

# ¡Es el Astrocito, Estúpido! Es la Recanalización, para Socorrer al Astrocito y Salvar la Neurona

It's the Astrocyte, Stupid!  
It is the Recanalization, to Rescue the Astrocyte and Save the Neuron

Pablo Cox<sup>1</sup>  
Andrés Gallardo<sup>2</sup>

## RESUMEN

---

Los últimos ensayos clínicos de pacientes con ataque cerebrovascular sometidos a trombectomía mecánica v/s mejor tratamiento médico, mostraron resultados favorables incluso en pacientes con un “core” isquémico extenso. En un metaanálisis reciente se mostró que incluso era beneficioso para pacientes con una isquemia extensa y hasta 24 hrs desde la última vez visto bien (Saraj, 2023). En este artículo revisamos distintos ensayos clínicos que evalúan la trombectomía, la fisiopatología de la isquemia y proponemos al astrocito y el sistema glinfático, como foco principal en los efectos del tratamiento. Planteamos la necesidad de cambiar el paradigma del tratamiento actual en pacientes con “core” isquémico extenso, a su vez la necesidad de considerar estos cambios en el financiamiento y la organización de una red nacional de trombectomía por parte de las autoridades gubernamentales.

*Palabras clave: Isquemia Cerebral, Trombectomía, Astrocito, Sistema Glinfático.*

## ABSTRACT

---

The latest clinical trials of stroke patients undergoing mechanical thrombectomy v/s better medical treatment showed favorable results even in patients with an extensive ischemic core. A recent meta-analysis showed that it was even beneficial for patients with extensive ischemia and up to 24 hours since the last time seen well (Saraj, 2023). In this article, we review the different clinical trials of thrombectomy, the pathophysiology of ischemia and propose the astrocyte and the glymphatic system as the focus on the effects of treatment. We propose the need to change the paradigm of current treatment in patients with extensive ischemic core, as well as the need to consider these changes in the financing and organization of a national thrombectomy network by government authorities.

*Keywords: Cerebral Ischemia, Thrombectomy, Astrocyte, Glymphatic System.*

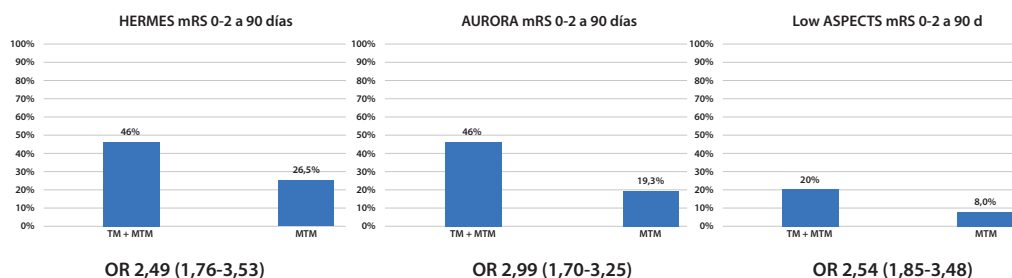
En la campaña presidencial de E.E.U.U de 1992, se enfrentaba Bill Clinton aspirante al cargo, contra el presidente en ejercicio George H.W. Bush (padre). Este último encabezó exitosamente la alianza que enfrentó a Iraq cuando este país invadió Kuwait, sin embargo sus electores a esas altura se encontraban viviendo en una recesión. James Carville, el estratega de campaña de Clinton insistió en que el eje de la campaña presidencial

---

1 Unidad de Imagenología Compleja, Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso. Departamento de Radiología, Universidad de Valparaíso. Centro de Neurología Traslacional, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile. Correspondencia a: [pablo.cox@uv.cl](mailto:pablo.cox@uv.cl)

2 Unidad de Imagenología Compleja, Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso. Unidad de TeleACV, Departamento de Salud Digital, Ministerio de Salud, Chile

**Figura 1:** Desenlace funcional de estudios de TM en ventana temprana, en ventana extendida con “mismatch” y con ASPECTS bajo.



fuese la economía, era eso lo que realmente afectaba a los ciudadanos de E.E.U.U. Es así que puso un cartel en la oficina de campaña con 3 frases siendo una de ellas “*It’s the economy, stupid*” (es la economía, estúpido), con el objeto de que nadie olvidara en insistir en la situación económica que enfrentaban los estadounidenses, cuyo causante sería el presidente del momento.

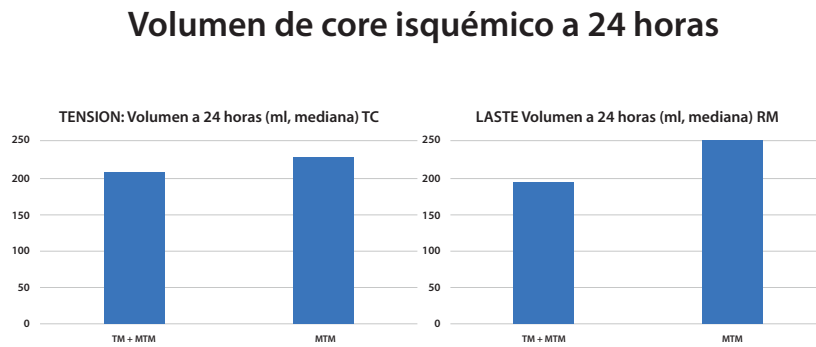
El ataque cerebrovascular (ACV) es la segunda causa de morbilidad en Chile. La trombectomía mecánica (TM) es una terapia tiempo dependiente, que ha demostrado ser eficaz en disminuir la probabilidad de que los pacientes queden severamente dependientes o postrados, después de un ACV por oclusión de gran vaso y volumen de tejido infartado no extenso. Sin embargo, si seleccionamos a los pacientes que tienen mayor posibilidad de beneficiarse de este revolucionario tratamiento, sólo puede ser indicado a alrededor del 9% del total de los ACV isquémicos, por lo que extender la frontera hasta el límite donde el beneficio aún supera el riesgo ha sido el énfasis de múltiples estudios publicados recientemente que intentan ampliar la indicación de TM (Gallardo, 2023).

El objetivo de la terapia endovascular en ACV ha sido recanalizar precozmente el vaso ocluido, para así rescatar el máximo tejido neuronal salvable y con ello obtener un “core” o centro isquémico final pequeño. Los estudios de la colaboración HERMES demostraron que la trombectomía mecánica (TM) dentro de las primeras 6 horas con una mediana de Alberta Stroke Programme Early CT Score (ASPECTS) de 9 (rango intercuartil 7-10) -sistema estandarizado para determinar la extensión de un ACV isquémico cerebral utilizando tomografía computada (CT) que va desde 10 normal hasta 0 que es un compromiso difuso de todo el territorio de la arteria cerebral media (ACM)- era eficaz en aumentar la probabilidad de lograr una recuperación neurológica temprana a

las 24 horas, con un número necesario a tratar de 3 y de obtener un modified Ranking Scale (mRS) 0-2 a los 90 días – que va desde 0 asintomático hasta 6 muerto- con un número necesario a tratar (NNT) de 5 (Goyal 2016). Posteriormente los estudios de la colaboración AURORA mostraron que el seleccionar pacientes progresores lentos con métodos de neuroimagen multimodal entre 6-24 horas de evolución desde el inicio de síntomas, era un mecanismo de tamizaje eficaz para seleccionar pacientes potencialmente beneficiarios de TM, donde el grupo sometido a terapia endovascular logró en un mayor porcentaje de pacientes con mejoría neurológica temprana y con mRS 0-2 a 90 días (Fig. 1), con un NNT de 4 para ambos desenlaces (Jovin, 2022).

La tendencia actual y donde se ha logrado relativo consenso, es a seleccionar incluso en ventana extendida a pacientes con una discordancia o *mismatch core*/penumbra en base a métodos de tamizaje menos sofisticados, para así disminuir los tiempos desde el inicio de síntoma hasta la punción arterial. En este sentido, el estudio CLEAR logró demostrar que es posible replicar los resultados, consistentes en obtener >40% de pacientes con mRS 0-2 a 90 días seleccionando candidatos a TM bajo criterios de ASPECTS  $\geq 6$  por tomografía computada (Nguyen, 2022), siempre manteniendo el principio original de tener previo a la TM un “core” isquémico pequeño, con una mediana de ASPECTS de 8 (RIQ 7-9).

Entre el año 2022 y el 2023 se publicaron 6 ensayos clínicos que incluyeron pacientes para la realización de TM, con un “core” isquémico extenso, donde la gran mayoría de los pacientes presentaba un ASPECTS 3-5. Si se considera los resultados de la colaboración MAGNA, podemos determinar que con la TM vs el mejor tratamiento médico existe una diferencia significativa en lograr independencia funcional a 90 días definido

**Figura 2:** Volumen de “core” isquémico a las 24 horas en ensayos clínicos TENSION y LASTE.

cómo mRS 0-2, desenlace que se logra en el 23% de los pacientes en que se realizó TM con un NNT de 7, con leve aumento de deterioro neurológico temprano versus el grupo control, 22% y 17% respectivamente (Sarraj, 2023).

Resultó particularmente llamativo el hecho que en el ensayo TENSION, que incluyó pacientes hasta 11 horas desde la última vez vistos asintomáticos y con un ASPECTS entre 3-5, publicado recientemente en LANCET, haya demostrado similares resultados sobre el beneficio de la TM en ASPECTS bajo, con porcentajes similares a la colaboración MAGNA, pero que no hubo diferencia en el volumen de “core” isquémico a las 24 horas, entre el grupo con mejor tratamiento médico y el asignado a TM, con una mediana de 206 ml. El porcentaje de recanalización favorable, determinado por una evaluación mTICI 2b o mayor, escala de trombolisis modificada en isquemia cerebral por sus siglas en inglés que va de 0 sin recanalización a 3 total recanalización, en los pacientes que se sometieron a TM fue de 83% (Bendszus, 2023) sin embargo, esta evaluación no se realizó a los pacientes tratados sólo medicamente. No hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto a hemorragia intracerebral. Hay que tener presente que la trombólisis endovenosa en el mejor de los casos, hasta la fecha publicado, logra un máximo de 22% de reperusión de más del 50% del territorio involucrado o la ausencia de un trombo extraíble (Campbell 2018). Esta mediana de volumen “isquémico”, abre una interrogante sobre la plausibilidad biológica que estaría detrás del potencial beneficio de la TM en pacientes con ASPECTS bajo. ¿Cómo se explica que, si no hubo diferencia en el tamaño de la “isquemia” a las 24 hrs entre los dos grupos tratados, el resultado de los pacientes con TM fue mejor a mediano plazo? Es posible que en estos casos, a diferencia de los resultados de HERMES

y AURORA, la explicación no esté en el rescate de un gran volumen de penumbra neuronal isquémica. Los preliminares de LASTE trial, que a diferencia de TENSION evalúa el tamaño del infarto establecido a las 24 horas por RM, difieren levemente de los resultados imagenológicos de los estudios previos, pues existe una relación de 1,2 entre el volumen con mejor tratamiento médico vs TM (Fig.2), sin embargo, dista mucho de lo que hasta ahora considerábamos con mismatch (Costalat, 2023).

### EL VULCANO DE LA ISQUEMIA

Para explicar la órbita de Mercurio, utilizando la ecuación de la Ley de Gravitación Universal de Isaac Newton (Fig. 3), descrita en la Principia Matemática de 1687, había que contar con un planeta que se interpusiera entre Mercurio y el Sol, este era Vulcano. Algunos astrónomos del siglo XVIII describieron la órbita de este singular planeta, incluso lo observaron y para terminar cualquier controversia el New York Times estableció que “...la discusión se terminó, Vulcano existe”. Hacia fines del 1800, angustiosamente Vulcano terminó siendo una mancha solar y no un planeta.

**Figura 3:** Ecuación de la ley gravitacional universal de Newton.

$$F = G \frac{m_1 m_2}{r^2}$$

**F:** Fuerza de atracción  
**G:** Constante gravitacional  
**m:** masa  
**r:** distancia

**Figura 4:** Ecuación de campo general de Einstein.

$$G_{\mu\nu} = 8\pi G T_{\mu\nu}$$

$G_{\mu\nu}$ : Tensor de curvatura de Einstein

$T_{\mu\nu}$ : Tensor tensión-energía

$G$ : Constante gravitacional

¿Cómo explicar entonces la órbita de Mercurio? Habría que desarrollar otras herramientas matemáticas, como es el caso de los tensores, por ejemplo y cambiar el paradigma. En 1915 Albert Einstein termina explicando la órbita de Mercurio a partir de su teoría de la Relatividad General y la ecuación de campo general de Einstein (Fig.4). El campo gravitacional del sol deforma el espacio-tiempo y dada la cercanía de Mercurio establece su órbita.

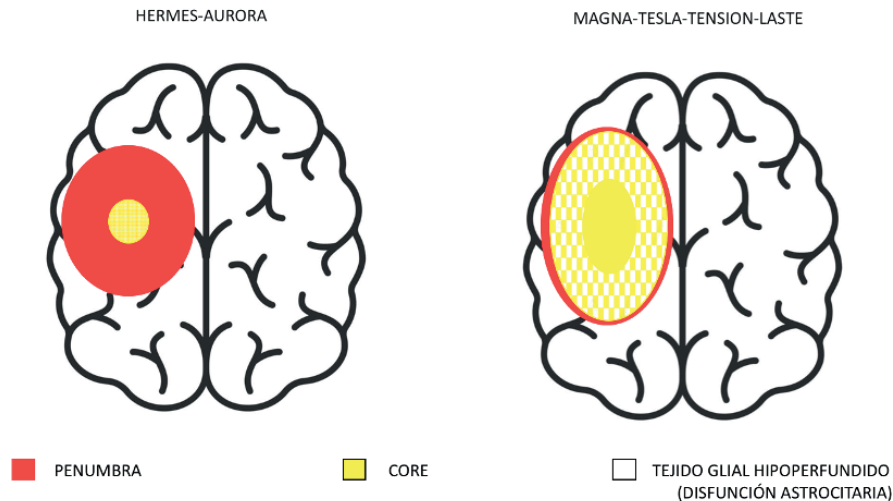
Cómo entendemos, o más bien cómo observamos la penumbra y centro isquémico, podría ser nuestro Vulcano. En la década de 1970 se empezó a discutir o conceptualizar lo que sería el “core” o centro y la penumbra. Ante una isquemia cerebral severa se produciría una ausencia de oxígeno y de nutrientes que llevarían a una depolarización anóxica y a una muerte celular necrótica rápida, correspondiendo al primero. La penumbra correspondería a un estado transitorio de “atontamiento” neuronal, con falla eléctrica y liberación de potasio, (Branston 1977) (Astrup 1977) pero no una depolarización terminal, sin embargo, podría llevar eventualmente a su necrosis. Incorpora la variable temporalidad. Esta definición está basada fundamentalmente en fenómenos eléctricos y químicos. En general sería un tejido hipoperfundido con un disminuido aporte de oxígeno y de glucosa. En este escenario las vías metabólicas para la generación de energía se ven desafiadas. Es así como la neurona, que presenta un alto consumo energético dependiendo fundamentalmente de la fosforilación oxidativa para satisfacer su necesidad, es tremendamente vulnerable al carecer de oxígeno y glucosa, frenándose la cadena de transporte de electrones en la mitocondria, provocando la acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS) que destruirán estructuras celulares además de un déficit de adenosin trifosfato (ATP), la molécula energética de la neurona. Por otro lado, al favorecerse la vía anaeróbica de la glicolisis se acumulará lactato. Todo esto lleva a una disfunción mitocondrial que, por distintos caminos, como la liberación de glutamato generando excitotoxicidad, activación del inflammasoma, etc., producirá la muerte celular, también alterando la barrera hematoencefálica (Walther J. 2023), con el consiguiente edema.

El uso de la tomografía por emisión de positrones (PET) nos traslada a un estudio imagenológico-metabólico del fenómeno, en que se evalúa el flujo sanguíneo cerebral (CBF), la fracción de extracción de oxígeno (FEO) y la tasa de metabolismo cerebral de O<sub>2</sub> (CMRO<sub>2</sub>). Con este método se estableció la penumbra en un CBF 8-20 ml/100g/min y el centro en <8ml/100g/min además de la oligemia, territorio moderadamente hipoperfundido con preservación de la función neuronal, con un CBF entre 20-50 ml/100g/min. El resto de los parámetros, cómo la OEF y la CMRO<sub>2</sub>, en conjunto entregan una mejor identificación de la transición de un tipo de tejido a otro infartado. Este método no permitía un uso clínico amplio por lo engorroso (Chalet 2022). Entran al escenario de la atención de urgencia el uso de la tomografía computada (TC) y la resonancia magnética (RM), exámenes más factibles de realizar en esta situación, especialmente el primero. Utilizando perfusión por tomografía computada (CTP), se define el centro como el tejido en que presenta un CBF <30% en comparación con el hemisferio contralateral y la penumbra isquémica como aquel territorio con un tiempo al máximo (T<sub>max</sub>) >6 segundos o tiempo de retraso (DT) <3 segundos. En el caso de la RM la restricción de la difusión (DWI), que reflejaría la alteración de la ATPasa celular que ocurre cuando se produce la isquemia, permitiría el ingreso de agua a la célula hinchándola -disminuyendo el movimiento Browniano del agua extracelular- con lo cual veríamos un aumento de señal en (DWI) y disminución de los valores del coeficiente aparente de difusión (ADC), que se correlacionaría con un daño irreversible del tejido correspondiendo al centro. Esto último ha sido cuestionado. No obstante, la comparación entre la imagen ponderada en perfusión (PWI) con la DWI, era un mejor predictor de la penumbra lo que se acuñó como discordancia o “mismatch” (Warach 1996). En este caso se compara, al igual que en CTP, el tejido perfundido con T<sub>max</sub> > 6 segundos o DT <3 segundos con la lesión con restricción a la DWI. Esta discordancia también se puede estudiar comparando la TC sin contraste con la CTP, en que DT >3 segundos comparado con centro de CBF <30%, determinaría la penumbra (Ermine 2020).

## **LA CONTROVERSIA DEL CENTRO**

El centro isquémico dado por la hiperintensidad de señal que se detecta en la DWI al momento del ACV, acompañado por la disminución de los valores del ADC, se debería al ingreso de agua a la

**Figura 5:** Modelo de plausibilidad biológica de estudios de la colaboración HERMES y AURORA y nuestra propuesta para comprender los resultados de los ensayos clínicos de TM en ASPECTS bajo



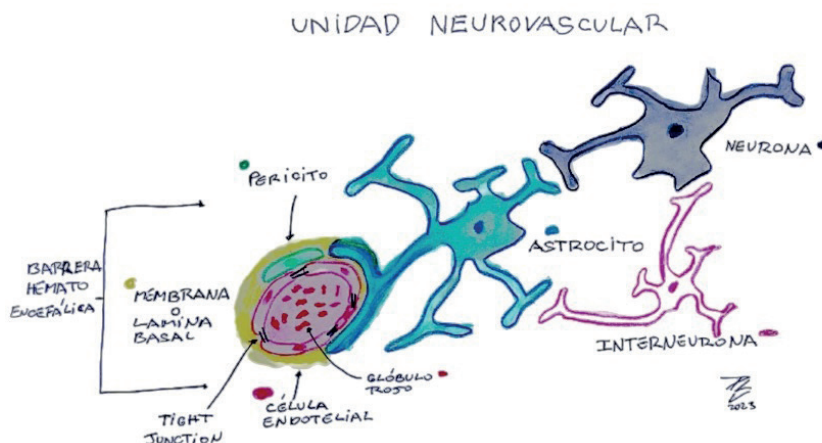
célula. No obstante, en estudios de microscopía por resonancia magnética de células individuales se encontró que las neuronas eran hipointensas en DWI y los valores del ADC más altos (Flint 2012). Este aumento de señal que vemos cuando se produce la isquemia en DWI, graficado en un voxel, sería el resumen de lo que está pasando teóricamente en el conjunto de estructuras que ocupan ese volumen y como veremos a continuación y por lo encontrado por Flint y Blackband, probablemente la glía y especialmente el astrocito tengan algo importante que aportar. Esto es interesante ya que el cuerpo de las células corresponde a un pequeño volumen del total del cerebro, siendo aprox.11%-12% de neuronas y glía en corteza motora humana, el restante 84%-85% se divide entre espacio extracelular con aprox. 20%, neuropilo 60%-65% y vasos sanguíneos 3%-4% (Flint 2012). Es más, en el estudio de Blackband identificaron que el cambio en el volumen celular de la glía sería el responsable de la hiperintensidad en la DWI, al absorber agua para mantener la homeostasis de las neuronas (Blackband 2020). Por lo tanto, lo que tan fácilmente decimos en la práctica clínica que es “infarto cerebral” o el centro de la isquemia en las imágenes de RM, en realidad no sabemos muy bien a que nos estamos específicamente refiriendo estructuralmente, sin embargo, al igual que la física de Newton nos permite funcionar relativamente bien en la vida cotidiana. No obstante, deberíamos asumir un grado de incertidumbre entre lo imagenológico y su traducción

a nivel tisular (Goyal 2020), incluyendo la posibilidad que parte de lo que consideramos tejido neuronal infartado incluye tejido glial disfuncional (Fig.5).

### **EL INVISIBILIZADO ASTROCITO Y LA ESPLENDOROSA NEURONA**

En este ambiente de exigencia energética, considerando que el cerebro consume aproximadamente el 20% de todas las reservas metabólicas del cuerpo y posee escasas reservas, necesita de un aporte constante de oxígeno y glucosa, adecuado a sus necesidades. La asociación entre actividad cerebral, por ende, demanda energética y flujo sanguíneo cerebral requiere de una fina regulación y acoplamiento. Esto se logra gracias a lo que se conoce conceptualmente como unidad neurovascular (NVU). Esta está compuesta por neuronas, interneuronas, astrocitos y lámina basal cubierta por células de músculo liso, pericitos y una matriz extracelular (Harder 2002) (Fig.6). Al ser las neuronas muy lábiles al requerimiento energético estas van dando señales al resto de los componentes de la NVU para que se vayan produciendo los distintos mecanismos, ya sea físicos, como por ejemplo vasoconstricción-dilatación o químicos, como por ejemplo liberación de glutamato o óxido nítrico (NO) para aumentar la irrigación o en su defecto disminuirla (Muoio 2014, Iadecola 2017). Un astrocito es capaz de contactar miles de sinapsis modulándolas, como también

**Figura 6:** Unidad Neurovascular conformada por neurona, interneurona, astrocito, lámina basal, musculos liso en arteriolas y pericitos en capilares, sumada a la matriz extracelular.



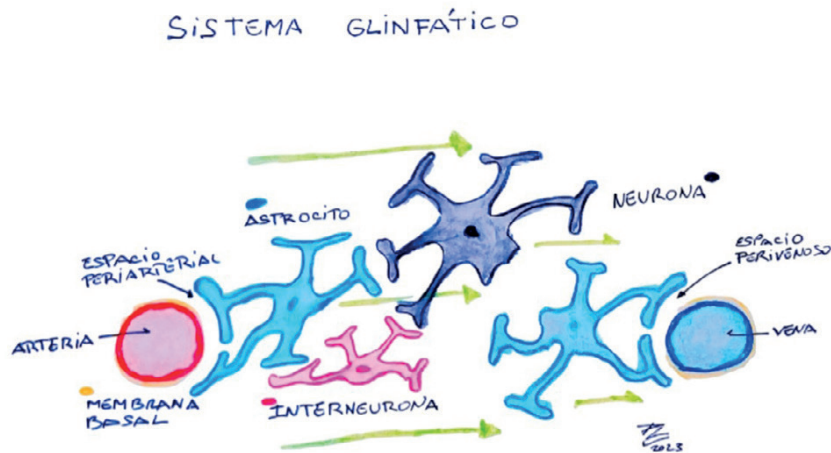
liberando gliotransmisores, como el glutamato y ATP (Navarrete 2011). EL astrocito es capaz de comunicarse simultáneamente con ambas, las neuronas y los capilares (Muioio 2014), permitiendo la interacción de los distintos componentes de la NVU.

En la medida que avanzamos filogenéticamente aumenta el número de astrocitos, por ejemplo desde un nematodo como la *Caenorhabditis elegans*, que cuenta con una relación de 6 neuronas por 1 astrocito, en comparación con la corteza de un ratón en que la relación es de 3 neuronas por 1 astrocito, llegando al ser humano en que se invierte esta relación a 1,4 astrocitos por neurona, se piensa que esto se produciría por el rol del astrocito en la complejidad y densidad de las redes sinápticas, como en su modulación (Nedegard 2003). Los astrocitos tienen una vía metabólica más bien anaeróbica, con altos niveles de glicolisis. Esto los hace más resistentes a la hipoxia, así apoyando la supervivencia de las neuronas y tratando de disminuir la falla mitocondrial, recapturando glutamato para evitar la excitotoxicidad (Walther 2023). El rol del astrocito podría continuar en el proceso de cicatrización. Se ha demostrado que lesiones pueden inducir neurogénesis en zonas del cerebro adulto que en general no son neurogénicas. Las Interleucinas IL-1 $\beta$  y la IL-6, expresadas por los atrocitos, pueden inhibir o promover la diferenciación neuronal de células stem neural/progenitoras, dependiendo de la concentración. Cuando esta se encuentra a concentraciones de 20ng/ml promueve la diferenciación, pero a 50ng/ml la inhibe (Barkho

B.2006), podría ser una respuesta hormética (Mattson P. 2008). Es importante tener presente este último concepto al evaluar la efectividad de potenciales fármacos neuroprotectores, ya que este tipo de respuestas no son infrecuentes.

El astrocito forma parte fundamental de la barrera hemato-encefálica (BHE), la cual además está formada por células endoteliales que están unidas entre sí por *tight junctions* (TJ), pericitos que cubren de forma incompleta las células endoteliales y membrana basal. La BHE permite aislar el sistema nervioso central de distintas moléculas y células. El astrocito produce factores que modulan la función endotelial, se cree que la angiotensina II secretada por este promueve la formación de *tight junction* (TJ). La permeabilidad de la BHE se ve afectada en situación de isquemia e hipoxia, secretándose distintas sustancias por las células que la componen, así como por el mismo astrocito (Daneman 2015, Kadry 2020). La disrupción de los TJ y el aumento de la permeabilidad de la BHE en situación de hipoxia-isquemia, involucraría una cascada de eventos en que actúan citoquinas, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y NO (Kadry 2020). En modelos de isquemia se ha visto un aumento bifásico de la permeabilidad de la BHE, habiendo una primera apertura a horas de producida la injuria, luego un período refractario seguido de una segunda apertura al día siguiente (Daneman 2015). Aunque es un salto teórico largo por decir lo menos y no demostrado, en la viabilidad del astrocito podría estar la diferencia de resultados que hemos visto en los últimos ensayos clínicos.

**Figura 7:** Sistema glinfático. Flechas en verde muestra dirección de LCR desde el espacio periarterial, material de desecho y líquido intersticial, hacia el espacio perivenoso para continuar hacia las granulaciones aracnoidales, senos venosos y espacio perineural de pares craneanos especialmente los bulbos olfatorios.



#### A RECANALIZAR Y REPERFUNDIR PARA RESTABLECER LA FUNCIONALIDAD DEL SISTEMA GLINFÁTICO

El concepto de sistema glinfático fue acuñado por Nedergard al considerar que los canales de agua de la glia cumplen una función similar a la que cumple el sistema linfático periférico para la eliminación de desechos (Nedergaard 2013). Aunque originalmente descrita esta funcionalidad por Iliff, al demostrar que circulaba el líquido cefalo raquídeo (LCR) por el espacio para-arterial rodeado de los pies de los astrocitos.

En los pies de los astrocitos, rodeando los vasos sanguíneos existe una alta expresión de la aquaporina-4 (AQP4), la cual cumple un rol primordial en el flujo del líquido cefalo raquídeo dentro del parénquima cerebral, para posteriormente desde el espacio intersticial pasar al espacio para-venoso y de ahí continuar por el espacio perivenoso (Fig.7) para alcanzar los vasos linfáticos cervicales (Iliff 2013).

Distintos experimentos han ido explicando cómo se produce el edema frente a la oclusión de un vaso arterial, con la consiguiente hipoxia-isquemia. Luego de 3 horas de ocluida la arteria cerebral media (ACM) se encontró que el drenaje del sistema glinfático ipsilateral estaba bloqueado. Esto se explicaría por la disminución de la pulsatilidad arterial y la oclusión o más bien colapso del espacio perivasculoso. Al recanalizar la ACM a las 24 hrs. el sistema glinfático volvió a funcionar normalmente (Gaberel 2014). En un estudio para evaluar la funcionalidad del sistema glinfático

en humanos, utilizando el índice tensor difusor a lo largo del espacio perivasculoso (DTI-ALPS) en RM, se vio que era menor en el hemisferio con infarto cerebral que en el contralateral y que se recuperaba progresivamente 14 días después del infarto (Toh 2021).

El artículo publicado en *Science* por Mestre y varios colegas, incluyendo a Nedergaard el año 2020, en que presenta un conjunto de experimentos para entender y demostrar cómo se produce el edema cerebral en la isquemia aguda, debe ser uno de los artículos más elegantes e ingenioso que hayamos leído (Mestre 2020). Históricamente el edema cerebral se ha dividido en citotóxico, que ocurre dentro de minutos de producida la isquemia desencadenada por la despolarización propagada (DP), producto de la alteración de la homeostasis iónica. El edema vasogénico es más tardío, producto de la alteración de la BHE, incluso el que discurre por la vía paracelular demora hasta 2 días en activarse. No obstante, existiría una fase de edema intermedia, previa a la ruptura de la BHE, denominado edema iónico, en que aumenta el contenido de  $\text{Na}^+$ . Este exceso de  $\text{Na}^+$  ha sido atribuido al ingreso desde el intravasculoso, lo que es confrontado en el artículo. A través de varios experimentos, se demuestra que al ocluir la ACM se produce la entrada del LCR a través del espacio paravasculoso disminuyendo el volumen del ventrículo ipsilateral a la ACM ocluida, como también de la cisterna magna. A través del sistema glinfático ingresa el LCR al parénquima cerebral dentro de 30 minutos de ocluida la ACM. EL ingreso del LCR sería bifásico siendo el primero secundario

**Figura 8:** Maleta con múltiples elementos para matar un vampiro.



Fuente: JoshBerglund19 en <https://www.flickr.com/photos/79877212@N00/1309185586> (Imagen en Wikipedia)

a disminución de la presión intracraneana (PIC) sin embargo, el segundo flujo sería secundario a la DP. Secundario a la DP se produce un fenómeno denominado isquemia propagada (IP) que ocurre aprox. 10-30 segundos después de la DP. Después de la DP se produce una fuerte vasoconstricción por la liberación de  $K^+$ , otras sustancias vasoactivas y la depleción de NO en el endotelio. Esta disminución del diámetro vascular genera un aumento del espacio perivascular produciéndose un gradiente de presión en este y así un fuerte ingreso de LCR. Desde el espacio perivascular pasa a través de los canales de AQP4 en los pies de los astrocitos hacia el parénquima (Mestre 2020). Hay que tener presente que después de 1 hora de isquemia, aumenta la expresión de AQP4 en los pies de los astrocitos en la zona de la injuria. A las 48 hrs. se produce un segundo pico de expresión de AQP4 pero ahora en el soma del astrocito (Wang 2023, Ribeiro 2006). Según estos distintos estudios, para disminuir el edema cerebral habría que apuntar a la pulsatilidad vascular y la AQP4.

Si lo vemos como un tablero de ajedrez, el rey sería la neurona, un tanto inútil en cuanto a funcionalidad, de cuya vitalidad depende la partida, el resto de las piezas distintas células gliales y dentro de estas la dama sería el astrocito. Sin rey no hay juego, pero sin dama la vulnerabilidad del rey aumenta significativamente.

### **EL MITO DE LA BALA DE PLATA PARA CAZAR VAMPIROS**

Existe un error conceptual con respecto a la bala de plata, esta no mata a los vampiros si no a los hombres lobos. Es una estaca de madera la

que atravesando el corazón o incluso bastaría con atravesar el pecho, la que lograría el objetivo. No obstante, la bala de plata podría ayudar, pero para no arriesgarse existen un conjunto de elementos, para lograr atraer al vampiro, protegerse de este y terminar con su existencia (Radford 2011). Creemos que buscar la bala de plata farmacológica para el problema del ACV difícilmente mostrará un efecto clínico significativo.

El creer en una solución única para el manejo agudo del ACV parece ser utópico y fútil. Es probable, que por esta razón pese a que se ha logrado un gran avance en eficacia clínica con la terapia de reperfusión, la independencia funcional sólo se ha logrado en el 50% de los casos. Por otra parte, las terapias de neuroprotección probadas de forma aisladas hasta la fecha, no han logrado buenos resultados pues tienen un solo objetivo farmacodinámico y muchas veces se han administrado en pacientes donde no se logra recanalización. Es posible que fármacos que tengan múltiples “targets” celulares, como los receptores tipo Toll y proteínas transmembrana como los canales acuaporinas, ya sea de forma directa o a través de segundos mensajeros que modulen sus vías intracelulares, tengan mejores resultados en el futuro, como terapia adyuvante a la TM.

Si bien es cierto que es más difícil demostrar cual es la efectividad de un fármaco cuando forma parte de una combinación de estos, no es menos cierto que el tratamiento de algunas patologías sólo se hace con la combinación de estos, a modo de ejemplo tenemos los tratamientos antineoplásicos o el esquema de la tuberculosis en que se ocupan 4, Isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol. Teniendo esto presente y dada la fisiopatología conocida hasta el momento, para mejorar los resultados de pacientes con isquemia cerebral, se debería buscar un *Cocktail* de fármacos que actúen en múltiples niveles de la cascada isquémica y estar enfocado más bien a la citoprotección (Fisher 2022), más que a la neuroprotección propiamente tal, dada la importancia que tiene otras células en su preservación, como lo hemos planteado anteriormente. Es necesario tener presente que estos pueden fallar por interacción con otros fármacos, como fue el caso de la Nerinetide con el r-TPA, sin embargo, mostró resultados auspiciosos en los pacientes en que no recibieron este trombolítico (Hill 2020). El fármaco o *cocktail* ideal sería aquel que se pueda utilizar extra-hospitalariamente, al momento de presentar un déficit neurológico. Sin la necesidad de distinguir entre ACV isquémico o hemorrágico, para que se pueda utilizar in situ.



## **EL PRESENTE Y FUTURO, ¿ESTAMOS PREPARÁNDONOS PARA EL FUTURO?**

Es probable que con la nueva evidencia el número de TM que se realicen en el futuro aumenten significativamente (Cox et al) sin embargo, si se incluyen pacientes con ASPECTS bajo en los flujogramas de trabajo, se va a requerir entender que el beneficio potencial de la intervención se explica por procesos fisiopatológicos que tienen una temporalidad distinta a la recuperación de la penumbra isquémica. En las primeras 48-72 horas puede existir escasa mejoría neurológica o incluso deterioro neurológico temprano debido a injuria por reperusión, sin embargo, el menor tiempo de la injuria isquémica producto de la recanalización mecánica puede favorecer el mejor pronóstico funcional a mediano plazo. La disminución del tiempo de la disfunción astrocitaria probablemente impacte en una reducción del edema cerebral que ocurre hasta el día 14, por lo que la implementación de la terapia endovascular en este subgrupo de pacientes requiere inexorablemente de un cambio de paradigma en la comprensión de la evolución de la patología y una mayor disponibilidad de unidades de manejo intensivo durante un tiempo prolongado, como ocurre en el manejo de la hemorragia subaracnoidea.

La contraindicación de la intervención ya no estaría dada por los criterios hasta ahora utilizados y deberíamos considerar más bien el estado funcional del paciente previo al episodio, si presenta demencia o patología asociada que tenga una sobrevida disminuida, si el paciente consintió su voluntad de no someterse a intervenciones o procedimientos, con un alto grado de incertidumbre de obtener un buen resultado funcional.

Para el financiamiento público en la implementación de más TM cómo en este caso, probablemente se requiera adicionar variables que se consideren con alta puntuación en este Grupo Relacionado por el Diagnóstico (GRD) - sistema que permite clasificar la complejidad de la patología y la calidad de la atención otorgada - cómo la severidad clínica inicial medida por NIHSS y la mejoría funcional durante la hospitalización o hasta los 3 meses, medida como el cambio en la escala ordinal de mRS. Esta nueva ponderación permitiría compensar el indicador “negativo” que significaría una hospitalización más prolongada o el costo de una hospitalización domiciliaria con neurorrehabilitación intensiva.

Chile tiene una gran ventaja, para organizar una red de trombectomía nacional, al estar el 80% de la población en el aseguramiento público, con una

autoridad sanitaria central con representación local, que permite rápidamente establecer protocolos de tratamiento y derivación. A diferencia de lo que ocurre en otros países con sistemas federales y con aseguramiento preponderantemente privado (Holland 2023). Ahora sólo hay que implementarlo.

## **REFERENCIAS**

- Astrup J, Symon L, Branston NM, Lassen NA. (1977). Cortical evoked potential and extracellular K<sup>+</sup> and H<sup>+</sup> at critical levels of brain ischemia. *Stroke*. 8:51–7. doi: 10.1161/01.STR.8.1.51
- Barkho, B. Z., Song, H., Aimone, J. B., Smrt, R. D., Kuwabara, T., Nakashima, K., Gage, F. H., & Zhao, X. (2006). Identification of astrocyte-expressed factors that modulate neural stem/progenitor cell differentiation. *Stem cells and development*, 15(3), 407–421. <https://doi.org/10.1089/scd.2006.15.407>
- Bendszus, M., Fiehler, J., Subtil, F., Bonekamp, S., Aamodt, A. H., Fuentes, B., et al. (2023). Endovascular thrombectomy for acute ischaemic stroke with established large infarct: multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet (London, England)*, S0140-6736(23)02032-9.
- Blackband, S. J., Flint, J. J., Hansen, B., Shepherd, T. M., Lee, C. H., Streit, W. J., & Forder, J. R. (2020). On the Origins of Diffusion MRI Signal Changes in Stroke. *Frontiers in neurology*, 11, 549. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00549>
- Branston NM, Strong AJ, Symon L. (1977). Extracellular potassium activity, evoked potential and tissue blood flow. Relationships during progressive ischaemia in baboon cerebral cortex. *J Neurol Sci*. 32:305–21. doi: 10.1016/0022-510X(77)90014-4
- Chalet, L., Boutelier, T., Christen, T., Raguene, D., Debatisse, J., Eker, O. F., et al. (2022). Clinical Imaging of the Penumbra in Ischemic Stroke: From the Concept to the Era of Mechanical Thrombectomy. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 9, 861913. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.861913>
- Campbell, B. C. V., Mitchell, P. J., Churilov, L., Yassi, N., Kleinig, T. J., Dowling, R. J., Yan, B., et al. (2018). Tenecteplase versus Alteplase before Thrombectomy for Ischemic Stroke. *The New England journal of medicine*, 378(17), 1573–1582. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716405>

- Costalat, V., Lapergue, B., Albucher, J. F., Labreuche, J., Henon, H., Gory, B., et al. (2023). Evaluation of acute mechanical revascularization in large stroke (ASPECTS  $\leq 5$ ) and large vessel occlusion within 7h of last-seen-well: The LASTE multicenter, randomized, clinical trial protocol. *International journal of stroke: official journal of the International Stroke Society*, 17474930231191033. Advance online publication.
- Cox Vial, P., Tomasello Weitz, A., & Bravo Castro, E. (2023). Trombectomía Ya!. *Cuadernos Médico Sociales*, 63(1), 33–36. <https://doi.org/10.56116/cms.v63.n1.2023.1083>
- Daneman, R., & Prat, A. (2015). The blood-brain barrier. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 7(1), a020412. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a020412>
- Fisher, M., & Savitz, S. I. (2022). Pharmacological brain cytoprotection in acute ischaemic stroke - renewed hope in the reperfusion era. *Nature reviews. Neurology*, 18(4), 193–202. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00605-6>
- Flint, J. J., Hansen, B., Portnoy, S., Lee, C. H., King, M. A., Fey, M., et al (2012). Magnetic resonance microscopy of human and porcine neurons and cellular processes. *NeuroImage*, 60(2), 1404–1411. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.050>
- Gaberel, T., Gakuba, C., Goulay, R., Martinez De Lizarondo, S., Hanouz, J. L., et al. (2014). Impaired glymphatic perfusion after strokes revealed by contrast-enhanced MRI: a new target for fibrinolysis?. *Stroke*, 45(10), 3092–3096. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.006617>
- Gallardo, A., & Cox, P. (2023). Actualización en el Manejo Agudo del Ataque Cerebrovascular Isquémico. *Ictus*, 4(2), e31072304007. <https://doi.org/10.5281/zenodo.8403633>
- Goyal, M., Menon, B. K., van Zwam, W. H., Dippel, D. W., Mitchell, P. J., Demchuk, A. M., et al. (2016). Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet (London, England)*, 387 (10029), 1723–1731. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00163-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00163-X)
- Goyal, M., Ospel, J. M., Menon, B., Almekhlafi, M., Jayaraman, M., Fiehler, J., et al. (2020). Challenging the Ischemic Core Concept in Acute Ischemic Stroke Imaging. *Stroke*, 51(10), 3147–3155. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030620>
- Harder, D. R., Zhang, C., & Gebremedhin, D. (2002). Astrocytes function in matching blood flow to metabolic activity. *News in physiological sciences : an international journal of physiology produced jointly by the International Union of Physiological Sciences and the American Physiological Society*, 17, 27–31. <https://doi.org/10.1152/physiolonline.2002.17.1.27>
- Hill, M. D., Goyal, M., Menon, B. K., Nogueira, R. G., McTaggart, R. A., Demchuk, A. M., et al. (2020). Efficacy and safety of nerinetide for the treatment of acute ischaemic stroke (ESCAPE-NA1): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 395(10227), 878–887. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30258-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30258-0)
- Holland E. (2023). This revolutionary stroke treatment will save millions of lives. Eventually. *The New York Times*. March 1, 2023. Updated March 22, 2023. <https://www.nytimes.com/2023/03/01/magazine/evt-stroke-treatment.html>
- Iadecola C. (2017). The Neurovascular Unit Coming of Age: A Journey through Neurovascular Coupling in Health and Disease. *Neuron*, 96(1), 17–42. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.07.030>
- Jovin, T. G., Nogueira, R. G., Lansberg, M. G., Demchuk, A. M., Martins, S. O., Ribo, M., Albers, G. W. (2022). Thrombectomy for anterior circulation stroke beyond 6 h from time last known well (AURORA): a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Lancet (London, England)*, 399(10321), 249–258. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01341-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01341-6)
- Kadry, H., Noorani, B. & Cucullo, L.A. (2020) blood-brain barrier overview on structure, function, impairment, and biomarkers of integrity. *Fluids Barriers CNS* 17, 69. <https://doi.org/10.1186/s12987-020-00230-3>
- Levenson T. (2016) *The Hunt for Vulcan*. Random House, New York, USA, ISBN978-0-8129-8830-7
- Mattson M. P. (2008). Hormesis defined. *Ageing research reviews*, 7(1), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2007.08.007>
- Mestre H, Du T, Sweeney AM, Liu G,

- Samson AJ, Peng W, Mortensen KN, et al. (2020). Cerebrospinal fluid influx drives acute ischemic tissue swelling. *Science*. 2020 Mar 13;367(6483):eaax7171. doi: 10.1126/science.aax7171. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32001524; PMCID: PMC7375109.
- Muoio, V., Persson, P. B., & Sendeski, M. M. (2014). The neurovascular unit - concept review. *Acta physiologica (Oxford, England)*, 210(4), 790–798. <https://doi.org/10.1111/apha.12250>
  - Navarrete, M., & Araque, A. (2011). Basal synaptic transmission: astrocytes rule!. *Cell*, 146(5), 675–677. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.08.006>
  - Nedergaard, M., Ransom, B., & Goldman, S. A. (2003). New roles for astrocytes: redefining the functional architecture of the brain. *Trends in neurosciences*, 26(10), 523–530. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2003.08.008>
  - Nedergaard M. (2013). Neuroscience. Garbage truck of the brain. *Science*. 28; 340(6140):1529-30. doi: 10.1126/science.1240514. PMID: 23812703; PMCID: PMC3749839.
  - Nguyen TN, Abdalkader M, Nagel S, Qureshi MM, Ribo M, Nogueira RG. (2022). Noncontrast Computed Tomography vs Computed Tomography Perfusion or Magnetic Resonance Imaging Selection in Late Presentation of Stroke With Large-Vessel Occlusion. *JAMA Neurol*. 1; 79(1):22-31. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.4082. Erratum in: *JAMA Neurol*. 2022 Jan 1;79(1):93. PMID: 34747975; PMCID: PMC8576630.
  - Radford B. (2011) <https://www.livescience.com/33452-how-kill-vampire.html>
  - Ribeiro, M.deC., Hirt, L., Bogousslavsky, J., Regli, L., & Badaut, J. (2006). Time course of aquaporin expression after transient focal cerebral ischemia in mice. *Journal of neuroscience research*, 83(7), 1231–1240. <https://doi.org/10.1002/jnr.20819>
  - Sarraj A. (2023). MechAnical thrombectomy for larGe brain infArctions. Presented at: ESOC 2023. Munich Germany.
  - Toh, C. H., & Siow, T. Y. (2021). Glymphatic Dysfunction in Patients With Ischemic Stroke. *Frontiers in aging neuroscience*, 13, 756249. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.756249>
  - Walther, J., Kirsch, E. M., Hellwig, L., Schmerbeck, S. S., Holloway, P. M., Buchan, A. M., & Mergenthaler, P. (2023). Reinventing the Penumbra - the Emerging Clockwork of a Multi-modal Mechanistic *Paradigm*. *Translational stroke research*, 14(5), 643–666. <https://doi.org/10.1007/s12975-022-01090-9>
  - Wang, Y. J., Sun, Y. R., Pei, Y. H., Ma, H. W., Mu, Y. K., Qin, L. H., & Yan, J. H. (2023). The lymphatic drainage systems in the brain: a novel target for ischemic stroke?. *Neural regeneration research*, 18(3), 485–491. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.346484>
  - Warach S, Dashe JF and Edelman RR. (1996). Clinical outcome in ischemic stroke predicted by early diffusion-weighted and perfusion magnetic resonance imaging: a preliminary analysis. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996; 16: 53–59.