ESCOBAR, MSc²,
EFRAÍN BURITICÁ, MSc³, HERNÁN PIMIENTA, MSc⁴

RESUMEN

Introducción: El cerebro es un órgano extraordinariamente dinámico, su fisiología es sorprendente especialmente por la respuesta concertada del tejido nervioso en su conjunto ante situaciones patológicas. Estas respuestas incluyen no solo aquellas desencadenadas por la estimulación de receptores o cambios en el metabolismo celular sino los complejos cambios genéticos y las modificaciones continuas de los fenotipos celulares y la conectividad que se reflejan en el conjunto del cerebro incluyendo los procesos de neurogénesis, neuritogénesis y en general de plasticidad neuronal. Los aspectos relacionados con la neuroplasticidad han sido planteados como el fundamento de la fisiopatología de la isquemia cerebral y los fenómenos exofocales relacionados. El progreso en el entendimiento de la fisiopatología de la lesión cerebral ha requerido de la implementación de modelos experimentales contrastables que permiten evaluar los fenómenos celulares inmediatos y a largo plazo, asociar los hallazgos a la clínica y plantear posibles intervenciones farmacológicas.

Objetivo: Revisar los avances en los fenómenos de plasticidad después de lesión desde el punto de vista experimental haciendo énfasis en los sectores alejados del foco de injuria.

Discusión y conclusiones: En el presente trabajo se exponen los avances recientes en el entendimiento de los fenómenos de neuroplasticidad desde la óptica de un modelo experimental, así como también se exponen los hallazgos preclínicos relacionados con los fenómenos exofocales isquémicos: las alteraciones en áreas en las cuales la isquemia no es completa, las alteraciones en áreas no isquémicas ocasionadas por señales químicas o eléctricas emanadas del foco isquémico, las alteraciones de los patrones de conectividad y los cambios adaptativos en estructuras cerebrales remotas al foco. Se finaliza con un recuento de los aspectos clínicos asociados con estos cambios y las estrategias experimentales y clínicas de intervención farmacológica.

Palabras clave: Plasticidad neuronal; Neuroprotección; Neurodegeneración; Isquemia cerebral; Células gliales; Isquemia experimental; Apoptosis; Necrosis; Neurogénesis.

Exofocal changes in experimental focal cerebral ischemia: an experimental approach and its clinical correlation

SUMMARY

Introduction: The brain is an extraordinarily dynamic structure specially its physiology in response to pathological events. This response include several mechanisms such as changes in cell metabolism, genes expression and possible modifications in cell phenotype and in connectivity that reflect activation of processes like neurogenesis, neuritogenesis and synaptogenesis. Several aspects related with neuroplasticity has been proposed as part of the pathophysiological bases to understand brain ischemia and its exofocal phenomena. Progress in understanding of the pathophysiology of brain lesion has required the use of experimental models to evaluate cellular events that occur immediately after the lesion or later, to associate this changes with clinical observations and to propose pharmacological neuroprotection therapies.

Objective: The purpose of the present work is to compile the advances in understanding of plasticity after brain lesion, mainly related with exofocal areas to a core lesion.

1. Grupo de Investigación en Psiquiatría y Salud Mental. Universidad Libre, Seccional Valle, Santiago de Cali, Colombia.
2. Profesora Titular, Investigadora Centro de Estudios Cerebrales, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
e-mail: maiesbe@yahoo.com
3. Estudiante de doctorado, Centro de Estudios Cerebrales, Universidad del Valle, Cali, Colombia. e-mail: triburi@yahoo.com
4. Profesor Distinguido, Director Centro de Estudios Cerebrales, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
e-mail: hernpim@yahoo.com

Recibido para publicación diciembre 20, 2007 Aceptado para publicación junio 26, 2008

Discussion and conclusions: The present work shows recent advances in neuroplasticity based on experimental approaches, and preclinical findings related with the exofocal ischemic phenomena: changes in areas not completely ischemic, changes in no ischemic areas affected by chemical or electrical signals, changes in the pattern of connectivity and adaptative changes in remote areas to the ischemic core. Finally, we discuss clinical aspects associated with this changes, experimental strategies and clinical pharmacological interventions.

Keywords: *Neuronal plasticity; Neuroprotection; Neurodegeneration; Brain ischemia; Glial cells; Experimental ischemia; Apoptosis; Necrosis; Neurogenesis.*

En 1870 Brown-Sequard describió efectos a distancia ocasionados por lesiones isquémicas corticales focales; consideró que la lesión focal ocasiona procesos de inhibición o excitación que se reflejan en una desconexión de funciones en áreas distantes al lugar lesionado¹. En 1914 Von Monakov amplió este concepto e introdujo el termino «diasquisis» para referirse a la pérdida de la excitabilidad en regiones adyacentes o lejanas pero conectadas con el foco original lesionado².

En la actualidad está claro que la isquemia cerebral ocasiona cambios en el tejido nervioso en áreas que no necesariamente tienen que ver con el foco isquémico. Estos cambios transinápticos o transneurales se han denominado más recientemente «cambios exofocales» y pueden ser retrógrados o anterógrados si comprometen las neuronas eferentes o aferentes al foco isquémico respectivamente²⁻⁵. Los cambios exofocales podrían contribuir a explicar la observación clínica de que muchas veces el grado de compromiso funcional y la recuperación de una lesión cerebral no se relaciona directamente con el tamaño o la localización de la lesión^{6,7}; además, a mediano y largo plazo, muchas de las manifestaciones clínicas no tienen ninguna relación con el foco de lesión.

En un intento de describir las diferentes expresiones de los fenómenos exofocales, Witte y Stoll⁵ enfatizan cuatro procesos en los cuales se comprometen sectores cercanos y distantes al foco isquémico. En primer lugar se encuentran las alteraciones en áreas en las cuales la isquemia no es completa y las neuronas tienen la posibilidad de sobrevivir si se hace una intervención adecuada; en segundo lugar están las alteraciones en áreas no

isquémicas ocasionadas por señales químicas o eléctricas emanadas del foco isquémico; en tercer y cuarto lugares se encuentran las alteraciones de los patrones de conectividad o diasquisis y los cambios adaptativos en estructuras cerebrales remotas al foco; estos cambios son más tardíos.

Cada uno de los anteriores cambios exofocales, es probable que se relacionen con una realidad clínica particular; sin embargo, han sido poco estudiados desde la ciencia básica y la integración de lo básico y lo clínico. A continuación se presenta una revisión de tema a partir de los resultados de investigación en circunstancias experimentales, en un modelo murino de isquemia cerebral focal, trabajos realizados en el Centro de Estudios Cerebrales de la Universidad del Valle, Cali, Colombia, en colaboración con otros centros de investigación.

ALTERACIONES EN ÁREAS PARCIALMENTE ISQUÉMICAS

Corresponde al sector que limita con la lesión o área de penumbra; es un sector inestable desde el punto de vista energético, donde hay una disminución del flujo sanguíneo (hasta 20 ml/100g/min); a pesar de esto, aún está preservado el metabolismo energético y la integridad de la membrana celular. En el foco isquémico hay un importante incremento de potasio extracelular como consecuencia de la liberación del contenido intracitoplasmático de la células ocasionado por la lisis celular; el potasio en exceso facilita el proceso de despolarización de las neuronas en el borde de la lesión; esta despolarización periinfarto eleva el metabolismo de las células que de por sí se encuentran en estrés metabólico, lo que genera más muerte celular y crecimiento del foco isquémico⁸⁻¹⁰. Sin embargo en estas circunstancias, el crecimiento de la lesión puede cesar de forma espontánea o con una adecuada intervención médica neuroprotectora.

En el área de penumbra se pueden desencadenar fenómenos más tardíos de muerte celular programada, cambios en las propiedades de las neuronas, activación de la microglía y reacción inflamatoria^{5,10-12}. Entre los cambios neuroquímicos se ha destacado la reducción hasta de 60% de los receptores GABA_A, lo que acompañado de la liberación de glutamato confluente en un incremento aún mayor de la excitabilidad del tejido y por tanto un aumento del gasto energético en circunstancias

de hipoxia lo que puede producir muerte celular si el proceso se continúa¹³.

Se evaluó la respuesta del hipocampo ante la isquemia del territorio de la arteria cerebral media (ACM) y el efecto neuroprotector de los estrógenos en ratas hembras ovariectomizadas¹⁴. El hipocampo de la rata por sus características anatómicas y de irrigación sanguínea es una estructura que presenta una isquemia parcial ante la lesión de la ACM; se considera en este modelo como área de penumbra. Tres días después de la isquemia se observa un claro compromiso anatomopatológico sin signos macroscópicos de necrosis tisular; las neuronas de la lámina piramidal se encuentran disminuidas en número y la reacción positiva de fluoro-jade (sustancia que marca las células muertas) mostró muerte celular. Mediante análisis de algunas proteínas importantes con la técnica de Western blot, en el hipocampo se observó una significativa disminución en la expresión de la proteína asociada con microtúbulos Tau, la cual se sabe que da estabilidad al citoesqueleto neuronal; se observó esta proteína más fosforilada, condición que facilita la desarticulación del citoesqueleto; además un aumento en la generación de filamentos helicoidales que actúan como citotóxicos y un incremento de la asociación de la Tau con la proteínquinasa GSK-3b (proteínquinasa que fosforila la Tau) y con la subunidad GluR2/3 que corresponde al receptor AMPA de glutamato¹⁴.

La fosforilación de la Tau por la GSK3b ocasionada por la isquemia, altera la estabilidad de los microtúbulos, el transporte a través de los axones y hace a las neuronas más susceptibles a la proteólisis. La relación de la Tau con los receptores AMPA GluR2/3 muestra la relación de esta proteína con los receptores de glutamato. En este trabajo se observó que el tratamiento con estradiol elevó la expresión de la Tau y disminuyó su hiperfosforilación, disminuyó la formación de filamentos helicoidales y la asociación de la Tau con los receptores GluR2/3 e inhibió la GSK3b y la interacción de esta proteínquinasa con la Tau. Todos estos efectos del estradiol y sobre todo el resultado de la inhibición de la GSK3b modulan la dinámica de los microtúbulos, de los receptores de glutamato y de la sinapsis y sientan las bases para entender el efecto neuroprotector del estradiol. Con este trabajo se evidencian los fenómenos fisiopatológicos moleculares en una estructura parcialmente isquémica y la eficacia *in vivo* de una sustancia neuroprotectora (Figura 1).

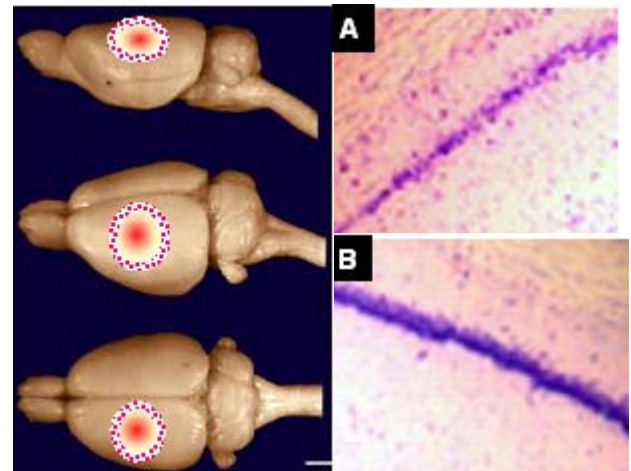


Figura 1. Cambio exofocal en áreas parcialmente isquémicas. Tinción de Nissl donde se muestra pérdida de la densidad neuronal en el sector CA1 del hipocampo (A) por lesión del territorio de la arteria cerebral media en ratas hembras en circunstancias de privación estrogénica. En este modelo el hipocampo se considera área de penumbra; esta muerte celular se previene con estrógenos (B). A la izquierda delimitación hipotética del área de penumbra como fenómeno exofocal.

Grupo de Neurociencias, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Centro de Estudios Cerebrales, Universidad del Valle, Cali, Colombia. Barra = 25 μ m

ALTERACIONES EN ÁREAS NO ISQUÉMICAS DEBIDAS A SEÑALES QUÍMICAS O ELÉCTRICAS EMANADAS DEL FOCO ISQUÉMICO

El fenómeno más conocido y significativo de alteración en áreas no isquémicas debidas a señales emanadas del foco isquémico es la depresión propagada (spreading depression). Se ha relacionado con el incremento de potasio extracelular desde el foco isquémico y la activación de la red astrocítica que ejerce un mecanismo de buffer espacial, trasladando potasio del sector isquémico a otros sectores de la corteza. La depresión propagada es un mecanismo bien conocido que consiste en una alteración transitoria de los gradientes iónicos que generan unas ondas lentas de despolarización que viajan a través de la corteza cerebral a una velocidad de 1.5 a 7.5 mm/min. La presencia de estas ondas se relaciona con daño en el área de penumbra pero no en el tejido normal¹⁵; algunos estudios¹⁶ muestran cómo

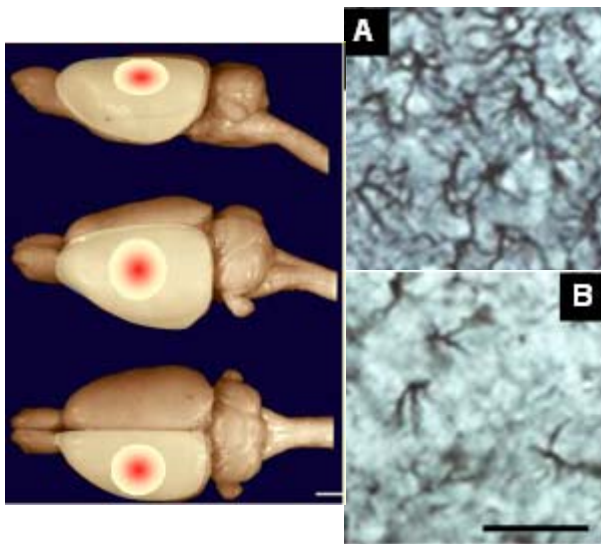


Figura 2. Astrocitos inmunorreactivos a la proteína ácida glial fibrilar GFAP del citoesqueleto. A. Corteza no isquémica ipsilateral en la que se observa reactividad astrocitaria. B. Astrocitos inactivos en corteza contralateral. A la izquierda delimitación hipotética de áreas no isquémicas afectadas por la alteración metabólica y eléctrica proveniente del foco isquémico expresada como fenómeno exofocal.

Centro de Estudios Cerebrales, Universidad del Valle, Cali, Colombia. Barra = 25 μ m

la depresión propagada genera un estímulo importante a los procesos de neurogénesis en la zona subventricular, de donde se generan neuroblastos que emigran a diferentes sectores del cerebro, dentro de los que se incluye la corteza cerebral y el estriado.

La isquemia cerebral focal ocasiona una respuesta bien conocida de activación de la macroglía en sectores alejados del foco isquémico. Los astrocitos reactivos se caracterizan morfológicamente por un aumento en el tamaño (hipertrofia) en el número y extensión de sus procesos; se pueden observar a partir de las primeras seis horas de la lesión isquémica en la totalidad del hemisferio cerebral a pesar de que la lesión sea focal y corresponda exclusivamente al territorio de la ACM (Figura 2)¹².

Se evaluó la reacción de los astrocitos en un modelo experimental de isquemia cerebral focal desde las 12 horas hasta los 22 días postisquemia. Se observa que la reacción de la glía además de expresarse de forma importante en el hemisferio ipsilateral a la lesión, se

observa en el hemisferio contralateral y en estructuras subcorticales¹⁷. Esta reacción astrocítica se considera que es consecuencia directa de los cambios químicos y eléctricos que provienen del sector lesionado. También se ha informado un aumento significativo de interneuronas gabaérgicas parvoalbúmina positivas en las láminas supragranulares del hemisferio contralateral a la lesión^{18,19}.

ALTERACIONES DE LOS PATRONES DE CONECTIVIDAD

Von Monakov en 1914² acuñó el término diasquisis para referirse a los cambios a distancia como consecuencia de una lesión cerebral. Su planteamiento lo basó en observaciones exclusivamente clínicas y sugirió que la disminución de las eferencias excitadoras provenientes del área lesionada por deafferentación funcional o estructural se traducen en una reducción de la respuesta a los estímulos en sectores alejados que tienen relación neuroanatómica con la lesión²⁰. El concepto de diasquisis incluye los cambios remotos causados por la actividad epiléptica, la alteración en la liberación de factores neurotróficos, el incremento de la excitabilidad y cambios en la expresión de receptores de neurotransmisores en áreas cerebrales distantes al foco de la lesión.

Von Monakov² reconoció y describió los cambios a distancia en el hemisferio ipsilateral a la lesión y la denominó diasquisis asociativa. En 1980 Barón *et al.*²¹ describieron la diasquisis cerebelar cruzada y en 1991 Andrew *et al.*²² la diasquisis transhemisférica. Monakov señaló que los cambios transinápticos se podrían resolver y lograr una normalización de la fisiología del tejido; a este fenómeno Monakov lo denominó resolución de la diasquisis. Aunque el término diasquisis propuesto por Monakov se planteó originalmente en relación con la pérdida de la función en sectores distantes a un foco lesionado, con el transcurso del tiempo el concepto se ha hecho aplicable a la presencia de otros fenómenos como cambios eléctricos, cambios del flujo sanguíneo y del metabolismo cerebral, cambios neuroquímicos y cambios neuroanatómicos tanto micro como macroscópicos. Todas estas manifestaciones se pueden describir a distancia de la lesión isquémica y en fases aguda, subaguda o crónica^{2,5}.

Se ha evaluado desde el punto de vista microestructural y neuroquímico la respuesta a corto y mediano

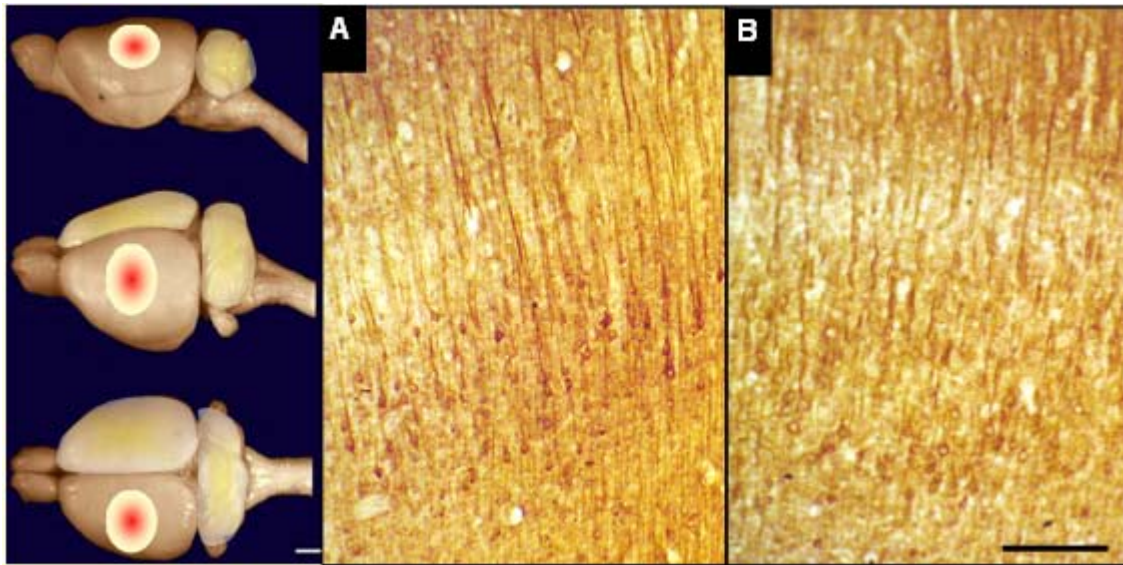


Figura 3. Cambio exofocal: Alteración de los patrones de conectividad. Neuronas piramidales de la corteza parietal marcadas con la proteína asociada con microtúbulos MAP2 tres días después de la lesión isquémica. Se observa una disminución de la inmunorreactividad de los cuerpos neuronales y las dendritas en neuronas de la corteza cerebral contralateral (B). Al compararla con corteza de controles isquémicos (A). A la izquierda delimitación hipotética de áreas no isquémicas en las que se observan alteraciones de la conectividad como fenómeno exofocal.

Centro de Estudios Cerebrales, Universidad del Valle, Cali, Colombia. Barra = 25 μ m

plazo de la corteza cerebral contralateral a la lesión isquémica en un modelo experimental en ratas²³. Se describe fragmentación del citoesqueleto a partir del tercer día postisquemia, disminución de la inmunorreactividad de las dendritas y el soma, además cambios en la orientación del árbol dendrítico de células piramidales glutamatérgicas marcadas con la proteína asociada con microtúbulos MAP2 (Figura 3)²³. También se observa a los 10 días cambios del patrón de inmunorreactividad de las células gabaérgicas parvalbúmina positivas sobre todo en las capas supragranulares de la corteza contralateral a la lesión¹⁸. Estos cambios exofocales contralaterales son indicio de procesos de plasticidad neuronal o reorganización del tejido nervioso y pueden corresponder a lo que Andrew en 1991²² denominó diasquisis transhemisférica. En evaluaciones a más largo plazo, hasta los 22 días, se observa la tendencia a que la apariencia del tejido sea similar al control, fenómeno que se podría definir como resolución de la diasquisis.

CAMBIOS ADAPTATIVOS EN ESTRUCTURAS CEREBRALES REMOTAS AL FOCO

Estos cambios se pueden relacionar con las nuevas circunstancias de excitación e inhibición dadas por la desaparición de neuronas aferentes o eferentes del foco isquémico. Incluyen fenómenos de pérdida neuronal, cambios neuroquímicos, microestructurales y neurofisiológicos a distancia, descritos en varias estructuras del sistema nervioso central como el complejo nigral, el tálamo y el cerebelo entre otros^{24,25}. En estas circunstancias se considera que ocurrió la resolución de la diasquisis y que ha sucedido una reorganización del tejido el cual se plantea que es diferente desde el punto de vista microestructural, neuroquímico y electrofisiológico al tejido existente previo a la lesión.

Se observó una pérdida importante en el número de neuronas marcadas con NeuN (marcador específico de núcleos neuronales) en la sustancia negra reticulata (SNr) tres días después de la lesión de la ACM en

ratas²⁶. La pérdida significativa de neuronas implica que necesariamente se ha establecido una reorganización del tejido y posiblemente se han instaurado cambios en la conectividad y el fenotipo neuronal que definen una nueva realidad fisiológica a la estructura.

Después de la lesión isquémica cortical, del estriado o de ambas estructuras por obstrucción de la ACM, se desencadena una serie de hechos en los circuitos de los ganglios basales que confluyen en un desequilibrio excitador/inhibidor en el complejo nigral^{13,27}. En el caso de la lesión cortical se interrumpen las eferencias glutamatérgicas cortico-estriatales que se dirigen a las neuronas espinosas medianas del estriado y en el caso de la lesión estriatal se interrumpen las eferencias gabaérgicas estriato-nigrales o estriato-palidales que se originan de las neuronas espinosas medianas. En ambos casos, ocurre disminución de la función gabaérgica de las neuronas espinosas medianas y por tanto las proyecciones estriato-nigrales ya no ejercen su función inhibitoria sobre la SNr la cual queda sometida al efecto excitador por parte del núcleo subtalámico no equilibrado por la función inhibitoria estriatal. Se ha planteado que esto podría generar un fenómeno de sobreexcitación con consecuencias metabólicas adversas para las neuronas²⁸.

El análisis neuroquímico del complejo nigral mediante técnicas como la microdiálisis *in vivo* después de la obstrucción de la ACM muestra que la concentración de GABA efectivamente disminuye mientras que el glutamato no presenta cambios significativos²⁷; relacionado con esto se ha reconocido que la ablación del núcleo subtalámico después de una lesión excitotóxica estriatal, previene los cambios neuronales y la lesión en la sustancia negra reticulata²⁹. Varios autores han coincidido en describir aumento de la actividad metabólica y del flujo sanguíneo en la sustancia negra ipsilateral después de una lesión cortical o estriatal, tanto con sustancias excitotóxicas como con isquemia^{30,31}.

Se ha propuesto que en la SNr se desencadena un fenómeno de características excitotóxicas que depende probablemente de un desequilibrio entre los mecanismos inhibidores y excitadores^{13,20,26}. Se ha establecido el efecto de neuroprotección experimental al antagonizar la acción de los aminoácidos excitadores o al incrementar la respuesta inhibitoria del sistema GABA-benzodiazepina en la SNr después de una isquemia cortical o una lesión estriatal excitotóxica^{32,33}.

El desequilibrio excitación-inhibición y la presencia de glutamato a concentraciones suprafisiológicas en la SNr se constituye en el aspecto fundamental, sobre el cual se basa la mayoría de hipótesis relacionadas con los cambios en la sustancia negra o diasquisis nigral^{25,31,34}. Se ha establecido que la exposición moderada al glutamato durante períodos prolongados puede desencadenar la muerte celular apoptótica o necrótica en las neuronas^{11,35}. Este fenómeno puede ser dado por la estimulación selectiva de receptores NMDA³⁶, receptores AMPA³⁷ o receptores metabotróficos del grupo I³⁸. Sin embargo, las causas de la muerte y las manifestaciones morfológicas como consecuencia de la hiperestimulación de los diferentes receptores no son las mismas, los cambios se sitúan en un espectro que va desde la apariencia típica de la necrosis hasta la apariencia de la apoptosis, pasando por una variedad de expresiones morfológicas que no son características de ninguno de los dos tipos de muerte celular^{34,39}.

En relación con los resultados de la investigación del Centro de Estudios Cerebrales de la Universidad del Valle, sobre los cambios exofocales de la sustancia negra reticulata y los mecanismos de muerte celular, se han podido definir los siguientes aspectos, todos posiblemente relacionados con el efecto del incremento de glutamato en la SNr y su repercusión a diferentes niveles desde la superficie de la membrana, hasta cambios transcripcionales:

- Incremento de la sensibilidad a las benzodiazepinas por parte de los receptores GABA-A, posiblemente como efecto compensatorio por el efecto de hiperactividad glutamatérgica en el tejido⁴⁰.
- Alteraciones en los sistemas de segundos mensajeros y proteinquinasas que producen procesos de muerte celular por desensibilización a factores tróficos²⁶.
- Modificaciones rápidas de la respuesta del citoesqueleto neuronal y glial que implican cambios de la morfología y estabilidad celular²⁶.
- Modificaciones en la modulación de proteínas relacionadas con supervivencia o muerte neuronal, específicamente regulación por lo bajo de la proteína antiapoptótica Bcl-2 y regulación por lo alto de la proteína proapoptótica Bim²⁶. A pesar de los cambios en las proteínas relacionadas con procesos de muerte celular programada, no se ha encontrado activación de la proteína efectora de la apoptosis

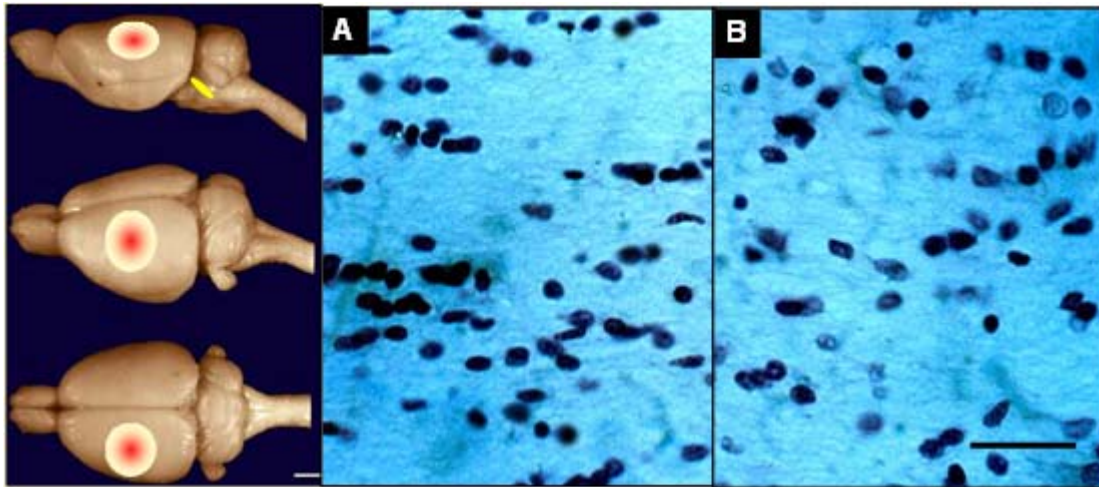


Figura 4. Cambio exofocal: Estructura remota al foco. Neuronas fusiformes de la sustancia negra reticulada teñidas con Nissl tres días después de lesión isquémica focal en el territorio de la arteria cerebral media. Se observa ipsilateral a la lesión en (B) lisis celular policromatofilia y disminución del número de neuronas al comparar con la sustancia negra reticulada contralateral (A). A la izquierda, delimitación hipotética de la sustancia negra reticulada como área remota al foco que expresa cambios exofocales.

Centro de Estudios Cerebrales, Universidad del Valle, Cali, Colombia. Barra = 25 μ m

caspasa 3 y los estudios microestructurales no muestran la morfología típica de la apoptosis³⁴, fenómeno que hace pensar que los procesos de muerte celular programada en sustancia negra podrían corresponder a mecanismos alternativos de muerte celular no apoptóticos ni necróticos.

- Desaparición de cerca de la mitad de las neuronas (Figura 4) y reacción glial con hipertrofia de los astrocitos²⁶.

ASPECTOS CLÍNICOS ASOCIADOS CON LOS CAMBIOS EXOFOCALES

En los últimos años se ha incrementado de forma importante el uso de técnicas imagenológicas anatómicas y funcionales que permiten la exploración no invasiva del cerebro humano en condiciones de lesión isquémica; los hallazgos con estas técnicas se han relacionado con los datos experimentales de los fenómenos exofocales y se hace un seguimiento clínico morfológico y funcional de la evolución de estos procesos y las modificaciones del sistema nervioso en relación con la rehabilitación. La medicina nuclear y sus técnicas son los procedimientos de primera línea en el estudio de los mecanismos isquémicos en el hombre; el daño cerebral inicial y la

incapacidad funcional pueden ser valorados en términos de cambios vasculares, hemodinámicos y metabólicos en el foco y alrededor del foco isquémico; se utilizan técnicas de medición del flujo cerebral regional (rCBF), tomografía computarizada de emisión de foton único (SPECT) y F-18, 2-fluoro-2-deoxi-D-glucosa tomografía con emisión de positrones (PET) además de la resonancia magnética nuclear funcional⁴¹.

Se ha planteado que los cambios exofocales deben tener relación con los aspectos clínicos. Mats⁴² denominó «signos clínicos extrafocales» a las manifestaciones ocasionadas por cambios distantes al foco isquémico; llamó la atención sobre el edema, la compresión y la herniación como manifestaciones agudas, seguidas de los «focos secundarios» usualmente simétricos a la lesión original, el deterioro y la compensación de las estructuras dañadas que podrían tener relación con expresiones clínicas a largo plazo.

Las manifestaciones clínicas ocasionadas por compromiso de áreas en las cuales la isquemia no es completa (penumbra) pueden ser reversibles en la medida en que el tejido tenga la posibilidad de sobrevivir, en este caso se revierten los procesos fisiopatológicos asociados y la mejoría clínica es concomitante con la disminución del edema e hipoxia perilesional⁴³. Los cambios en

áreas no isquémicas ocasionadas por señales químicas o eléctricas emanadas del foco isquémico se relacionan con manifestaciones agudas de tipo confusional, si bien estos cambios pueden contribuir a adaptaciones morfológicas definitivas posteriores, su resolución rápida se refleja en la mejoría del estado de conciencia del paciente⁴⁴; las alteraciones en los patrones de conectividad en el sentido estricto de la diasquisis planteada por Von-Monakov en 1914, se han vinculado a procesos deficitarios, si bien inicialmente la concatenación clínica no se pudo establecer con claridad⁴⁵.

Estudios imagenológicos funcionales más recientes se aproximan a relacionar las manifestaciones clínicas con la diasquisis en cuanto a síntomas atáxicos por diasquisis cerebelar o cambios motores contralaterales a la lesión^{46,47}. Los cambios adaptativos en estructuras cerebrales remotas al foco, como los ocurridos en el tálamo, los ganglios basales, la sustancia negra reticulata y la sustancia gris periacueductal podrían relacionarse con los cambios cognitivos y emocionales a largo plazo^{7,47}.

Congruente con todo lo anterior Iadecola⁴⁸ propuso diferentes estrategias de intervención dependiendo del momento de la lesión. En la neuroprotección primaria se utiliza un fármaco que aumenta la resistencia de la neurona a la isquemia. Estas estrategias farmacológicas podrían disminuir el daño cerebral si se implementan rápidamente después de la lesión; incluyen bloqueadores de canales de calcio, bloqueadores de canales de sodio, antagonistas de receptores de glutamato, inhibidores de la óxido nítrico sintasa neuronal, antagonistas del factor activador de plaquetas y sustancias fijadoras de radicales libres.

La neuroprotección secundaria es la intervención farmacológica que modula los procesos patogénicos que ocurren después de la lesión isquémica; estos mecanismos son más tardíos y son responsables de la muerte neuronal de forma apoptótica o por otros mecanismos de muerte celular programada, incluyen inhibidores de enzimas inductoras de inflamación como la óxido nítrico sintasa inducible o la ciclooxigenasa-2, sustancias que bloquean citoquinas proinflamatorias, sustancias inhibidoras de enzimas efectoras de la apoptosis como los inhibidores de proteasas de cisteína (caspasas), inhibidores de la proteína proapoptótica BAD y la inhibición del factor activador de proteasas apoptóticas 1 (Apaf-1). El bloqueo de cualquiera de

estas proteínas puede interferir en los procesos de muerte celular programada⁴⁸.

La neuroprotección terciaria pretende potenciar la capacidad de recuperación del tejido nervioso que se ha lesionado, disminuir las alteraciones de la conectividad y la diasquisis. Se usan medicamentos que mejoran la disponibilidad de aminas biógenas como los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina, inhibidores selectivos de recaptación de norepinefrina o las anfetaminas. Está por dilucidarse el mecanismo mediante el cual estas sustancias mejoran la plasticidad neuronal y la recuperación del tejido, pero cada vez es mayor la evidencia de su relación con procesos de neuritogénesis, dendritogénesis y neurogénesis. Los factores tróficos como el factor de crecimiento de fibroblastos, el factor de crecimiento endotelial, el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) y la eritropoietina entre otros, fomentan la recuperación después de una lesión cerebral isquémica, no sólo por la capacidad que tiene de activar la vascularización, sino también por un efecto trófico directo sobre la neurona a través de genes que facilitan la reparación y sobrevivencia de las mismas⁴⁸.

CONCLUSIONES

Los aspectos relacionados con la neuroplasticidad se han planteado como el fundamento de la fisiopatología de la isquemia cerebral y los fenómenos exofocales relacionados. Los avances recientes en el entendimiento de los fenómenos de la neuroplasticidad desde la óptica de un modelo experimental, permiten plantear aspectos preclínicos relacionados con los fenómenos exofocales isquémicos como las alteraciones en áreas en las cuales la isquemia no es completa, las alteraciones en áreas no isquémicas ocasionadas por señales químicas o eléctricas emanadas del foco isquémico, las alteraciones de los patrones de conectividad y los cambios adaptativos en estructuras cerebrales remotas al foco. Estos datos permiten afianzar los aspectos clínicos asociados con estos cambios y las posibles estrategias experimentales y clínicas de intervención farmacológica.

REFERENCIAS

1. Meyer JS, Obara K, Muramatsu K. Diaschisis. *Neurol Res.* 1993; 15: 362-6.

2. González-Aguado E, Martí-Fábregas J, Martí-Vilalta JL. The phenomenon of diaschisis in cerebral vascular disease. *Rev Neurol*. 2000; 30: 941-5.
3. Nagasawa H, Kogure K. Exo-focal postischemic neuronal death in the rat brain. *Brain Res*. 1990; 524: 196-202.
4. Jessel T. *Reaction of neuron to injury*. Kandel E, Schwartz J, Jessel M, editors. Stamford: Appleton & Lange; 1995. p. 258-69.
5. Witte OW, Stoll G. Delayed and remote effects of focal cortical infarctions: secondary damage and reactive plasticity. *Adv Neurol*. 1997; 73: 207-27.
6. Binkofski F, Seitz RJ, Arnold S, Classen J, Benecke R, Freund HJ. Thalamic metabolism and corticospinal tract integrity determine motor recovery in stroke. *Ann Neurol*. 1996; 39: 460-70.
7. Arango C, Pimienta H, Escobar M. Depresión postisquemia cerebral: aproximación clínica y fisiopatológica. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2000; 4: 321-44.
8. Nedergaard M. Mechanisms of brain damage in focal cerebral ischemia. *Acta Neurol Scand*. 1988; 77: 81-101.
9. Back T. Pathophysiology of the ischemic penumbra- Revision of a concept. Cellular and Molecular. *Neurobiology*. 1998; 18: 621-38.
10. Sánchez-Chávez J. Penumbra area. *Rev Neurol*. 1999; 28: 810-16.
11. Banasiak KJ, Xia Y, Haddad GG. Mechanisms underlying hypoxia-induced neuronal apoptosis. *Prog Neurobiol*. 2000; 62: 215-49.
12. Arango-Dávila CA, Cardona-Gómez GP, Escobar M, Pimienta H. Pathophysiology of focal cerebral ischemia: fundamental aspects and its projection on clinical practice. *Rev Neurol*. 2004; 39: 156-65.
13. Schallert T, Jones TA, Lindner MD. Multilevel transneuronal degeneration after brain damage. Behavioral events and effects of anticonvulsant gamma-aminobutyric acid-related drugs. *Stroke*. 1990; 21: (Suppl III): 143-6.
14. Cardona-Gómez G, Arango-Dávila CA, Gallego-Gómez J, Barrera-Ocampo A, Pimienta HJ, García-Segura LM. Estrogen dissociates Tau and alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptor subunit in post-ischemic hippocampus. *Neuroreport*. 2006; 17: 1337-41.
15. Irwin A, Walz W. *Mechanisms of cerebral ischemic damage cerebral ischemia: molecular and cellular pathophysiology*. Walz W, editor. Totowa: Human Press Inc; 1999. p. 35-44.
16. Yanamoto H, Miyamoto S, Tohnai N, Nagata I, Xue JH, Nakano Y, et al. Induced spreading depression activates persistent neurogenesis in the subventricular zone, generating cells with markers for divided and early committed neurons in the caudate putamen and cortex. *Stroke*. 2005; 36: 1544-50.
17. Medina A, Arango C, Ortiz J, Escobar M. Exofocal changes in glial acidic fibrillary protein in an experimental model of focal ischemia (poster presentation). World Meeting of Neuroscience, Society of Neuroscience November 2-7, 2002. [fecha de acceso enero 7 de 2008]. Disponible en: <http://sfn.scholarone.com/itin2002/>
18. Medina A, Escobar M, Arango CA, Pimienta H. Exofocal changes in the expresión of parvoalbumin alter focal ischemia. *Salud UIS*. 2002; 34: 179-87.
19. Escobar M, Medina A, Arango C, Palacios M, Pimienta H. Remote changes in cortical interneurons induced after focal cerebral ischemia (poster presentation). XXIst Internacional Symposium on Cerebral Blood flow, Metabolism, and Function. VIth International Conference on Quantification of Brain Function with PET. Calgary, Canada. June 29- July 3, 2003. [fecha de acceso enero 7 2008]. Disponible en: https://www.confmanager.com/main.cfm?cid=47&tid=64&limit=10&sortBy=acceptance_id&sortdir=ASC&flags=&hidden=summary&search=&filters=&page=14
20. Hara H, Harada K, Sukamoto T. Chronological atrophy after transient middle cerebral artery occlusion in rats. *Brain Res*. 1993; 618: 251-60.
21. Baron JC, Bousser MG, Comar D, Castaigne P. Crossed cerebellar diaschisis in human supratentorial brain infarction. *Trans Am Neurol Assoc*. 1980; 49: 59-65.
22. Andrew R. Transhemispheric diaschisis. A review and comment. *Stroke*. 1991; 22: 943-9.
23. Pimienta H, Arango CA, Pedrosa J, Escobar MI. Respuesta neurobiológica a la lesión cerebral isquémica: foco, penumbra y regiones exofocales. *Neurociencias en Colombia*. 2000; 8: 13-25.
24. Saji M, Kimura M, Ishida G, Ohno K. Deafferentation-induced c-fos gene expression in subthalamic nucleus and substantia nigra reticulata is reduced by non-NMDA receptor antagonist. *Brain Res*. 1995; 703: 165-74.
25. Soriano MA, Justicia C, Ferrer I, Rodríguez-Farre E, Planas AM. Striatal infarction in the rat causes a transient reduction of tyrosine hydroxylase immunoreactivity in the ipsilateral substantia nigra. *Neurobiol Dis*. 1997; 4: 376-85.
26. Arango-Dávila CA, Cardona-Gómez GP, Gallego-Gómez J, García-Segura LM, Pimienta HJ. Down-regulation of Bcl-2 in rat substantia nigra after cerebral ischemia. *Neuroreport*. 2004; 15: 1437-41.
27. Nakayama H, Tamura A, Kanazawa I, Sano K. Time-sequential change of amino acid neurotransmitters-GABA, aspartate and glutamate-in the rat basal ganglia following middle cerebral artery occlusion. *Neurol Res*. 1990; 12: 231-5.
28. Yamada K, Goto S, Yoshikawa M, Okamura A, Ushio Y. Involvement of N-methyl-D-aspartate receptor in the delayed transneuronal regression of substantia nigra neurons in rats. *Brain Res*. 1996; 743: 233-9.
29. Saji M, Endo Y, Miyanishi T, Volpe BT, Ohno K. Behavioral correlates of transneuronal degeneration of substantia nigra reticulata neurons are reversed by ablation of the subthalamic nucleus. *Behav Brain Res*. 1997; 84: 63-71.
30. Shibuya M, Arita N, Yamamoto YL. Regional differences in local cerebral blood flow (LCBF) and glucose utilization (LCGU) in the basal ganglia after occlusion of the middle cerebral artery in rats. *J Neural Transm*. 1987; 68: 271-87.
31. Nakane M, Tamura A, Miyasaka N, Nagaoka T, Kuroiwa T. Astrocytic swelling in the ipsilateral substantia nigra after occlusion of the middle cerebral artery in rats. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001; 22: 660-3.
32. Saji M, Reis DJ. Delayed transneuronal death of substantia nigra neurons prevented by gamma-aminobutyric acid agonist.

- Science*. 1987; 235: 66-9.
33. Green R, Hainsworth A, Jackson D. GABA potentiation: a logical pharmacological approach for the treatment of acute ischaemic stroke. *Neuropharmacology*. 2000; 39: 1483-94.
 34. Zhao F, Kuroiwa T, Miyasaka N, Nagaoka T, Nakane M, Tamura A, *et al*. Ultrastructural and MRI study of the substantia nigra evolving exofocal post-ischemic neuronal death in the rat. *Neuropathology*. 2002; 22: 91-105.
 35. Ankarcrona M, Dypbukt JM, Bonfoco E, Zhivotovsky B, Orrenius S, Lipton SA, *et al*. Glutamate-induced neuronal death: a succession of necrosis or apoptosis depending on mitochondrial function. *Neuron*. 1995; 15: 961-73.
 36. Wood A, Bristow D. N-methyl-d-aspartate receptor desensitization neuroprotective by inhibiting glutamate-induced apoptotic-like death. *J Neurochem*. 1998; 70: 677-87.
 37. Larm JA, Cheung NS, Beart PM. Apoptosis induced via AMPA-selective glutamate receptors in cultured murine cortical neurons. *J Neurochem*. 1997; 69: 617-22.
 38. Allen J, Knoblach S, Faden A. Activation of group I metabotropic glutamate receptor reduces neuronal apoptosis but increase necrotic cell death in vitro. *Cell Death Differ*. 2000; 7: 470-6.
 39. Portera-Cailliau C, Price DL, Martin L. Non-NMDA and NMDA receptor-mediated excitotoxic neuronal deaths in adult brain are morphologically distinct: further evidence for an apoptosis-necrosis continuum. *J Comp Neurol*. 1997; 378: 88-104.
 40. Arango CA, Pimienta H, Escobar M, García-Segura L, Cardona P. *Neurodegenerative processes evaluated in a model of experimental ischemia in rats*. I International Symposium on Hereditary Ataxias, II Caribbean Meeting on Dementias, Holguin, Cuba. 12-17 de noviembre, 2002. [fecha de acceso enero 7 2008]. Disponible en: http://www.ataxiacubana.sld.cu/simposio_en_Isymposium.htm
 41. Mountz JM. Nuclear medicine in the rehabilitative treatment evaluation in stroke recovery: role of diaschisis resolution and cerebral reorganization. *J Nucl Med*. 2007; 43: 221-7.
 42. Mats MD. Clinical picture and pathogenesis of extrafocal symptoms in stroke. *Zh Nevropatol Psikiatr Im SS Korsakova*. 1985; 85: 31-5.
 43. de Bruine JF, Limburg M, van Royen EA, Hijdra A, Hill TC, van der Schoot JB. SPECT brain imaging with 201 diethyldithiocarbamate in acute ischaemic stroke. *Eur J Nucl Med*. 1990; 17: 248-51.
 44. Gómez-Fernández L. Cortical plasticity and restoration of neurologic functions: an update on this topic. *Rev Neurol*. 2000; 31: 749-56.
 45. Bowler JV, Wade JPH, Jones BE, Nijran K, Jewkes RF, Cuming R, *et al*. Contribution of diaschisis to the clinical deficit in human cerebral infarction. *Stroke*. 1995; 26: 1000-6.
 46. Krishnananthan R, Minoshima S, Lewis D. Tc-99m ECD neuro-SPECT and diffusion weighted MRI in the detection of the anatomical extent of subacute stroke: a cautionary note regarding reperfusion hyperemia. *Clin Nucl Med*. 2007; 32: 700-2.
 47. García-Moncó JC, Quintana JM, Llorens V, Rodeño E. Diaschisis and neuropsychological performance after cerebellar stroke. *Eur Neurol*. 1997; 37: 82-9.
 48. Iadecola C. Mechanisms of cerebral ischemic damage. In: Walz W, ed. *Cerebral ischemia: molecular and cellular pathophysiology*. Totowa: Ed. Humana Press Inc.; 1999. p. 3-32.