

Actuales moléculas neuroprotectoras propuestas para el tratamiento de Evento Vascular Cerebral Isquémico

ML Miranda-Mosqueda¹, KL Flores-Fernández², LA Méndez-Cuesta¹, SY Ruíz-Oropeza¹, R Ventura-Martínez³, JA González-Barrios⁴ y C Gómez-Acevedo^{1**}

ISSN IMPRESO 2954-4327. <https://dx.doi.org/10.58713/rf.v2i2.2> Ciudad de México

Resumen

La enfermedad vascular cerebral (EVC) es un síndrome clínico de desarrollo rápido cuyas consecuencias conforman la primera causa de discapacidad en adultos y la tercera causa de muerte a nivel mundial, representan un gran campo de investigación debido a las pocas estrategias terapéuticas clínicas existentes para el tratamiento de sus secuelas. En la actualidad diversas moléculas han sido probadas con el objetivo de localizar un potencial neuroprotector cuya utilización sea trasladable y efectiva en el campo clínico, esta búsqueda ha abarcado además de fármacos utilizados en otras patologías, fitofármacos que han demostrado tener efectos positivos interactuando con la cascada isquémica desatada después de un EVC.

En esta revisión el objetivo fue recabar información acerca de algunas moléculas novedosas y de reportes recientes que representan un avance en el tratamiento de la EVC.

Palabras clave

neuroprotección, isquemia cerebral, fármacos, fitofármacos, tratamiento.

¹Laboratorio de Farmacología Conductual, Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM; ² Residente de segundo año de Anestesiología en el Hospital General Regional No. 251 del Instituto Mexicano del Seguro Social, Bosques de Metepec, 52148 Llano Grande, Estado de México; ³Laboratorio de Desarrollo de Medicamentos, Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM; ⁴Jefe del Laboratorio de Medicina Genómica, Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE, Ave. IPN No. 1669, Magdalena de las Salinas, GAM, C. P. 07760, CDMX.

******Autor de correspondencia: Facultad de Medicina, Edificio "D", primer piso, Ciudad Universitaria, C.P. 04510, Ciudad de México. goac@unam.mx

Introducción

La enfermedad vascular cerebral (EVC) isquémica, es un síndrome clínico de desarrollo rápido que produce alteraciones cerebrales relacionadas con el territorio vascular comprometido como consecuencia de una disminución en la perfusión sanguínea del tejido cerebral, cuya duración permite clasificar estos eventos como transitorios (cuando su duración no excede las 24 horas) o permanentes (cuando su duración se prolonga por más de 24 horas y produce consecuencias permanentes)^{1, 2}. Este tipo de EVC representa la segunda causa de muerte y es considerada como la primera causa de discapacidad neurológica en adultos mayores en todo el mundo. La EVC de tipo isquémico ocurre en el 80% de los casos y con mayor frecuencia en personas mayores de 65 años, con una prevalencia del 60% en hombres^{3, 4, 5}. Datos epidemiológicos indican que 16,9 millones de personas sufren una EVC cada año, representando una incidencia global de 258 por cada 100.000 habitantes al año, con marcadas diferencias entre países con diferentes niveles de ingresos⁶ y se prevé que, de no existir intervenciones de prevención adecuadas para esta enfermedad, su incidencia se incrementará hasta el 44% para el año 2030⁵. En México no existen cifras epidemiológicas exactas, pero de acuerdo con el estudio BASID (Brain Attack Surveillance in Durango) la incidencia acumulada actual es de 232.2 por 100,000 habitantes; mientras que, la prevalencia entre las personas de más de 60 años es de 18.2 por cada 1,000 personas^{3, 7, 8}. En nuestro país se han identificado las tasas de prevalencia de factores de riesgo para EVC como, hipertensión (65%), diabetes (35%) y obesidad (51%), aunados al incremento en la frecuencia de los eventos isquémicos ante el envejecimiento de la población^{3, 7, 8, 9}. Existen tres etiologías principales para la EVC isquémica que incluyen hipoperfusión, embolia y trombosis, siendo ésta última la más común¹⁰. En México las principales causas son el cardioembolismo, la enfermedad de pequeños vasos y la aterosclerosis de grandes arterias, aunque en un 36% de los casos no puede determinarse su origen³. Las complicaciones neurológicas posteriores a un EVC incluyen discapacidad motora, demencia, depresión, fatiga y riesgo de hospitalización, generando un alto

costo económico para los sistemas de salud, ya que el 20% de los pacientes necesitarán atención médica y procedimientos de rehabilitación en los meses posteriores al accidente cerebral^{6, 10}.

Fisiopatología de la isquemia cerebral

La lesión cerebral, las alteraciones moleculares en neuronas, en la glía y los elementos vasculares de la microcirculación de la zona afectada, así como la extensión de la lesión provocadas por un evento isquémico, se desarrollan a partir de una compleja serie de eventos fisiopatológicos que evolucionan en el tiempo y el espacio. Estas alteraciones dependen del grado de disminución del flujo sanguíneo cerebral (FSC) regional, de la duración del evento, de la cantidad y calidad de la circulación colateral existente, y de que se apliquen o no medidas terapéuticas dirigidas a proteger el tejido afectado^{11, 12, 13}. Cuando el FSC regional desciende hasta cifras inferiores a 10-15 ml/100 g/min el daño neuronal puede ser irreversible¹⁴ produciendo un fallo en las funciones membranales con pérdida de la homeostasia celular iónica y provocando la muerte neuronal después de 30 minutos; esta zona directamente afectada se denomina núcleo del infarto^{13, 11} (Fig.1); mientras que en la región que rodea esta zona, denominada penumbra isquémica, la reducción del flujo es menos dramática (FSC de 15 a 35 ml/100g/min) y la evolución a daño irreversible es menos rápida¹⁴. En esta zona de penumbra las neuronas se mantienen viables hasta que la producción de adenosín trifosfato (ATP) cae por debajo del 50% de los niveles normales, no obstante, la preservación de la integridad de las membranas y del metabolismo energético la hace potencialmente reversible de la isquemia, mostrando una relación temporal con el área focal de necrosis (en el núcleo del infarto), por lo que el daño de las células de esta zona es un fenómeno relativamente progresivo^{11, 14} (Fig 2). Considerando lo anterior, el concepto de penumbra ha tenido gran impacto clínico pues se asume como una zona potencialmente viable que puede ser rescatada de la necrosis¹⁴.

Núcleo isquémico

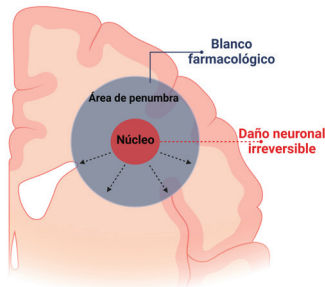


Figura 1. La imagen representa el núcleo isquémico con daños irreversibles rodeado del área de penumbra, ésta última con posibilidades de recuperación (creado con BioRender.com).

Cascada isquémica

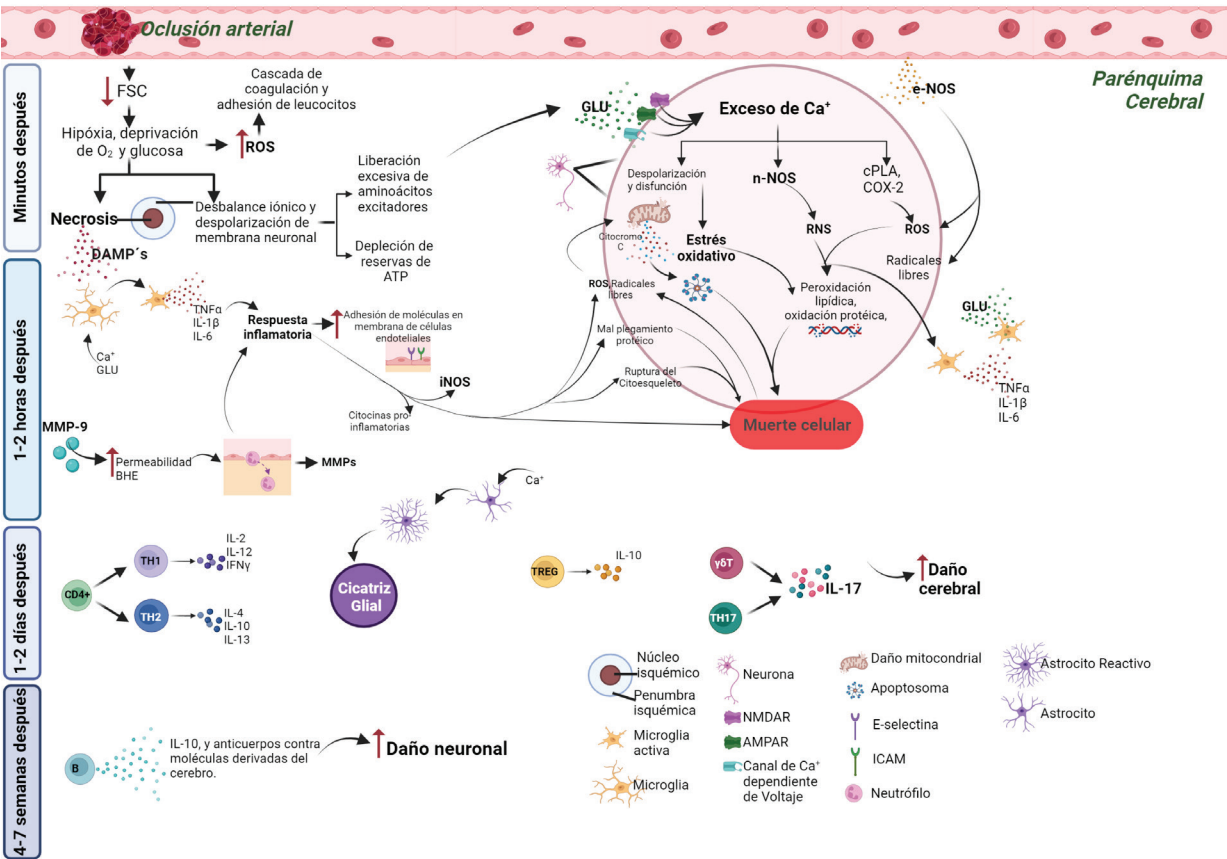


Figura 2. Se ilustran algunos de los eventos más relevantes de la cascada isquémica en función del curso temporal (creado con BioRender.com).

Una vez que se presenta la disminución del FSC, y con ello la reducción de oxígeno y glucosa en el tejido cerebral, se desencadena, en cuestión de minutos,¹⁵ una serie de eventos bioquímicos conocidos como cascada isquémica¹¹, (Fig.2), responsable de las alteraciones en los requerimientos de energía y disponibilidad de nutrientes en neuronas, glía y células endoteliales, presentándose además acidosis, estrés oxidativo, excitotoxicidad e inflamación causando finalmente la muerte de las células neuronales^{14, 16, 17}. Como consecuencia de la hipoperfusión mencionada, la despolarización anóxica y la reducción de la recaptación de glutamato ocasiona el aumento extracelular de la concentración de este neurotransmisor, conduciendo a la entrada de calcio (Ca^{2+}) neuronal por medio de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), e induciendo la liberación de las reservas de Ca^{2+} en neuronas y glía por medio de receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR), esta actividad iónica sumada al aumento de O_2^- (resultante de la reperfusión) tratando de sostener la viabilidad de neuronas isquémicas, provocará disfunción mitocondrial, estrés oxidativo y la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO), así como un déficit de enzimas antioxidantes (tales como la superóxido dismutasa y la catalasa) lo que desencadenará apoptosis, fisión y fusión mitocondrial, mitofagia y deterioro del ADN (resultado de la peroxidación de lípidos) y se convertirá en uno de los detonantes de las respuestas inflamatorias y eventualmente daños macromoleculares y muerte celular por diversas vías, incluidas la necrosis y la apoptosis^{18, 19}.

Las neuronas comprometidas y muertas liberarán patrones moleculares asociados al peligro (DAMP) detonando la activación de la microglía y consecuentemente la liberación de quimiocinas y citocinas ($\text{TNF-}\alpha$, IL-1, IL-6) de las células gliales generando un entorno inflamatorio con leucocitos activados y aumento de expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales^{16, 17}. Una hora después del EVC la infiltración de neutrófilos al parénquima cerebral provocará el aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE) secretando metaloproteinasas de matriz (MMP) exacerbando el daño, en el cual, las células T juegan un papel perjudicial en la fase aguda

del accidente cerebrovascular. Posterior a los eventos mencionados, y en función del tiempo, se añaden al ambiente isquémico linfocitos B y T, éstos últimos llegan al cerebro horas después del evento y se agregan alrededor del borde de la región infartada. Particularmente se ha observado la presencia de células T CD8+ citotóxicas 3 horas después de ECV, y el reclutamiento de células T CD4+ dentro de las primeras 24 horas alcanzando su punto máximo a las 72 horas, así como la actividad de células inmunitarias periféricas, incluidas las células dendríticas mieloides, los monocitos/macrófagos y los neutrófilos, cuya actividad alcanza su punto máximo a los 3 días posteriores al evento y persiste hasta una semana después¹⁷. Adicionalmente, se ha reportado que las células T y Th17 aumentan la actividad de los neutrófilos produciendo IL-17, por su parte las células B producen anticuerpos contra las moléculas derivadas del cerebro, lo cual agrava el daño neuronal después de 4 a 7 semanas del inicio del ECV lo que posiblemente derive en algunas de las secuelas clínicas que se observan en estos pacientes como la demencia¹⁷.

El entendimiento de los eventos de la cascada isquémica ha permitido a diversos grupos de trabajo investigar un número importante de moléculas que podrían interferir en dichos eventos con el propósito de disminuir el daño causado por la EVC abordando diversas vías de acción.

En la presente revisión, presentamos una recopilación de la información disponible de algunos fármacos y fitofármacos considerados relevantes por su potencial efecto neuroprotector en el tratamiento de esta patología.

Fármacos neuroprotectores en modelos de evc

Fármaco	Uso clínico/ definición	Principales hallazgos	Interacciones con la cascada isquémica	Fase
Minociclina	Antibiótico del grupo de las tetraciclinas.	Efecto Antioxidante, antiapoptótico, y neurogénico mejorando la recuperación funcional y cognitiva después de la isquemia^{20, 21, 22, 23}. En estudios preclínicos se observa un aumento en los índices de sobrevida²⁰.	Regula la polarización de la microglía M1/M2 vía STAT1/STAT6: Inhibe fenotipo M1 y promueve el M2. Promueve la recuperación celular con la liberación de IL-10 y TGF- β Disminuye la liberación de TNF-α, IL-1β-e interferón^{20, 21, 22}. Reduce producción de COX-2, iNOS, MMPs. Inhibe NF-κB en microglía. Reduce proliferación de células T e inflamación²¹. Suprime la gliosis hasta 7 días después de perfusión²¹.	Estudios clínicos y preclínicos
Sulfato de magnesio	Pertenece a un grupo de medicamentos llamados laxantes osmóticos ²⁴ .	Promueve la recuperación de funciones neurológicas atribuida al aumento de magnesio y potasio después de 6 meses en la dieta de los pacientes con EVC ²⁵ .	Antagonista en la señalización de NMDA, limitando excitotoxicidad²⁶. Promueve menores tiempos de despolarización de membrana celular²⁷. Vasodilatador de arterias y arteriolas cerebrales. Actividad antiplaquetaria²⁷.	Estudios clínicos y preclínicos

Fármaco	Uso clínico/ definición	Principales hallazgos	Interacciones con la cascada isquémica	Fase
Cerebrolisina	Es un fármaco neurotrófico, consiste en una mezcla de péptidos de bajo peso molecular y aminoácidos factores de crecimiento nervioso, neurotrófico derivado del cerebro, neurotrófico ciliar, encefalinas, orexina ^{28, 29} .	Parece mejorar los déficits neurológicos en las etapas agudas y en la fase de recuperación Favorece la recuperación motora: mejora en la espasticidad de las extremidades, fuerza y función global^{29, 30}.	Protege neuronas de la excitotoxicidad y del estrés oxidativo. Regula respuesta inflamatoria. Regula sustratos, enzimas, receptores glutamatérgicos y gabaérgicos, transmisión colinérgica expresión de factores apoptóticos y autofágicos. Mejora la neurogénesis y restauración neuronal por medio del factor neurotrófico, y del gen Shh ^{28, 31}. Promueve reparación y protección de la neurovasculatura causado por la reperfusión luego de la administración de tPA, reduciendo y revirtiendo su permeabilidad. Evita el aumento de NF-κB ³².	Estudios clínicos y preclínicos

Fármaco	Uso clínico/ definición	Principales hallazgos	Interacciones con la cascada isquémica	Fase
Citicolina	Es un mononucleótido constituido por ribosa, citosina, pirofosfato y colina. Participa como intermediario en la síntesis de los fosfolípidos estructurales de las membranas celulares. El ciclo de la CDP-colina está integrado en diversas vías metabólicas y su interrupción puede afectar la distribución de diversos metabolitos lipídicos ³³ .	Ha sido propuesta como una molécula para el tratamiento de EVC incluso en el proceso de recuperación de los pacientes^{34, 35, 36}. Una de las ventajas de este fármaco se basa en su efecto prolongado y una eficacia considerable en las alteraciones bioquímicas desencadenadas tras la lesión isquémica^{34, 35}. Su uso en modelos animales ha demostrado una reducción importante del volumen del área de infarto, de los índices de déficit neurológicos³⁴, y ha contribuido a la recuperación de habilidades motoras y cognitivas, hallazgos que coinciden con los ensayos clínicos³⁵.	Promueve procesos neuroregenerativos (neuro y angiogénesis). Induce la absorción de radicales libres. Estabiliza membranas celulares. Aumenta la actividad antioxidante, la incorporación y el metabolismo de la glucosa. Estimula la recaptura de glutamato. Previene la degradación de fosfolípidos de colina y etanolamina durante la isquemia. Restaura la integridad de la BHE. Reduce los niveles de lactato. Funciona como donante de colina en la síntesis de acetilcolina^{34, 35}.	Estudios clínicos y preclínicos

Fármaco	Uso clínico/ definición	Principales hallazgos	Interacciones con la cascada isquémica	Fase
Adenosina	Nucleósido endógeno de purina, está compuesto de una molécula de azúcar unida a una molécula del nucleótido adenina mediante un enlace ab-N9- glicosídico³⁷. Su papel ha sido ampliamente estudiado con agonistas de sus receptores A2B y entre sus aplicaciones clínicas destacan su empleo en la regulación de patologías como la taquicardia supraventricular y taquiarritmias^{38,39}.	En los eventos isquémicos la adenosina tiene un papel neuroprotector endógeno, sus receptores A2B están ampliamente distribuidos en neuronas, glía, células endoteliales, hematopoyéticas, linfocitos, y neutrófilos y dicha neuroprotección se basa en los efectos antiinflamatorios que ejerce inhibiendo la migración de células inflamatorias y de adhesión vascular⁴⁰.	Agonistas del receptor A2B inhiben la migración de células inflamatorias y la adhesión vascular. Reducen la infiltración de células sanguíneas a corteza y con ello evitan el daño tisular, la muerte neuronal, la activación de células gliales y la expresión y liberación de citocinas proinflamatorias⁴⁰.	Estudios clínicos y preclínicos
Fingolimoides	Modulador del receptor de esfingosina-1-fosfato Este fármaco es un análogo de la esfingosina-1, un fosfato endógeno. El fingolimod se obtiene de la fosforilación de FTY720⁴¹.	Capacidad para atravesar la BHE e influir sobre los receptores S1PR⁴¹.	Reduce IL-23 en tejidos cerebrales de animales⁴². Reduce la neuroinflamación al influir en el tráfico de las células T CD4+, así como en la migración de linfocitos⁴³.	Estudios Clínicos y Preclínicos. Aprobado para el tratamiento de la esclerosis múltiple

Fármaco	Uso clínico/ definición	Principales hallazgos	Interacciones con la cascada isquémica	Fase
Dimetil fumarato	Producido de manera sintética, es un derivado del ácido fumárico. Profármaco perteneciente al grupo de esteres de ácido fumárico⁴⁴.	Efecto neuroprotector debido a su capacidad para reducir déficits neurológicos, área de infarto, edema cerebral y muerte celular ⁴⁴ .	Disminuye el estrés oxidativo. Aumento en la activación de la vía NRF2/ARE. Disminuye la neuroinflamación. Suprime la vía NFkappa-B. Disminuye el nivel de Hierro. Aumenta la expresión de FTH1⁴⁵. Preserva los patrones neuronales en la corteza. Previene el edema y muerte neuronal.	Estudios preclínicos. Fármaco aprobado para el Tratamiento de Esclerosis Múltiple

Fármaco	Uso clínico/ definición	Principales hallazgos	Interacciones con la cascada isquémica	Fase
Pioglitazona	Fármaco de la familia de las tiazolidinedionas. Es un antagonista del PPAR-γ ⁴⁶ .	Fármaco con propiedades sensibilizantes a la insulina y antiinflamatorias. Promueve el catabolismo de los ácidos grasos. Mediante la liberación endotelial de óxido nítrico, promueve efectos vasodilatadores que permiten reducir la presión arterial⁴⁶.	Reduce el riesgo de isquemia cerebral aguda en pacientes con Diabetes Mellitus. Debido a la relación de PPAR-γ con las células endoteliales, la pioglitazona es capaz de tener efecto antiteratogénico en la pared arterial. Promueve la regeneración neuronal⁴⁷. Inhibe la cascada apoptótica, así como la expresión de caspasa 3. Promueve la activación sostenida de Akt, aumentando la supervivencia neuronal. Activa el sistema Nrf2/ARE, capaz de codificar enzimas antioxidantes, previniendo de esta forma, la muerte por estrés oxidativo⁴⁸.	Estudios Clínicos y Preclínicos. Medicamento aprobado para el uso en pacientes con diabetes tipo II.

Fármaco	Uso clínico/ definición	Principales hallazgos	Interacciones con la cascada isquémica	Fase
Metformina	Creado de manera sintética, este es un fármaco que procede de la Galega officinalis Fármaco hipoglucemiante utilizado en el tratamiento de Diabetes Mellitus	Regula las señalizaciones de muerte y supervivencia en neuronas primarias. Posee efectos antioxidantes dependientes de AMPK. Provoca mejoras en la sensibilización de la insulina y el metabolismo de los lípidos⁴⁹.	Regula negativamente a AMPK y pAMPK en la fase aguda de la isquemia. Activa a LC3 y Beclin-1. Reduce la apoptosis en el tejido cerebral. Disminuye el área de infarto⁵⁰. En estudios in vitro, la metformina fue capaz de aumentar los niveles de interleucina-10 a través de la activación de la microglía y aumento de los niveles de AMPK. Mejora la angiogénesis y neurogénesis⁴⁹. Capacidad para reducir NF-κB y la ICAM-1. Reduce la neuroinflamación ocasionada por TNF-α .Reduce BAX en la corteza e hipocampo. Reduce los niveles de Caspasa-3. Aumenta los niveles de BCL-2. Aumenta los niveles de SOD y GSH, disminuyendo el estrés oxidativo. En el hipocampo, promueve la producción y diferenciación de neuroblastos. Participa en la vía PI3K/Akt1/ JNK3/C-Jun, en el hipocampo⁵¹.	Estudios Clínicos y Preclínicos. Medicamento aprobado para el tratamiento de Diabetes Mellitus tipo II.

Fármaco	Uso clínico/ definición	Principales hallazgos	Interacciones con la cascada isquémica	Fase
Sulfonilureas	Son derivados de un núcleo sulfonilureico⁵². Fármacos pertenecientes a los hipoglicemiantes orales⁵².	Regulan el transporte de iones y moléculas a través de la membrana lipídica⁵³.	Disminuye los déficits neurológicos. Reduce el volumen de infarto, entre el segundo y séptimo mes. Inhibe las vías de SUR1-TRPM4, haciendo posible la disminución del edema cerebral. Conserva la integridad de la BHE, al reducir la expresión de MMP-9. En las células endoteliales, reduce la pérdida de ZO-1 y ocludina. En estudios con ratas mostró reducción de los niveles de TNF-α, prostaglandina E2, así como aumento de citocinas antiinflamatorias. En humanos, el RP-1127 ha mostrado una disminución del edema cerebral y conservación de la estabilidad de la BHE⁵³. En ratones, la administración AMS-17, fue capaz de reducir la neuroinflamación debido a la reducción de la activación de la microglía mediada por LPS⁵⁴.	Estudios clínicos preliminares y preclínicos.

Fármaco	Uso clínico/ definición	Principales hallazgos	Interacciones con la cascada isquémica	Fase
Gilbenclamida	Fármaco que se sintetiza a través de un núcleo sulfonilureico⁵². Fármaco parte de las sulfonilureas.	Capaz de inhibir el Sur1-Trpm4⁵⁵. Produce efectos vasodilatadores, sin afectar el tono vascular basal Capacidad para penetrar la BHE⁵⁶.	Debido a su capacidad para inhibir Sur1-Trpm4, tiene efectos inhibitorios sobre la muerte celular, y un aumento en la neurogénesis⁵⁵. La regulación de dicho receptor también trae como consecuencia la reducción del edema citotóxico⁵⁶. Activa el receptor KA lo que produce la salida de K⁺ y genera hiperpolarización. Provoca efectos vasodilatadores y disminución de la actividad neuronal⁵⁷. Aumenta la estabilidad de la BHE al inhibir la MMP-9⁵⁶. Impide la producción de NFkappa-B reduciendo la neuroinflamación. Suprime la producción de NOX2 e iNOS, disminuyendo la muerte por estrés oxidativo. Además, inhibe NLRP3, disminuyendo el estrés oxidativo y la activación neurotóxica microglial M1⁵⁷.	Estudios Clínicos y Preclínicos. Fármaco utilizado como hipoglucemiante oral.

Fármaco	Uso clínico/ definición	Principales hallazgos	Interacciones con la cascada isquémica	Fase
Litio	Catión monovalente utilizado como tratamiento para trastornos del estado de ánimo.	Promueve la señalización de Wnt/- β catenina con efecto sobre el endotelio cerebral⁵⁸. Inhibe GSK3 β, lo que sugiere que juega un papel en la conformación subcelular de las uniones estrechas. Provoca la acumulación de β -catenina en el citoplasma⁵⁹. Disminuye la actividad del receptor NMDA y por lo tanto, tiene influencia sobre la neurotoxicidad.	Induce neurogénesis. Disminuye la inflamación. Resguarda la integridad de la vasculatura cerebral, a través del mantenimiento de las células endoteliales⁵⁵, y de la autofagia⁵⁶. Debido a su interacción colinérgica, posee propiedades vasorelajantes en los vasos dependientes del endotelio⁵⁷. Preserva la estabilidad de la BHE por medio del aumento de los niveles de claudina-1 y claudina-3, y la reducción de la cadena de miosina⁵⁶. Promueve la activación de la vía Wnt/ β -catenina, así como la inhibición de las MMP-9 a través de la vía MAPK/ERK-1/2⁵⁷. Reduce los niveles de ROS⁵⁶. Contribuye a la disminución de déficits neurológicos⁵⁶. Activa la vía PI3K/ Akt para promover la supervivencia y proliferación celular, y reduce la apoptosis debido a la inhibición de GSK-3⁵⁷.	Estudios Preclínicos. Fármaco aprobado como tratamiento de los trastornos del ánimo

Fármaco	Uso clínico/ definición	Principales hallazgos	Interacciones con la cascada isquémica	Fase
Natalizumab	Anticuerpo monoclonal humanizado. Fármaco inhibidor selectivo de las moléculas de adhesión.	Bloquea la integrina $\alpha 4-\beta$ - (VLA-4) de los leucocitos Su eficacia es dependiente del tamaño y ubicación de la lesión.	Parece tener una acción retardada en el bloqueo de la infiltración de células T en el cerebro⁵⁸. Impide la adhesión de células T a las células endoteliales. En modelos animales con daño permanente, evita que se infiltren linfocitos y neutrófilos al parénquima cerebral⁵⁹. Reduce la neuroinflamación⁴³. Impide que las células inmunes se infiltren en el tejido inflamado⁴³. En modelos animales, disminuye la incidencia de infecciones bacterianas, al prevenir la producción de mediadores inflamatorios neurotóxicos⁶⁰. Reduce el volumen de infarto y permite la recuperación⁴³.	Ensayos clínicos y preclínicos. Fármaco aprobado para el tratamiento de Esclerosis Múltiple.

Fitofármacos neuroprotectores en modelos de evc

Muchos de los problemas que existen en el desarrollo de medicamentos o tratamientos útiles para la isquemia cerebral se deben a las limitaciones inherentes al uso de modelos en animales ya que, en la mayoría de los casos, es difícil trasladar los efectos benéficos observados en la investigación básica a su uso clínico^{64, 65}. Considerando lo anterior, la búsqueda de tratamientos cuyos efectos secundarios sean los mínimos posibles ha permitido explorar sustancias derivadas de productos naturales (fitofármacos) con la capacidad de proteger el tejido cerebral del daño inducido por las enfermedades vasculares^{66, 67}.

De manera general se define a los fitofármacos como productos derivados de plantas medicinales que han demostrado tener efectos benéficos en el tratamiento de enfermedades y, aunque históricamente se han usado en forma de extractos o aceites, hoy en día es necesario aislar y conocer la estructura química específica de la sustancia activa de la planta responsable del efecto farmacológico⁶⁸.

En esta sección presentaremos las evidencias de algunos de los fitofármacos que han mostrado un potencial efecto en el tratamiento de la isquemia cerebral.

Fármaco	Uso clínico/ definición	Principales hallazgos	Interacciones con la cascada isquémica	Fase
Apocinina	Componente de la hierba medicinal del Himalaya Picrorhiza kurroa es un inhibidor de la enzima nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH)-oxidasa, productora de superóxido ⁶⁹ .	Se han descrito sus efectos antioxidantes y antiinflamatorios en una variedad de modelos in vitro e in vivo⁷⁰. La apocinina atenuó el vasoespasma y redujo los déficits neurológicos después de una hemorragia subaracnoidea experimental en ratas. Contribuye en la mejora funcional y disminución del daño cerebral. Muestra efectos profilácticos positivos con la administración de dosis bajas⁶⁹.	Inhibe la NADPH oxidasa la cual tiene un papel importante en la inflamación. Disminuye la producción de EROS ^{69, 71} .	

Fármaco	Uso clínico/ definición	Principales hallazgos	Interacciones con la cascada isquémica	Fase
Isofuranodieno (IFD)	Componente principal del apio silvestre Smyrnium olusatrum L., Apiaceae ⁷² .	Se demostró su papel protector como pretratamiento contra el estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria en un modelo animal de accidente cerebrovascular isquémico. Se le han atribuido propiedades neurocitogénicas, antiinflamatorias, anticancerígenas, analgésicas, hepatoprotectivas, etc^{72, 73}.	Reduce significativamente los niveles de las citocinas inflamatorias IL-1beta y TNF-α, la expresión de PNF-kapaB NF-kappaB y el indicador de peroxidación lipídica MDA, en un modelo animal de accidente cerebrovascular isquémico. Facilita una rápida recuperación, y mejores puntajes en pruebas conductuales y de signos neurológicos^{72, 73}.	

Fármaco	Uso clínico/ definición	Principales hallazgos	Interacciones con la cascada isquémica	Fase
Ginseng	El ginseng es una planta que se ha utilizado durante muchos años para el tratamiento de diversas enfermedades en Asia; principalmente en China, Japón y Corea. Aunque existen más de 13 especies de esta planta, dos son las más utilizadas, el Ginseng coreano o rojo (Panax ginseng) y el ginseng americano (Panax quinquefolius) ⁷⁵ .	En ratas, la administración de extracto de ginseng rojo vía oral mejora el aprendizaje y la memoria en pruebas conductuales, sugiriendo un efecto protector en hipocampo al daño inducido por isquemia transitoria global ⁷⁶ . El uso de ginsenósidos Rh2 y el componente K, (sustancias activas del ginseng) reducen el área de daño en tejido cerebral ocasionado por isquemia transitoria en ratas ⁷⁷ . El ginsenósido Rd, revierte el deterioro tisular en el cerebro y reduce el déficit neurológico y somatosensorial, además de reducir la disfunción mitocondrial, la concentración de radicales libres, y los niveles de tau fosforilada, e inhibe la vía apoptótica en un modelo de EVC transitorio ^{78, 79} . Incrementa el proceso neurogénico hipocampal a nivel de la proliferación, diferenciación y maduración neuronal ⁸⁰ en modelos de isquemia cerebral focal transitoria en ratas. El 20(R)-ginsenósido Rg (3) disminuye el daño neurológico en ratas con isquemia transitoria y atenúa la apoptosis en la prueba de TUNEL ⁸¹ . En combinación con otros fitofármacos muestra propiedades antiinflamatorias y una disminución en las alteraciones motoras-sensoriales y cognitivas en un modelo de EVC transitorio en gerbos ⁸² y ratas ⁸³ .	Acción antioxidante ⁸⁴ . Reduce el daño mitocondrial manteniendo su permeabilidad. Disminuye la apoptosis impidiendo la liberación del citocromo C y del factor inductor de apoptosis ⁷⁸ . Suprime la expresión de mRNA de caspasa 3 y calpaína 1 ⁸¹ . El ginsenósido Rd disminuye la formación de proteína tau fosforilada por la inhibición de la vía GSK-3 y la posible activación de la vía PI3K/AKT80 (fig.3).	Estudios preclínicos

Fármaco	Uso clínico/ definición	Principales hallazgos	Interacciones con la cascada isquémica	Fase
Epigallocatequina 3-galato	El té verde es una bebida proveniente de las hojas de <i>Camellia sinensis</i> , la cual contiene una gran cantidad de sustancias activas entre las que destacan las catequinas y en especial la epigallocatequina 3-galato (EGCG), una de las más abundantes en esta planta ⁸⁵ . La EGCG ha sido utilizada en el tratamiento de diferentes enfermedades neurológicas, incluyendo la EVC ⁸⁶ .	Estudios preclínicos han demostrado que el EGCG reduce la muerte de neuronas piramidales en la región CA1 del hipocampo de gerbos y en las regiones CA1 y CA2 del hipocampo en ratones en modelos de isquemia global y focal transitoria, respectivamente ^{87, 88, 89} . Capacidad para disminuir los marcadores de estrés oxidante ⁹⁰ el volumen del infarto ⁹¹ , el daño sensorial-motor ⁹² y el déficit neurológico ⁹³ , e incluso la respuesta inflamatoria ⁹⁴ en ratas con isquemia focal transitoria.	Los mecanismos responsables del efecto neuroprotector del EGCG se atribuyen a su capacidad como antioxidante ⁹⁵ . Disminuyen la peroxidación lipídica y estabilizan los niveles de glutatión en el cerebro de roedores. Inhibe las MMP's por lo que protege la matriz celular en modelos animales de isquemia transitoria ^{87, 90} . Se ha sugerido su papel inhibidor sobre la actividad de la calpaína, una endopeptidasa dependiente de calcio capaz de ocasionar muerte neuronal en isquemia, permitiendo la activación de la vía MEK/ERK y posterior activación de CREB ⁹³ favoreciendo la sobrevivencia neuronal. Existe evidencia de su actividad antiinflamatoria por la inhibición de la vía NF-KappaB, lo que permite la disminución de la expresión de COX-2, iNOS y citocinas proinflamatorias y ⁹⁴ . Aunque es poco frecuente, se ha observado que la administración de una dosis repetida superior a 50mg/kg de EGCG induce un 50% de aumento en la incidencia de hemorragia intracraneal en ratas ⁹¹ (fig.3)	Estudios preclínicos

Fármaco	Uso clínico/ definición	Principales hallazgos	Interacciones con la cascada isquémica	Fase
Curcumina	La curcumina, también llamada 1,7-bis(4-hiroxi-3-metoxi-fenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona, es una molécula extraída de la planta cúrcuma (<i>Curcuma longa</i>) y es usado como sustancia terapéutica en Asia ⁹⁶ (Fig.3)	La curcumina es capaz de disminuir la muerte neuronal y la activación microglial en la región CA1 del hipocampo. Disminuye la concentración de radicales libres y la lipoperoxidación, la disfunción mitocondrial, e inhibe la activación de las vías apoptóticas. Disminuye la actividad de citocinas pro-inflamatorias e induce mecanismos antioxidantes; tanto en gerbos con isquemia global transitoria ⁹⁷ como en ratas con isquemia global ^{98, 78} o focal transitoria ^{99, 100, 101, 102, 103, 104, 105} .	Los mecanismos mejor caracterizados de la curcumina son como antioxidante, debido a que puede atrapar radicales libres y disminuir el estrés oxidativo; sin embargo, se ha sugerido que también podría incrementar los niveles de la proteína antiapoptótica Bcl-2 ^{101, 105} , disminuyendo así la activación de caspasa-3 ^{97, 106, 100, 101} . La curcumina es capaz de regular la actividad de la enzima quinona reductasa, usada para desintoxicar a la célula de nitratos, por la vía de PI3K/AKT; y que esta última podría inducir la activación y translocación al núcleo del factor de transcripción Nrf2, lo que le permitiría potenciar la respuesta antioxidante de la célula ¹⁰⁴ . Activa las vías JAK2/STAT3 ¹⁰² , lo cual ha demostrado favorecer la sobrevivencia de neuronas. Adicionalmente se ha observado que aumenta la expresión de SIRT1, la cual inhibe a p53 acetilada y reduce la expresión de la proteína apoptótica BAX ¹⁰⁵ . Una vía inducida por curcumina en un modelo de EVC transitoria es Prdx6/SP1, lo cual sugiere que podría aumentar su actividad como antioxidante ¹⁰³ .	Estudios preclínicos, usado en medicina tradicional.

Fármaco	Uso clínico/ definición	Principales hallazgos	Interacciones con la cascada isquémica	Fase
Reína (1.8-dihi- droxi-3-	Se trata de una antraquinona que se encuentra en altas concentraciones en el ruibarbo, del cual se consume el tallo.	Mejora significativamente la NFS y disminuye el área de infarto Reduce significativamente el contenido de MDA y aumenta significativamente la actividad de SOD, GSH-Px y CAT Disminuye la expresión de BAX y mejora la expresión de Bcl-2 Reduce significativamente los niveles de expresión de ARNm de caspasa-9 y caspasa-3 ¹⁰⁷ .	Se sugiere que la reína exhibe efectos protectores durante la lesión por isquemia/reperfusión cerebral y su mecanismo de acción subyacente puede implicar la inhibición del estrés oxidativo y la apoptosis.	
Reína (1.8-dihi- droxi-3-	Agente antioxidante. Es derivado del metabolismo energético del ácido octanoico.	Disminuye la peroxidación lipídica y la formación de radicales libres Estimula la reconstrucción de los niveles de antioxidantes endógenos Aumenta la biogénesis mitocondrial Inhibe la vía TLR4/MyD88/NFB disminuyendo la neuroinflamación Promueve la vía PI3K/Akt, así como la recaptación de glucosa en ratones ¹⁰⁸ . Reduce los niveles séricos de TNF- α lo que a su vez aumenta la función neurológica y mejora la interrupción de la BHE ¹⁰⁹ .	Se ha reportado que el a-LA tiene la capacidad de reducir el tamaño del infarto, el daño oxidativo y el edema cerebral ¹⁰⁸ , ¹¹⁰ , dichos efectos se atribuyen a su capacidad antiinflamatoria y antioxidante.	

Vías de señalización de algunos fitofármacos como tratamientos en EVC isquémico.

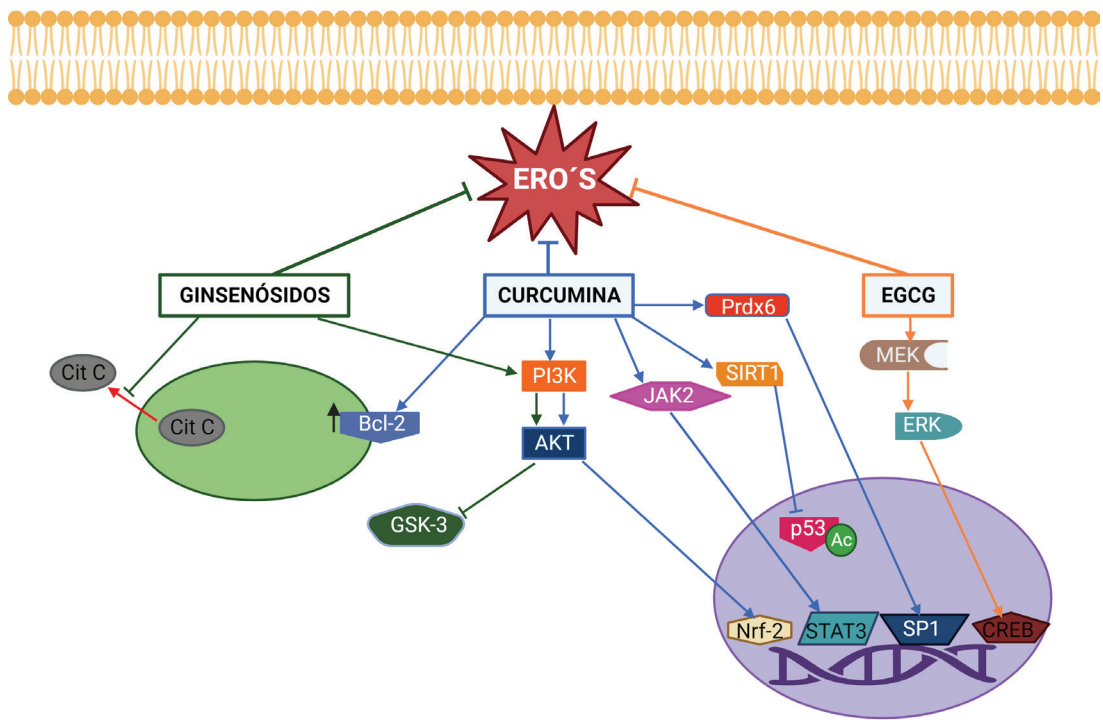


Figura 3. Como se puede apreciar, estas sustancias comparten la capacidad de estabilizar ERO's y ser considerados buenos antioxidantes. Adicionalmente, se ha demostrado que son capaces de estimular la activación de factores de transcripción, con excepción de los ginsenósidos, que favorecen la sobrevivencia neuronal. Vías reportadas de los ginsenósidos (—). Vías reportadas en la curcumina (—). Vías reportadas de la EGCG (—).

Conclusiones:

La búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas para tratar enfermedades como la isquemia cerebral, nos ha permitido desarrollar fármacos que pudieran ser útiles para garantizar una mejor calidad de vida para el paciente en recuperación.

Sin embargo, la traslación de las investigaciones básicas a la clínica, han limitado este número de tratamientos disponibles. Esto nos ha llevado a investigar las propiedades terapéuticas de los fitofármacos, que además de demostrar seguridad farmacológica como tratamientos en otras patologías o afectaciones; han también manifestado su utilidad como neuroprotectores en diferentes alteraciones cerebrales y en la prevención de estas.

Aún queda mucho trabajo por hacer para validar el uso de las moléculas identificadas como neuroprotectoras, sin embargo, el contexto mundial con el incremento de las patologías que involucran procesos inflamatorios y de neurodegeneración entre los cuales se encuentra al EVC como tercera causa de muerte en países industrializados, hacen muy importante la labor de seguir investigando.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Referencias

1. Arauz Antonio y Ruiz Franco Angélica. «Enfermedad vascular cerebral». En: Revista de la Facultad de Medicina UNAM 55.3 (2012), págs. 11-21.
2. Joshi Kengne Rohina, Kegne Andre Pascal, Hersch Fred, Weber Mary Beth, McGuire Helen y Patel Anushka. «Innovations in Community-Based Health Care for Cardiometabolic and Respiratory Diseases». En: Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 5): Cardiovascular, Respiratory, and Related Disorders. The World Bank, nov. de 2018, págs. 305-325. DOI: 10.1596/978-1-4648-0518-9_ch17. URL: https://doi.org/10.1596/5C%2F978-1-4648-0518-9_ch17.
3. Choreño Parra José Alberto, Carnalla Cortés Martha y Guadarrama Ortiz Parménides. «Enfermedad vascular cerebral isquémica: revisión extensa de la bibliografía para el médico de primer contacto». En: Medicina interna de México 35.1 (2019), págs. 61-79.
4. Mansfield A, Inness EL, Mcilroy WE. Stroke. Handb Clin Neurol. 2018; 159:205-228. doi: 10.1016/B978-0-444-63916-5.00013-6.
5. Strong Kathleen, Mathers Colin y Bonita Ruth. «Preventing stroke: saving lives around the world». En: The Lancet Neurology 6.2 (feb. de 2007), págs. 182-187. DOI: 10.1016/s1474-4422(07) 70031- 5. URL: <https://doi.org/10.1016%2Fs1474-4422%2807%2970031-5>.
6. Béjot Y, Daubail B, Giroud M. Epidemiology of stroke and transient ischemic attacks: Current knowledge and perspectives. Rev Neurol 2016; 172(1):59-68 doi: 10.1016/j.neurol.2015.07.013
7. Márquez Romero Juan, Arauz Antonio, Gónzora Rivera Fernando, Barinagarrementeria Fernando y Cantú Carlos. «The burden of stroke in México». En: (2015).
8. Cantú Brito Carlos, Ruiz Sandoval José, Chiquete Erwin, Arauz Antonio, León Jiménez Carolina, Murillo Bonilla Luis, Villarreal Careaga Jorge, Barinagarrementeria Fernando, Fernández José Antonio, Torres Bertha y col. «Factores de riesgo, causas y pronóstico de los tipos de enfermedad vascular cerebral en México: Estudio RENAMEVASC». En: Revista mexicana de neurociencia 12.5 (2011), págs. 224-234.
9. León Jiménez, Ruiz Sandoval, Chiquete, Vega Arroyo, Arauz, Murillo Bonilla, Ochoa Guzmán, Carrillo Loza, Ramos Moreno, Barinagarrementeria y Cantú Brito C.. «Tiempo de llegada hospitalaria y pronóstico funcional después de un infarto cerebral: resultados del estudio PREMIER». En: Neurología 29.4 (mayo de 2014), págs. 200-209. DOI: 10 . 1016 / j . nrl . 2013 . 05 . 003. URL: <https://doi.org/10.1016%2Fj.nrl.2013.05.003>.
10. Ojaghihaghighi Seyedhossein, Shams Vahdati Samad, Mikaeilpour Akram y Ramouz Ali. «Comparison of neurological clinical manifestation in patients with hemorrhagic and ischemic stroke». En: World Journal of Emergency Medicine 8.1 (2017), pág. 34. DOI: 10.5847/wjem.j.1920- 8642. 2017.01.006. URL: <https://doi.org/10.5847%5C%2Fwjem.j.1920-8642.2017.01.006>.
11. Alcaraz Moreno N. Enfermedad cerebrovascular y reflejo de parpadeo como modelo de diagnóstico electrofisiológico temprano. Tesis de posgrado, Maestría en Ciencias Médicas, Universidad de Colima agosto de 2002.
12. Dirnagl Ulrich, Iadecola Costantino y Moskowitz Michael. «Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view». En: Trends in Neurosciences 22.9 (sep. de 1999), págs. 391-397. DOI: 10 . 1016 / s0166-2236(99)01401-0. URL: <https://doi.org/10.1016%5C%2Fs0166-2236%5C%2899%5C%2901401-0>.
13. Leciñana A. Fisiopatología de la Isquemia cerebral. En Guía Neurológica 8: Enfermedad Cerebrovascular. 2011;1(8):5-17.
14. Arauz Antonio, Murillo Luis Manuel y Bonnin Eduardo. «Neuroprotección en isquemia cerebral aguda. Estado actual e importancia clínica de la cascada isquémica.» En: Revista Ecuatoriana de Neurología 22.9 (2002), págs. 53-59.
15. Mayo Clinic. Mayo clinic. URL: <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/stroke/basics/definition/con.20042884> (visitado 20-10-2021).
16. Campbell Bruce, De Silva Deidre, Macleod Malcolm, Coutts Shelagh. Schwamm Lee, Davis Stephen y Donnan Geoffrey. «Ischemic stroke». En: Nature Reviews Disease Primers

- 5.1 (2019), págs. 1-22.
17. Jian Zhihong, Liu Rui, Zhu Xiqun, Smerin Daniel, Zhong Yi, Gu Lijuan, Fang Weirong y Xiong Xiaoxing. «The involvement and therapy target of immune cells after ischemic stroke». En: *Frontiers in immunology* 10 (2019), pág. 2167.
18. Yang Jenq Lin, Mukda Sujira y Chen Shang Der. «Diverse roles of mitochondria in ischemic stroke». En: *Redox biology* 16 (2018), págs. 263-275.
19. Farajdokht Fereshteh, Farhoudi Mehdi, Majdi Alireza, Zamanlu Masumeh, Sadigh Eteghad Saeed, Vahedi Shabnam y Mahmoudi Javad. «Testosterone may hold therapeutic promise for the treatment of ischemic stroke in aging: a closer look at laboratory findings». En: *Advanced Pharmaceutical Bulletin* 9.1 (2019), pág. 48.
20. Yunnan Lu, Mingming Zhou, Yun Li, Yan Li, Ye Hua y Yi Fan. «Minocycline promotes functional recovery in ischemic stroke by modulating microglia polarization through STAT1/STAT6 pathways». En: *Biochemical Pharmacology* 186 (2021), pág. 114464.
21. Naderi Yazdan, Panahi Yunes, Barreto George y Sahebkar Amirhosein. «Neuroprotective effects of minocycline on focal cerebral ischemia injury: a systematic review». En: *Neural regeneration research* 15.5 (2020), pág. 773.
22. Yew Wai Ping, Djukic Natalia, Jayaseelan Jaya, Walker Frederick, Roos Karl, Chataway Timothy, Muyderman Hakan y Sims Neil R. «Early treatment with minocycline following stroke in rats improves functional recovery and differentially modifies responses of peri-infarct microglia and astrocytes». En: *Journal of neuroinflammation* 16.1 (2019), págs. 1-19.
23. Yamasaki Tomoteru, Hatori Akiko, Zhang Yiding, Mori Wakana, Kurihara Yusuke, Ogawa Masanao, Wakizaka Hidekatsu, Rong Jian, Wang Lu, Liang Steven y col. «Neuroprotective effects of minocycline and KML29, a potent inhibitor of monoacylglycerol lipase, in an experimental stroke model: a small-animal positron emission tomography study». En: *Theranostics* 11.19 (2021), pág. 9492.
24. Sociedad Americana de Farmacéuticos Institucionales. Información sobre medicamentos para el paciente. Retrieved from Sulfato de magnesio, sulfato de potasio y sulfato de sodio. URL: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/medmaster/a604025-es.html> (visitado 20-10-2021).
25. Chelluboina Bharath y Vemuganti Raghu. «Therapeutic potential of nutraceuticals to protect brain after stroke». En: *Neurochemistry International* 142 (2021), pág. 104908.
26. Chamorro Ángel, Lo Eng H, Renú Arturo, van Leyen Klaus y Lyden Patrick. «The future of neuroprotection in stroke». En: *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 92.2 (2021), págs. 129-135.
27. Nishida Sho, Kawauchi Satoko, Toyooka Terushige, Kumagai Kosuke, Takeuchi Satoru, Sato Shunichi, Kondo Akihide, Wada Kojiro y Mori Kentaro. «Local Application of Magnesium Sulfate Solution Suppressed Cortical Spreading Ischemia and Reduced Brain Damage in a Rat Subarachnoid Hemorrhage-Mimicking Model». En: *World Neurosurgery* 155 (2021), e704-e715.
28. Fiani Brian, Covarrubias Claudia, Wong Amelia, Doan Thao, Reardon Taylor, Nikolaidis Daniel y Sarno Erika. «Cerebrolysin for stroke, neurodegeneration, and traumatic brain injury: Review of the literature and outcomes». En: *Neurological Sciences* 42.4 (2021), págs. 1345-1353.
29. Mureșanu Dafin F, Livinț Popa Livia, Chira Diana, Dăbală Victor, Hapca Elian, Vlad Irina, Văcăraș Vitalie, Popescu Bogdan Ovidiu, Cherecheș Răzvan, Strilciuc Ștefan y otros. «Role and Impact of Cerebrolysin for Ischemic Stroke Care». En: *Journal of Clinical Medicine* 11.5 (2022), pág. 1273.
30. Chang Won Hyuk, Lee Jungsoo, Shin Yong-Il, Ko Myoung-Hwan, Kim Deog Young, Sohn Min Kyun, Kim Jinuk y Kim Yun-Hee. «Cerebrolysin combined with rehabilitation enhances motor recovery and prevents neural network degeneration in ischemic stroke patients with severe motor deficits». En: *Journal of Personalized Medicine* 11.6 (2021), pág. 545.
31. Borisevich Alexander y Veremeyuk Konstantin. «Use of Cerebrolysin in combination with highdose aspirin antithrombotic treatment of ischemic stroke: A case report». En: *Clinical Case Reports* 9.9 (2021), e04863.
32. Teng Hua, Li Chao, Zhang Yi, Lu Mei, Chopp

- Michael, Zhang Zheng Gang, Melcher Mourgas Melanie y Fleckenstein Burkhard. «Therapeutic effect of Cerebrolysin on reducing impaired cerebral endothelial cell permeability». En: *Neuroreport* 32.5 (2021), págs. 359-366.
33. Secades Julio. «Citicolina: revisión farmacológica y clínica, actualización 2016». En: *Revista de Neurología* 63.Suplemento 3 (2016).
34. Mankivska, Chaika y Skibo. «Effects of Citicoline on Structural/Functional Consequences of Focal Ischemia of the Rat Brain». En: *Neurophysiology* 53.2 (2022), págs. 78-87.
35. Sadriddin Sayfullaevich Pulatov. «REVIEW OF CITICOLINE APPLICATION IN THE COMPLEX TREATMENT AND REHABILITATION OF PATIENTS WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE». En: *Frontline Medical Sciences and Pharmaceutical Journal* 2.03 (2022), págs. 41-50.
36. Secades Julio. «Role of Citicoline in the management of traumatic brain injury». En: *Pharmaceuticals* 14.5 (2021), pág. 410.
37. Carús Cadavieco Marta, Andrés Isabel de y col. «Adenosina y control homeostático del sueño: Acciones en estructuras diana de los circuitos de vigilia y sueño». En: *Revista de Neurología* (2012).
38. Camm A John y Garratt Clifford J. «Adenosine and supraventricular tachycardia». En: *New England Journal of Medicine* 325.23 (1991), págs. 1621-1629.
39. DiMarco John, Sellers Duncan, Lerman Bruce, Greenberg Mark, Berne Robert y Belardinelli Luiz. «Diagnostic and therapeutic use of adenosine in patients with supraventricular tachyarrhythmias». En: *Journal of the American College of Cardiology* 6.2 (1985), págs. 417-425.
40. Dettori Ilaria, Gaviano Lisa, Ugolini Filippo, Lana Daniele, Bulli Irene, Magni Giada, Rossi Francesca, Giovannini Maria Grazia y Pedata Felicita. «Protective effect of adenosine A2B receptor agonist, BAY60-6583, against transient focal brain ischemia in rat». En: *Frontiers in Pharmacology* 11 (2021), pág. 1639.
41. Mirzaei Mehdi, Abyadeh Morteza, Turner Anita, Wall Roshana Vander, Chick Joel, Paulo Joao, Gupta Veer, Basavarajappa Devaraj, Chitranshi Nitin, Mirshahvaladi Seyed Shahab Oddin y col. «Fingolimod effects on the brain are mediated through biochemical modulation of bioenergetics, autophagy, and neuroinflammatory networks». En: *Proteomics* 22.19-20 (2022), pág. 2100247.
42. Zhang Ling, Sui Rubo y Zhang Lei. «Fingolimod protects against cerebral ischemia reperfusion injury in rats by reducing inflammatory cytokines and inhibiting the activation of p38 MAPK and NF- κ B signaling pathways». En: *Neuroscience Letters* 771 (2022), pág. 136413.
43. Aloizou Athina Maria, Siokas Vasileios, Pateraki Georgia, Liampas Ioannis, Bakirtzis Christos, Tsouris Zisis, Lazopoulos George, Calina Daniela, Docea Anca Oana, Tsatsakis Aristidis y col. «Thinking outside the ischemia box: advancements in the use of multiple sclerosis drugs in ischemic stroke». En: *Journal of Clinical Medicine* 10.4 (2021), pág. 630.
44. Boshtam Maryam, Kouhpayeh Shirin, Amini Farahnaz, Azizi Yadollah, Najafli Malihe, Shariati Laleh y Khanahmad Hossein. «Effect of dimethyl fumarate on the motor function and spatial arrangement of primary motor cortical neurons in the sub-acute phase of stroke in a rat model». En: *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 30.4 (2021), pág. 105630.
45. Yan Nao, Xu Zhipeng, Qu Changhua y Zhang JunJian. «Dimethyl fumarate improves cognitive deficits in chronic cerebral hypoperfusion rats by alleviating inflammation, oxidative stress, and ferroptosis via NRF2/ARE/NF- κ B signal pathway». En: *International Immunopharmacology* 98 (2021), pág. 107844.
46. Spence J David, Viscoli Catherine, Kernan Walter, Young Lawrence, Furie Karen, DeFronzo Ralph, Abdul Ghani Muhammad, Dandona Pareshe y Inzucchi Silvio E. «Efficacy of lower doses of pioglitazone after stroke or transient ischaemic attack in patients with insulin resistance». En: *Diabetes, Obesity and Metabolism* 24.6 (2022), págs. 1150-1158.
47. Ha Junghee, Choi Dong-Woo, Kim Keun You, Nam Chung Mo y Kim Eosu. «Pioglitazone use associated with reduced risk of the first attack of ischemic stroke in patients with newly onset type 2 diabetes: a nationwide nested case-control study». En: *Cardiovascular Diabetology* 20.1 (2021), págs. 1-10.
48. Zhao Yi, Lützen Ulf, Gohlke Peter, Jiang Ping,

- Herdegen Thomas y Culman Juraj. «Neuroprotective and antioxidative effects of pioglitazone in brain tissue adjacent to the ischemic core are mediated by PI3K/Akt and Nrf2/ARE pathways». En: *Journal of Molecular Medicine* 99.8 (2021), págs. 1073-1083.
49. Demaré Sarah, Kothari Asha, Calcutt Nigel y Fernyhough Paul. «Metformin as a potential therapeutic for neurological disease: mobilizing AMPK to repair the nervous system». En: *Ex a604025 - es . html* (visitado 20-10-2021). *pert Review of Neurotherapeutics* 21.1 (2021), págs. 45-63.
50. Wang Lu, Wang Aqian, Guo Hongtao, Zhang Zhenxian, Wang Shenghai, Pei Tengbo, Liu Zhiyong, Yang Dandan, Liu Yong y Ruan Cailian. «Neuroprotective effects of longterm metformin preconditioning on rats with ischemic brain injuries». En: *European Neurology* 84.3 (2021), págs. 212-218.
51. Sharma Sejal, Nozohouri Saeideh, Vaidya Bhuvaneshwar y Abbruscato Thomas. «Repurposing metformin to treat age-related neurodegenerative disorders and ischemic stroke». En: *Life Sciences* 274 (2021), pág. 119343. [
52. Pando Alvarez Rosa María. «Sulfonilureas, su uso actual en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2». En: *Diagnóstico* 59.1 (2020), págs. 16-22.
53. Jha Ruchira M, Rani Anupama, Desai Shashvat, Raikwar Sudhanshu, Mihaljevic Sandra, Muñoz Casabella Amanda, Kochanek Patrick, Catapano Joshua, Winkler Ethan, Citerio Giuseppe y col. «Sulfonylurea receptor 1 in central nervous system injury: an updated review». En: *International journal of molecular sciences* 22.21 (2021), pág. 11899.
54. Zhang Changwen, Sajith Ayyiliath, Xu Xiaotian, Jiang Jianxiong, Bowen J Phillip, Kulkarni Amol, Hao Jiukuan. «Targeting NLRP3 signaling by a novel-designed sulfonylurea compound for inhibition of microglial inflammation». En: *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 58 (2022), pág. 116645.
55. Wen Lihong, Huang Bin, Tu Rong, Wan Kunzhen, Zhang Hong y Zhang Xiaoyun. «Effectiveness and safety of glibenclamide for stroke: protocol for a systematic review and meta-analysis». En: *BMJ open* 11.5 (2021), e043585.
56. Kaurav Hemlata, Sharma Ashish, Upadhyay Navneet Kumar y Kapoor Deepak N. «Long term delivery of glibenclamide from in situ forming microparticles for the treatment of ischemic stroke». En: *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 66 (2021), pág. 102860.
57. Al-Karagholi Mohammad Al-Mahdi, Ghani-zada Hashmat, Nielsen Cherie Amalie Waldorff, Ansari Assan, Gram Christian, Younis Samaria, Vestergaard Mark B, Larsson Henrik BW, Skovgaard Lene Theil, Amin Faisal Mohammad y col. «Cerebrovascular effects of glibenclamide investigated using high-resolution magnetic resonance imaging in healthy volunteers». En: *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 41.6 (2021), págs. 1328-1337.
58. Qiu Xiaofei, Wang Qinghui, Hou Liyan, Zhang Cuili, Wang Qingshan y Zhao Xiulan. «Inhibition of NLRP3 inflammasome by glibenclamide attenuated dopaminergic neurodegeneration and motor deficits in paraquat and maneb-induced mouse Parkinson's disease model». En: *Toxicology Letters* 349 (2021), págs. 1-11.
59. Ji Ya-Bin, Gao Qiang, Tan Xi-Xi, Huang Xiaowen, Ma Yin-Zhong, Fang Cheng, Wang Sheng-Nan, Qiu Lin-Hui, Cheng Yong-Xian, Guo Fu-You y col. «Lithium alleviates blood-brain barrier breakdown after cerebral ischemia and reperfusion by upregulating endothelial Wnt/ β -catenin signaling in mice». En: *Neuropharmacology* 186 (2021), pág. 108474.
60. Luo Huilong, Chevillard Lucie, Bellivier Frank, Mégarbane Bruno, Etain Bruno, Cisternino Salvatore y Declèves Xavier. «The role of brain barriers in the neurokinetics and pharmacodynamics of lithium». En: *Pharmacological Research* 166 (2021), pág. 105480.
61. Ates Nilay, Caglayan Aysun, Balcikanli Zeynep, Sertel Elif, Beker Mustafa Caglar, Dilsiz Pelin, Caglayan Ahmet Burak, Celik Süleyman, Dasedelen Muhammed Furkan, Caglayan Berrak y col. «Phosphorylation of PI3K/Akt at Thr308, but not phosphorylation of MAPK kinase, mediates lithium-induced neuroprotection against cerebral ischemia in mice». En: *Experimental Neurology* 351 (2022), pág. 113996.

62. Lei Tian-Yu, Ye Ying-Ze, Zhu Xi-Qun, Smerin Daniel, Gu Li-Juan, Xiong Xiao-Xing, Zhang Hong-Fei y Jian Zhi-Hong . «The immune response of T cells and therapeutic targets related to regulating the levels of T helper cells after ischaemic stroke». En: *Journal of Neuroinflammation* 18.1 (2021), págs. 1-17.
63. Zhang Dianhui, Ren Jiaxin, Luo Yun, He Qianyan, Zhao Ruoyu, Chang Junlei, Yang Yi y Guo Zhen-Ni. «T cell response in ischemic stroke: from mechanisms to translational insights». En: *Frontiers in Immunology* 12 (2021).
64. Chavda Vishal, Madhwani Kajal y Chaurasia Bipin. «Stroke and immunotherapy: potential mechanisms and its implications as immune-therapeutics». En: *European Journal of Neuroscience* 54.1 (2021), págs. 4338-4357.
65. Sutherland Brad, Minnerup Jens, Balami Joyce, Arba Francesco, Buchan Alastair y Kleinschnitz Christoph. «Neuroprotection for Ischaemic Stroke: Translation from the Bench to the Bedside». En: *International Journal of Stroke* 7.5 (mar. de 2012), págs. 407-418. DOI: 10.1111/ j.1747-4949.2012.00770.x. URL: <https://doi.org/10.1111%2Fj.1747-4949.2012.00770.x>.
66. Fluri Felix, Schuhmann Michael y Kleinschnitz Christoph. «Animal models of ischemic stroke and their application in clinical research». En: *Drug Design, Development and Therapy* (jul. de 2015), pág. 3445. DOI: 10.2147/dddt.s56071. URL: <https://doi.org/10.2147%2Fdddt.s56071>.
67. Fei Fei, Ning Su, Xia Li y Zhou Fe. «Neuroprotection mediated by natural products and their chemical derivatives». En: *Neural Regeneration Research* 15.11 (2020), pág. 2008. DOI: 10.4103/1673- 5374.282240. URL: <https://doi.org/10.4103%5C%2F1673-5374.282240>.
68. Kim Joonki, Fann David Yang-Wei, Seet Raymond Chee Seong, Jo Dong-Gyu, Mattson Mark P y Arumugam Thiruma. «Phytochemicals in ischemic stroke». En: *Neuromolecular medicine* 18.3 (2016), págs. 283-305.
69. DeCorte Bart. «Underexplored Opportunities for Natural Products in Drug Discovery». En: *Journal of Medicinal Chemistry* 59.20 (jul. de 2016), págs. 9295-9304. DOI: 10.1021/acs.jmedchem. 6b00473. URL: <https://doi.org/10.1021%2Facs.jmedchem.6b00473>.
70. Simonyi Agnes, Serfozo Peter, Lehmidi Tareq, Cui Jiankun, Gu Zezong, Lubahn Dennis B, Sun Albert y Sun Grace . «The neuroprotective effects of apocynin». En: *Frontiers in bioscience (Elite edition)* 4 (2012), pág. 2183.
71. Boshtam Maryam, Kouhpayeh Shirin, Ammini Farahnaz, Azizi Yadollah, Najafu Malihe, Shariati Laleh y Khanahmad Hossein. «Anti-inflammatory effects of apocynin: A narrative review of the evidence». En: *All Life* 14.1 (2021), págs. 997-1010.
72. Nakka Venkata Prasuja, Gogada Raghu, Simhadri Praveen Kumar, Qadeer Mohammed Abdul y Phanithi Prakash Babu. «Post-treatment with apocynin at a lower dose regulates the UPR branch of eIF2 α and XBP-1 pathways after stroke». En: *Brain Research Bulletin* 182 (2022), págs. 1-11.
73. Yousefi Manesh Hasan, Dehpour Ahmad Reza, Shirooie Samira, Bagheri Fariba, Farrokhi Vida, Mousavi Seyyedeh Elaheh, Ricciutelli Massimo, Cappellacci Loredana, López Víctor, Maggi Filippo y col. «Isofuranodiene, a natural sesquiterpene isolated from wild celery (*Smyrnum olusatrum* L.), protects rats against acute ischemic stroke». En: *Pharmaceuticals* 14.4 (2021), pág. 344.
74. Duarte Noelia. Special Issue on Plant and MarineDerived Natural Product Research in Drug Discovery: Strengths and Perspective. 2022.
75. Mancuso Cesare y Santangelo Rosaria. «Panax ginseng and Panax quinquefolius : From pharmacology to toxicology». En: *Food and Chemical Toxicology* 107 (sep. de 2017), págs. 362-372. DOI: 10.1016/j.fct.2017.07.019. URL: <https://doi.org/10.1016%5C%2Fj.fct.2017.07.019>.
76. Zhong Yong-Mei, Nishijo Hisao, Uwano Teruko, Tamura Ryoi, Kawanishi Kazuko y Ono Taketoshi. «Red ginseng ameliorated place navigation deficits in young rats with hippocampal lesions and aged rats». En: *Physiology & Behavior* 69.4-5 (jun. de 2000), págs. 511-525. DOI: 10.1016 / s0031 - 9384(00) 00206 - 7. URL: <https://doi.org/10.1016%2Fs0031-9384%2800%2900206-7>.
77. Bae Eun-Ah, Hyun Yang-Jin, Choo Min-Kyung, Oh Jin Kyung, Ryu Jong Hoon y Kim

- Dong-Hyun. «Protective effect of fermented Red ginseng on a transient focal ischemic rats». En: Archives of Pharmacal Research 27.11 (nov. de 2004), págs. 1136-1140. DOI: 10.1007/bf02975119. URL: <https://doi.org/10.1007/bf02975119>.
78. Ye Ruidong, Kong Xiangwei, Yang Qianzi, Zhang Yunxia, Han Junliang, Li Ping, Xiong Lize y Zhao Gang. «Ginsenoside rd in experimental stroke: superior neuroprotective efficacy with a wide therapeutic window». En: Neurotherapeutics 8.3 (2011), págs. 515-525.
79. Zhang Xiao, Shi Ming, Ye Ruidong, Wang Wei, Liu Xuedong, Zhang Guangyun, Han Junliang, Zhang Yunxia, Wang Bing, Zhao Jun, Hui Juan, Xiong Lize y Zhao Gang. «Ginsenoside Rd Attenuates Tau Protein Phosphorylation Via the PI3K/AKT/GSK-3 Pathway After Transient Forebrain Ischemia». En: Neurochemical Research 39.7 (mayo de 2014), págs. 1363-1373. DOI: 10.1007/s11064-014-1321-3. URL: <https://doi.org/10.1007/s11064-014-1321-3>.
80. Liu Xin-yu, Zhou Xin-yu, Hou Jin-cai, Zhu Hua, Wang Zhong, Liu Jian-xun y Zheng Yong-qiu. «Ginsenoside Rd promotes neurogenesis in rat brain after transient focal cerebral ischemia via activation of PI3K/Akt pathway». En: Acta Pharmacologica Sinica 36.4 (2015), págs. 421-428.
81. He Bo, Chen Peng, Yang Jianyu, Yun Yu, Zhang Xiaochao, Yang Renhua y Shen Zhiqiang. «Neuroprotective effect of 20(R)- ginsenoside Rg3 against transient focal cerebral ischemia in rats». En: Neuroscience Letters 526.2 (sep. de 2012), págs. 106-111. DOI: 10.1016/j.neulet.2012.08.022. URL: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.08.022>.
82. Cai Mudan, Shin Bum Young, Kim Dong Hyun, Kim Jong Min, Park Se Jin, Park Chan Sung, Hong Nam Doo, Kang Dong Hyo, Yutaka Yamamoto, Ryu Jong Hoon y col. «Neuroprotective effects of a traditional herbal prescription on transient cerebral global ischemia in gerbils». En: Journal of ethnopharmacology 138.3 (2011), págs. 723-730.
83. Bu Youngmin, Kwon Sungeun, Kim Yun Tai, Kim Mi-Yeon, Choi Hoyoung, Kim Jae Goo, Jarmakattel-Pandit Nirmala, Doré Sylvain, Kim Sung-Hoon y Kim Hocheol. «Neuroprotective effect of HT008-1, a prescription of traditional Korean medicine, on transient focal cerebral ischemia model in rats». En: Phytotherapy Research 24.8 (2010), págs. 1207-1212.
84. Chu GX y Chen X. «Anti-lipid peroxidation and protection of ginsenosides against cerebral ischemia-reperfusion injuries in rats.» En: Zhongguo yao li xue bao= Acta Pharmacologica Sinica 11.2 (1990), págs. 119-123.
85. Peter Beatrix, Bosze Szilvia y Horvath Robert. «Biophysical characteristics of proteins and living cells exposed to the green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate (EGCg): review of recent advances from molecular mechanisms to nanomedicine and clinical trials». En: European Biophysics Journal 46.1 (jun. de 2017), págs. 1-24. DOI: 10.1007/s00249-016-1141-2. URL: <https://doi.org/10.1007/s00249-016-1141-2>.
86. Yamagata Kazuo. «Polyphenols Regulate Endothelial Functions and Reduce the Risk of Cardiovascular Disease». En: Current Pharmaceutical Design 25.22 (sep. de 2019), págs. 2443-2458. DOI: 10.2174/1381612825666190722100504. URL: <https://doi.org/10.2174/1381612825666190722100504>.
87. Lee Seong-Ryong, Suh Seong-Il y Kim Sang-Pyo. «Protective effects of the green tea polyphenol (-)-epigallocatechin gallate against hippocampal neuronal damage after transient global ischemia in gerbils». En: Neuroscience Letters 287.3 (jun. de 2000), págs. 191-194. DOI: 10.1016/S0304-3940(00)01159-9. URL: [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(00\)01159-9](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(00)01159-9).
88. Park Jong-Wan, Jang Young-Ho, Kim Jin-Mo, Lee Hyung, Park Weon-Kyun, Lim Man-Bin, Chu Yeun-Kyung, Lo Eng y Lee Seong-Ryong. «Green tea polyphenol (-)-epigallocatechin gallate reduces neuronal cell damage and up-regulation of MMP-9 activity in hippocampal CA1 and CA2 areas following transient global cerebral ischemia». En: Journal of Neuroscience Research 87.2 (feb. de 2009), págs. 567-575. DOI: 10.1002/jnr.21847. URL: <https://doi.org/10.1002/jnr.21847>.
89. Park Jong-Wook, Hong Jung-Seok, Lee Kyo-ung-Suk, Kim Hahn-Young, Lee Jung-Jeung y Lee Seong-Ryong. «Green tea polyphenol (-)-epigallocatechin gallate reduces matrix

- metalloproteinase-9 activity following transient focal cerebral ischemia». En: *The Journal of Nutritional Biochemistry* 21.11 (nov. de 2010), págs. 1038-1044. DOI: 10 . 1016 / j . jnutbio . 2009.08.009. URL: <https://doi.org/10.1016%5C%2Fj.jnutbio.2009.08.009>.
90. Choi Young Bin, Kim Yeong In, Lee Kwang Soo, Kim Beum Saeng y Kim Dai Jin. «Protective effect of epigallocatechin gallate on brain damage after transient middle cerebral artery occlusion in rats». En: *Brain Research* 1019.1-2 (sep. de 2004), págs. 47-54. DOI: 10 . 1016 / j . brainres . 2004 . 05 . 079. URL: <https://doi.org/10.1016%5C%2Fj.brainres.2004.05.079>.
91. Rahman Rosanna, Nair Shiva, Helps Stephen, Shaw Odette, Sims Neil, Rosengren Rhonda y Appleton Ian. «(-)- Epigallocatechin gallate as an intervention for the acute treatment of cerebral ischemia». En: *Neuroscience Letters* 382.3 (jul. de 2005), págs. 227-230. DOI: 10.1016/j.neulet.2005.03.018. URL: <https://doi.org/10.1016%5C%2Fj.neulet.2005.03.018>.
92. Lim Seong Hoon, Kim Han Seung, Kim Young Kook, Kim Tae-Min, Im Sun, Chung Myung Eun, Hong Bo Young, Ko Young Jin, Kim Hye Won y Lee Jong In. «The functional effect of epigallocatechin gallate on ischemic stroke in rats». En: *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 70.1 (2010), págs. 40-46.
93. Yao Chengye, Zhang Jiancheng, Liu Gonping, Chen Fang y Lin Yun. «Neuroprotection by (-)-epigallocatechin-3-gallate in a rat model of stroke is mediated through inhibition of endoplasmic reticulum stress». En: *Molecular Medicine Reports* 9.1 (nov. de 2014), págs. 69-72. DOI: 10.3892/mmr.2013.1778. URL: <https://doi.org/10.3892%5C%2Fmmr.2013.1778>.
94. Zhang Feng Jin, Li Na, Jiang Lin Lan, Chen Long Hao y Huang Mu Tu. «Neuroprotective Effects of (-)-Epigallocatechin-3-Gallate Against Focal Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury in Rats Through Attenuation of Inflammation». En: *Neurochemical Research* 40.8 (jul. de 2015), págs. 1691-1698. DOI: 10 . 1007 / s11064 - 015 - 1647 - 5. URL: <https://doi.org/10.1007%5C%2Fs11064-015-1647-5>.
95. Ouyang Jie, Zhu Kun, Liu Zhonghua y Huang Jianan. «Prooxidant Effects of Epigallocatechin-3-Gallate in Health Benefits and Potential Adverse Effect». En: *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2020 (ago. de 2020), págs. 1-14. DOI: 10.1155/2020/9723686. URL: <https://doi.org/10.1155%5C%2F2020%2F9723686>.
96. Rainey Nathan Earl, Moustapha Aoula y Petit Patrice Xavier. «Curcumin, a Multifaceted Hormetic Agent, Mediates an Intricate Cross-talk between Mitochondrial Turnover, Autophagy, and Apoptosis». En: *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2020 (jul. de 2020), págs. 1-23. DOI: 10 . 1155 / 2020 / 3656419. URL: <https://doi.org/10.1155%5C%2F2020%2F3656419>.
97. Wang Qun, Sun Albert, Simonyi Agnes, Jensen Michael, Shelat Phullara, Rottinghaus George, MacDonald Ruth, Miller Dennis, Lubahn Dennis, Weisman Gary y Sun Grace. «Neuroprotective mechanisms of curcumin against cerebral ischemia-induced neuronal apoptosis and behavioral deficits». En: *Journal of Neuroscience Research* 82.1 (2005), págs. 138 - 148. DOI: 10.1002/jnr.20610. URL: <https://doi.org/10.1002%2Fjnr.20610>.
98. Al-Omar Fadhel, Nagi Mahmoud, Abdulgadir Mustafa, Al Joni Khaldia y Al-Majed Abdulhakeem. «Immediate and Delayed Treatments with Curcumin Prevents Forebrain Ischemia-Induced Neuronal Damage and Oxidative Insult in the Rat Hippocampus». En: *Neurochemical Research* 31.5 (mayo de 2006), págs. 611-618. DOI: 10 . 1007 / s11064 - 006 - 9059 - 1. URL: <https://doi.org/10.1007%2Fs11064-006-9059-1>.
99. Rathore Priyanka, Dohare Preeti, Varma Saubh, Ray Aparajita, Sharma Uma, Jaganathanan y Ray Madhur. «Curcuma Oil: Reduces Early Accumulation of Oxidative Product and is Anti-apoptogenic in Transient Focal Ischemia in Rat Brain». En: *Neurochemical Research* 33.9 (oct. de 2008), págs. 1672-1682. DOI: 10.1007/ s11064-007-9515-6. URL: <https://doi.org/10.1007%5C%2Fs11064-007-9515-6>.
100. Zhao Jing, Zhao Yong, Zheng Weiping, Lu Yuyu, Feng Gang y Yu Shanshan. «Neuroprotective effect of curcumin on transient focal cerebral ischemia in rats». En: *Brain Research* 1229 (sep. de 2008), págs. 224-232. DOI: 10.1016/j.brainres.2008.06.117.

- URL: <https://doi.org/10.1016%5C%2Fj.brainres.2008.06.117>.
101. Zhao Jing, Yu Shanshan, Zheng Weiping, Feng Gang, Luo Guobiao y Wang Linli and Zhao Yong. «Curcumin Improves Outcomes and Attenuates Focal Cerebral Ischemic Injury via Antiapoptotic Mechanisms in Rats». En: *Neurochemical Research* 35.3 (sep. de 2010), págs. 374-379. DOI: 10.1007/s11064-009-0065-y. URL: <https://doi.org/10.1007%5C%2Fs11064-009-0065-y>.
 102. Li Linlin, Li Haiyong y Li Mingming. «Curcumin protects against cerebral ischemia-reperfusion injury by activating JAK2/STAT3 signaling pathway in rats». En: *International Journal of Clinical and Experimental Medicine* 8.9 (2015), pág. 14985.
 103. Jia Gongwei, Tan Botao, Ma Jingxi, Zhang Lina, Jin Xinhao y Li Changqing. «Prdx6 Upregulation by Curcumin Attenuates Ischemic Oxidative Damage via SP1 in Rats after Stroke». En: *BioMed Research International* 2017 (2017), págs. 1-9. DOI: 10.1155/2017/6597401. URL: <https://doi.org/10.1155%5C%2F2017%5C%2F6597401>.
 104. Wu Jingxian, Li Qiong, Wang Xiaoyan, Yu Shanshan, Li Lan, Wu Xuemei, Chen Yanlin, Zhao Jing y Zhao Yong. «Neuroprotection by Curcumin in Ischemic Brain Injury Involves the Akt/Nrf2 Pathway». En: *PLoS ONE* 8.3 (mar. de 2013). Ed. por Ken Arai, e59843. DOI: 10.1371/journal.pone.0059843. URL: <https://doi.org/10.1371%2Fjournal.pone.0059843>.
 105. Miao Yanping, Zhao Sheng, Gao Yang, Wang Ruijun, Wu Qiong, Wu Hui y Luo Tianyou. «Curcumin pretreatment attenuates inflammation and mitochondrial dysfunction in experimental stroke: The possible role of Sirt1 signaling». En: *Brain Research Bulletin* 121 (mar. de 2016), págs. 9-15. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2015.11.019. URL: <https://doi.org/10.1016%5C%2Fj.brainresbull.2015.11.019>.
 106. Bi Fangfang, Ma Huaifen, Ji Chen, Chang Cuicui, Liu Wenbo y Xie Keliang. «Rhein protects against neurological deficits after traumatic brain injury in mice via inhibiting neuronal pyroptosis». En: *Frontiers in pharmacology* 11 (2020), pág. 564367.
 107. Khan Heena, Singh Thakur Gurjeet, Dahiya Randhir Singh y Abdel-Daim Mohamed M. «α-Lipoic acid, an organosulfur biomolecule a novel therapeutic agent for neurodegenerative disorders: an mechanistic perspective». En: *Neurochemical Research* (2022), págs. 1-12.
 108. Zhao Hui, Li Yan, Zhang Ying, He Wen-Yan y Jin Wei-Na. «Role of Immune and Inflammatory Mechanisms in Stroke: A Review of Current Advances». En: *Neuroimmunomodulation* (2022), págs. 1-14.
 109. Estabragh Mohammad Amin Raeisi, Pardakhty Abbas, Ahmadzadeh Saeid, Dabiri Shahriar, Afshar Reza Malekpour y Abbasi Mohammad Farajli. «Successful Application of Alpha Lipoic Acid Niosomal Formulation in Cerebral Ischemic Reperfusion Injury in Rat Model». En: *Advanced Pharmaceutical Bulletin* 12.3 (2021), págs. 541-549.