



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

El papel de la neuroglia después de un accidente cerebrovascular isquémico: una revisión sistemática a partir de un modelo integrador

Jorge Mario Gaspar Toro

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina

Bogotá, Colombia

2019

El papel de la neuroglia después de un accidente cerebrovascular isquémico: una revisión sistemática a partir de un modelo integrador

Jorge Mario Gaspar Toro

Trabajo final de maestría presentado como requisito parcial para optar al título
de:

Magíster en Fisiología

Director (a):

Zulma Janeth Dueñas Gómez Lic. Biol MSc PhD

Línea de Investigación:

Neurofisiología

Grupo de Investigación:

Neurofisiología

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina

Bogotá, Colombia

2019

The role of neuroglia after an ischemic stroke: a systematic review from an integrative model

Jorge Mario Gaspar Toro

Final master's project presented as a partial requirement to qualify for the degree
of:

Master in Physiology

Director:

Zulma Janeth Dueñas Gómez Lic. Biol MSc PhD

Line of research:

Neurophysiology

Investigation Group:

Neurophysiology

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina

Bogotá, Colombia

2019

Dedicatoria

A mis padres y familia por hacer de mí la persona que soy, por apoyarme en cada uno de mis proyectos y por acompañarme en todo este camino, sé que seguirán muchos nuevos retos que sabré afrontar.

Agradecimientos

A la profesora Zulma Janeth Dueñas Gómez por su constante apoyo y motivación, por acompañarme y orientarme durante todo el tiempo que duró este proceso, resaltando sus deseos de que tengamos una formación integral con profesionalismo, calidad humana y sentido social.

Al profesor Miguel Eduardo Martínez Sánchez por respaldar y brindarme el espacio para descubrir y aprender otras formas de ver y hacer fisiología y docencia, así como a los profesores Luis Eduardo Cruz y Jairo Zuluaga porque a su lado seguí este camino de formación y pensamiento fisiológico, puedo decirles que efectivamente mi paso por la maestría me transformo.

A mi equipo de trabajo Aura Pérez y Juliana Flórez por su apoyo operativo y acompañamiento y Leidy González por su asesoría bibliométrica. A mis compañeros de maestría, mis amigos con los cuáles crecí también como persona y con alegría compartí grandes momentos. Al personal administrativo y de apoyo técnico porque con sus labores y colaboración contribuyeron también a hacer la tarea a tiempo.

Resumen

El accidente cerebrovascular isquémico es una enfermedad de salud pública prioritaria y la segunda causa de muerte y discapacidad en el mundo, la investigación tradicionalmente se ha centrado en las neuronas, aunque en los últimos años, la glía se ha convertido en una nueva referencia para comprender el proceso pato-fisiológico y los posibles objetivos de tratamiento. La revisión sistemática es una forma de integrar y sintetizar la información para facilitar este proceso, sin embargo, en ciencias básicas, la publicación de este tipo de trabajos no es frecuente. El propósito de este estudio es diseñar un modelo de revisión sistemática para identificar, evaluar y sintetizar la investigación científica básica sobre el papel de la neuroglia después de un accidente cerebrovascular isquémico en los subtipos específicos oligodendrocitos, glía NG2 (células precursoras de oligodendrocitos), con un enfoque que permita la integración de la investigación científica básica y aplicada. El trabajo se centra en los oligodendrocitos y NG2, teniendo en cuenta que en la literatura científica se encuentra que tienen características de autoregeneración, conversión celular, así como su conexión con los procesos de transporte y el efecto de las vesículas extracelulares. Por lo que se llevó a cabo la revisión sistemática teniendo en cuenta los artículos publicados del 2001 al 2018 que incluyeran las palabras claves cumpliendo con los criterios de inclusión y exclusión para poder ser seleccionados por los revisores y posteriormente analizados en una matriz para generar una integración de la evidencia publicada; encontrando como los oligodendrocitos y OPC juegan un papel variado en la recomposición del microambiente luego de la isquemia cerebral, lo que puede influir en el manejo del accidente cerebrovascular isquémico como un problema de salud pública priorizado, así como en muchos otros campos que pueden usar el modelo propuesto.

Palabras clave: Accidente cerebrovascular, Isquemia cerebral, Neuroglia, Neuronas, Revisión sistemática

Abstract

Ischemic stroke is a priority public health disease, the second cause of death and disability in the world, after an ischemic stroke, the research traditionally have been focuses on neurons although in recent years, glia has become a new reference to understand the pathophysiological process and the possible treatment objectives. The systematic review is a way to integrate and synthesize the information to facilitate this process, however, in basic sciences the publication of this type of works is not frequent. The purpose of this study is to design a systematic review model to identify, evaluate and synthesize basic science research on the role of neuroglia after an ischemic stroke in the specific subtypes oligodendrocytes, glia NG2 (oligodendrocyte precursor cells), with an approach that allows the integration of basic and applied science research, because in the scientific literature it is found that oligodendrocytes and NG2 have characteristics of auto-regeneration, cellular conversion, as well as their connection with transport processes and the effect of extracellular vesicles. So the systematic review was carried out taking into account the articles published from 2001 to 2018 that included the key words fulfilling the inclusion and exclusion criteria to be selected by the reviewers and later analyzed in a matrix to generate an integration of published evidence; finding how oligodendrocytes and OPCs play a varied role in the recomposition of the microenvironment after cerebral ischemia, which may influence the management of ischemic stroke as a prioritized public health problem, as well as in many other fields that may use the proposed model.

Keywords: Stroke, Brain Ischemia, Neuroglia, Neurons, Systematic Review

Índice

	Pág.
Introducción.....	18
1. Marco de referencia	20
1.1 Presentación del problema	20
1.2 Delimitación del problema.....	23
1.3 Justificación	28
1.4 Pregunta de investigación.....	29
1.5 Hipótesis de investigación	29
1.6 Objetivos.....	30
1.6.1 General.....	30
1.6.2 Específicos	30
1.7 Definición de variables.....	31
2. Marco teórico	32
2.1 Accidente cerebrovascular	32
2.1.1 Accidente cerebrovascular isquémico.....	32
2.2 Neuroglia.....	39
2.3 La literatura científica y la revisión sistemática	41
3. Marco de diseño.....	44
3.1 Tipo de estudio	44
3.2 Sesgos	46
3.3 Criterios de inclusión y exclusión	47
3.4 Búsqueda de la información.....	48
3.5 Procesamiento de datos	52
3.6 Marco ético	53
3.7 Medios de divulgación	54
4. Marco de análisis	55
4.1 Descripción de los hallazgos bibliográficos	55
4.2 Descripción de los artículos seleccionados.....	59
4.3 Análisis de la relación isquemia y neuroglia	65

4.4 Reflexión sobre una propuesta para un modelo integrador en las revisiones sistemáticas de ciencias básicas	67
5. Conclusiones, recomendaciones y limitaciones.....	71
5.1 Conclusiones	71
5.2 Recomendaciones	73
5.3 Limitaciones.....	74
Anexo A: Aprobación por comité de ética	75
Anexo B: Aceptación en congreso Society for Neuroscience 2019.....	77
Anexo C: Realización de pasantía.....	78
Referencias	79

Lista de tablas

Tabla 1 Bases de datos y sus ecuaciones de búsqueda	50
Tabla 2 Resultados de búsqueda	55
Tabla 3 Clasificación de los artículos.....	57
Tabla 4 Artículos por año	59
Tabla 5 Artículos por país.....	59
Tabla 6 Animales sujetos de experimentación.....	59
Tabla 7 Artículos seleccionados y organizados en una matriz de análisis 1.1	61
Tabla 8 Artículos seleccionados y organizados en una matriz de análisis 1.2	62
Tabla 9 Artículos seleccionados y organizados en una matriz de análisis 1.3	63
Tabla 10 Artículos seleccionados y organizados en una matriz de análisis 1.4	64

Lista de ilustraciones

Ilustración 1 Hallazgos en la búsqueda con la ecuación final	56
Ilustración 2 Proceso de revisión y selección de artículos	58
Ilustración 4 Esquema relación isquemia – neuroglia	66
Ilustración 3 Propuesta de modelo integrador para una revisión sistemática.....	70

Lista de abreviaturas

[X]_i o [X]_e concentración intracelular o extracelular de X

ACV accidente cerebrovascular

AIT accidente isquémico transitorio

AMPA 5 metil 4 propionato

AVAD años de vida ajustados por discapacidad

AVP años de vida perdidos

AVPP años de vida potencialmente perdidos

BBB barrera hematoencefálica

BDNF factor neurotrófico derivado de cerebro

Ca²⁺ calcio

CREB proteína de unión a elementos de respuesta a AMPc

DAMPs patrones moleculares asociados a daño

eNOS o **iNOS** o **nNOS** sintetasa de óxido nítrico endotelial o inducible o neuronal

GABA ácido gamma-aminobutírico

G-CSF factor estimulante de colonias de granulocitos

GFAP proteína acida fibrilar glial

GPR17 receptor 17 acoplado a proteína G

HDACI y **HDACII** histona deacetilasas I y II

HIF-1 factor inducible por hipoxia 1

HSP 70 proteína de choque térmico 70

IGF-1 factor de crecimiento similar a insulina 1

IL interleucina
K⁺ potasio
LEC líquido extracelular
MBP proteína básica de mielina
MCT-1 transportador de monocarboxilato 1
MMP metaloproteasas de matriz
MOG glicoproteína mielínica de oligodendrocitos
Na⁺ sodio
NGF factor de crecimiento neuronal
NMDA N metil D aspartato
NPC células precursoras neurales
NT-3 neurotrofina 3
OLG oligodendrocitos
OPC u **NG2** células progenitoras de oligodendrocitos
OSP proteína específica de oligodendrocitos
PDGF α factor de crecimiento derivado de plaquetas α
PIC presión intracraneal
PrPc proteína priónica
RNS especies reactivas de nitrógeno
ROS especies reactivas de oxígeno
RS retículo sarcoplásmico
SDI índice sociodemográfico
SNAP-23 proteína asociada a sinaptosoma 23
SNARE receptor de proteína de unión a proteína de fusión sensible a N-etil-maleimida soluble
SNC sistema nervioso central
SNP sistema nervioso periférico
TLR-2 receptor de tipo 2 Toll
TNF α y **TFG β** factor de necrosis tumoral α y β
VEGF factor de crecimiento endotelial vascular
VGLUT transportador vesicular de glutamato

Introducción

El accidente cerebrovascular (ACV) es una condición de salud de interés por su carga en morbi-mortalidad y salud pública global dado su impacto a nivel económico y social tanto para los pacientes como para la sociedad en general que financia los sistemas de salud, en este caso como el ACV isquémico responde por la mayoría de los casos y no hay hasta ahora un tratamiento que sea ampliamente efectivo se hace necesario seguir investigando desde diferentes enfoques en búsqueda de soluciones alternativas¹.

En ese escenario desde ciencias básicas se ha venido investigando lo que sucede a nivel del microambiente celular en este caso ha predominado alrededor de las neuronas como eje de entendimiento de los procesos que se desencadenan luego de la isquemia cerebral sin muchos resultados traslacionales a la clínica por lo que ha resurgido un interés particular en explicarlo desde la neuroglia dado su predominancia porcentual como componente de la tríada neurona-glía-vascular².

Actualmente hay poca información sobre cuales puedan ser las interacciones y dependencias.

En el primer capítulo del documento se desarrolla el marco de referencia, partiendo de la descripción del área problema. Se identifica la situación epidemiológica del ACV en el país y en el mundo, su impacto en salud y la calidad de vida relacionada

con la salud. Se describe la justificación del estudio, demostrando la importancia del desarrollo de esta investigación. Se realiza la delimitación problema, planteando la pregunta e hipótesis de investigación, los objetivos generales y específicos.

En el segundo capítulo corresponde al marco conceptual que fundamenta la investigación. Se inicia por una breve descripción del ACV con sus correspondientes clasificaciones, etiología y tratamiento. Posteriormente se toca el tema de la Neuroglia y la literatura científica.

En el tercer capítulo se desarrolla el marco de diseño, mencionando el tipo de estudio, los sesgos de la investigación, los criterios de inclusión y exclusión, búsqueda de la información y procesamiento. También se hace referencia al marco ético los medios de divulgación y financiamiento.

En el cuarto capítulo se encuentra el marco de análisis donde se revisan y analizan los resultados de las búsquedas a la luz de la evidencia científica. Primero se realiza la descripción de los hallazgos bibliográficos y los artículos incluidos. Posteriormente, se analizan los datos consolidados y se contrasta la información en búsqueda de correlaciones isquemia - neuroglia.

En el quinto capítulo se relacionan las conclusiones, recomendaciones y limitaciones del estudio. Dentro de los principales resultados del estudio se pueden mencionar que los hallazgos refuerzan lo demostrado por la evidencia en la literatura y permite reconocer la importancia de una valoración integral del problema del ACV. Llama la atención que tempranamente la población joven está presentando ACV, lo que requiere que el profesional de salud y los tomadores de decisiones desarrollen intervenciones orientadas a fomentar estilos de vida saludable. Se encontró que la neuroglia contribuye con la recuperación y mejoría luego de un accidente cerebrovascular isquémico.

Los resultados del estudio hacen evidente la necesidad de que haya una estrecha comunicación entre los investigadores básicos, los clínicos dado que es un problema de impacto en salud pública sin olvidar a los tomadores de decisiones que muchas veces determinan los temas a los que va la financiación.

1. Marco de referencia

1.1 Presentación del problema

Cada año en el mundo cerca de 14 millones de personas padecen un accidente cerebrovascular (ACV) de los cuales el 84,4% es de origen isquémico, se presentan casi 6 millones de muertes y se estima para 2016 que había más de 80 millones de sobrevivientes y de estos 34 millones con secuelas; es la segunda causa de muerte en el mundo (más del 10% de todas las muertes) y la segunda de discapacidad global (5% de todas las causas) con 116,4 millones de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD).

La estimación del riesgo global de desarrollar un ACV durante toda la vida para 2016 en las personas de 25 años o más fue de 24,9% (aumento comparado al 22,8% en 1990). La estimación incluye un riesgo casi igual de ACV entre mujeres y hombres, un 18,3% riesgo de ACV isquémico y 8,2% de riesgo de ACV hemorrágico. Además, el riesgo varía según el índice sociodemográfico (SDI), 23,5% para SDI alto, 31,1% para SDI medio alto y 13,2% para países con bajo SDI; el bajo riesgo en el grupo de bajo SDI se atribuye a la alta mortalidad por otras causas.³⁻⁸.

Se estima por estudios de métricas de salud global, que hacia el año 2040 continuará siendo la segunda causa de muerte con aproximadamente 91 millones de años de vida perdidos (AVP), 6 millones de defunciones y en un peor escenario

puede alcanzar aproximadamente 153 millones AVP y 9 millones de muertes a nivel mundial⁹.

Entre 2005 y 2016 las enfermedades del sistema circulatorio fueron la primera causa de mortalidad en Colombia tanto para hombres como mujeres. Para este último año 2016, las enfermedades del sistema circulatorio produjeron 150,84 muertes por cada 100.000 habitantes, causando el 31,7% (70.621) de las defunciones y el 18,37% (859.022) de todos los años de vida potencialmente perdidos (AVPP); las enfermedades cerebrovasculares provocaron el 21,2% (14.994) de las muertes dentro del grupo, siendo la segunda causa de muerte en el país y la primera de discapacidad en adultos^{10,11}.

Un estudio³⁻⁵ sobre la carga mundial de ACV entre 1990 a 2013 reportó un incremento del 25% en personas entre los 20-64 años, aumentó un 113% la prevalencia en sobrevivientes a ACV, 70% de incremento en todos los tipos (isquémico y hemorrágico) y 36% de aumento en el número de muertes causadas por ACV, donde, en el mundo, más del 60% ocurre en personas <75 años³⁻⁵.

La incidencia aumenta exponencialmente con la edad y cerca del 25% de los hombres y 20% de las mujeres que viven a los 85 años pueden sufrir un ACV; la incidencia aumenta en la población más anciana que cada vez es un mayor componente de la pirámide poblacional debido a la transición epidemiológica, haciendo mayor el impacto en salud pública del ACV.

El Observatorio Nacional de Salud¹² estima para Colombia una incidencia de ACV isquémico en mujeres 7,75 por 100.000 habitantes y para hombres 17,08; una prevalencia en mujeres de 0,15% y hombres 0,17%¹², un estudio¹³ de 2011 a 2013 en una institución del país encontró que por subtipos de ACV isquémico, el 43,6% eran de etiología aterosclerótica, 25,6% lacunares, 15,4% cardioembólicos y 15,4% criptogénicos con 8,2 AVAD en promedio por paciente (lo que quiere decir que en

Colombia un paciente sobreviviente a un ACV isquémico al egreso hospitalario pierde en promedio 8,12 años de vida óptima libre de discapacidad).

Los estudios de análisis de costos^{14,15} para el país al año 2014, muestran una estancia en hospitalización promedio de 10,8 días en pisos y 4 días en unidad de cuidados intensivos con un costo para el sistema de salud entre 8.635.419 y 16.844.127 pesos por paciente. Por tanto, tratamientos preventivos con beneficios así sean modestos, en los pacientes pueden tener un mayor impacto en políticas de salud y costos del sistema. Aunado a lo anterior, cabe recordar que el ACV y la enfermedad cerebrovascular son la segunda causa de demencia y el ACV la mayor causa de epilepsia en la vejez.

Con base en los datos anteriormente señalados, es clara la importancia de la patología y su impacto en salud pública, más aún, cuando no se conocen claramente los mecanismos fisiológicos subyacentes desde el punto de vista de la neuroglia, por lo que es necesario investigar sobre su papel y los mecanismos fisiológicos en el contexto de un accidente cerebrovascular isquémico.

1.2 Delimitación del problema

Las neuronas, los oligodendrocitos y las células progenitoras de oligodendrocitos (OPC) son los más vulnerables y sensibles al efecto isquémico (incluyendo la excitotoxicidad) mientras los astrocitos son más resilientes, los OPC y oligodendrocitos (tienen elevados niveles de expresión de receptores AMPA/Kainato) en cortos periodos de exposición a anoxia/hipoxia pierden la homeostasia iónica, se eleva la concentración intracelular de calcio ($[Ca^{2+}]_i$) esto último desencadena el estrés oxidativo y daño mitocondrial con inducción de apoptosis y necrosis dependiendo de la intensidad del daño, el Ca^{2+} entra a los oligodendrocitos por medio de la activación de receptores de glutamato tipo AMPA/Kainato y en algunas zonas por NMDA como en las neuronas.

Adicionalmente el contacto directo con glutamato puede destruir la vaina de mielina, por influjo de Ca^{2+} a través de receptores NMDA, en cambio los AMPA como están localizados en los cuerpos median la muerte celular; otra vía importante para la elevación $[Ca^{2+}]_i$ está asociado a la liberación de Ca^{2+} por el retículo sarcoplásmico (RS) a través de los receptores de rianodina inducida por la despolarización de la membrana al incremento agudo de $[K^+]_i$ por la isquemia.

Los astrocitos pueden sobrevivir más tiempo en la zona de penumbra, donde a pesar de la reducción del flujo aun entrega cantidades aprovechables de glucosa que son usadas por estos en la glicólisis anaerobia, liberando lactato el cual es aprovechado por las neuronas, pero un incremento marcado puede llevar a acidosis, al cual si son muy sensibles los astrocitos, $pH < 6,6$ puede inhibir su producción de ATP y llevarlos a la muerte rápidamente, también son vulnerables a las ROS (encontradas en alta concentración a la reperusión) que inducen la muerte

por la despolarización mitocondrial y apertura transitoria de poros de permeabilidad; una de las consecuencias de la lesión astrocitaria temprana es la desorganización de sus procesos terminales descrita inicialmente por Alzheimer & Ramón y Cajal como clasmatodendrosis (del griego clasmato: fragmento)

Los astrocitos^{16,17} protegen el cerebro de la isquemia por medio de su efecto barrera contra la excitotoxicidad, debido a su amplio número de receptores en membrana actúan como un recolector del glutamato en el SNC, también son potentes recolectores de ROS conteniendo elevadas concentraciones de antioxidantes como glutatión y ascorbato, así como proveedores de sustratos intermedios como lactato, alanina y alfa cetoglutarato para las neuronas.

En condiciones de isquemia debido a su metabolismo anaerobio, tienen un efecto regulador del potasio removiendo su exceso en isquemia y juegan un papel en la neuroprotección al liberar factores como eritropoyetina, VEGF, factor neurotrópico derivado de glía que contribuyen a la reducción del daño isquémico y recuperación funcional post ACV y en estadios finales del infarto pueden aislar la zona de daño por astrogliosis reactiva y dejar una cicatriz en la zona central necrótica.

Los astrocitos pueden desempeñar funciones antagónicas en ciertas circunstancias (excesivo contenido inicial de glutamato) debido a la magnitud de la lesión isquémica, liberando glutamato ya sea por reversión de su transporte debido a elevación $[Na^+]_i$ y despolarización de la membrana a causa de aumento $[K^+]_e$; el incremento de $[Ca^{2+}]_i$ lleva a la liberación exocitótica de glutamato de las vesículas, apertura de hemicanales permeables a glutamato por acidosis y descenso de $[Ca^{2+}]_e$, apertura de purinorreceptores P2X7 debido a altas [ATP] procedente de neuronas en proceso de desintegración y muerte, edema cerebral que activa canales sensibles a volumen.

El mismo mecanismo que protegía a las neuronas del estrés isquémico puede participar en la extensión del daño debido al agotamiento de los astrocitos que

activan vías de retroalimentación hacia muerte celular y extensión de la necrosis a través de la zona de penumbra.

La microglía^{18,19} es un fagocito mononuclear, que constituye la población inmune residente del SNC, por consenso se acepta que son derivados de progenitores mieloides que infiltraron el cerebro durante diferentes estadios de su desarrollo, la mayoría postnatal después de la formación de BBB y que se mantienen por un proceso de autoregeneración o a partir de una reserva de progenitores que invadieron SNC en etapa embrionaria.

Son células de cuerpo pequeño, ramificaciones móviles que hacen contacto con neuronas, astrocitos y células endoteliales, mantienen en constante vigilancia del entorno y en caso de detectar anomalía de la homeostasis cerebral se activan a su forma ameboide de soma grande que monta respuestas que van desde la eliminación de los detritos por fagocitosis a la liberación de factores inmunes y no inmunes, asimismo constituyen la principal fuente de ROS.

Está involucrada en el mantenimiento de la función de las neuronas y plasticidad sináptica por medio de interacciones bioquímicas, regulación de la neurotransmisión, secreción de proteasas y el activador de plasminógeno de tipo tisular que están relacionados con el remodelamiento del espacio extracelular dentro de las sinapsis.

La microglía es activada rápidamente en el ACV isquémico, en la zona central básicamente por señales excitotóxicas mientras en la penumbra es debido a patrones moleculares asociados a daño (DAMPs) que incitan una fuerte respuesta inflamatoria, también vía receptores purinérgicos que reconocen ATP y ADP extracelular; una vez activada puede optar por tres variantes morfológicas dependiendo del daño, un cuerpo grande y ramificaciones cortas, formas ameboides (estas dos encontradas en la penumbra) o una forma redondeada (en la zona central); también puede adoptar diferentes fenotipos M1 proinflamatorio y

M2 antiinflamatorio; del M2 hay tres subtipos el M2a relacionado a procesos de reparación y regeneración, M2b con capacidades inmunoreguladoras y M2c adquirido desactivante.

El fenotipo M2 libera factores antiinflamatorios como IL4, IL10, IL13 y TGF β (tiene mayor actividad fagocítica comparado con el M1), eliminando los detritos y promoviendo la reconstrucción de la matriz extracelular, libera también factor de crecimiento similar a insulina 1 (IGF-1) [que suprime la apoptosis e incrementa la proliferación y diferenciación de células precursoras neurales (NPC)], factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF), TGF β y factor de crecimiento neuronal (NGF); el M1 proinflamatorio libera TNF α , IL1 β , IL6 lo que exacerba la respuesta inflamatoria, causa estrés oxidativo por estímulo de ROS, excesiva producción de óxido nítrico vía iNOS que genera especies reactivas de nitrógeno (RNS), induce efectos perjudiciales sobre la neurogénesis y agrava los déficits neurológicos a largo plazo, al impedir la regeneración axonal así como citotoxicidad celular, la generación de superóxido, desgranulación y producción de citoquinas.

Los oligodendrocitos^{2,20} son células encargadas del aislamiento axónico por sus vainas de mielina, participan en las sinapsis axo-mielínicas, que involucran la liberación de transmisores de las vesículas para actuar en receptores al interior de las vainas de mielina y los que no tienen envoltura van a actuar en la neuroglia circundante, base de la comunicación neurona-glía incluye la secreción de vesículas derivadas de endosoma por oligodendrocitos y su posterior internalización por las neuronas vía endocitosis. Además, contribuyen a largo plazo a la integridad axónica al proveer productos de la glicolisis aeróbica que son metabolizados rápidamente por los axones. La exposición a isquemia lleva a daño por excitotoxicidad (al ser sensible por sus bajas reservas de glutatión consumida por el exceso de glutamato), elevación [Ca²⁺], ROS, muerte celular, desintegración axonal; si el ACV isquémico es de sustancia blanca lleva a interrupciones de las fibras y discapacidad funcional severa.

La glía NG2^{2,21} ha sido relacionada con la generación y mantenimiento de oligodendrocitos, pero también tiene contacto con sinapsis de neuronas glutamatérgicas y gabaérgicas en mamíferos adultos, aún no está definido su perfil de expresión de canales iónicos y receptores de membrana pero se encuentran diferencias entre las NG2 que están en sustancia blanca que cumplen su papel tradicional y las de sustancia gris que llevan a cabo otros papeles, como, en las sinapsis. En la zona central de isquemia su número es reducido a diferencia de la penumbra y al igual que las otras células gliales son afectadas por los cambios de concentraciones iónicas y excitotoxicidad; algunos estudios²²⁻²⁴ han encontrado como la NG2 reactiva (por la isquemia y que censa los daños) puede diferenciarse a astrocitos marcados GFAP y neuronas inmaduras que expresan DCX en lesiones por apuñalamiento, por tanto la neuroglia en su fisiología y fisiopatología da nuevas luces a posibles caminos en la investigación de ACV isquémico y su respuesta desde una mirada de la unidad neurona-glía-vascular y su homeostasis.

1.3 Justificación

El accidente cerebrovascular isquémico es una patología prevalente y priorizada por la organización mundial de la salud¹, sobre la cual se ha avanzado en su comprensión fisiopatológica alrededor del enfoque en las células neuronales pero cada vez hay más evidencia e interés en descifrar la función de la neuroglia^{2,25,26} en estos procesos, tanto microglía en el componente inflamatorio, así como de los astrocitos en el proceso de reparación y remodelación. Es así como algunos estudios²⁷ muestran la posibilidad de conversión de estos últimos a neuronas en adultos luego de un accidente cerebrovascular isquémico y como ahí juegan un papel importante los mecanismos epigenéticos^{27,28} que se vuelven en un nuevo blanco de estudio.

En este caso en la literatura científica se encuentra que sobre los oligodendrocitos y las células NG2 es donde más han crecido las expectativas por sus características de autoregeneración, conversión celular, así como su vinculación con los procesos de transporte y efecto de vesículas extracelulares^{20,21,23,24,26,29-31}. Teniendo en cuenta lo anterior más el impacto del ACV en salud pública, los nuevos y promisorios objetivos de estudio y que hay un espacio para el aporte desde una concepción integradora, de la información científica, sobre el papel de la neuroglia después de un ACV isquémico. Es importante entonces contar con un enfoque integrador a partir de la revisión sistemática que consolida lo que se sabe hasta ahora sobre el tema, contribuye al desarrollo del campo de acción, dando luces de posibles caminos en el proceso de traslacionalidad³².

1.4 Pregunta de investigación

¿Cuál es el papel de la neuroglia después de un accidente cerebrovascular isquémico, caso específico de los oligodendrocitos, células progenitoras de oligodendrocitos OPC luego de isquemia cerebral?

1.5 Hipótesis de investigación

La neuroglia en su subpoblación (oligodendrocitos, OPC) juegan un papel en la recuperación del microambiente después de un accidente cerebrovascular isquémico.

1.6Objetivos

1.6.1General

Diseñar un nuevo modelo integrador de revisión sistemática que identifique, evalúe y sintetice la investigación en ciencias básicas respondiendo la pregunta sobre el papel de la neuroglia después de un accidente cerebrovascular isquémico.

1.6.2Específicos

- Diseñar un modelo de revisión sistemática integradora en ciencias básicas
- Implementar el modelo de revisión sistemática integradora sobre el papel de la neuroglia en un accidente cerebrovascular isquémico
- Generar un informe sobre la forma como desarrollar revisiones sistemáticas integradoras en ciencias básicas e investigación clínica que sea publicable

1.7 Definición de variables

- Conceptual

Accidente cerebrovascular isquémico (ACV) es un síndrome clínico, caracterizado por la rápida instauración de signos focales neurológicos

Oligodendrocitos subpoblación celular de neuroglia encargadas de la mielinización a nivel de sistema nervioso central

Células progenitoras de oligodendrocitos (OPC) son las células con capacidad de diferenciarse a oligodendrocitos

- Operacional

ACV presencia de isquemia in vivo o in vitro, usando modelos animales o hipoxia en cultivo celular

Oligodendrocitos células identificadas por marcadores celulares (como Olig 1, 2, o 3, OSP, MBP, MOG, SOX10) en tejido o cultivo celular

OPC células identificadas por marcadores celulares (como PDGF receptor α , NG2) en tejido o cultivo celular

2. Marco teórico

2.1 Accidente cerebrovascular

El accidente cerebrovascular (ACV) es un síndrome clínico, caracterizado por la rápida instauración de signos focales neurológicos de duración >24 horas o que llevan a la muerte con presunción de causa vascular (isquémica o hemorrágica). El ACV es el resultado de algunas enfermedades o procesos que causan todos una súbita alteración del flujo sanguíneo a una parte específica del cerebro; cerca del 80% son causadas por isquemia cerebral primaria llevando a infarto, mientras que el restante 20% son debidas a hemorragia cerebral^{6,33-35}.

El accidente isquémico transitorio (AIT) tiene la misma definición que el ACV solo que su clínica dura <24 horas. La enfermedad cerebrovascular incluye el ACV y otras enfermedades vasculares neurológicas como la demencia vascular y puede ser asintomática o subclínica^{6,33-35}.

Los factores de riesgo son: edad avanzada (siendo el grupo de edad 75-84 años el más afectado), género masculino, hipertensión arterial (aumentado al doble el riesgo por cada 7,5 mm Hg de elevación en la presión diastólica), tabaquismo, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, sedentarismo, alcoholismo, hiperhomocisteinemia, enfermedades vasculares e inflamatorias^{6,36,37}.

2.1.1 Accidente cerebrovascular isquémico

La mayoría de ACV son isquémicos, de los cuales el 20% son de arterias grandes

(la más común estenosis de la carótida), 25% cardioembólicos (destacando la fibrilación atrial con trombo de aurícula izquierda), 25% por enfermedad de pequeños vasos (entre estos ACV lacunares), el resto por otras causas como disección carotidea o vertebral, estados protrombóticos, factores genéticos, vasculitis, hipoperfusión sistémica, trombosis venosa o debido a causas desconocidas (criptogénico)^{6,37}.

La comprensión del fenómeno fisiológico subyacente en el ACV isquémico, está enmarcado en torno al compromiso vascular, reconocido desde el siglo XVII por los trabajos de Johan Jakob Wepfer²⁵; dada la baja reserva respiratoria y completa dependencia de metabolismo aeróbico, hacen del cerebro un tejido vulnerable a los efectos de la isquemia, encontrando un espectro de severidad desde un centro del parénquima afectado con muerte inmediata a otras partes que son parcialmente afectadas hacia la zona de penumbra.

Al darse la oclusión al flujo vascular, se limita el acceso al oxígeno y glucosa, metabolitos necesarios para los procesos energéticos celulares, fundamentales en la sobrevivencia de los tejidos, lo que desencadena una serie de procesos interrelacionados que llevan en ultimas a lesión celular y muerte; la extensión del daño depende por lo general de la duración, severidad y localización de la isquemia, como las células del sistema nervioso en este caso las neuronas requieren mantener los gradientes iónicos para transmitir impulsos, necesitan de aporte permanente de energía, que se compromete por varios mecanismos^{20,38-40} que se desencadenan luego de la oclusión al flujo como:

- Agotamiento de las reservas energéticas debido a fallo mitocondrial, pérdida de potasio y ATP, ausencia de perfusión efectiva, que si dura entre cinco a diez minutos causa un daño irreversible.
- Pérdida de la función de bomba iónica en la membrana, acompañada por flujo intracitoplasmático de agua que lleva a edematización de las neuronas

y neuroglias (edema citotóxico).

- Liberación de neurotransmisores excitatorios como glutamato y aspartato, el primero fundamental para la neuroplasticidad pero que en exceso en áreas isquémicas, media vías de transmisión sináptica excitotóxica por medio de activación de receptores N metil D aspartato (NMDA), 5 metil 4 propionato (AMPA) o kainato que permiten el flujo interior de sodio (Na^+) y calcio (Ca^{2+}), lo que tiene efectos deletéreos en la membrana neuronal al consumir el ya escaso ATP, tratando de mantener el balance de Ca^{2+} y activar anómalamente un amplio rango de sistemas enzimáticos (proteasas, lipasas y nucleasas). Se conocen seis mecanismos a través de los cuales el glutamato modula la actividad de células nerviosas circundantes:
 - la captación reversa por los transportadores de glutamato en la membrana plasmática
 - apertura de canales aniónicos debido al edema celular
 - exocitosis dependiente de Ca^{2+}
 - intercambio de glutamato a través del cotransportador antiparalelo cistina-glutamato
 - liberación por receptores purinérgicos ionotrópicos
 - liberación por conexiones no emparejados o hemicanales en la superficie celular

- La liberación de glutamato por los astrocitos vía exocitosis mediada por Ca^+ , es regulada por un complejo proteico: el receptor de proteína de unión a proteína de fusión sensible a N-etil-maleimida soluble (SNARE), integrado por sinaptobrevina 2, syntaxina 1 y la proteína asociada a sinaptosoma 23 (SNAP-23), junto con un sensor de Ca^+ sinaptotagmina 4; los astrocitos contienen también proteínas que son importantes para la captación de glutamato en las vesículas, entre estas la H^+ -ATPasa de tipo vacuolar y tres isoformas (1,2,3) de transportadores vesiculares (VGLUT) que en conjunto

permiten empaquetar el glutamato en las vesículas.

- Producción de radicales libres de oxígeno (ROS) y otras especies reactivas que lesionan elementos celulares y extracelulares incluyendo el endotelio, así como vía redox inducir el comienzo de la apoptosis.
- El óxido nítrico es otro factor que se ha visto implicado con tres isoformas de sintasa de óxido nítrico (NOS), solo una con efectos benéficos: la endotelial (eNOS), dos con efectos deletéreos: la neuronal (nNOS) y una inducible (iNOS)
- La muerte celular programada (apoptosis) en contraste con la necrosis celular, ocurre en la periferia, en donde la lesión isquémica causa una rápida expresión génica de linfoma de células B (Bcl-2) y proteína tumoral 53 (p53), luego de la liberación de moléculas proapoptóticas como el citocromo C y factores inductores de apoptosis de mitocondria que llevan a la cascada de caspasas y otros genes (JNK, c-jun, p38, cdk-5) que aumentan la muerte celular
- Edema cerebral, clasificado principalmente en dos:
 - citotóxico o celular desarrollado en minutos a horas y potencialmente reversible, con edematización de la tríada celular (Neuronas, Neuroglia y células vasculares o unidad neuro-glía-vascular), debido al fallo de los transportadores iónicos dependientes de ATP, así como de los radicales libres de oxígeno
 - el vasogénico que se da hacia las horas o días y es irreversible, causando el aumento de la permeabilidad a nivel de la barrera hematoencefálica a macromoléculas (v. g. albumina) que lleva a aumento de líquido extracelular (LEC) y por tanto incremento de la presión intracraneal (PIC), que, si es sostenida, perpetua la isquemia, lleva a herniación y muerte.

- Pérdida de la integridad estructural del tejido cerebral y vasos debido en parte a la liberación de proteasas como metaloproteasas de matriz (MMP), así como del sistema linfático que incluye el drenaje perivascular, el paravascular denominado sistema glimfático, componente olfatorio/cervical y el meníngeo asociado a senos, en los cuales la microglía contribuye activamente a la vigilancia inmune y en la exacerbación del ACV isquémico lo que aún está bajo investigación⁴¹⁻⁴³
- La angiogénesis dentro de la zona de penumbra es mediada por:
 - la hipoxia, que inhibe la degradación del factor inducible por hipoxia 1 (HIF-1) estimulando al VEGF
 - factor de crecimiento angiogénico, secretado por las células infiltradas inflamatorias (leucocitos, macrófagos y plaquetas lesionadas)
- Activación del sistema inmune, también por la isquemia cerebral donde la microglía, astrocitos, células endoteliales y neuronas, liberan citoquinas como interleucina 1 β (IL-1 β), factor de necrosis tumoral α (TNF- α) induciendo el reclutamiento, activación y adhesión leucocitaria al endotelio microvascular.
- Así mismo se activan mecanismos de neuroprotección como:
 - la proteína de choque térmico 70 (HSP 70) de las primeras en ser liberadas, relacionada con la limitación del infarto, inhibiendo la activación monocito-macrofágica
 - aumento de la expresión de la familia de genes Bcl2, con acciones antiapoptóticas y de contramoléculas proapoptóticas
 - la proteína priónica (PrPc), inhibe la muerte neuronal inducida por Bax
 - neurotrofina 3 (NT-3), un factor de crecimiento esencial para la supervivencia y mantenimiento de las neuronas después de isquemia

cerebral

- interleuquina 10 (IL-10), contribuye a la permanencia de las neuronas y neuroglías bloqueando los efectos proinflamatorios y promoviendo la expresión de señales de sobrevivencia
- factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) activa vías celulares de supervivencia y reduce el volumen del infarto luego de un ACV

La aterogénesis es un proceso de varios años que incluye la obstrucción luminal por sustancias celulares y extracelulares; en el caso del ACV isquémico el proceso patogénico agudo no es conocido en su totalidad, hasta ahora se establecen unos pasos que incluyen:

- La lesión de la pared arterial que puede ser:
 - tipo I de carácter crónico principalmente debido a la turbulencia del flujo sanguíneo
 - tipo II por exposición del endotelio y lesión de la íntima en este caso por sustancias secretadas por macrófagos
 - tipo III por daño profundo de la íntima y la media asociado a marcada agregación plaquetaria y trombosis mural
- El rol de los monocitos y linfocitos T en la transformación a células espumosas
- La oxidación del colesterol LDL
- Migración de células de músculo liso y su proliferación
- Adhesión y agregación plaquetaria
- Fisura de la placa y formación del trombo dado por pérdida de la

conformación estructural del colágeno e infiltración de células espumosas que debilitan la pared, el trombo se forma por:

- la activación plaquetaria y el flujo sanguíneo
 - activación de la cascada de coagulación por el estrés de cizallamiento y daño endotelial
 - una tendencia al crecimiento del coagulo a medida que el flujo circundante se enlentece
- Evolución de la aterotrombosis puede requerir minutos, horas o días, aquel que esta activamente progresando, como consecuencia de una oclusión paulatina, es el ACV en evolución o progresivo, teniendo banderas rojas como el AIT
 - La posibilidad de transformación hemorrágica a la reperusión.

La formación de especies reactivas de oxígeno, liberación de glutamato e inducción de procesos inflamatorios, es la secuencia denominada cascada isquémica, lleva al daño tisular, se reconocen dos zonas diferenciables una en el punto de la isquemia severa con flujo sanguíneo menor al 10-25% (10-12 ml/100g/min en el centro y 18-20 ml/100g/min circundante) con necrosis de neuronas y neuroglia; una segunda zona de penumbra con isquemia menos severa (<60 ml/100g/min) irrigada por colaterales con tejido potencialmente recuperable en una ventana de tiempo específica³⁸.

Se manejan medidas generales de soporte para oxigenación, presión arterial, temperatura, glicemia, aproximaciones terapéuticas cómo tratamiento antiagregante, anticoagulante, (las medidas de neuroprotección no han mostrado evidencia sólida por lo que no se usan), rehabilitación temprana, la reperusión mecánica y la médica esta última actualmente con solo una opción, la alteplasa (rtPA), que tiene una ventana de hasta 4,5 horas, aplicables por tanto hasta al 5%

de los pacientes, de ahí la necesidad de otras opciones terapéuticas que puedan ser más ampliamente usadas⁴⁴⁻⁴⁶.

El concepto de tolerancia a la isquemia se describió primero en otros sistemas y ha empezado a tomar relevancia en el caso del sistema nervioso central. Hasta ahora los estudios han concentrado sus análisis a partir de la neurona, sin embargo, la mayor cantidad de células son neuroglia^{16,17} y hay cada vez más evidencia que las neuronas, neuroglia y células vasculares están interconectadas en lo que se denomina la unidad neuro-glía-vascular para proveer un amplio control sobre la función cerebral^{2,25,38,47,48}.

2.2 Neuroglia

La neuroglia (glía o células gliales) inicialmente descritas por Virchow, cuyo nombre deriva del griego para pegamento (glue en inglés), refleja el pensamiento inicial como un elemento pasivo de sostén, lo cual ha ido cambiando a la luz de las nuevas

investigaciones, como células que soportan la homeostasis del sistema nervioso ya que el término abarca células con variedad de orígenes, morfologías, propiedades fisiológicas y funcionales, debido a que las neuronas han perdido esas habilidades al especializarse en el transporte de señales y procesamiento de información.

La neuroglia es fundamental para el normal funcionamiento de la comunicación del sistema nervioso y la respuesta inmune y contribuyen al inicio y desarrollo de varios procesos neuropatológicos^{26,47,49}.

La neuroglia está caracterizada por varios tipos de células reconociendo dos grupos grandes en sistema nervioso central (SNC): Macroglía que incluye los astrocitos 17,3%, oligodendrocitos 76%, glía que expresa antígeno de neuroglia 2 (NG2) o precursora de oligodendrocitos (OPC) y la microglía 6,5%.

A nivel de sistema nervioso periférico (SNP) están las células de Schwann, células de la envoltura olfatoria, las células gliales satélite y las gliales entéricas^{48,49}.

Los astrocitos estrellados, con sus terminaciones alcanzan cuerpos neuronales, fibras y algunos capilares, estando implicados en el desarrollo y permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BBB) y del procesamiento de la información, incluyendo sinapsis tripartita, modulación de la información, liberación de transmisores como glutamato, ATP, GABA y D serina, modulando sus niveles, así como los de potasio extracelular; también apoyan el proceso de desarrollo del SNC y disposición de residuos.

La microglía deriva de monocitos cumpliendo un rol inmune, podando sinapsis, promoviendo apoptosis que son importantes en el desarrollo del SNC, los oligodendrocitos producen la cobertura axónica de mielina.

Algunas neuroglías expresan NG2, la actividad neuronal guía la migración y diferenciación de OPC, algunos de estos expresan NG2 el cual tiende a desaparecer cuando maduran a oligodendrocitos, pero NG2 cumple otras funciones como sinapsis glutamatérgica, gabaérgica, con neuronas en áreas como hipocampo, cerebelo, cuerpo calloso y corteza, procesos de regulación de la información, desapareciendo dichas sinapsis al madurar los OPC^{48,49}.

2.3 La literatura científica y la revisión sistemática

Cada vez el número de publicaciones científicas^{50,51} incrementa de forma exponencial, lo que representa una gran cantidad de información por procesar, a la que tienen que enfrentarse los investigadores y lectores cuando profundizan en el

análisis de un problema o cuando elaboran una propuesta de un diseño de estudio. Se ha hecho énfasis en la calidad de esa ingente información⁵¹, tanto en clínicas como en ciencias básicas⁵² de tal forma que se permita acceder a información reproducible y de calidad.

Tradicionalmente en el campo de ciencias básicas y traslacionales se ha contado con las revisiones, las cuales a partir de la búsqueda por autores expertos, ponen al día un tema en cuanto a sus avances y nuevas perspectivas, pero estas revisiones a veces carecen de rigurosidad a la hora de identificar, seleccionar y procesar las fuentes⁵³ ya que no hacen visible los procesos metodológicos de selección de la información.

En el caso del ACV hasta ahora ha sido importante la investigación básica y en modelos animales para la comprensión de los fenómenos y terapéuticas, a excepción de la neuroprotección, el resto de hallazgos no se han trasladado a la práctica clínica diaria, por lo que se propone que a la luz de nueva evidencia, desde la revisión a los estudios llevados a cabo, puedan haber problemas metodológicos iniciales^{54,55}, de ahí la importancia de herramientas como las revisiones sistemáticas para la comprensión integradora de problemas de importancia en salud pública y en este caso concreto del papel de la neuroglia después de un ACV isquémico ya que no se tiene información consolidada del tema.

Sin embargo, la revisión sistemática, metodológicamente aún no ha sido ampliamente utilizada como una estrategia que permita generar sinergias y hacer más eficiente la decisión de la pertinencia de las preguntas de investigación, al tener un consolidado riguroso de lo que ya se ha trabajado previamente, tanto desde lo experimental, pasando por modelos animales a estudios poblacionales, lo que puede repercutir en una evidencia más consistente para la toma de decisiones.

3. Marco de diseño

3.1 Tipo de estudio

Las revisiones sistemáticas^{56,57} son una recopilación de investigaciones que abordan una pregunta específica de una manera estructurada y reproducible, que puede ir acompañado de un metaanálisis.

Busca identificar todos los estudios relevantes para una pregunta específica, sintetizando y evaluando la validez de los estudios, lo que representa ciertas ventajas^{52,58}:

Porque permite a los investigadores aumentar el poder, al agrupar resultados de estudios más pequeños, identificar con mayor precisión las tendencias que pueden no ser identificadas de otra forma, cuando buscan de forma individual diferentes estudios de interés, debido a la gran cantidad y velocidad de información científica publicada.

Puede ayudar a identificar inconsistencia de los datos y sesgos cuando es muy común la variación del diseño de los estudios en investigación de ciencias básicas, así como el uso de diferentes modelos animales que limitan la posibilidad de generalización cuando se comparan resultados, además tienen criterios estrictos para la inclusión de todos los estudios pertinentes tratando de minimizar sesgos de autor, publicación o idioma.

Pueden dar indicios de futuras vías que pueda tomar la investigación, ayudando a identificar y aclarar la importancia de la evidencia que existe y mejorar la futura investigación al generar eficiencias de recursos y tiempo, así como detectar fallas metodológicas en estudios previos que pueden ser corregidas en nuevos diseños.

De forma indirecta terminaría impactando en ciencias aplicadas al contribuir con información rigurosa y de calidad que ayude a los investigadores a identificar rápidamente evidencia de terapias prometedoras para realizar ensayos clínicos en humanos.

Este es un estudio de investigación secundario de síntesis, observacional, descriptivo, de temporalidad retrospectiva tipo revisión sistemática en el que se busca relacionar los hallazgos de la investigación básica alrededor de la neuroglia que han sido publicados en la literatura con el contexto de la isquemia cerebral y su potencial uso en la clínica.

3.2 Sesgos

En el desarrollo de un estudio existe la posibilidad de sesgos por lo que para esta investigación se trató de minimizar su efecto; por lo que se definieron claramente las variables, los criterios de inclusión y exclusión, se desarrolló y probó una ecuación de búsqueda rigurosa mediante un estudio piloto para afinar su sensibilidad y especificidad, se entrenó a los revisores y se llevó a cabo una secuencia de revisión de artículos cruzada para que no repitiera un investigador y cuando había dudas un revisor adicional definía su inclusión, utilizando un código de etiquetas para marcar cada uno de los pasos, en el proceso de revisión, se tuvo en cuenta la mayor cantidad de bases de datos y multilingües para disminuir el sesgo de publicación e idioma.

Las bases de datos seleccionadas obedecieron a las recomendadas en este tipo de investigaciones³² considerando también en lo posible incluir la literatura gris⁵⁹.

3.3 Criterios de inclusión y exclusión

Se tuvieron en cuenta para el estudio artículos de investigación que cumplieran con los siguientes criterios

Criterios de inclusión, estudios experimentales, información primaria, en células o animales, cualquier idioma, que incluya modelos de isquemia cerebral ex vivo o in vivo

Criterios de exclusión, revisiones de tema, editoriales, cartas al editor, no poder acceder al texto completo, si incluyen como célula objetivo microglía o astrocitos, comorbilidades mayores como infarto de miocardio, diabetes, hipertensión, cáncer, enfermedades neurodegenerativas, órgano que no fuera cerebro, estado de gestación, grupo etario que no fuera adultez o vejez

3.4 Búsqueda de la información

Primero al tener identificado las variables, el soporte de la literatura científica y la hipótesis se pasó al lenguaje de tesauros MESH en Pubmed, Decs en BVS y Scielo y los correspondientes según las indicaciones de la plataforma en las otras bases como Scopus, Web of Science, Google Scholar, Cochrane Library.

Los términos MESH iniciales glia, neuroglia, NG2, “oligodendrocyte precursor cells”, oligodendroglia, oligodendrocytes, “extracelular vesicles”, exovesicle, “brain ischemia”, stroke, “cerebral infarction”, “ischemic stroke”, “cerebrovascular accident”, apoplexy con el uso de los conectores booleanos AND y OR

La estrategia de búsqueda inicial utilizada fue [(glia OR neuroglia) OR (“extracelular vesicles” OR exovesicle) AND (“NG2 glia” OR “oligodendrocyte precursor cells” OR oligodendrocytes)] AND [(“brain ischemia” OR stroke OR “cerebral infarction” OR “ischemic stroke” OR “cerebrovascular accident” OR apoplexy)]

Con ayuda de la bibliotecaria se determinó el acceso a bases de datos ya que la universidad no cuenta este año con EMBASE, se hizo un cruce del listado de las revistas que indexa con Scopus y se encontró que esta última cubría casi la totalidad de las mismas revistas que ofrece EMBASE por lo que al final las bases de datos seleccionadas fueron Cochrane Library, Pubmed (MEDLINE), Biblioteca virtual en salud BVS (LILACS), Web of Science, Scopus, Scielo, Google Scholar, donde se logra cubrir el mayor universo de publicaciones tanto por idioma (BVS, Scielo) como literatura gris (Google scholar).

Procurando tener una mayor sensibilidad y especificidad se desarrolló una fórmula para cada base que fueron afinadas luego del piloto de búsqueda.

Base de datos	Fórmula
Pubmed	"Oligodendrocyte Precursor Cells"[Mesh] OR "Oligodendroglia"[Mesh] OR "Extracellular Vesicles"[Mesh] OR "Oligodendrocyte Precursor Cells"[All Fields] OR "Oligodendroglia"[All Fields] OR "Extracellular Vesicles"[All Fields] OR (NG2[All Fields] AND ("neuroglia"[MeSH Terms] OR "neuroglia"[All Fields] OR "glia"[All Fields])) OR "exovesicles"[All Fields] OR "exosomes"[All Fields] AND "Brain Ischemia"[Mesh] OR "Stroke"[Mesh] OR "Brain Ischemia"[All Fields] OR "Stroke"[All Fields] OR "ischemic stroke"[All Fields] OR "cerebrovascular accident"[All Fields] NOT "review"[Publication Type] OR "retina"[All Fields] OR "retina"[Mesh] OR "prenatal"[All Fields] OR "spinal cord"[Mesh] OR "spinal cord"[All Fields] OR "diabetes mellitus"[Mesh] OR "diabetes"[All Fields] OR "myocardial infarction"[Mesh] OR "myocardial infarction"[All Fields] OR "hypertension"[Mesh] OR "hypertension"[All Fields] OR "fetal"[All Fields] OR "microglia"[Mesh] OR "microglia"[All Fields] OR "astrocytes"[Mesh] OR "astrocytes"[All Fields] OR "neonatal"[All Fields] OR "alzheimer disease"[Mesh] OR "alzheimer"[All Fields] OR "dementia"[Mesh] OR "dementia"[All Fields] OR "multiple sclerosis"[Mesh] OR "multiple sclerosis"[All Fields] OR "premature"[All Fields] OR "neoplasms"[Mesh] OR "cancer"[All Fields] OR "tumour"[All Fields]
Cochrane library, Biblioteca virtual en salud, Scielo	"Oligodendrocyte Precursor Cells" OR Oligodendroglia OR "Extracellular Vesicles" OR (NG2 AND (neuroglia OR glia)) OR exovesicles OR exosomes AND "Brain Ischemia" OR Stroke OR "ischemic stroke" OR "cerebrovascular accident" NOT retina OR prenatal OR perinatal OR "spinal cord" OR diabetes OR "myocardial infarction" OR hypertension OR fetal OR neonatal OR alzheimer OR dementia OR "multiple sclerosis" OR premature OR cancer OR tumour OR astrocytes OR microglia

Web of Science	"Oligodendrocyte Precursor Cell*" OR "Oligodendroglia" OR "Extracellular Vesicle*" OR (NG2 AND (neuroglia OR glia)) OR "exovesicle*" OR "exosome*" AND "Brain Ischemia" OR "Stroke" OR "ischemic stroke" OR "cerebrovascular accident*" NOT retina OR prenatal OR perinatal OR "spinal cord" OR diabetes OR "myocardial infarction" OR hypertension OR fetal OR neonatal OR alzheimer OR dementia OR "multiple sclerosis" OR premature OR cancer OR tumour OR astrocytes OR microglia
Scopus	{Oligodendrocyte Precursor Cells} OR oligodendroglia OR (NG2 AND (neuroglia OR glia)) OR {extracellular vesicles} OR exovesicles OR exosomes AND {Brain Ischemia} OR stroke OR {ischemic stroke} OR {cerebrovascular accident} NOT retina OR prenatal OR perinatal OR {spinal cord} OR diabetes OR {myocardial infarction} OR hypertension OR fetal OR neonatal OR alzheimer OR dementia OR {multiple sclerosis} OR premature OR cancer OR tumour OR astrocytes OR microglia
Google Scholar	ischemia stroke Exosomes OR Exovesicles OR Oligodendroglia OR "Oligodendrocyte Precursor Cells" OR NG2 OR "cerebrovascular accident" "Extracellular vesicles" -retina -prenatal -"spinal cord" -diabetes -"myocardial infarction" -microglia -astrocyte -cancer

Tabla 1 Bases de datos y sus ecuaciones de búsqueda

Segundo se llevó a cabo un piloto de búsqueda bibliográfica, con la construcción de la ecuación hasta adaptarla a los criterios de búsqueda como se muestra en la tabla 1, la cual arrojo como resultados para continuar el estudio, que el periodo de tiempo para tener en cuenta fuera del 01 de enero de 2001 hasta la fecha 31 de diciembre de 2018 dado que la base de datos Web of Science solo esta licenciada desde esa fecha y que al cruzar los resultados es a partir de 2001 que comienza a ascender la pendiente de artículos publicados siendo máxima hacia los últimos años.

La evaluación de los artículos a incluir o excluir fue llevada a cabo por tres personas previamente entrenadas en el tema, en caso de no haber un consenso una cuarta persona decidió si se incluía o no dicho artículo en el estudio y de persistir se analizó en grupo el caso (fue excepcional).

3.5 Procesamiento de datos

Para el procesamiento se utilizó el gestor bibliográfico Mendeley, para gestionar tanto las referencias como los archivos de citas obtenidos luego de la búsqueda en las bases de datos, su interfaz web y de escritorio fue usada como plataforma para la selección y calificación de los artículos en la revisión sistemática, también se utilizaron hojas de cálculo y procesadores de texto.

3.6 Marco ético

Las consideraciones éticas para esta investigación se encuentran enmarcadas en la declaración de Helsinki y la Resolución número 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, en las cuales se garantiza el cumplimiento de los principios de beneficencia y no maleficencia, autonomía y justicia.

Se clasifica como investigación sin riesgo según el artículo 11, teniendo en cuenta que se llevara a cabo un estudio de datos secundarios y no se usaran modelos animales ni será recolectada información de seres humanos.

Se declara la no existencia de conflictos éticos ni de intereses.

3.7 Medios de divulgación

Durante el desarrollo del estudio se logró realizar una estancia de investigación internacional a la Pontificia Universidad Católica de Chile con el objetivo de fortalecer la experiencia en investigación y aportar al desarrollo del proyecto, ya que fue a un laboratorio en neurociencias que realiza experimentos con neuronas y glía ver en anexos soporte.

En el marco del proyecto se vinculó a dos estudiantes de pregrado de medicina para formarlas en realización de revisiones sistemáticas, en investigación básica en el marco de semilleros de investigación y se les concede coautoría por su apoyo operativo al proceso.

Se harán los ajustes para ser sometido a una revista indexada para publicación.

Los resultados también serán socializados en el congreso anual de la Society for Neuroscience 2019 evento que será llevado a cabo en octubre de este año para el cual ya fue aprobada su presentación en modalidad poster (ver en anexos soporte). Es importante anotar que, dado que se recibió apoyo parcial por parte de la facultad de medicina y el programa académico para la pasantía internacional y solo se puede recibir una vez por año, una estudiante que apoyo operativamente el proceso presentara los resultados en el congreso.

4. Marco de análisis

4.1 Descripción de los hallazgos bibliográficos

Al realizar las búsquedas en las bases de datos seleccionadas aplicando las ecuaciones finales construidas se obtuvieron los resultados ver tabla 2 e ilustración 1, los cuales fueron más cercanos a lo que se buscaba lo cual habla de una adecuada sensibilidad y especificidad de las ecuaciones finales ver tabla 1, con estos resultados se dio inicio a la revisión de los artículos siguiendo la metodología planteada.

Base de datos	Resultados
Cochrane Library	#2
Biblioteca Virtual en Salud	#0
Scielo	#0
Pubmed	#214
Web of Science	#77
Scopus	#167
Google Scholar	#54

Tabla 2 Resultados de búsqueda

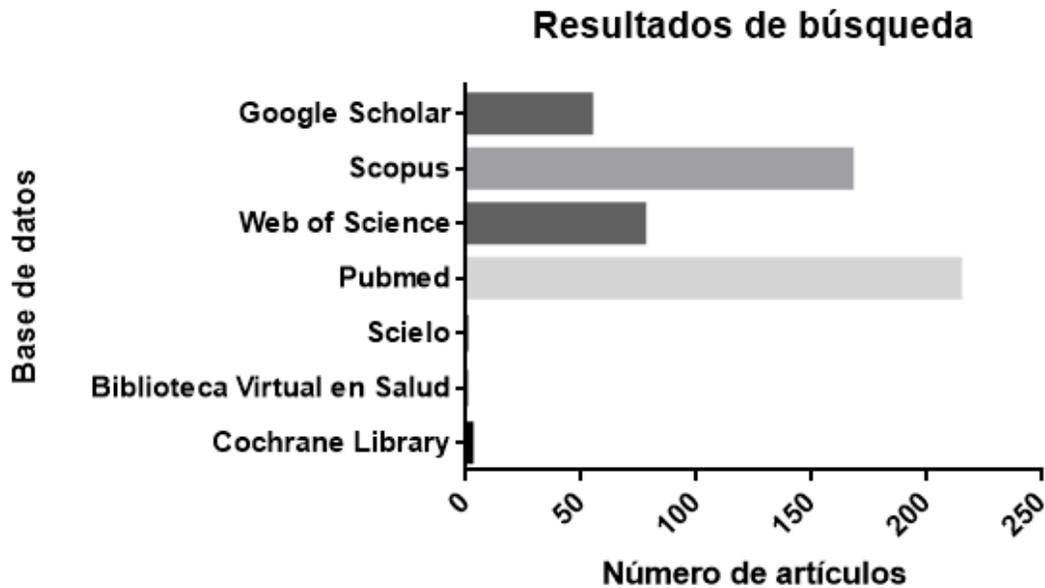


Ilustración 1 Hallazgos en la búsqueda con la ecuación final

Las referencias se descargaron de cada base de datos en su formato de uso para un total de 514 y fueron subidas a Mendeley que eliminó por duplicado de forma automática 127, quedando 387, manualmente se solicita al programa revisar duplicados eliminando una más para un gran final de 386.

Con los artículos finales se comenzó a realizar el proceso por los revisores para lo cual se dividieron el número de referencias entre cada uno de los revisores y se procedió a ver artículo por artículo según nombre y resumen en el visor del programa Mendeley.

Se tuvieron en cuenta las normas de revisión en consenso, que determinaban la forma de calificar cada artículo asignándole en el programa Mendeley la etiqueta YES, MAYBE o NO, los MAYBE pasaban a revisión de una persona diferente que realizaba una segunda revisión para un consolidado de datos como se puede ver tabla 3.

Clasificación	Resultado
YES	14
MAYBE	96
NO	372
Total (YES+NO)	386

Tabla 3 Clasificación de los artículos

Luego de la etapa de revisión de los MAYBE que eran revisados por una persona diferente se pasaba a los desempates, de persistir en MAYBE, al finalizar el proceso quedaron 90 artículos los cuáles fueron revisados a texto completo PDF en Mendeley quedando 32 artículos que al estar revisando de forma exhaustiva durante la extracción de datos finalmente quedan 14 clasificados como YES, sobre los cuales se realizó el proceso de análisis como se ve en la ilustración 2.

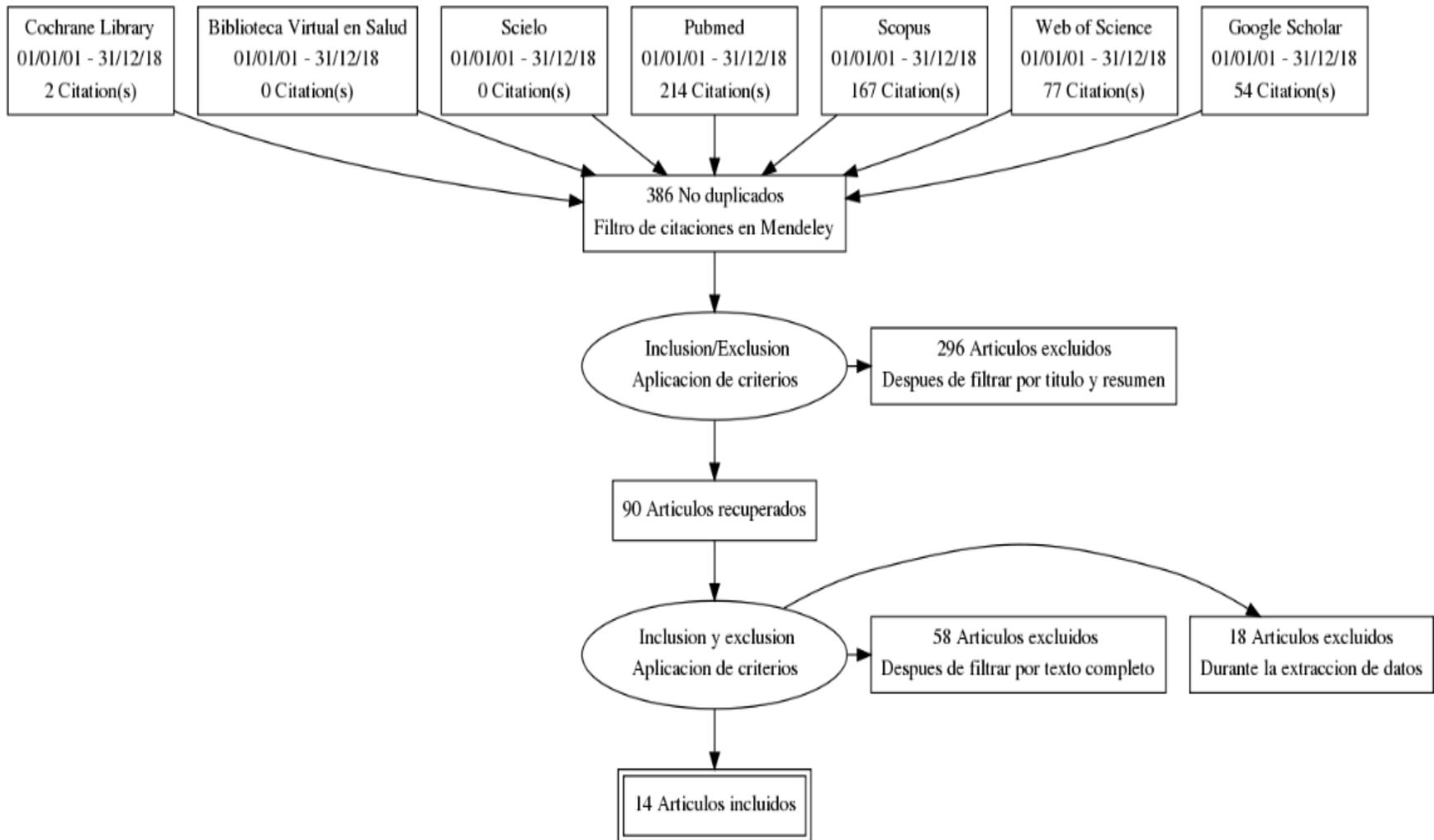


Ilustración 2 Proceso de revisión y selección de artículos

4.2 Descripción de los artículos seleccionados

De los 14 artículos finales se extrajo la información referente al año, título, DOI, país, primer autor, sujetos de análisis-número-edad, controles, diseño, tiempo-isquemia-evaluación, zona, técnicas, resultados referentes a oligodendrocitos, OPC, mecanismo involucrado, propuesta como se ve en las tablas 7-10.

La publicación de los artículos está representada como se muestra en las siguientes tablas

2001:	2003:	2008:	2010:	2011:	2012:	2014:	2015:	2016:	2017:
2	1	1	1	1	2	1	1	1	2

Tabla 4 Artículos por año

Italia	China	Japón	Alemania	Corea	USA	Dinamarca
1	2	3	1	1	5	1

Tabla 5 Artículos por país

Ratas SHR	Ratas S-D	Ratas L-E	Ratas W	Ratones C57BL/6	Ratones GPR17
1	4	1	1	3	1

Tabla 6 Animales sujetos de experimentación

Se puede observar como la publicación se ha mantenido en el tiempo sobre este tema, los países que más contribuyen son Estados Unidos y Japón. Siendo el modelo animal de predilección las ratas Sprague-Dawley y ratones C57B/L6.

El modelo de isquemia de elección es la oclusión de la arteria cerebral media MCAo ya sea por sutura o filamento intraluminal de forma transitoria con un tiempo que esta entre 60 a 90 minutos, siendo las zonas de estudio principales la corteza, el estriado, cuerpo calloso y capsula externa, siendo las técnicas más usadas inmunohistoquímica y western blot como se muestra en las tablas 7-10.

Año	Título/DOI/país/primer autor	Individuos/#edad	Controles	Diseño	Tiempo/Isq uemia/eval uación	Zona	Técnicas	Resultados/OLG/NG2-OPC/EV	Mecanismo (Via/molecula/fi siológico)	Propuesta
2001	Phosphorylation of cyclic adenosine monophosphate response element binding protein in oligodendrocytes in the corpus callosum after focal cerebral ischemia in the rat/10.1097/00004647-200110000-00006/Japan/Kortaro Tanaka	Ischemia group: 41 Adult male Sprague-Dawley rats weighing 280 to 320 g; se redujo a 37 pues tras inducir la isquemia solo se seleccionaron los individuos que mostraban los grados más altos de déficit neurológico (2 y3)	Sham group: 6 Adult male Sprague-Dawley rats weighing 280 to 320 g	MCAo sutura	90 min occlusion	corpo calloso	Inmunohistoq uimica-TUNEL, western blot, C-iodoantipyrine method (blood flow)	Los OLGs en el cuerpo calloso de ratas maduras expresan CREB de manera constitutiva poco fosforilada en condiciones normales. CREB fosforilado se asocia con el mantenimiento de la mielinización tras el stroke. En el sitio donde el flujo de sangre se redujo menos de un 60 % (cuerpo calloso medial derecho) los oligodendrocitos pudieron mantener su morfología normal al igual que la mielinización quedó intacta habiendo un aumento significativo en la fosforilación de CREB gracias a PKA, en el sitio no-isquemico tambien se noto aumento, mientras que en el sitio donde el flujo de sangre disminuyó en un 91.9% (cuerpo calloso lateral derecho) los niveles de CREB fosforilado aumentaron solo un poco y rápidamente disminuyeron. La fosforilación de CREB fue exclusiva del núcleo. Tras 48 horas en la región medial del cuerpo calloso se seguía notando un incremento en los OLGs inmunopositivos para CREB fosforilado y para bcl-2 e inmunonegativos para marcación con TUNEL, mientras que en la región lateral los OLGs desaparecieron al igual que no había inmunoreactividad para CREB fosforilado o bel, pero si había para TUNEL-2. El aumento en la región medial perduró hasta 2 semanas-Hasta aquí son descubrimientos del presente estudio lo siguiente es extraído de otros autores citados y en el documento se puede encontrar más información-La fosforilación de CREB está relacionada con: transcripción de BDNF; transcripción de bel 2 (proteína antiapoptótica) de la cual depende el factor de crecimiento nervioso que regula la supervivencia nerviosa; neurotrophin-3 que estimula proliferación de OPCs	CREB	The signaling cas-cade downstream of CREB phosphorylation in OLGs in the white matter in cerebral ischemia should be invest-gated in a future study, because the results may identify a target for stroke therapy
2001	Focal cerebral ischemia induces increased myelin basic protein and growth-associated protein-43 gene transcription in peri-infarct areas in the rat brain/10.1007/s002210100715/Denmark/R. Gregersen	Adult spontaneously hypertensive male rats SHR/11/not specified	not operated rats	transient right MCAO	1h	striatum and cortex	In situ hybridization, Immunohistoc hemistry,	Peri-infarct oligodendrocytes upregulate their MBP mRNA expression / Following transient MCAO in rat, MBP and MOG myelin staining were unaffected at 24 h, At day 3, myelin degeneration became evident in the ischemic core of the striatum and, at day 7, myelin staining was completely lost within both striatal and neocortical infarcts.	myelin basic protein (MBP), myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG)	The results suggest that sprouting or regenerating axons may be implicated in the upregulation of oligodendrocyte cell numbers, differentiation, and/or myelination in the peri-infarct areas in the ischemically injured adult CNS.
2003	Upregulation of oligodendrocyte progenitor cells associated with restoration of mature oligodendrocytes and myelination in peri-infarct area in the rat brain/10.1016 /S0006-8993(03)03317-1/Japan/Kortaro Tanaka	14 Adult male Sprague-Dawley rats at age 14-16 weeks weighing 270-330 g. Only animals rated grade 2 or 3 were utilized for further study in the ischemic group (n: 12).	4 Adult male Sprague-Dawley rats at age 14-16 weeks weighing 270- 330 g. sham surgery,	MCAo	90 min. The animals were allowed to survive for intervals of 48 h(n:4), 1 week (n:4), and 2 weeks (n:4)	white and gray metter¿?	Immunohistoc hemistry, TUNEL	demonstrates that OPCs were upregulate and proliferated in the peri-infarct area after ischemia. Similar activation of OPCs takes place in the area surrounding the infarct area after ischemic stress and that it is this OPC activation that may contribute to remyelination of the demyelinating peri-infarct lesion. OPCs proliferated and differentiated into remyelinating mature OLGs in the spinal chemically induced demyelination. Slower activation of OPCs in addition to the late appearance of bipolar or monopolar OPCs. Mature OLGs do not play significant roles in the repair of demyelinating lesions. Los OLGs maduros disminuyeron en la periferia del infarto tras 48 horas pero despues fueron aumentand gradualmente al mismo tiempo que se aumento la activación de las OPCs indicando que la reposición de los oligodendrocitos se relaciono con los OPC.Goretzki et al have recently reported that NG2 binds to angiostatin and diminishes the ability of angiotatin to inhibit endothelial cell proliferation; increased expression of NG2 in the peri-infarct area may facilitate angiogenesis and contribute to the recovery and sustained viability of this area after ischemia.	OPCs-->OLGs	Adult brain possesses the intrinsic protective mechanism for regeneration of myelin by supplying mature OLGs which are newly formed from activated OPCs. Recovery of OLGs and remyelination should be investigated in the aged animal as the next step.
2008	Nogo-A Expression After Focal Ischemic Stroke in the Adult Rat/10.1161/STROKEAHA.107.507426 /USA/Cheatwood	22 adult (4 to 6 months old) male Long-Evans Hooded rats	?	MCAo	?	cerebral cortex	Immunohistoc hemistry	Neuronal Nogo-A expression was high at 28 days after stroke in all cortical areas studied. In the white matter, Nogo-A expression fluctuated transiently in the ex- ternal capsule after stroke, but returned to baseline levels. Nogo-A expression remained unchanged in all other white matter structures examined	Nogo-A	Nogo-A as a potential target for anti-Nogo-A immunotherapy after stroke
2010	Oligodendrocyte degeneration and recovery after focal cerebral ischemia/10.1016/j.neuroscience.2010.04.070 1364/USA/Mclver	Adult Sprague-Dawley male rats#48/not specified	Sham operated	tMCAo intraluminal nylon suture	1h	corpus callosum, external capsule	Lentiviral transduction in vivo, immunohistoc hemistry, colocalization with cell prolif- eration (BrdU) or death (TUNEL) markers, Confocal fluorescence images	Focal ischemia induced by 60 min MCAo causes white matter injury / Ischemic injury in oligodendrocytes transduced with LV-MBP-eGFP / Response of NG2□ white matter oligodendrocyte progenitor cells after focal ischemia / Proliferating cells are not the main source of GFP□ oligodendrocytes in post-ischemic white matter	OPCs are a likely source of newly generated GFP□ oligodendrocytes	Provide evidence support- ing the regenerative capacity of white matter oligodendro- cyte lineage cells, reflected by restoration of cell numbers and intact myelin processes. Lentiviral gene delivery not only enhances visualization of morphological changes of oligodendrocytes in response to injury, but also provides an effective method to assess potential protective effects of novel transgene expression. This may be a valuable approach for the many diseases in which remyelination after injury is a therapeutic goal.

Tabla 7 Artículos seleccionados y organizados en una matriz de análisis 1.1

Año	Título/DOI/país/ primer autor	Individuos/#/edad	Controles	Diseño	Tiempo/isq uemia/eval uación	Zona	Técnicas	Resultados/OLG/NG2-OPC/EV	Mecanismo (Via/molécula/fi siológico)	Propuesta
2011	Oligogenesis and Oligodendrocyte Progenitor Maturation Vary in Different Brain Regions and Partially Correlate with Local Angiogenesis after Ischemic Stroke/DOI 10.1007/s12975-011-0078-0/USA/Lidan Jiang	Adult male Sprague-Dawley rats (280 to 300 g)	No específica	tMCAO	2h	Peri infarct basal ganglia (BG), cortex (CTX) and corpus callosum (CC)	Histological and Immunohistochemical Staining, Tunel	Compared to day 1, olig2+ OPCs and oligodendrocytes (OLGs) increased in the peri-infarct basal ganglia (BG) 7 days (44%) and 14 days (61%) after 2 h of MCAO; OPCs (PDGFRα+) and OLGs CC1+) increased in this region 14 days after tMCAO by 139% and 126%, respectively. Although the olig2+ cells and OLGs did not increase significantly in the peri-infarct cortex (CTX), the OPCs increased in this region by 95% at day 14 vs. day 1 after tMCAO. The numbers of OPCs and OLGs remained low after an initial reduction at day 1 in the peri-infarct corpus callosum (CC). Correlation analyses showed that the numbers of olig2+ cells (r=0.73, P=0.03) and OLGs (r=0.74, P=0.02) correlated with local vessel density; however, the number of OPCs did not correlate with vessel density (r=0.43, P=0.24). Our data show that oligogenesis and the maturation of OPCs differ in various brain regions and the difference in regional angiogenic response is one of the potential reasons.	Angiogenesis	OPC maturation is impaired in the ischemic-injured brain. The role of transcription factors such as Nfix. 1. In the regional difference of oligogenesis and OPC maturation warrants further study.
2012	Focal cerebral ischemia activates neurovascular restorative dynamics in mouse brain/10.2741/e513/China/Min Chu	Adult male C57BL/6 mice (25-28g)	Not specified	MCAO	60 minutes	striatum and cortex	BrdU injections, Immunohistochemistry	1)neurogenesis and angiogenesis were substantially activated soon after ischemic stroke and persisted for several weeks; 2) immature neuroblasts migrating in close proximity to functional blood vessels could be observed beginning at 14 days post-ischemia; 3) a significant decrease in vascular density maintained over time after MCAO despite the moderate recovery of functional vessels in infarct margin from 7 days post-ischemia; and 4) white matter injury after ischemic stroke is almost irreversible despite the sustained presence of newborn oligodendrocyte progenitors. (Following MCAO, the number of BrdU-labeled NG2+ OPCs significantly increased from day 3 to day 28 in the CC, Ctx, and Str of ipsilateral hemispheres, suggesting that ischemic stress induces proliferation or repair of OPCs. Despite the presence of OPC proliferation, severe impairment of the white matter integrity remained after ischemic stroke)	Neurogenesis, angiogenesis, and oligodendrogenesis after ischemia	Vascular therapeutics geared toward enhancement of angiogenesis should best be given within 7 days after stroke. Our recognition and characterization of the temporal connections among multiple endogenous restorative responses to stroke would be useful to direct the experimental stroke therapies toward establishing integrated neurovascular units in the injured brain and, thereby, achieving the functional recovery of the CNS.
2012	Crosstalk between oligodendrocytes and cerebral endothelium contributes to vascular remodeling after white matter injury/10.1002/glia.22320/United States/Loc-Duyen	In vivo Male C57BL6 mice/no #/11-12 weeks In vitro primary OPC oligodendrocytes culture	Not specified	Lysophosphatidylcholine injection	5 min	corpus callosum	Immunohistochemistry, Western blot	Oligodendrocytes did not secrete MMP-9 under normal conditions. But after stimulation with IL-1β, they produced MMP-9 in a concentration dependent manner / Immunostaining confirmed that some of the MMP-9 positive cells were oligodendrocytes identified with the oligodendrocyte marker MOBP. Importantly, treatment with a neutralizing antibody for IL-1β reduced oligodendrocytic MMP-9 expression / an angiogenic response with increased vascular density was detectable by 5 days after injury in the demyelinated zones	MMP-9	Oligodendrocytes produce MMP-9 after white matter injury, and this may underlie an oligovascular niche that promotes angiogenic recovery. Hence, cell-cell trophic coupling is essential for brain vascular plasticity not only in gray matter but also in white matter. Similar to the neurovascular niche, an oligovascular niche may provide an important mechanism for functional remodeling after brain injury. Further studies are warranted to more fully characterize how oligovascular signaling may be modulated to augment white matter recovery after stroke, brain injury, or neurodegeneration.
2014	Histone deacetylase expression in white matter oligodendrocytes after stroke/10.1016/j.neuint.2014.03.006 /USA/Haifa Kassis	Wistar rats (3-4 months, 270-300 g (SLC, Hamamatsu, Japan) #/11 weeks/ #55-70 weeks	Sham-operated rats	MCAO sutura	permanente —sacrificio a los 2,7,14 días tras oclusión	corpus callosum	Immunohistochemistry, BrdU-Tunel	Tras Stroke se encuentra incremento en NG2+(OPCs) relacionadas con HDAC (1,2 Y 4); en las relacionadas a HDAC5 no se noto cambio. Para APC+ (OLGs) solo se encontro aumento en las HDAC2+ y disminución significativa en las HDAC1+. En HDAC 4 y 5 no hubo variación significativa. Todo en comparación con controles. Los niveles de acetilación de las histonas disminuyeron tanto en OPCs como en OLGs. Prueban que los HDAC clase 2 (4 y 5) están principalmente en el citosol mientras que los clase 1 (1 y 2) se encuentran principalmente en el núcleo sugiriendo que la función de los últimos es de regulación epigenética. Se observa que las HDAC1 se relacionan con aumento en la proliferación de OPCs pero que estas mismas están disminuidas en los OLGs mientras que las HDAC2 están aumentadas. Se cree que el aumento de HDAC2 suprimen SOX2, Wnt y la señalización de Notch, permitiendo que se promueva la diferenciación de las OPCs a OGLs productores de mielina; además la HDAC1, que reprime la expresión de la proteína básica de mielina, al disminuir, permitirá su transcripción.	HDAC clase 1	Farmacos inhibidores selectivos de HDACs

Tabla 8 Artículos seleccionados y organizados en una matriz de análisis 1.2

Año	Título/DOI/pais/ primer autor	Individuos/#edad	Controles	Diseño	Tiempo/isq uemia/eval uación	Zona	Técnicas	Resultados/OLG/NG2-OPC/EV	Mecanismo (Via/molécula/fi siológico)	Propuesta
2014	Role of toll-like receptor 2 in ischemic demyelination and oligodendrocyte death/10.1016/j.neurobiolaging.2014.01.146 /Korea/Jun Young Choi	Adult male C57BL/6 mice and TLR2 knockout mice of C57BL/6 / no # / no age / Formalin-fixed human tissue samples were obtained from a patient with incidental subcortical white matter infarction at autopsy	no	ET-1 injection in internal capsule / Primary OL culture / oxygen-glucose deprivation / lactate dehydrogenase primary assay	not specified	internal capsule	Western blot and reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR)	Characterization of ET-1 induced focal demyelinating lesions in white matter / Exacerbation of ET-1 induced demyelinating lesion in TLR2 deficient mice / TLR2 provides endogenous protection to OLs in vitro / TLR2 agonist Pam3CSK4 reduced the extent of ET-1 induced demyelinating lesion	TLR-2	TLR2 provides endogenous protection to OL death and demyelinating pathology in a focal white matter stroke model. It remains to be determined which molecule stimulates TLR2 in the ischemic lesion as an endogenous ligand. Therefore, thorough preclinical tests would be necessary to find an optimal dosing regimen
2015	GPR17 Expressing NG2-Glia: Oligodendrocyte Progenitors Serving as a Reserve Pool After Injury/10.1002/glia.22929/Germany/ Francesca Vignano	Adult mice of either sex of the GPR17-iCreERT2xCAG-eGFP mouse line/#48/2- to 3-month-old)	wild type mice and contralateral healthy zone	MCAo	not specified	Cortical gray and white matter not specified	Immunohistochemistry, BdrU analysis, Confocal images, Epifluorescent images	At 4 days post induction dpi the majority of recombined cells were NG2-glia (84.33%63.56% and 66.52%63.97%) in the GM and WM of the cerebral cortex, respectively / GPR171 cells can differentiate, but do so with a much slower pace than GPR17 cells / in the adult healthy brain, cells that were GPR171 at the timepoint of induction are largely retained in an undifferentiated stage as opposed to GPR172 cells / GPR17 expressing NG2-glia after cortical damage gain the ability to differentiate faster compared to physiological conditions	NG2 glia differentiate	In the healthy adult mouse brain, aNG2-glia show an asynchronous mode of differentiation and we have been able to specifically label and distinguish two subsets of aNG2-glia that mature at different speed. Indicate that, upon cortical lesion, the same cells that under physiological conditions would be reluctant to differentiate, are promptly recruited to participate in tissue repair and remodeling. This notion is important for a translation of these findings to therapeutic applications, as this specific cell subset is labeled by the transmembrane receptor GPR17 that would be accessible and easily modulated by extracellular signals, therefore making it an optimal drug target
2016	Absence of Sema4D improves oligodendrocyte recovery after cerebral ischemia/reperfusion injury in mice/10.1016/j.neuro.2015.12.016/Japón	Mouse c57BL6 Sema4D -/- #49/8-10ss	Mouse sema4D +/-	MCAo sutura	not specified	Corteza - SVZ	Immunohistochemistry - Tunel - BdrU	OLG y OPC aumenta resiliencia, OLG # diferente entre intervenido y no intervenido, OPC el # es igual entre intervenido y no intervenido	Sema4D - Apoptosis	Fármaco anti-sema4D
2017	The role of oligodendrocyte precursor cells expressing the GPR17 receptor in brain remodeling after stroke/10.1038/cddis.2017.256/Italy/Bonfanti	mice C57Bl/6J, 2- to 3-month old	sham-operated mice	Middle cerebral artery occlusion	not specified	cerebral cortex	immunofluorescence	later times after MCAo, the number of GFP+/NG2+ cells in the ipsilateral is similar to that of the contralateral side, indicating that, after ischemia-induced early activation, the pool of GFP+/NG2+ cells is restored to basal levels, adult brain does have the capacity to preserve the homeostasis of the OPC pool also in case of initial loss of oligodendrocytes	For research	The role of OPCs goes well beyond myelination, indicating further un-explored trophic roles. Ischemia induces, sequentially: (i) early morphological changes of GPR17+ cells consistent with their migration toward the injury; (ii) a rapid proliferative response of GFP+ cells; (iii) a later increase of recombinant cells at intermediate stages of maturation; (iv) the subsequent progression of some of these cells to myelinating phenotypes.

Tabla 9 Artículos seleccionados y organizados en una matriz de análisis 1.3

Año	Título/DOI/pais/ primer autor	Individuos/edad	Controles	Diseño	Tiempo/ sema/eval uación	Zona	Técnicas	Resultados/OLG/NG2-OPC/IV	Mecanismo (Vía/molécula/ fisiológico)	Propuesta
2017	Monocarboxylate transporter 1 and the vulnerability of oligodendrocyte lineage cells to metabolic stresses/10.1111/ons.12782/China/Peng Zhou	In vivo adult mice/ no #12-14 w - in vitro brain of postnatal day 1	Sham operated mice	In vivo intraluminal filament MCAO In vitro OPC primary culture	1 h	corpus callosum, external capsule, and the surrounding gray matter	Immunohistochemistry, Western blotting, Transmission electron microscopy (TEM)	Expression of MCT1 is upregulated in the striatum but not in the cortex following ischemia / Mature oligodendrocytes show reduced sensitivity to metabolic stresses in vitro / MCT1 is elevated in OPCs but not in OLs after OGD / Prolonged low- glucose exposure triggers MCT1 loss in OPCs	MCT1	The susceptibility to metabolic stress is associated with a distinct profile of MCT1, suggesting that MCT1 function could play a prime role in the survival of OPCs and OLs in their response to ischemic WM injury. Therefore, additional mechanistic studies are warranted to facilitate the understanding of demyelination.

Tabla 10 Artículos seleccionados y organizados en una matriz de análisis 1.4

Tabla 7 presenta los artículos del año 2001 al 2010, la tabla 8 del 2011 al 2014, la tabla 9 del 2014 al 2017, tabla 10 del 2017.

El 43% de los estudios no muestran de forma explícita el uso de controles negativos en sus modelos experimentales, la mayoría no son rigurosos en poner de forma explícita la metodología paso a paso, sino que a veces dejan información poco explicada de cara al lector, algunos no finalizan con una clara conclusión.

Teniendo la amplia variabilidad entre los estudios no se pueden hacer comparaciones interestudios cuantitativas ni metaanálisis.

4.3 Análisis de la relación isquemia y neuroglia

En el contexto de isquemia se extrae de los artículos seleccionados (tablas 7-10) como información relevante para entender el rol de los oligodendrocitos y OPC que este último presenta migración a los sitios de lesión por isquemia, cambios en el estadio de maduración y diferenciación de algunas células a tipos mielinizantes⁶⁰⁻⁶², siendo mayor en las zonas peri-infarto así como en las zonas con más densidad vascular^{63,64}. Donde hay más densidad de oligodendrocitos que expresan más mRNA de MBP⁶⁰.

Lo que está relacionado con que los oligodendrocitos producen MMP-9 después de lesión de sustancia blanca lo que promueve la recuperación angiogénica y la remodelación⁶⁵.

La glía NG-2 (OPC) que expresa GPR17 responde solamente ante estímulos de daño como la isquemia para actuar en el remodelamiento y reparación del daño tisular^{66,67}.

Encontrándose variabilidad en los perfiles de expresión de HDACI nuclear y HDACII citoplasmático; los niveles de acetilación de histonas en OPC y oligodendrocitos se encuentran disminuidos después de la isquemia⁶⁸.

En cuanto a la expresión hay hallazgos relacionados con TLR-2 que provee protección endógena contra la muerte de los oligodendrocitos y la desmielinización⁶⁹, MCT-1 que es expresado de forma diferente dependiendo el estrés metabólico lo que sugiere un rol en la sobrevivencia de oligodendrocitos y OPC⁷⁰

En los oligodendrocitos no se encuentran cambios de la expresión de Nogo-A después de la lesión isquémica⁷¹. Los oligodendrocitos expresan constitutivamente CREB y luego de la isquemia esta se fosforila encontrándose en la zona mayor

mielinización⁷². En ausencia de Sema4D hay disminución de la actividad apoptótica lo que promueve el restablecimiento de oligodendrocitos⁷³.

Como se puede ver hasta el momento hay varios hallazgos que relacionan la forma como los oligodendrocitos y OPC responden ante la lesión isquémica y como contribuyen a su resolución desde diferentes vías o mecanismos para reconstituir el estado previo del microambiente celular.

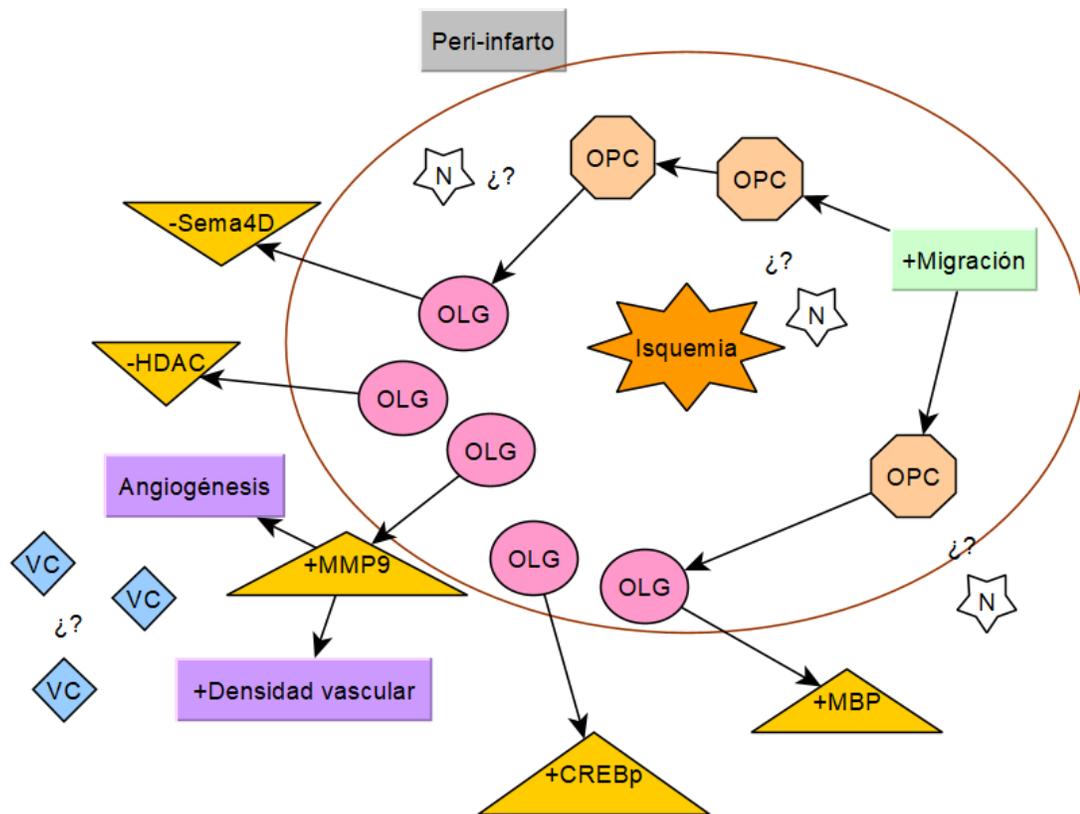


Ilustración 3 Esquema relación isquemia – neuroglia

VC: Células vasculares, N: Neuronas, OLG: Oligodendrocitos

Gráfica construida a partir de la evidencia extraída de los artículos seleccionados en el estudio en el cual se encuentran relaciones OPC-OLG-VC en el microambiente, quedan interrogantes en esta revisión con respecto al posible mecanismo de intercomunicación celular, que puede ser las vesículas extracelulares; lo que debe ser correlacionado en un nuevo estudio.

4.4 Reflexión sobre una propuesta para un modelo integrador en las revisiones sistemáticas de ciencias básicas

Partiendo de la definición dada por el diccionario de la real academia de la lengua española a la palabra modelo, que dentro de sus acepciones se extrae, como un esquema teórico, de un sistema o realidad compleja, que se elabora para facilitar su comprensión y estudio. Así mismo, el verbo integrador se plantea como lo que posibilita que algo pase a formar parte de un todo, de aunar (ideas, conceptos, hallazgos) en uno solo que los sintetice y que permita comprenderlos.

En muchas áreas de las ciencias y las artes se presenta la búsqueda e implementación de modelos de integración tanto para educar como para ser educados, tanto para comprender como para ser comprendidos, por lo que no es algo extraño que permee con mayor frecuencia más ámbitos que habían estado de cierta forma apartados ya que estaban concentrados en comprender partes muy concretas del conocimiento.

Dada la necesidad de abarcar el cada vez mayor universo de información, que descifra en pequeños elementos los fenómenos en ciencias experimentales, hay corrientes que han venido proponiendo^{50,58,74}, la aplicación de las revisiones sistemáticas en ciencias básicas, así como iniciativas que buscan evaluar la calidad de la producción de investigación básica⁷⁵.

La búsqueda de la aplicación de las conclusiones derivadas de las revisiones sistemáticas como se da en ciencias aplicadas y clínicas, ha permitido encontrar algunos acercamientos⁷⁶⁻⁸⁰ (desde la comprensión hasta el tratamiento), sin embargo se evidencia la necesidad de enfoques integradores del conocimiento

básico y clínico, que por el nivel de dispersión de la información publicada y la dificultad creciente de síntesis, son difíciles de encontrar.

También desde otras áreas^{81,82}, se está en la búsqueda de modelos integradores que permitan una mejor comprensión y manejo de pacientes, situaciones y fenómenos que permitan enlazar la información de ciencias básicas, clínicas y salud pública, en búsqueda de mejores opciones para los pacientes.

Lo anterior explica cómo es necesario tener un acercamiento integrador para abordar las temáticas propias de ciencias experimentales con el fin de consolidar lo conocido en un campo determinado del conocimiento y promover el desarrollo de nuevos u olvidados caminos que lleven a obtener respuestas integradoras a preguntas planteadas.

Teniendo en cuenta el trabajo realizado durante los últimos meses, el desarrollo de búsquedas bibliográficas, lecturas, ensayos y errores, se presenta una propuesta de modelo integrador para revisiones sistemáticas en ciencias básicas como se ve en la ilustración 3, la cual cuenta con unos pasos que no necesariamente implican seguir un orden:

Partir de una problemática o necesidad de interés en salud pública u de otros actores del sistema, tomadores de decisión, clínicos o básicos

Se debe identificar un vacío de la información (que no dé respuesta a y ofrezca los suficientes insumos) en un campo particular

Transformar el hallazgo en una pregunta de investigación que es utilizada como base para la construcción de la ecuación de búsqueda a partir de “criterios de inclusión y exclusión” de términos clave, para las diferentes bases de datos.

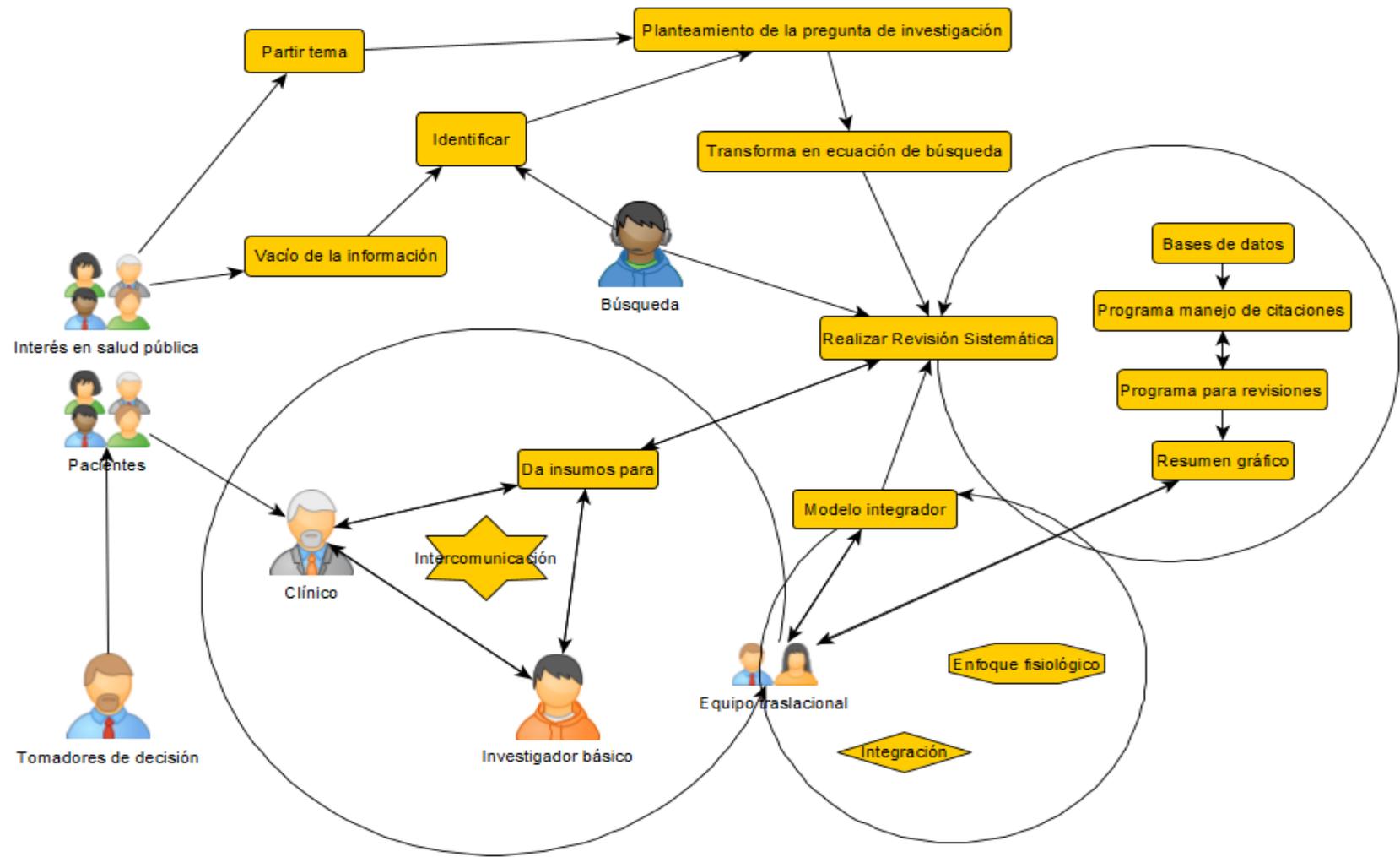
Llevar a cabo el planteamiento de una revisión sistemática metodológicamente estructurada e implementar su desarrollo con énfasis en que los productos finales puedan ser fácilmente divulgables y consumibles para que tengan mayor impacto y que incluyan resúmenes gráficos.

Es aquí donde entra el eje integrador para vincular el asa de la revisión sistemática y el asa clínica y de investigación, a través de la producción y consumo de información con enfoque integrador (revisiones sistemáticas) y de los equipos traslacionales resaltando la importancia de la intercomunicación entre básicas y clínicas.

De ahí la importancia de coordinar esfuerzos entorno a nuevos enfoques que contribuyen también a la investigación traslacional un continuo dinámico desde básicas a ciencias aplicadas.

Lo importante es, que cada vez más, hay un ambiente propicio para llevar a cabo propuestas como esta, porque hay una tendencia a retomar elementos que busquen la eficiencia y mejor desarrollo de estrategias e intervenciones en la sociedad donde los sistemas de salud son abiertos, complejos y multidimensionales y requieren de respuestas que tengan en cuenta un universo amplio de opciones y variables.

En este sentido, se propone aquí, una forma también de pensarse en cómo integrar, como presentar de una forma comprensible los hallazgos de investigación que permitan dar respuestas como un todo a las necesidades de conocimiento para aplicarlo en beneficio de todos.



Bases de datos recomendadas Pubmed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, Biblioteca Virtual en Salud, Scielo, Google Scholar

Ilustración 4 Propuesta de modelo integrador para una revisión sistemática

5. Conclusiones, recomendaciones y limitaciones

5.1 Conclusiones

Los hallazgos del presente estudio correlacionan la subpoblación neuroglial de oligodendrocitos y células progenitoras de oligodendrocitos también conocidos como NG-2 con la oligodendrogénesis post isquemia, así como con otros roles jugados a diferentes nivel que determinan la importancia de continuar con las investigaciones por esta línea ya que los mecanismos subyacentes aún no han sido dilucidados.

También plantea la importancia de células no neuronales en el proceso integral de respuesta a las lesiones isquémicas y como hay que considerar el contexto completo neurona – glía – vascular.

Llama la atención como no aparecen artículos publicados en español, esto podría explicarse ya sea porque no se produce este tipo de investigación o porque los investigadores prefieren publicar en revistas con mayor factor de impacto que se encuentran en idioma inglés.

La publicación de algunas investigaciones no muestra de cara al lector toda la información ya que no hace explícito puntos importantes necesarios para realizar una correcta evaluación

Por último, con estos hallazgos y experiencia al realizar este estudio se visibiliza la importancia de consolidar los resultados de investigación de cara a usuarios no investigadores cómo profesionales de la salud que pueden contribuir a esa visión holística comunicándose básicas y clínicas para plantear otros abordajes que puedan llevar a nuevas respuestas

5.2 Recomendaciones

Se recomienda fortalecer la formación en ciencias básicas e investigación en los estudiantes de ciencias de la salud para que tengan una visión amplia sobre los problemas de salud y puedan dialogar con los investigadores de ciencias básicas optimizando vías en pro del paciente.

Es muy importante la publicación de resultados negativos para informar al resto de la comunidad científica sobre los caminos que ya han sido transitados sin dar resultados

Teniendo en cuenta los mecanismos sugeridos por los cuáles los oligodendrocitos y células progenitoras de oligodendrocitos participan en el microambiente celular luego de una isquemia se deben considerar las vesículas extracelulares, exosomas y demás como una posibilidad de comunicación y regulación a investigar en estos procesos planteando una posible nueva revisión que indague alrededor de esta pregunta.

5.3 Limitaciones

A pesar de que se intentó incluir en lo posible la literatura gris, aún no se cuenta con una herramienta que indexe más información que Google Scholar, la cual no tiene los suficientes filtros para ajustar la búsqueda y además trae información que no es muy específica, por lo que aún queda información que puede no ser visible.

Anexo A: Aprobación por comité de ética



ACTA DE EVALUACIÓN: N°. 003-030-19
Fecha: 22 de febrero de 2019

Nombre completo del proyecto "EL PAPEL DE LA NEUROGLIA DESPUÉS DE UN ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA A PARTIR DE UN MODELO INTEGRADOR".

Versión: 01

Sometido por: el estudiante Jorge Mario Gaspar Toro

Dirigido por: la profesora Zulma Janeth Dueñas Gómez

Presentado por: el profesor Miguel Eduardo Martínez, Coordinador Académico

Departamento o Sección: Programa Curricular Maestría en Fisiología de la Facultad de Medicina

Fecha en que fue sometido a consideración del Comité: 22 de febrero de 2019

EL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACION DE LA FACULTAD DE MEDICINA. Se constituyó mediante la Resolución 152, (Acta No. 43 del 5 de diciembre de 1996) actualizado mediante resolución 008 (acta 03 de 27 de enero de 2011), de Consejo de Facultad el Comité de Ética de investigación, el cual está regido por la Resolución 008430 del 4 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia que estableció las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud; los principios de la Asamblea Médica Mundial expuestos en su Declaración de Helsinki de 1964, última revisión del año 2000; y el código de regulaciones federales, título 45, parte 46, para la protección de los sujetos humanos, del departamento de salud y servicios humanos de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (Junio 18 de 1991).

1. Sus miembros revisaron los siguientes documentos del presente proyecto:

- ✓ Carta de presentación del proyecto generada por la unidad básica o el departamento.
- ✓ Copia de la evaluación de los jurados o pares académicos que evaluaron y aprobaron el trabajo).
- ✓ Copia del proyecto completo de investigación,
- ✓ Dos resúmenes ejecutivos
- ✓ Dos copias del consentimiento informado (en español y cuando la investigación lo amerite).
- ✓ Hojas de vida resumidas de los investigadores y coinvestigadores del proyecto.
- ✓ Consideraciones éticas según resolución 8430 Ministerio de Salud.
- ✓ Resultados de evaluación por otros comités (si aplica).

2. El presente proyecto fue evaluado y aprobado por los siguientes miembros del Comité:

1	Arteaga Díaz Clara Eugenia	Pensionada Dpto. de Morfología
2	Camargo Mendoza Maryluz	Departamento de la Comunicación Humana
3	Díaz Cruz Luz Amparo	Departamento de Obstetricia y Ginecología
4	Duarte Gutiérrez Liz Marcela	Asesora Jurídica Facultad de Medicina
5	Dueñas Gómez Zulma Janeth	Departamento de Ciencias Fisiológicas
6	Guerrero Fonseca Carlos Arturo	Presidente Comité de Ética / Dpto. de Ciencias Fisiológicas
7	Parra Pineda Mario Orlando	Departamento de Obstetricia y Ginecología

[Página 1/1]
Elaboró Jeannette Pineda A.

Carrera 30 N°. 45-03
FACULTAD DE MEDICINA, Edificio 471 - 1 piso, Of.136
Conmutador: (57) (1) 316 3000 ext. 15167
Bogotá, Colombia
eticasabod_fmhog@unal.edu.co

Patrimonio
de todos
los colombianos



El Comité consideró que el presente estudio:

- a. Es válido desde el punto de vista ético. La investigación involucra un riesgo igual al promedio para los sujetos que participan en ella. La investigación se ajusta a los estándares de la buena práctica clínica.
- b. El Comité considera que las medidas que están siendo tomadas para proteger a los sujetos humanos son adecuadas

4. El Comité informará inmediatamente a las directivas institucionales:

- a. Todo desacato de los investigadores a las solicitudes del Comité.
- b. Cualquier suspensión o terminación de la aprobación por parte del Comité.

5. El Comité informará inmediatamente a las directivas, toda información que reciba acerca de:

- a. Lesiones o daños a sujetos humanos con motivo de su participación en la investigación Problemas imprevistos que involucren riesgos para los sujetos u otras personas.
- b. Cualquier cambio o modificación a este proyecto que haya sido revisado y aprobado por este comité

6. Cuando el proyecto sea aprobado, será por un periodo de un (1) año a partir de la fecha de aprobación.

7. El Investigador principal deberá:

- a. Informar de cualquier cambio que se proponga introducir en el proyecto. Estos cambios no podrán ejecutarse sin la aprobación previa del COMITÉ DE ÉTICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA) excepto cuando sean necesarios para minimizar o suprimir un peligro inminente o un riesgo grave para los sujetos que participan en la investigación.
- b. Avisar de cualquier situación imprevista que se considere implica algún signo de riesgo para los sujetos o la comunidad o el medio en el cual se lleva a cabo el estudio.
- c. Informar de cualquier evento adverso serio de algún paciente, comunicando la situación al secretario y al presidente del Comité de Ética), de acuerdo con la normatividad que el INVIMA ha generado a este respecto.
- d. Poner en conocimiento del comité toda información nueva importante respecto al estudio, que pueda afectar la relación riesgo/beneficio de los sujetos participantes.
- e. Comunicar cualquier decisión tomada por otros comités con respecto a la investigación que se lleva a cabo.
- f. Informar de la terminación prematura o suspensión del proyecto explicando las causas o razones.
- g. Presentar a este comité un informe cuando haya transcurrido un año, contado a partir de la aprobación del proyecto. Los proyectos con duración mayor a un año, serán reevaluados a partir del informe de avance integrado.
- h. Todos los proyectos deben entregar al finalizar un informe final de cierre del estudio, este cierre puede ser el informe final en formato completo o en formato de resumen de cierre de estudio, firmado por el investigador responsable del estudio.

8. Observaciones:

El comité considera que el proyecto de investigación no presenta dilemas éticos por lo tanto emite Concepto Aprobatorio.

Nombre: CARLOS ARTURO GUERRERO FONSECA
 Título: PhD Doctorado en Bioquímica, MSc. en Farmacología y MSc. en Genética Humana
 Cargo: Presidente Comité de Ética

[Página 2/2]
 Elaboró Jeannette Pineda A.

Carrera 30 N°. 45-03 Património
 FACULTAD DE MEDICINA, Edificio 471- 1 piso, Of. 136 de todos
 Conmutador: (57) (1) 316 5000 ext. 15167 los colombianos
 Bogotá, Colombia
 eticasalud_fm bog@unal.edu.co

Anexo B: Aceptación en congreso Society for Neuroscience 2019



June 20, 2018

Dear Aura Perez-Ruiz,

Thank you for submitting a Theme J: History, Education, and Society abstract for [Neuroscience 2019](#) (October 19-23, Chicago, IL). Your abstract has been accepted into the program and is scheduled in the Theme J [poster session](#) listed below. You have received this e-mail because you are listed as the presenting author of this abstract. Please share with co-authors, as they will not receive an acceptance e-mail.

Abstract Title: A new comprehensive view of the role of glia after an ischemic stroke: An integrative model of systematic review

J. M. GASPAR-TORO¹ A. S. PEREZ-RUIZ², S. J. FLOREZ-ROJAS², *Z. DUENAS¹;

¹Physiological Sci., ²Sch. of Med., Univ. Nacional de Colombia, Bogota DC, Colombia

Session Type: Theme J Poster

Session Number: 021

Session Title: History of Neuroscience

Session Date and Time: Saturday Oct 19, 2019 1:00 PM - 5:00 PM

Location/Room: San Diego Convention Center: Hall A

Abstract Control Number: 8858

Anexo C: Realización de pasantía



Pontificia Universidad Católica de Chile

Escuela de Medicina
Departamento de Neurología
Centro de Investigaciones Médicas
Marcoleta 391, Santiago, Chile. phone: 562-23548105,
e-mail: jaorella@uc.cl

Santiago de Chile, 03 de Julio de 2019

Señores

Maestría en Fisiología y Vicedecanatura de investigaciones

Facultad de medicina

Universidad Nacional de Colombia

Bogotá, DC.

Presente:

Asunto: **Certificación de realización de pasantía**

Como tutor durante la visita del estudiante de la Maestría en Fisiología Jorge Mario Gaspar Toro, con número de identificación 1113308100, certifico que realizó de forma satisfactoria la pasantía, en el Laboratorio de Neurociencias del Departamento de Neurología, Centro de Investigaciones Médicas de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Esta pasantía ocurrió desde el 01 al 29 de junio del 2019, en donde el Sr. Gaspar llevó a cabo el plan de actividades previamente descrito en la carta de aceptación.

Sin otro particular, se despide atentamente;

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'JA Orellana'.

Dr. Juan Andrés Orellana
Profesor Asociado
Departamento de Neurología
Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile

Referencias

1. Johnson, W., Onuma, O., Owolabi, M. & Sachdev, S. Stroke: a global response is needed. *Bull. World Health Organ.* **94**, 634-634A (2016).
2. Rosenzweig, S. & Carmichael, S. T. The axon–glia unit in white matter stroke: Mechanisms of damage and recovery. *Brain Res.* **1623**, 123–134 (2015).
3. Feigin, L. V., Norrving, B. & Mensah, A. G. Global Burden of Stroke. *Circ. Res.* **120**, 439–448 (2017).
4. Feigin, L. V. *et al.* Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet. Neurol.* **15**, 913–924 (2016).
5. Feigin, L. V. *et al.* Update on the Global Burden of Ischemic and Hemorrhagic Stroke in 1990-2013: The GBD 2013 Study. *Neuroepidemiology* **45**, 161–176 (2015).
6. Hankey, G. J. Stroke. *Lancet* **389**, 641–654 (2017).
7. GBD 2016 Lifetime Risk of Stroke Collaborators *et al.* Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016. *N. Engl. J. Med.* **379**, 2429–2437 (2018).
8. GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet. Neurol.* **18**, 439–458 (2019).
9. Foreman, K. J. *et al.* Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. *Lancet* (2018). doi:10.1016/S0140-6736(18)31694-5
10. DANE, departamento administrativo nacional de estadística. Estadísticas vitales Colombia 2016. (2018).
11. Colombia, M. de S. *Análisis de Situación de Salud (ASIS) Colombia 2017*. (Ministerio de Salud Colombia, 2018).
12. Salud, I. N. de. *Carga de enfermedad por enfermedades crónicas no transmisibles y discapacidad en Colombia V edición*. (Observatorio Nacional de Salud, 2015).
13. Mayor-Agredo, L., Martínez-Betancur, O. & Quintero-Cusguen, P. Estimating disability adjusted life years for subtypes of acute ischemic stroke. *Rev. Salud Pública* **18**, 226–237 (2016).
14. Rosselli, D. *et al.* Análisis de costos de atención de infarto cerebral agudo con o sin fibrilación auricular. *Acta Neurológica Colomb.* **30**, 78–82 (2014).
15. Coral Casas, J., Ruiz, Á., Díaz Cortes, D., Rueda, C. M. & Castañeda Cardona, C. Experiencia de trombólisis intravenosa en el manejo del ataque cerebro vascular en el Hospital Universitario San Ignacio 2011-2013 (EXTRO HUSI). *Acta Neurológica Colomb.* **30**, 16–21 (2013).
16. Koizumi, S., Hirayama, Y. & Morizawa, M. Y. New roles of reactive astrocytes in the brain; an organizer of cerebral ischemia. *Neurochem. Int.* **119**, 107–114 (2018).
17. Hirayama, Y. & Koizumi, S. Astrocytes and ischemic tolerance. *Neurosci. Res.* **126**, 53–59 (2018).
18. Guruswamy, R. & ElAli, A. Complex Roles of Microglial Cells in Ischemic Stroke Pathobiology: New Insights and Future Directions. *Int. J. Mol. Sci.* **18**, (2017).
19. Taylor, R. A. & Sansing, L. H. Microglial Responses after Ischemic Stroke and

- Intracerebral Hemorrhage. *Clin. Dev. Immunol.* **2013**, 1–10 (2013).
20. Puig, B., Brenna, S. & Magnus, T. Molecular Communication of a Dying Neuron in Stroke. *Int. J. Mol. Sci.* **19**, 2834 (2018).
 21. Song, F.-E. *et al.* Roles of NG2-glia in ischemic stroke. *CNS Neurosci. Ther.* **23**, 547–553 (2017).
 22. Tatsumi, K. *et al.* Genetic fate mapping of Olig2 progenitors in the injured adult cerebral cortex reveals preferential differentiation into astrocytes. *J. Neurosci. Res.* **86**, 3494–3502 (2008).
 23. Komitova, M., Serwanski, D. R., Richard Lu, Q. & Nishiyama, A. NG2 cells are not a major source of reactive astrocytes after neocortical stab wound injury. *Glia* **59**, 800–809 (2011).
 24. Heinrich, C. *et al.* Sox2-Mediated Conversion of NG2 Glia into Induced Neurons in the Injured Adult Cerebral Cortex. *Stem Cell Reports* **3**, 1000–1014 (2014).
 25. Dirnagl, U. Pathobiology of injury after stroke: the neurovascular unit and beyond. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1268**, 21–25 (2012).
 26. Jakel, S. & Dimou, L. Glial Cells and Their Function in the Adult Brain: A Journey through the History of Their Ablation. *Front. Cell. Neurosci.* **11**, (2017).
 27. Mo, J.-L. *et al.* MicroRNA-365 modulates astrocyte conversion into neuron in adult rat brain after stroke by targeting Pax6. *Glia* **66**, 1346–1362 (2018).
 28. Jhelum, P., Karisetty, C. B., Kumar, A. & Chakravarty, S. Implications of Epigenetic Mechanisms and their Targets in Cerebral Ischemia Models. *Curr. Neuropharmacol.* **15**, 815–830 (2012).
 29. Nishiyama, A., Boshans, L., Goncalves, C. M., Wegrzyn, J. & Patel, K. D. Lineage, fate, and fate potential of NG2-glia. *Brain Res.* **1638**, 116–128 (2016).
 30. Frühbeis, C., Fröhlich, D., Kuo, W. P. & Krämer-Albers, E.-M. Extracellular vesicles as mediators of neuron-glia communication. *Front. Cell. Neurosci.* **7**, 182 (2013).
 31. Holm, M. M., Kaiser, J. & Schwab, M. E. Extracellular Vesicles: Multimodal Envoys in Neural Maintenance and Repair. *Trends Neurosci.* **41**, 360–372 (2018).
 32. Siddaway, A. P., Wood, A. M. & Hedges, L. V. How to Do a Systematic Review: A Best Practice Guide for Conducting and Reporting Narrative Reviews, Meta-Analyses, and Meta-Syntheses. *Annu. Rev. Psychol.* **70**, 9.2-9.24 (2019).
 33. Sacco, R. L. *et al.* An Updated Definition of Stroke for the 21st Century. *Stroke* **44**, 2064–2089 (2013).
 34. Ni, M., Zhuo, S., Chan, H. H. & Wathen, A. C. Stem cell therapies for ischemic stroke: current animal models, clinical trials and biomaterials. *RSC Adv.* **7**, 18668–18680 (2017).
 35. Zerna, C., Thomalla, G., Campbell, B. C. V, Rha, J.-H. & Hill, M. D. Current practice and future directions in the diagnosis and acute treatment of ischaemic stroke. *Lancet* **392**, 1247–1256 (2018).
 36. Moskowitz, A. M., Lo, H. E. & Iadecola, C. The science of stroke: mechanisms in search of treatments. *Neuron* **67**, 181–198 (2010).
 37. Pandian, J. D. *et al.* Prevention of stroke: a global perspective. *Lancet* **392**, 1269–1278 (2018).
 38. Lee, S.-H. *Pathophysiology of Ischemic Stroke BT - Acute Ischemic Stroke.* (Springer, 2017).
 39. Xing, C., Arai, K., Lo, H. E. & Hommel, M. Pathophysiologic cascades in ischemic stroke. *Int. J. Stroke Off. J. Int. Stroke Soc.* **7**, 378–385 (2012).
 40. Deb, P., Sharma, S. & Hassan, M. K. Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. *Pathophysiol. Off. J. Int. Soc. Pathophysiol.* **17**, 197–218 (2010).

41. Abbott, J. N., Pizzo, E. M., Preston, E. J., Janigro, D. & Thorne, G. R. The role of brain barriers in fluid movement in the CNS: is there a 'glymphatic' system? *Acta Neuropathol.* **135**, 387–407 (2018).
42. Sun, B.-L. *et al.* Lymphatic drainage system of the brain: A novel target for intervention of neurological diseases. *Prog. Neurobiol.* **163–164**, 118–143 (2016).
43. Rasmussen, M. K., Mestre, H. & Nedergaard, M. The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurol.* **17**, 1016–1024 (2018).
44. Prabhakaran, S., Ruff, I. & Bernstein, R. A. Acute Stroke Intervention. *JAMA* **313**, 1451 (2015).
45. Venturelli, P. M., Appleton, J. P., Anderson, C. S. & Bath, P. M. Acute Treatment of Stroke (Except Thrombectomy). *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* **18**, 77 (2018).
46. Powers, W. J. *et al.* 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* **49**, e46–e110 (2018).
47. Parpura, V. *et al.* Glial cells in (patho)physiology. *J. Neurochem.* **121**, 4–27 (2012).
48. Verkhratskiĭ, A. N. Butt, A. *Glial physiology and pathophysiology.* (Wiley-Blackwell, 2013). doi:10.1002/9781118402061
49. Greener, M. Don't underestimate glial cells: Glial cells. *Prog. Neurol. Psychiatry* **19**, 5–8 (2015).
50. Dirnagl, U. Bench to Bedside: The Quest for Quality in Experimental Stroke Research. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **26**, 1465–1478 (2006).
51. Macleod, M. R. *et al.* Biomedical research: increasing value, reducing waste. *Lancet* **383**, 101–104 (2014).
52. Briel, M. *et al.* Publication bias in animal research: a systematic review protocol. *Syst. Rev.* **2**, (2013).
53. Begley, C. G. & Ioannidis, J. P. A. Reproducibility in Science Improving the Standard for Basic and Preclinical Research. *Circ. Res.* **116**, 116–126 (2015).
54. Dirnagl, U. & Endres, M. Found in Translation: preclinical stroke research predicts human pathophysiology, clinical phenotypes, and therapeutic outcomes. *Stroke* **45**, 1510–1518 (2014).
55. Dirnagl, U. Thomas Willis Lecture: Is Translational Stroke Research Broken, and if So, How Can We Fix It? *Stroke* **47**, 2148–2153 (2016).
56. Charrois, L. T. Systematic reviews: what do you need to know to get started? *Can. J. Hosp. Pharm.* **68**, 144–148 (2015).
57. Uman, L. S. Systematic reviews and meta-analyses. *J. Can. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* **20**, 57–9 (2011).
58. O'Hagan, C. E., Matalon, S. & Riesenber, A. L. Systematic reviews of the literature: a better way of addressing basic science controversies. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* **314**, L439–L442 (2018).
59. Paez, A. Grey literature: An important resource in systematic reviews. *J. Evid. Based. Med.* **10**, 233–240 (2017).
60. Gregersen, R., Christensen, T., Lehrmann, E., Diemer, N. & Finsen, B. Focal cerebral ischemia induces increased myelin basic protein and growth-associated protein-43 gene transcription in peri-infarct areas in the rat brain. *Exp. Brain Res.* **138**, 384–392 (2001).
61. Tanaka, K., Nogawa, S., Suzuki, S., Dembo, T. & Kosakai, A. Upregulation of oligodendrocyte progenitor cells associated with restoration of mature oligodendrocytes and myelination in peri-infarct area in the rat brain. *Brain Res.* **989**, 172–179 (2003).
62. McIver, S. R. *et al.* Oligodendrocyte degeneration and recovery after focal cerebral

- ischemia. *Neuroscience* **169**, 1364–75 (2010).
63. Gao, Y. Focal cerebral ischemia activates neurovascular restorative dynamics in mouse brain. *Front. Biosci.* **E4**, 513 (2012).
 64. Jiang, L. *et al.* Oligogenesis and Oligodendrocyte Progenitor Maturation Vary in Different Brain Regions and Partially Correlate with Local Angiogenesis after Ischemic Stroke. *Transl. Stroke Res.* **2**, 366–375 (2011).
 65. Pham, L.-D. D. L.-D. D. *et al.* Crosstalk between oligodendrocytes and cerebral endothelium contributes to vascular remodeling after white matter injury. *Glia* **60**, 875–881 (2012).
 66. Viganò, F. *et al.* GPR17 expressing NG2-Glia: Oligodendrocyte progenitors serving as a reserve pool after injury. *Glia* **64**, 287–99 (2016).
 67. Bonfanti, E. *et al.* The role of oligodendrocyte precursor cells expressing the GPR17 receptor in brain remodeling after stroke. *Cell Death Dis.* **8**, e2871 (2017).
 68. Kassis, H. *et al.* Histone deacetylase expression in white matter oligodendrocytes after stroke. *Neurochem. Int.* **77**, 17–23 (2014).
 69. Choi, J. Y. *et al.* Role of toll-like receptor 2 in ischemic demyelination and oligodendrocyte death. *Neurobiol. Aging* **35**, 1643–53 (2014).
 70. Zhou, P. *et al.* Monocarboxylate transporter 1 and the vulnerability of oligodendrocyte lineage cells to metabolic stresses. *CNS Neurosci. Ther.* **24**, 126–134 (2018).
 71. Cheatwood, J. L., Emerick, A. J., Schwab, M. E. & Kartje, G. L. Nogo-A Expression After Focal Ischemic Stroke in the Adult Rat. *Stroke* **39**, 2091–2098 (2008).
 72. Tanaka, K. *et al.* Phosphorylation of cyclic adenosine monophosphate response element binding protein in oligodendrocytes in the corpus callosum after focal cerebral ischemia in the rat. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **21**, 1177–88 (2001).
 73. Wada, T. *et al.* Absence of Sema4D improves oligodendrocyte recovery after cerebral ischemia/reperfusion injury in mice. *Neurosci. Res.* **108**, 6–11 (2016).
 74. Seals, R. D. Translational physiology: from molecules to public health. *J. Physiol.* **591**, 3457–3469 (2013).
 75. Hooijmans, C. R. *et al.* SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. (2014). doi:10.1186/1471-2288-14-43
 76. Calcia, M. A. *et al.* Stress and neuroinflammation: a systematic review of the effects of stress on microglia and the implications for mental illness. *Psychopharmacology (Berl)*. **233**, 1637–1650 (2016).
 77. Lees, S. J. *et al.* Stem cell-based therapy for experimental stroke: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. stroke Off. J. Int. Stroke Soc.* **7**, 582–588 (2012).
 78. Hoogland, I. C. M., Houbolt, C., van Westerloo, D. J., van Gool, W. A. & van de Beek, D. Systemic inflammation and microglial activation: systematic review of animal experiments. *J. Neuroinflammation* **12**, 114 (2015).
 79. Collins, A., Ross, J. & Lang, H. S. A systematic review of the asymmetric inheritance of cellular organelles in eukaryotes: A critique of basic science validity and imprecision. *PLoS One* **12**, (2017).
 80. Hester, R. L., Iliescu, R., Summers, R. & Coleman, T. G. Systems biology and integrative physiological modelling. *J. Physiol.* **589**, 1053–60 (2011).
 81. Hooijmans, C. R. *et al.* Facilitating healthcare decisions by assessing the certainty in the evidence from preclinical animal studies. *PLoS One* **13**, e0187271 (2018).
 82. Scholl, I., Zill, J. M., Härter, M. & Dirmaier, J. An Integrative Model of Patient-Centeredness – A Systematic Review and Concept Analysis. *PLoS One* **9**, e107828 (2014).