



BASES MOLECULARES DE LA FISIOPATOLOGÍA DE LA ISQUEMIA CEREBRAL

Autores

Yanier, Espinosa Goire¹, Lloyd Byron Betancourt Abad², Yexssika Beatriz Betancourt .³

¹Estudiante de tercer año de la Carrera de Medicina. Universidad de Ciencias Médicas Guantánamo. Facultad de Ciencias Médicas Guantánamo, Cuba. Alumno ayudante en la especialidad de Medicina Interna. Autor Principal. ID: <https://orcid.org/0000-0003-1026-7932>. Correo: yanier@gmail.com. Móvil: 59798062

²Estudiante de segundo Año de la carrera de Medicina. Universidad de Ciencias Médicas Guantánamo. Facultad de Ciencias Médicas Guantánamo, Cuba. ID: <https://orcid.org/0009-0002-6771-4035>. Correo: lloydbyron2002@gmail.com. Móvil: 55944714

³Estudiante de segundo año de la carrera de Medicina. Universidad de Ciencias Médicas de Guantánamo. Facultad de Ciencias Médicas de Guantánamo, Cuba. ID: <https://orcid.org/0009-0002-5176-1451> Correo: jb696421@gmail.com. Móvil: 53092589

Resumen

Introducción: las enfermedades cerebrovasculares comprenden un conjunto de trastornos encefálicos de origen vascular, lo que conlleva a una disminución del flujo sanguíneo en el cerebro y traen como consecuencia procesos isquémicos o

hemorrágicos en dependencia de las causas que lo originen. La isquemia es la enfermedad que se produce por la disminución del aporte sanguíneo cerebral al obstruirse una arteria o una vena.

Objetivo: describir las bases moleculares de la isquemia cerebral.

Método: se realizó una revisión bibliográfica, de 27 referencias entre julio y agosto del año 2022, acotadas por las normas Vancouver y avaladas por la Organización Mundial de la Salud. Se consultaron libros de Cardiología, Medicina Interna y Fisiología.

Desarrollo: la fisiopatología de la cascada isquémica comienza como una disminución importante del flujo sanguíneo debido a la obstrucción de algún vaso que irriga al cerebro. Inmediatamente disminuye el aporte de oxígeno, glucosa y nutrientes necesarios para llevar y mantener el metabolismo neuronal.

Conclusiones: durante la cascada isquémica se desarrollan un gran número de eventos patológicos que contribuyen a la muerte celular. Una adecuada comprensión de esta patología se logra al describir correctamente dichos procesos, lo cual tributa al desarrollo de técnicas diagnósticas y terapias más eficientes.

Palabras claves

Cascada isquémica; Etapas; Fisiopatología isquémica; Isquemia cerebral.

Introducción

Las enfermedades cerebrovasculares (ECV) comprenden un conjunto de trastornos encefálicos de origen vascular. Ello conlleva a una disminución del flujo sanguíneo en el cerebro (FSC). Y traen como consecuencia procesos isquémicos o hemorrágicos en dependencia de las causas que lo originen.⁽¹⁾

La isquemia es la enfermedad que se produce por la disminución del aporte sanguíneo cerebral al obstruirse una arteria o una vena.⁽²⁾ Según la localización puede ser de forma total (isquemia global) o parcial (isquemia focal). Además, es la afectación más recurrente con una proporción en torno al 85% y 15% con respecto a la hemorragia.^(1, 2, 3, 4)

Los procesos fisiopatológicos de la enfermedad son el resultado de la secuencia de fenómenos celulares y moleculares que conducen a la muerte celular. Su estudio ha

permitido comprender mejor cada uno de estos fenómenos para el diseño de diferentes estrategias de diagnóstico y terapia.^(1, 2, 3, 4)

A pesar de los esfuerzos realizados la enfermedad se establece como una urgencia médica. Las estadísticas demuestran que es una de las afectaciones de mayor incidencia en el mundo y Cuba.^(5, 6) De ahí surge la necesidad de estudios más exhaustivos que logren concretar los conocimientos adquiridos de la cascada isquémica. Los cuales permitirían reorganizar sus bases moleculares para aportar métodos diagnóstico y terapia más eficaces.

Este artículo se enfoca en la revisión crítica de los principales hallazgos sobre la biología molecular de la célula en el momento en que se desarrolla una isquemia.

Material y métodos

De un total de 70 bibliografías consultadas, se realizó una revisión bibliográfica, de 27 referencias entre julio y agosto del año 2022, acotadas por las normas Vancouver y avaladas por la Organización Mundial de la Salud y la Organización Panamericana de la Salud (OMS-OPS), como la revista Scielo (dentro de esta la Revista Cubana de Medicina) y revistas encontradas en el portal Infomed, como la revista cubana de Cardiología, entre otras, para lo cual se tomaron como fundamentos algunos artículos publicados hasta el 2022. Se revisaron varias fuentes primarias digitales de información, entre ellas las bases de datos médicas, incluidas en la Red Telemática de Salud en Cuba. A través del gestor de búsqueda Google Académico en idioma español e inglés y empleando los Descriptores en Ciencias de Salud, se consultaron varios libros de Cardiología, Medicina Interna y Fisiología. Fueron utilizadas fuentes documentales secundarias, tales como artículos publicados en revistas médicas cubanas, por la American Thoracic Society/European Society. Como fuentes terciarias se revisaron libros de Medicina Tropical y Microbiología. Las referencias bibliográficas fueron citadas hasta el 25 de agosto del 2022. Para la redacción del informe como tipo de letra se empleó el tipo de letra Verdana 11, interlineado 1.5 y alineación justificada.

Desarrollo

Cerebro. Fisiología y estructura

El cerebro es la parte más voluminosa del encéfalo y se encuentra situado en el interior del cráneo. Aunque sólo supone un 2% del peso del cuerpo, su actividad metabólica es tan elevada que consume el 20% del oxígeno.⁽⁷⁾

En condiciones normales, el metabolismo energético del cerebro mantiene una estrecha relación con el aporte del flujo sanguíneo cerebral y este se mantiene regulado de manera dinámica con la presión arterial y la barrera hematoencefálica (BHE). Todo el equilibrio del flujo sanguíneo, permite garantizar una liberación continua de oxígeno y substratos imprescindibles para el mantenimiento de funciones.⁽⁸⁾

Fisiopatología de la isquemia

La fisiopatología de la ECV isquémica comienza como una disminución importante del flujo sanguíneo debido a la obstrucción de algún vaso que irriga al cerebro. De forma inmediata disminuye el aporte de oxígeno, glucosa y nutrientes necesarios para llevar a cabo y mantener el metabolismo neuronal.⁽⁹⁾

El flujo sanguíneo cerebral normal es de aproximadamente 45-50 ml/100 g/min, con un rango que va desde 20 ml/100 g/min en la sustancia blanca hasta 70 ml/100 g/min en la sustancia gris.⁽¹⁰⁾ En el ser humano, un FSC inferior a 30ml/100g/min ocasiona síntomas neurológicos. Valores por debajo de 20ml/100g/min aparece una supresión de la actividad electroencefalográfica, y con cifras de 12ml/100g/min se produce una abolición de los potenciales evocados. Las membranas celulares se despolarizan con FSC inferiores a 10 ml/100 g/min.⁽¹¹⁾

La duración y la localización de la isquemia determinan las manifestaciones clínicas⁽⁵⁾, El tiempo de oclusión favorece el deterioro del tejido afectado y disminuye las probabilidades del restablecimiento de sus funciones normales.

La isquemia incluye distintas regiones según el daño que presenta el tejido. Las células más próximas al sitio de localización donde se produce la oclusión se denominan área de infarto. También ha sido nombrado como *core* del infarto. En ella las células mueren en pocos minutos y no hay retroceso de las manifestaciones clínicas.⁽¹²⁾

Las zonas de oligohemia benigna son las más distantes del centro de la isquemia. Se recuperan espontáneamente al restablecerse el flujo sanguíneo.⁽¹³⁾

La penumbra isquémica es el territorio tisular que rodea la zona de infarto.⁽¹³⁾ En ella se produce una disminución del flujo sanguíneo de hasta 20 ml/100 g/min.⁽¹⁴⁾ El tejido de la penumbra presenta cierta viabilidad pese al deterioro del tejido.⁽¹⁵⁾ Ello se debe a que mantiene una actividad metabólica mínima que preserva la integridad estructural de las células durante algún tiempo. Pero cuando la producción de adenosintrifosfato (ATP) cae por debajo del 50% de los niveles normales, se desencadena la muerte celular por apoptosis.⁽¹⁶⁾

La penumbra es susceptible de recuperación si la hipoperfusión y las alteraciones que la obstrucción produce, son tratadas en la ventana terapéutica.⁽¹⁷⁾ El tratamiento principal consiste en la restitución del flujo sanguíneo. Dicha restitución del flujo y la inhibición de los mediadores de daño celular isquémico evitarían la muerte de las neuronas, glía y elementos de la barrera hematoencefálica.⁽⁵⁾

La consiguiente disminución del ATP desencadena una serie de procesos bioquímicos agrupados en la llamada cascada isquémica. Es por ello que el siguiente trabajo considera dentro del proceso cinco etapas. Las cuales no ocurren una a continuación de la otra. Por el contrario, en un espacio de tiempo pueden confluir procesos pertenecientes a más de una etapa.⁽⁵⁾

Hipoxia

La Hipoxia cerebral se refiere a un reducido suministro de oxígeno al cerebro. Lo cual ocurre en el momento en que una arteria o una vena cerebral es ocluida.⁽⁵⁾

La fosforilación oxidativa se detiene como consecuencia de la interrupción del suministro de oxígeno y glucosa. Pero el tejido continúa consumiendo ATP a pesar de su síntesis reducida. Ello provoca una disminución de la concentración del nucleótido en cuestión y la consecuente pérdida de la homeostasis en las neuronas.^(2, 18)

La carencia de energía desemboca en el desarrollo de procesos más complejos. Entre ellos están la puesta en marcha de la glucólisis anaerobia y de despolarización de la membrana.^(2, 18)

La glucólisis anaerobia se desarrolla como una vía alternativa para producir energía. De esta forma se genera altas concentraciones de ácido láctico y se provoca una disminución del pH.^(8, 19, 20)

La bomba sodio-potasio es un mecanismo de transporte activo. Al disminuir las concentraciones de ATP queda inhabilitado este transporte y se produce la entrada de sodio(Na⁺) a la célula y salida del potasio.^(2, 21) Al incrementarse el Na⁺ intracelular se genera alteraciones en los potenciales de membrana en reposo e induce despolarizaciones anóxicas y edema citotóxico.⁽¹²⁾

Conclusiones parciales

Al finalizar esta primera etapa se han producido diversos cambios a nivel molecular. Entre ellos están la disminución del aporte de oxígeno y glucosa y el agotamiento de la energía metabólicamente útil. Se ha activado la vía anaerobia de la glucólisis y la célula presenta una acumulación considerada de agua en su interior.⁽¹²⁾

La imbibición pasiva de agua provoca tumefacción o hinchazón en los orgánulos. Lo cual contribuye al aumento de la permeabilidad de la membrana.

Las funciones que han sido dañadas perjudican directamente a orgánulos importantes para sostener la integridad celular. La respiración celular en las mitocondrias y la selectividad de la membrana sufren afectaciones.⁽¹²⁾

El resultado de los cambios funcionales a nivel de los orgánulos desencadena otra serie de procesos que conducen a su muerte. Afectaciones que logran ser irreversibles si no se restituye el flujo sanguíneo de forma adecuada.⁽¹²⁾

Excitotoxicidad

La excitotoxicidad consiste en la muerte neuronal provocada por la activación sostenida de los receptores de aminoácidos excitadores. En este caso específico la muerte celular es provocada por la sobreexposición de las células al glutamato. Se suma a este proceso la producción de radicales libres, lipasas, proteasas, nucleasas y la inhibición de la síntesis proteica, entre otros.⁽²¹⁾

La despolarización de la membrana es responsable de la activación de los canales de calcio dependientes de voltaje. Con este acontecimiento se acumula en la célula una elevada concentración de calcio citosólico.^(1, 8)

La liberación de calcio intracitoplasmático desde sitios de almacenamiento interno elevan las concentraciones tóxicas. Y ello afecta tanto a las mitocondrias como al retículo endoplasmático.⁽⁵⁾

Una consecuencia directa de la toxicidad celular por calcio es la activación de diferentes enzimas como la fosfolipasas, las proteasas y sintasa del ácido nítrico (NOS). También promueve la liberación de glutamato desde las terminales pre-sinápticas.⁽⁵⁾

La fosfolipasas favorecen la lesión de la membrana al hidrolizar los enlaces éster en los fosfolípido. También las fosfolipasas mitocondriales se activan y conducen a la acumulación de ácidos grasos libres. Estos mecanismos producen alteraciones en las membranas interna y externa de las mitocondrias.⁽²³⁾

Las proteasas son estructuras enzimáticas que catalizan la ruptura hidrolítica del enlace peptídico. Por lo que fragmentan las enzimas de la membrana, el citoesqueleto y el ADN durante el proceso isquémico.^(2, 13, 23)

El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio cerebral. Al interactuar con sus receptores produce un aumento de la entrada de sodio y calcio al citoplasma. Su liberación descontrolada provoca la excitotoxicidad.^(8,18)

Conclusiones parciales

Los procesos desarrollados en esta etapa se caracterizan por la liberación de glutamato y una presencia elevada de calcio. Los cuales promueven la excitotoxicidad. A nivel funcional las membranas entran en una despolarización sostenida y las mitocondrias pierden su permeabilidad característica. A nivel estructural comienza el proceso de deterioro irreversible de ambos orgánulos. También el retículo es afectado considerablemente por la toxicidad a nivel citosólico.^(8,18)

Inflamación

La acumulación del Ca²⁺ libre en el citosol neuronal induce procesos catabólicos debido a la activación de proteasas, lipasas y nucleasas, así como la activación de enzimas involucradas en la generación de especies reactivas del oxígeno (ERO), como la óxido nítrico sintasa. El exceso de Ca²⁺ activa proteasas como la calpaína que está

involucrada en la liberación del factor inductor de apoptosis de la membrana mitocondrial. Pero no solo afecta las mitocondrias, sino también el retículo endoplasmático, los cuales son desintegrados.⁽¹⁸⁾

Esta desintegración celular libera detritus celulares, ATP, glutamato y otras sustancias al espacio extracelular y producción de radicales libres y productos de ácido araquidónico. En la fase aguda, la microglia, que constituye a los macrófagos residentes del cerebro, se activa en cuestión de minutos a horas en respuesta a la lesión neuronal con la principal función de fagocitar detritus celular y promover la reparación del área afectada.⁽²⁴⁾

Los astrocitos y la microglía son los ejecutores de la respuesta inflamatoria inicial posterior a la muerte neuronal y glial. Liberan citosinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina 1 beta (IL-1 β) y la interleucina 6 (IL-6); los radicales libres de oxígeno (ROS); el óxido nítrico (NO), y las proteasas. También liberan citocinas antiinflamatorias como la interleucina 10 (IL-10) y factores de crecimiento como el factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF) y el factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1).⁽¹⁸⁾

Esta respuesta bioquímica tiene como propósito inducir la remodelación del tejido afectado. Ejecuta la degradación de las estructuras alteradas y trabaja en función de una recuperación funcional. Pero también se ha asociado a un aumento en el daño cerebral en pacientes con infarto cerebral. Por ello resulta preciso un estricto control de la respuesta inflamatoria después del infarto cerebral para reducir el daño del tejido afectado sin la inhibición de los mecanismos de reparación.⁽²⁵⁾

Durante el proceso ocurre un aumento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y la infiltración leucocitaria secundaria. La suma de estos factores determina la culminación satisfactoria del proceso de reparación o la exacerbación del daño tisular.⁽¹⁸⁾

Edema

Uno de los principales eventos relacionados con el edema cerebral en el ACV es la alteración en la barrera hematoencefálica. Esta barrera se compone de un conjunto celular dinámico que interactúa con la matriz extracelular a la cual está anclado.⁽¹⁸⁾

La Barrera Hematoencefálica separa los componentes de la circulación cerebral de las neuronas. Su función es la de barrera para las sustancias tóxicas y permitir el paso de nutrientes y oxígeno al cerebro. Las células de la barrera poseen proteínas específicas que transportan de forma activa sustancias como la glucosa.⁽¹⁸⁾

La isquemia y la reperfusión cerebral desencadenan una secuencia de eventos que comienzan con inflamación perivascular y con un aumento de la permeabilidad de la BHE, la cual contribuye enormemente al daño cerebral. La liberación de oxidantes, enzimas proteolíticas y citocinas proinflamatorias altera la permeabilidad de la BHE, y como consecuencia produce edema cerebral.⁽¹⁸⁾

El edema puede ser vasogénico o citotóxico. Y tanto uno como el otro trae graves consecuencias para la célula y el tejido. Este proceso inicia cuando entra el sodio desmedidamente al citosol. Porque junto a él también se incrementa la entrada de agua que provoca aumento del volumen celular y lisis.⁽¹⁸⁾

Muerte celular

La necrosis y la apoptosis son los dos mecanismos principales de muerte celular. En el contexto de la isquemia se ha observado que existe una participación de ambos procesos. Ninguno de los procesos ocurre de forma individual a los eventos descritos con anterioridad. De manera que cada uno contribuye a la iniciación y desarrollo de muerte necrótica y apoptótica.⁽¹⁸⁾

La mitocondria es considerada como un organelo definitorio en el tipo de muerte celular que se desarrolla. Se ve involucrada en procesos de necrosis y apoptosis. La inhibición de la fosforilación oxidativa y activación de la glucólisis anaerobia implica menos moléculas de ATP y un incremento en la producción de hidrogeniones. Si la célula persiste en esta condición de hipoxia y cuenta con la capacidad de activar el complejo enzimático se desarrolla una muerte celular programada.⁽¹⁸⁾

Necrosis

La muerte celular por necrosis se describe como un fenómeno pasivo. Depende fundamentalmente de las alteraciones bioquímicas producidas durante la cascada

isquémica por dos factores indispensables. El déficit energético producido durante la etapa de hipoxia es uno de ellos. El segundo lo constituye la activación de las enzimas líticas durante la excitotoxicidad.⁽⁸⁾

En la necrosis se hace evidente la pérdida de la morfología y la lisis celular. Procesos que logran desencadenar reacciones inflamatorias.⁽²⁶⁾

Apoptosis

La apoptosis es un proceso activo que depende de una cascada de eventos o señales intracelulares iniciadas por la expresión de genes que son activados por la exposición a la isquemia. Ello conduce a la activación de diferentes enzimas con actividad proteolítica.^(8, 27) Entre ellos están la liberación de citocromo c al citoplasma que interactúa con factores citosólicos como Apaf- 1 y caspasa-9. Ello activa la caspasa-3 y el subsecuente clivaje de proteínas sustratos.⁽⁸⁾

Conclusiones

Se describió las bases moleculares de la isquemia cerebral. Durante la cascada isquémica se desarrollan un gran número de eventos patológicos que contribuyen a la muerte celular. Cada uno de esos procesos al ser descrito puede arribar a una mejor comprensión de la patología. Lo cual puede contribuir al desarrollo de técnicas de diagnóstico y terapia más eficientes.

Bibliografía

1. Pérez Barquin , K.K; Iglesias Sordo, G; Fundora Martínez, O; Díaz Novás, JR; Fundora López ,S. *Las enfermedades cerebrovasculares, un problema de salud que exige atención*.IV Jornada Científica Virtual de la Cátedra Santiago Ramón y Cajal-MORFOVIRTUAL 2018. [en internet] La Habana, Cuba.
2. Cimarrón, GR; Herrera, M.A.*Anatomía Patológica. Temas de citohistología*. La Habana : Ciencias Médicas, 2011. 978-959-212-663-3.

3. *Electrical bioimpedance in patients after ischemic stroke , a civilization disease.* Nalepa, D.; Czarkowska,M; Wojciech Z; Jakubowska K; Chruściel P. *Ann Agric Environ Med*, 2019.26(1) 46-50.
4. López Tejero, V.;BOLAÑOS, J.P.*Study of Caspase-3 in an Experimental Model of Ischemic Preconditioning in Neuronal Culture.* *FarmaJournal*,2017 2(1).121-131. ISSN2445-1355.
5. Fuentes, B .;Díez-Tejedor,E.*Ictus isquémico. Infarto cerebral y ataque isquémico transitorio.* *Medicine*, 2019 12(70).4085-4096.
6. Ministerio de Salud Pública. Dirección de registros médicos y estadísticas de Salud.*Anuario Estadístico de Salud.* 2019. 1561-4433.
7. Santotoribio Camacho, J. D.; Mesa Suárez, P . Marcadores séricos de daño cerebral: proteína S100B y enolasa neuronal específica. *Manual de formación Continuada 2018-2019.* 2018.
8. Campos-Mojena, R;Marín-Prida,J; Piniella-Matamoros B;Pardo Abreu G;Pentón-Rol G. *Isquemia Cerebral: Mecanismos fisiopatológicos y oportunidades terapéuticas.* 1, 2016, *Revista de Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias.*2016, 2(1). 2411-927X.
9. Sotomayor Sobrino, M, et al. *Interacciones neuroinmunológicas en el ictus.* *Neurología.* 2019 34(5).326-335.
10. Ortiz Prado, E et al.*Brain Oxygenation And Cerebral Blood Flow, A Comprehensive Literature Review.* *Rev Ecuat Neurol.*2018. 27(1).
11. Castro.Beltrán, A. *EACV isquémico.* Programa de Neurología Clínica,Universidad del Sinú.2015.

12. SalasMartínez, N.M ; *Evento Cerebrovascular Isquémico vs Hemorrágico*. Revista Científica Mundo de la Investigación y el Conocimiento, 2019.3(4).177-196. ISSN:2588-073X.
- 13 Alfonso , C G, et al.*Actualización en diagnóstico y tratamiento del ataque cerebrovascular isquémico agudo*. Universitas Medica.2019, 6(3).
14. Shi PY;Zhou, XC; Yin, XX, Xu, LL; Zhang, XM;Bai, HY.*Early application of citicoline in the treatment of acute stroke: A meta-analysis of randomized controlled trials*. Journal of Huazhong University of Science and Technology Medical sciences.2016 ,36(2), 270-277.
15. Cruz, K C;Bonilla, M P; Zambrano , J S.*Importance of the image in the selection of candidates for thrombolysis in patients with acute cerebral ischemia*. Anales de Radiología México.2020, 19(1). 60-74.
16. Castillo, J ; Rodríguez, I.*Biochemical changes and inflammatory response as markers for brain ischaemia: Molecular markers of diagnostic utility and prognosis in human clinical practice*. Cerebrovasc Dis.2004 17(1). 7-18.
17. Continuum (Minneap Minn)*Stroke Epidemiology and Risk Factor Management*. 2017, 23(1) 15-39.
18. Ruiz-Mejía , A F; Pérez Romero, G E ; Macías , M A.*Stroke: pathophysiology from the biomedical system perspective and its equivalent in the traditional Chinese medicine*.Rev Fac Med, 2017, 65(1).137-144.
19. Lipton. *Ischemic cell death in brain neurons*, Physiol Rev.1999, 79.1431-1568.
20. Rosales Cardellá, Lidia.*Bioquímica médica Tomo III. Metabolismo intermediario y su regulación*: Ciencias Médicas, 2020.

21. Cardellá Rosales, L.; Fernández , R H.*Bioquímica Médica. Tomo II. Componentes celulares y genética molecular*Ciencias Médicas. 2da ed., 2014. 978-959-212-873-6.
22. Lorigados, L; Orozco, S; Morales, L; Estupiñán, B; García, I; Rocha, L.*Excitotoxicidad y muerte neuronal en la epilepsia.* Biotecnología Aplicada.2013,30(1).9-16.
23. Cardellá Rosales, Lidia Leonor y H Fernández, R A.*Biología molecular: Ciencias médicas.*ed. 2da. 2017. 118. 978-959-313-243-5 .
24. SALINAS AGUILERA, A; MUNGUÍA CONTRERAS, M.; LEZAMA ARMENTA, A.*Evento Vascular Cerebral Isquémico: Respuesta Inflamatoria local, sistémica y su relación con el evento de inmunosupresión post-evento.* MEMORIAS DEL XVIII CONCURSO LASALLISTA DE INVESTIGACIÓN, DESARROLLO E INNOVACIÓN CLIDi 2016 .
25. Cuenca-López, M.D.; et all.*Respuesta inflamatoria durante los procesos de isquemia: moléculas de adhesión e inmunomodulación.* Neurología. 2010, 51(1).30-40.
26. Brea López, D.*Los receptores Toll-like en la isquemia cerebral .* (Tesis de grado) Universidad de Santiago de Compostela. 2010 . .
- 27.Lizano Salas,M; McDonald Molina, Ch; Tully Sancho, S .*Fisiopatología de la cascada isquémica y su influencia en la isquemis cerebral.* Revista Médica Sinergia,2020, 5(8). 2215-45

