Rev. Chil. Neuropsicol. 14(2): 35-39, 2019
www.rcnp.cl

DOI: 10.5839/rcnp.2019.14.02.07

Artículo de investigación

Áreas exofocales de lesión a mediano y largo término post-isquemia cerebral

Exofocal areas of medium- and long-term injury after cerebral ischemia

Duque, J.[1], Zuluaga, M.[1], Arteaga-Noriega, A.[2] y Gutiérrez-Vargas, J. A.[2*]

1 Programa de Medicina. Facultad de Ciencias de la Salud. Corporación Universitaria Remington. Medellín, Antioquia.
2 Facultad de Ciencias de la Salud. Corporación Universitaria Remington. Medellín, Antioquia.

Resumen

La isquemia cerebral es el tipo de accidente cerebrovascular más común, generando altas tasas de mortalidad y morbilidad a nivel mundial. El entendimiento de la fisiopatología de la lesión cerebral ha requerido de la implementación de modelos experimentales que permitan evaluar los fenómenos celulares, sobre todo aquellos a largo plazo. Por tal razón, el objetivo del presente trabajo fue evaluar las áreas exofocales a un mes y cuatro meses post-isquemia cerebral en un modelo experimental. Ratas Wistar fueron sometidas a una isquemia focal transitoria (t-MCAo) y un grupo fueron sacrificados al mes y otro grupo a los cuatro meses post-isquemia para su posterior análisis histológico. Los cortes fueron teñidos con Nissl y se realizó inmunohistoquímica de la proteína Tau. Nuestros resultados muestran tres áreas de lesión exofocal tanto al mes como a los cuatro meses post-isquemia: el giro dentado, la amígdala y el tálamo. Estas regiones se han asociado al control emocional, lo cual sugiere que a largo término post-isquemia se tengan en cuenta hallazgos clínicos que evalúen cambios emocionales en los pacientes que han sufrido un evento isquémico cerebral.

Palabras clave: isquemia cerebral, lesión exofocal, tálamo, amígdala, giro dentado

Abstract

Cerebral ischemia is the most common type of stroke, which generates high mortality and morbidity rates worldwide. The understanding of the pathophysiology of brain injury has required the implementation of experimental models that allow the evaluation of cellular phenomena, especially those in the long-term. For this reason, the objective of the present work was to evaluate the exofocal areas at one month and four months after cerebral ischemia. Wistar rats were subjected to transient focal ischemia (t-MCAo) and one group was sacrificed one month and another group at four months' post-ischemia for subsequent histological analysis. The cuts were stained with Nissl and immunohistochemistry of the Tau protein was performed. Our results show three areas of exofocal lesion both one month and four months' post-ischemia: the thalamus, the dentate gyrus, and the amygdala. These regions have been associated with emotional control, which suggests that in the long-term post-ischemia clinical findings that evaluate emotional changes in patients who have suffered a cerebral ischemic event should be considered.

Keywords: cerebral ischemia, exofocal lesion, thalamus, amygdala, dentate gyrus

Introducción

El accidente cerebrovascular (ACV) es una lesión patológica multifactorial responsable de más de 5 millones de muertes cada año en todo el mundo, por lo que es la segunda causa principal de muerte y una de las principales causas de discapacidad (Moskowitz, Lo, & Iadecola, 2010). Estas cifras son soportadas dadas las altas tasas de factores de riesgo como diabetes mellitus, obesidad, enfermedades cardiovasculares e hipertensión arterial (Moskowitz et al., 2010). Los ACV son originados por dos situaciones; la primera es una lesión isquémica dada por la obstrucción de flujo sanguíneo por un trombo, émbolo o por hipoperfusión sistémica y, corresponde a un 80% de los casos de ACV (Guzik & Bushnell, 2017). La segunda situación se presenta cuando hay una alteración de las paredes de los vasos sanguíneos y estos se rompen, originando un ACV de tipo hemorrágico (Guzik & Bushnell, 2017). Cualquiera de estas dos situaciones lleva a que una parte del cerebro quede sin irrigación sanguínea, por lo cual no llega oxígeno y nutrientes generando muerte celular cerebral (Moskowitz et al., 2010).

El ACV de tipo isquémico genera dos tipos de lesión; la lesión directa que se da en el sitio directamente irrigado por la arteria obstruida, debido a la completa falta de oxígeno y glucosa; esta región presenta una zona de foco isquémico y alrededor se encuentra un área conocida como penumbra isquémica, la cual es susceptible de recuperación si la hipoperfusión y las alteraciones que dicha obstrucción produce son tratadas en la ventana terapéutica considerada (Guzik & Bushnell, 2017). El segundo tipo de lesión se genera en aquellas áreas que no son comúnmente relacionadas con la lesión primaria en la isquemia cerebral, denominadas áreas exofocales; dichas áreas son ocasionadas por señales químicas o eléctricas emanadas desde el foco isquémico y originadas por las comunicaciones interneurales entre determinadas regiones cerebrales, generando así cambios adaptativos en estructuras cerebrales remotas al foco; estos cambios son más tardíos y por esto no son reconocidos inmediatamente como lesiones originadas por la lesión isquémica (Buriticá, Pimienta, Arango-Dávila, & Escobar, 2008).

En la clínica, para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con un ACV no se tiene establecido el monitoreo a largo tiempo dado que, la atención primaria radica en establecer los cambios en zonas primarias de lesión a corto plazo y, por lo tanto, las alteraciones en estas zonas exofocales no son frecuentemente consideradas. Teniendo en cuenta lo anterior, se hace útil la investigación basada en modelos experimentales realizada en roedores ya que, además de que su estructura anatómica cerebrovascular es similar a la de los humanos, estos modelos permiten describir cambios estructurales y funcionales a corto, mediano y largo tiempo post-lesión.

* Correspondencia: Johanna Andrea Gutiérrez Vargas, Ph.D. Profesor Asistente-Investigador Asociado, Corporación Universitaria Remington. Dirección: Calle 51 No. 51-27. Medellín, Colombia. E-mail: johanna.gutierrez@uniremington.edu.co

Recibido: 29 de octubre de 2019. Aceptado: 27 de diciembre de 2019. *On-line*: 30 de diciembre de 2019.

ISSN 0718-4913 versión en línea
Universidad del Desarrollo

De acuerdo con esto, son varios los estudios en modelos murinos que han logrado caracterizar zonas exofocales, lo cual va a depender de algunas variables tales como, el modelo de isquemia implementado, el tiempo post-lesión y tipo de población celular. Utilizando el modelo de oclusión transitoria de la arteria cerebral media (t-MCAO) el cual es uno de los modelos más empleados para simular la fisiopatología que se presenta en humanos, se han reportado zonas exofocales como las láminas supragranulares e infragranulares de la corteza frontoparietal a las 24 horas post-isquemia (Arango-Davila, Munoz Ospina, Castano, Potes, & Umbarila Prieto, 2016), mientras que, luego de una semana post-lesión se reportan lesiones en el globo pálido y tálamo (Dihne, Grommes, Lutzenburg, Witte, & Block, 2002), donde esta última región mantiene deterioro luego de tres meses post-isquémia (Hayward et al., 2011).

Esta modificación en el tiempo esta soportada por un proceso denominado diásquisis, el cual implica la pérdida del balance inhibitorio/excitatorio de diferentes áreas cerebrales (Arango-Davila et al., 2016). Por lo tanto, es importante mencionar en este punto que, existen zonas cerebrales más susceptibles a la degeneración post-isquemia porque prevalece población neuronal de tipo excitatorio, tal es el caso de la región de CA1 de hipocampo, región relacionada con procesos de memoria y aprendizaje y que es positiva para marcadores de neurodegeneración, en donde se presenta hiperfosforilación y agregación de la proteína tau (taupatía), lo cual se relaciona con demencia (Cespedes, Arango, & Cardona, 2013). En contraste, la región de giro dentado, se ha considerado un área resistente a un insulto isquémico debido a que prevalece población celular de tipo inhibitoria (Kasahara, Uchida, Tezuka, & Oka, 2016). Por su parte la amígdala aunque también juega un papel en el aprendizaje y la memoria como lo hace el hipocampo, pero a través de la influencia de valencia emocional, esta se ha visto relacionada en los trastornos de ansiedad, particularmente el trastorno de estrés postraumático y el trastorno de ansiedad social (Rauch, Shin, & Wright, 2003).

Sin embargo, pese a todos los estudios que se han hecho hasta el momento, se hace necesario seguir evaluando y caracterizando zonas exofocales de lesión tanto a corto, mediano y largo término post-isquemia, con el propósito de aportar a las teorías de la recuperación y reorganización de las funciones cerebrales post-insulto. Esto reviste interés clínico debido a que en muchas ocasiones la disfunción y la recuperación no se relacionan directamente con el área y tamaño de la lesión. Por lo tanto, en este estudio nosotros caracterizamos histológicamente áreas exofocales de lesión a un mes y cuatro meses post-isquemia en un modelo experimental de isquemia cerebral.

Metodología

Modelo animal

Los procedimientos en animales se realizaron de acuerdo con las pautas ARRIVE, la "Guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio", octava edición, publicada por el Instituto Nacional de Salud (NIH), y las normas colombianas (Ley 84/1989 y Resolución 8430 / 1993), con especial cuidado para minimizar el sufrimiento y reducir su número. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética para la Experimentación Animal de la Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Los animales se obtuvieron de una colonia específica libre de patógenos del bioterio de la Sede de Investigación Universitaria (SIU), Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Las ratas se mantuvieron en grupos de cinco con comida y agua *ad libitum* y en un ciclo de oscuridad: luz de 12:12 horas. Se utilizaron 15 ratas Wistar machos de ocho semanas (*Rattus novergicus albinus)* de tamaño promedio y un peso promedio de 350±10,68 g. Se usaron cinco ratas por grupo experimental para los análisis histológicos.

Modelo de isquemia cerebral

Las ratas Wistar fueron sometidas a un modelo de oclusión transitoria de la arteria cerebral media (t-MCAo). Los animales se anestesiaron con una mezcla i.p. de ketamina (60 mg / kg) y xilacina (5 mg/kg) y s.c. atropina (100 mg/kg). Las ratas recibieron una mezcla de 2 a 4% de isoflurano y 96% de oxígeno a través de una máquina de anestesia por inhalación. La temperatura corporal se controló con un termómetro rectal durante todo el período de cirugía, y las ratas se mantuvieron en un estado de hipotermia leve (34-35 °C). Se expuso y diseccionó la arteria carótida común derecha (ACC). La arteria carótida externa derecha (ECA) y la arteria carótida interna derecha (ICA) fueron expuestas, y las primeras ramas de la ECA se cauterizaron mediante electrocoagulación (cauterización bipolar AARON). Se insertó una sutura de nylon monofilamento 4-0 (Ethicon; Johnson & Johnson) en la ACE desde ICA para ocluir la arteria cerebral media derecha (MCA) en su origen. Las puntas del filamento del nylon se habían redondeado previamente por flameado y recubiertos con solución de poli-L-lisina (0,1% m/v, en agua desionizada; Sigma, St. Louis, MO). El nylon fue retirado para permitir la reperfusión después de 60 minutos de oclusión y la herida fue suturada. Los animales control fueron operados de forma simulada (sham), los cuales fueron sometidos a procedimientos idénticos excepto por la inserción de la sutura.

Histología

Un grupo de animales fueron anestesiados y se perfundieron al mes post-isquemia (n=5 sham y n=5 para isquemia) y otro grupo de animales fueron sacrificados a los cuatro meses post-isquemia (n=5 para isquemia). Los cerebros se extrajeron y se fijaron posteriormente con paraformaldehído al 4%m/v a 4 °C durante 48 h, posteriormente se lavaron con tampón salino y se seccionaron a 50 µm con un vibratomo (VT1000S, Leica Microsystems). Las poblaciones neuronales y la morfología celular fueron evaluadas utilizando tinción de Nissl con azul de toluidina (Sigma). Brevemente, los tejidos fueron sumergidos en agua destilada y luego se llevaron a azul de toluidina al 1%m/v para finalmente realizar una deshidratación a través de un gradiente creciente de alcoholes y xileno. Los tejidos fueron cubiertos con cubreobjetos usando medio de montaje Vecta-shield (Vector Laboratories). Los cortes fueron analizados utilizando un microscopio Nikon Eclipse E200 (Kawasaki, Japón), encontrando regiones de lesión exofocal a nivel de bregma -3.60. Estas regiones se fotografiaron con aumentos de 10X y 40X.

Inmunohistoquímica

Los cortes cerebrales se incubaron inicialmente durante 20 minutos a temperatura ambiente con metanol (50%, v/v) y peróxido de hidrógeno (1%, v/v) en solución salina tamponada con fosfato (PBS) 0,1 M a un pH de 7,4 para inhibir la peroxidasa endógena. Los sitios de unión de anticuerpos no específicos se bloquearon posteriormente mediante el tratamiento durante 30 minutos a temperatura ambiente con BSA (3%m/v) y Triton X-100 (0,3%, v/v) en PBS 0,1 M. Los cortes se incubaron durante la noche a 4 °C con el anticuerpo anti-PHF-Tau (AT-8, 1:500, Pierce Biotechnology). Después de varios lavados en PBS, los cortes se incubaron durante 90 minutos a temperatura ambiente con anticuerpo rabbit biotina (Pierce; diluido 1:250). Los cortes se lavaron cuatro veces en PBS y se incubaron durante 1 h con avidina/biotina peroxidasa (Pierce; 1:250). La peroxidasa se reveló usando diaminobencidina (5mg en 10 ml de PBS). Los cortes se montaron en portaobjetos, se deshidrataron, se lavaron con PBS y se cubrieron con cubreobjetos usando medio de montaje Vecta-shield (Vector Laboratories). La omisión del anticuerpo primario se usó como control de tinción. Las regiones de lesión exofocal fueron fotografiadas a un aumento de 10x usando un microscopio Nikon Eclipse E200.

Cuantificación y análisis estadístico

Las fotografías de 10X fueron analizadas usando ImageJ (versión 1.0; US National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA) para evaluar la intensidad de coloración de nissl. Las imágenes fueron modificadas a un sistema binario y se obtuvo la densidad integrada (unidades relativas) de cada imagen. Los tamaños de muestra (n=5) utilizados para los análisis estadísticos corresponden al número de animales por grupo experimental. La prueba de homogeneidad de varianza se aplicó antes del análisis estadístico. Los datos paramétricos se compararon mediante el análisis de varianza unidireccional (ANOVA) y las pruebas post hoc de Tukey se utilizaron para comparar varios grupos independientes. Los análisis estadísticos fueron realizados utilizando el software SPSS 18.0.

Resultados

El giro dentado presenta alteración exofocal a un mes y a cuatro meses post-isquemia

Al realizar la caracterización morfológica del giro dentado mediante la tinción de Nissl se encontró que esta región presenta cambios morfológicos más notorios a un mes post-isquemia donde se observa reducción de la población neuronal, las cuales son células identificadas de somas grandes que contrastan con células de menor tamaño que podrían corresponder a gran infiltración de células gliales (Figura 1B, 1E flecha), si se compara con la morfología de los controles (Figura 1A, 1D). Esta pérdida de neuronas, pero a su vez incremento de otro tipo de células de somas más pequeños, lleva a que en la cuantificación de la totalidad celular solo se observe una tendencia a la reducción a un mes post-isquemia sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (Figura 1J). Adicionalmente, este deterioro es respaldado por la presencia de la hiperfosforilación de la proteína tau (Figura

1H flecha), marcador relacionado con neurodegeneración y demencia. La histología muestra que a los cuatro meses post-isquemia se observa alteración de tipo morfológico de las neuronas del hilus (Figura 1C, 1F flecha), observando somas más alargados y que presentan hiperpigmentación. Además, también se observa cierta desorganización en la disposición de las neuronas del hilus (Figura 1F) si se compara con la disposición de las neuronas de los controles (Figura 1D). Sin embargo, no se encontró perdida estadísticamente significativa cuando se realizó la cuantificación (Figura 1J) y tampoco se presentó taupatía a los 4 meses post-isquemia (Figura 1I).

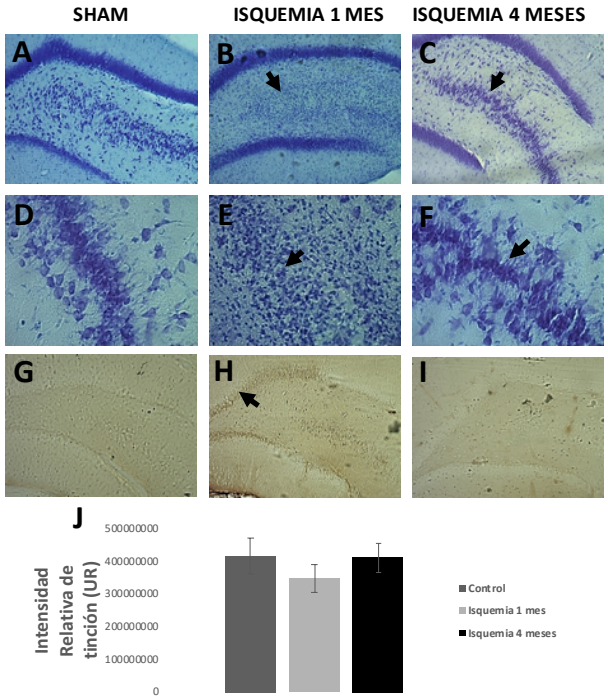

Figura 1. Caracterización histológica de la lesión exofocal en giro dentado. Se realizaron registros fotográficos a nivel de bregma -3.60 a 10x (A-C, G-I) y a 40x (D-F) tanto de la tinción histológica de Nissl (A-F) como de la inmunohistoquímica para PHF-Tau (G-I). Se realizó cuantificación de Nissl (J). (n=5). Los datos son expresados como la media ±SEM. No se encontraron diferencias estadísticas entre grupos.

La amígdala presenta alteración morfológica a los cuatro meses post-isquemia

La alteración encontrada en la amígdala es de menor magnitud que la observada en giro dentado tal y como lo muestra la figura 2. Mediante la tinción de nissl no se hallaron cambios en esta región al mes post-isquemia (Figura 2B, E), dado que el tamaño, disposición e intensidad del color de las células es similar con respecto a lo observado en los controles (Figura 2A, D). A los cuatro meses post-isquemia se observa alteración de la forma de los somas lo cual se convierte en indicador de lesión (Figura 2F Flecha). Sin embargo, no se evidencia perdida celular como se muestra en la cuantificación dado que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (Figura 2J). Los resultados de la inmunohistoquímica muestran que no hay taupatía ni al mes post-isquémica (Figura 2H) ni a los cuatro meses de lesión post-isquémica (Figura 2I).

La región de tálamo presenta alteración morfológica a un mes y a los cuatro meses post-isquemia

La tinción de nissl muestra que en el tálamo se presentaron cambios tanto a un mes como a los cuatro meses post-isquemia (Figura 3). En ambos tiempos se evidencia un cambio en la disposición neuronal y pequeñas células que pueden corresponder con infiltración de células gliales (Figura 3 E, F flechas) tal y como fue mostrado en giro dentado a un mes post-lesión, solo que en menor magnitud. Cuando se realizó la cuantificación se encontró una ligera tendencia a la reducción de la celularidad tanto al mes como a los cuatro meses post-isquemia (Figura 3J) sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. No se encontró taupatía en ninguno de los dos tiempos post-lesión (Figura 3 H, I).

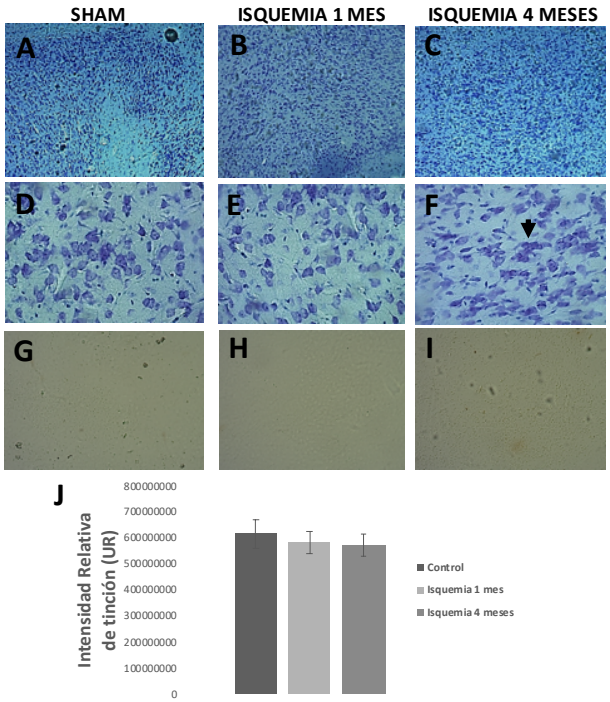

Figura 2. Caracterización histológica de la lesión exofocal en amígdala. Se realizaron registros fotográficos a nivel de bregma -3.60 a 10x (A-C, G-I) y a 40x (D-F) tanto de la tinción histológica de Nissl (A-F) como de la inmunohistoquímica para PHF-Tau (G-I). Se realizo cuantificación de Nissl (J). (n=5). Los datos son expresados como la media ±SEM. No se encontraron diferencias estadísticas entre grupos.

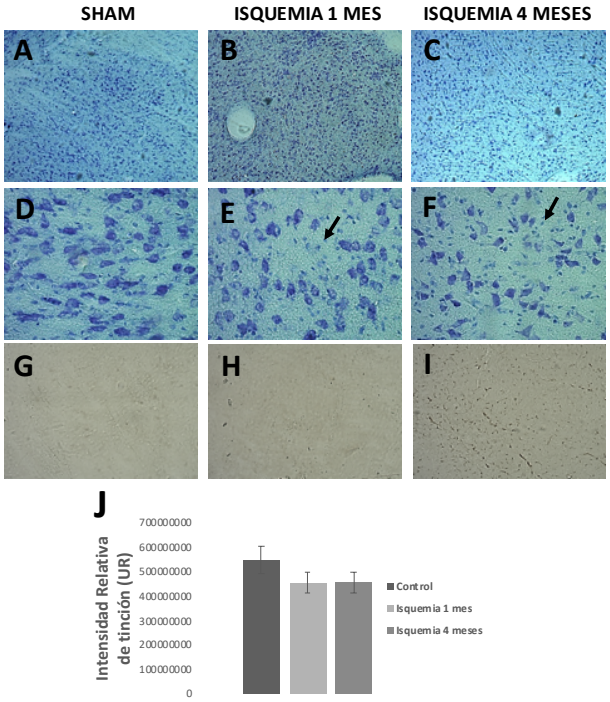

Figura 3. Caracterización histológica de la lesión exofocal en tálamo. Se realizaron registros fotográficos a nivel de bregma -3.60 a 10x (A-C, G-I) y a 40x (D-F) tanto de la tinción histológica de Nissl (A-F) como de la inmunohistoquímica para PHF-Tau (G-I). Se realizo cuantificación de Nissl (J). (n=5). Los datos son expresados como la media ±SEM. No se encontraron diferencias estadísticas entre grupos.

Discusión

En los años 1870 se describió que la lesión focal isquémica se genera por alteración en procesos de inhibición o excitación neuronal de áreas distantes al lugar directo de lesión, Von Monakov amplió este concepto e introdujo el término «diasquisis» en 1914, para referirse a la pérdida de la excitabilidad en regiones adyacentes o lejanas pero conectadas con el foco original lesionado. En la actualidad está claro que la isquemia cerebral causa cambios en el tejido cerebral en áreas que no están expuestas directamente al foco isquémico, llamadas zonas exofocales (Boutin, Dauphin, Jauzac, & MacKenzie, 2000; Joya et al., 2018).

En el presente estudio se encontraron tres zonas caracterizadas por el daño exofocal observado al mes y a los cuatro meses post-lesión: el giro dentado, la amígdala y el tálamo. Estas zonas coinciden en alteraciones morfológicas tales como alargamiento de somas, hiperpigmentación, cambio en la disposición celular lo cual lleva a desorganización de capas celulares. Sin embargo, en ninguna de las zonas se evidenció reducción en la población celular de forma estadísticamente significativa. Muchos estudios han dilucidado los cambios que se generan a nivel cerebral en zonas exofocales, han evaluado y encontrado daños en zonas como las láminas supragranulares e infragranulares de la corteza frontoparietal y contralateral a la lesión(Arango-Davila et al., 2016) donde, a las 24 horas se evidencia disminución de la inmunoreactividad al NeuN en las láminas supragranulares y a las 96 horas los cambios son evidentes tanto en las láminas supragranulares como en las infragranulares (Arango-Davila et al., 2016). En otro estudio se encontró que, luego de siete días post-isquemia existe un incremento en el número de células gliales y daño celular a nivel del globo pálido y muchas células mostraron el citoplasma encogido y núcleos alterados en la región del tálamo (Dihne et al., 2002). Asimismo, en un estudio se encontró después de 30 días una crónica hipoperfusión en el tálamo, incluso después de tres meses post-isquemia (Hayward et al., 2011). En el presente estudio, encontramos cambios morfológicos en el tálamo tanto al mes como a los cuatro meses post-isquemia, lo cual estaría soportado por el daño crónico debido a la hipoperfusión ya reportada. Adicionalmente, que la lesión en el tálamo se mantenga hasta los cuatro meses post-isquemia y no se tenga mejoramiento de dicha área por la plasticidad intrínseca a nivel cerebral, podría reflejar el hecho de que, a mayor tiempo post-lesión mayor neurodegeneración en esta región. Inclusive, aunque se presente la reorganización sináptica como una respuesta compensatoria a la lesión isquémica, las alteraciones en la transmisión sináptica no se revierten y por lo tanto el déficit funcional no es recuperado (Liu, Tong, Huang, Fu, & Xue, 2019). En este orden de ideas sería oportuno poder evaluar los cambios aún más tardíos post-isquemia desde un abordaje histológico, acompañado de la evaluación de la trasmisión sináptica.

En el caso del hipocampo, esta región ha sido reportada como vulnerable al estrés por isquemia cerebral, que evidencia muerte celular en áreas como la región de CA1, relacionado con alteración de funciones cognitivas, aprendizaje y memoria; de hecho en esta región se ha caracterizado la aparición de taupatía que se relaciona con dichas alteraciones de los procesos de memoria y aprendizaje, así como perdida de la plasticidad sináptica (Cespedes et al., 2013; Gutierrez-Vargas, Moreno, & Cardona-Gomez, 2017; Gutierrez-Vargas, Munera, & Cardona-Gomez, 2015; Ramírez-Rodríguez et al., 2013). A diferencia de CA1, otras regiones como CA3 y giro dentado (DG) se consideran resistentes al estrés isquémico (Zhang et al., 2011). En cuanto al DG se conoce que es una zona que tiene neuronas de tipo gabaérgico las cuales son más resistentes a un insulto excitatorio (Kasahara et al., 2016) por lo tanto, es una zona de lesión post-isquémica poco reportada, de hecho, son reducidos los hallazgos histopatológicos de esta región tanto a corto como a mediano y largo tiempo post-insulto. Sin embargo, en el presente estudio se evidenció daño neuronal tanto al mes como a los cuatro meses post-isquemia. Se podría entonces sugerir que, es tan agudo el daño cerebral a nivel de CA1 (Gutierrez-Vargas et al., 2015) que inclusive a tiempos tardíos post-lesión el circuito gabaérgico también se ve afectado por la constante propagación excitotóxica en áreas que primariamente son reportadas como resistentes a la lesión pero que son alteradas con el transcurso del tiempo. Estudios Kasahara y colaboradores han sugerido una correlación entre la depresión post-isquemia y cambios en el DG del hipocampo. Luego de 20 semanas post-isquemia se observa un incremento en la apoptosis en la capa granular del DG asociado a la aparición de anhedonia espontánea (Kasahara et al., 2016). De hecho, entre las disfunciones del sistema nervioso central en la etapa crónica de isquemia cerebral, la depresión es una de las principales secuelas emocionales, conocida como depresión post-ictus (PSD). Al respecto, ha sido generalmente reconocido que la PSD ocurre en alrededor del 40% de los pacientes con accidente cerebrovascular, aunque este porcentaje varía en la literatura entre el 20% al 72% (Kasahara et al., 2016). Se ha encontrado que animales luego de un evento isquémico presentan déficit en el desempeño de pruebas de campo abierto, natación forzada y elevación más laberinto, lo cual indica un comportamiento depresivo y ansioso de dichos animales (Camargos et al., 2019).

Adicionalmente, al hablar de las secuelas emocionales que a largo termino puede generar un evento isquémico, la región de la amígdala también se encuentra implicada, dado que esta controla emociones como son el miedo y el placer (Arango D, Pimienta J, & Escobar B, 2000). En un estudio se ha vinculado lesiones en la amígdala con eventos o episodios depresivos aproximadamente a los 3 años post-isquemia (Arango D et al., 2000) y en un modelo de isquemia global en roedores se demostró alteración en la amígdala basolateral acompañada de una respuesta ansiolítica en los animales (Soares et al., 2016). Una lesión en esta región puede estar relacionada por las interconexiones cortico-estriatales ya que, de hecho, la corteza y el estriado son consideradas regiones foco de lesión isquémica (Arango D et al., 2000) y se encuentran ampliamente caracterizadas como zonas que presentan neurodegeneración desde horas hasta días post-isquemia (Gutierrez-Vargas et al., 2015). Dichas conexiones hacen entonces que se propague la cascada excitotóxica de muerte y que la amígdala se vea entonces comprometida a tiempos medianos o tardíos post-lesión. Utilizando el modelo de MCAO, y a través de una análisis histológico que incluye la tinción de Nissl, Popp y colaboradores reportaron que las áreas primarias de lesión fueron el estriado y la neocorteza, y luego la lesión se extendió a la amígdala e hipotálamo (Popp, Jaenisch, Witte, & Frahm, 2009).

Como lo muestran los resultados y como ha sido discutido hasta este punto, el compromiso de áreas que desempeñan un papel crucial a nivel emocional, son afectadas tanto al mes como a los tres meses post-isquemia; estos hallazgos son de suma importancia dada su relación con los episodios de depresión que presentan los pacientes luego de años de la ocurrencia del evento isquémico y en este sentido es importante que el personal clínico tenga en cuenta el monitoreo a largo plazo post-isquemia del paciente que ha sufrido un evento isquémico, considerando los cambios emocionales como sintomatología importante en la predicción de lesiones crónicas o incluso recaídas isquémicas por alteraciones en regiones exofocales.

Agradecimientos

Agradecemos a la Dra. Gloria Patricia Cardona Gómez del Grupo de Neurociencias de Antioquia, Área de Neurobiología Celular y Molecular, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

Conflicto de intereses

Los autores certifican que no hay conflicto de intereses.

Referencias

Arango-Davila, C. A., Munoz Ospina, B. E., Castano, D. M., Potes, L., & Umbarila Prieto, J. (2016). Assessment transcallosal Diaschisis in a model of focal cerebral ischemia in rats. *Colomb Med (Cali), 47*(2), 87-93.

Arango D, C. A., Pimienta J, H. J., & Escobar B, M. I. (2000). Depresión Postisquemia Cerebral Una Aproximación Fisiopatológica Y Clínica *Revista Colombiana de Psiquiatría, 29*(4), 321-344.

Boutin, H., Dauphin, F., Jauzac, P., & MacKenzie, E. T. (2000). Exofocal alterations in opioidergic receptor densities following focal cerebral ischemia in the mouse. *Exp Neurol, 164*(2), 314-321. doi:10.1006/exnr.2000.7400

Buriticá, E., Pimienta, H., Arango-Dávila, C. A., & Escobar, M. I. (2008). Cambios exofocales en la isquemia cerebral focal experimental:una visión experimental y su correlato clínico. *Colombia Médica, 39*(3), 85–94.

Camargos, Q. M., Silva, B. C., Silva, D. G., Toscano, E. C. B., Oliveira, B. D. S., Bellozi, P. M. Q., . . . Rachid, M. A. (2019). Minocycline treatment prevents depression and anxiety-like behaviors and promotes neuroprotection after experimental ischemic stroke. *Brain Res Bull.* doi:10.1016/j.brainresbull.2019.11.009

Cespedes, A. E., Arango, C. A., & Cardona, G. P. (2013). [Injury markers in two models of cerebral ischemia]. *Biomedica, 33*(2), 292-305. doi:doi.org/10.7705/biomedica.v33i2.830

Dihne, M., Grommes, C., Lutzenburg, M., Witte, O. W., & Block, F. (2002). Different mechanisms of secondary neuronal damage in thalamic

nuclei after focal cerebral ischemia in rats. *Stroke, 33*(12), 3006-3011. doi:10.1161/01.str.0000039406.64644.cb

Gutierrez-Vargas, J. A., Moreno, H., & Cardona-Gomez, G. P. (2017). Targeting CDK5 post-stroke provides long-term neuroprotection and rescues synaptic plasticity. *J Cereb Blood Flow Metab, 37*(6), 2208-2223. doi:10.1177/0271678X16662476

Gutierrez-Vargas, J. A., Munera, A., & Cardona-Gomez, G. P. (2015). CDK5 knockdown prevents hippocampal degeneration and cognitive dysfunction produced by cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab, 35*(12), 1937-1949. doi:10.1038/jcbfm.2015.150

Guzik, A., & Bushnell, C. (2017). Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. *Continuum (Minneap Minn), 23*(1, Cerebrovascular Disease), 15-39. doi:10.1212/CON.0000000000000416

Hayward, N. M., Yanev, P., Haapasalo, A., Miettinen, R., Hiltunen, M., Grohn, O., & Jolkkonen, J. (2011). Chronic hyperperfusion and angiogenesis follow subacute hypoperfusion in the thalamus of rats with focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab, 31*(4), 1119-1132. doi:10.1038/jcbfm.2010.202

Joya, A., Padro, D., Gomez-Vallejo, V., Plaza-Garcia, S., Llop, J., & Martin, A. (2018). PET Imaging of Crossed Cerebellar Diaschisis after Long-Term Cerebral Ischemia in Rats. *Contrast Media Mol Imaging, 2018*, 2483078. doi:10.1155/2018/2483078

Kasahara, J., Uchida, H., Tezuka, K., & Oka, N. (2016). Postischemic Anhedonia Associated with Neurodegenerative Changes in the Hippocampal Dentate Gyrus of Rats. *Neural Plast, 2016*, 5054275. doi:10.1155/2016/5054275

Liu, N., Tong, X., Huang, W., Fu, J., & Xue, X. (2019). Synaptic Injury in the Thalamus Accompanies White Matter Injury in Hypoxia/Ischemia-Mediated Brain Injury in Neonatal Rats. *Biomed Res Int, 2019*, 5249675. doi:10.1155/2019/5249675

Moskowitz, M. A., Lo, E. H., & Iadecola, C. (2010). The science of stroke: mechanisms in search of treatments. *Neuron, 67*(2), 181-198. doi:10.1016/j.neuron.2010.07.002

Popp, A., Jaenisch, N., Witte, O. W., & Frahm, C. (2009). Identification of ischemic regions in a rat model of stroke. *PLoS One, 4*(3), e4764. doi:10.1371/journal.pone.0004764

Ramírez-Rodríguez, G., Silva-Lucero, M. d. C., Gómez-Virgilio, L., Ocaña-Fernández, M. d. Á., Ortiz-López, L., Torres-Pérez, M. O., & Meraz-Ríos, M. A. (2013). Las zonas neurogénicas en el adulto y su relación con las enfermedades neuropsiquiátricas. *Salud Mental, 36*(3), 201-210.

Rauch, S. L., Shin, L. M., & Wright, C. I. (2003). Neuroimaging studies of amygdala function in anxiety disorders. *Ann N Y Acad Sci, 985*, 389-410. doi:10.1111/j.1749-6632.2003.tb07096.x

Soares, L. M., De Vry, J., Steinbusch, H. W. M., Milani, H., Prickaerts, J., & Weffort de Oliveira, R. M. (2016). Rolipram improves cognition, reduces anxiety- and despair-like behaviors and impacts hippocampal neuroplasticity after transient global cerebral ischemia. *Neuroscience, 326*, 69-83. doi:10.1016/j.neuroscience.2016.03.062

Zhang, M., Li, W. B., Liu, Y. X., Liang, C. J., Liu, L. Z., Cui, X., . . . Xian, X. H. (2011). High expression of GLT-1 in hippocampal CA3 and dentate gyrus subfields contributes to their inherent resistance to ischemia in rats. *Neurochem Int, 59*(7), 1019-1028. doi:10.1016/j.neuint.2011.08.023.