



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**EFFECTO DEL EXTRACTO DE AJO ENVEJECIDO Y LA
S-ALILCISTEÍNA EN EL INFARTO CEREBRAL: POSIBLES
MECANISMOS DE NEUROPROTECCIÓN**

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA
QUE P R E S E N T A
MICHELLE IVONNE BECERRA ARCOS**

**DIRECTORA: DRA. PERLA DEYANIRA MALDONADO JIMÉNEZ
SUPERVISORA: M. EN C. SANDRA MONSERRAT BAUTISTA
PÉREZ**



CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX 2025



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO



PROTESTA UNIVERSITARIA DE INTEGRIDAD Y HONESTIDAD ACADÉMICA Y PROFESIONAL

De conformidad con lo dispuesto en los artículos 87, fracción V, del Estatuto General, 68, primer párrafo, del Reglamento General de Estudios Universitarios y 26, fracción I, y 35 del Reglamento General de Exámenes, me comprometo en todo tiempo a honrar a la Institución y a cumplir con los principios establecidos en el Código de Ética de la Universidad Nacional Autónoma de México, especialmente con los de integridad y honestidad académica.

De acuerdo con lo anterior, manifiesto que el trabajo escrito titulado Efecto del extracto de ajo envejecido y la S-alilcisteína en el infarto cerebral: posibles mecanismos de neuroprotección que presenté para obtener el título/grado de Química Farmacéutica Bióloga, es original, de mi autoría y lo realicé con el rigor metodológico exigido por la Facultad de Química, citando las fuentes de ideas, textos, imágenes, gráficos u otro tipo de obras empleadas para su desarrollo.

En consecuencia, acepto que la falta de cumplimiento de las disposiciones reglamentarias y normativas de la Universidad, en particular las ya referidas en el Código de Ética, llevará a la nulidad de los actos de carácter académico administrativo del proceso de titulación/graduación.

Atentamente

Michelle Ivonne Becerra Arcos, , 313055414

AGRADECIMIENTOS

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: Dr. José Pedraza Chaverri
VOCAL: Profesor: Dra. Perla Deyanira Maldonado Jiménez
SECRETARIO: Profesor: Dr. José Antonio Pedroza García
1er. SUPLENTE: Profesor: Dra. Estefani Yaquelin Hernández Cruz
2° SUPLENTE: Profesor: Dra. Adelaida Díaz Vilchis

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM.

Este trabajo fue parcialmente apoyado por CONACYT, proyecto A1-S-21433 (PDM).

ASESOR DEL TEMA:

Dra. Perla Deyanira Maldonado Jiménez



SUPERVISOR TÉCNICO:

M. en C. Sandra Monserrat Bautista Pérez



SUSTENTANTE:

Michelle Ivonne Becerra Arcos



Índice

RESUMEN.....	1
ABREVIATURAS.....	2
1. INTRODUCCIÓN.....	4
2. METODOLOGÍA EMPLEADA EN LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.....	6
3. INFORMACIÓN GENERAL SOBRE EL TEMA.....	7
3.1 EVC.....	7
3.2 Epidemiología.....	8
3.3. AVC isquémico.....	9
3.3.1 Tipos.....	9
3.3.2 Factores de riesgo.....	11
3.4 Fisiopatología de la isquemia/reperfusión (I/R).....	12
3.4.1 O ₂ , glucosa y metabolismo anaerobio.....	12
3.4.2 Excitotoxicidad.....	14
3.4.3 Estrés oxidante.....	15
3.4.4 Inflamación.....	17
3.4.5 Tipos de muerte celular.....	18
3.4.6 Tratamientos.....	21
3.5 Extracto de ajo envejecido (EAE).....	22
3.5.1 Composición.....	22
3.6 S-alilcisteína (SAC).....	24
3.6.1 Propiedades fisicoquímicas.....	24
3.6.2 Farmacocinética.....	24
3.6.3 Toxicidad.....	26
3.7 Efecto del EAE y SAC en el infarto cerebral.....	27
3.7.1 Efecto del EAE en modelos de daño por isquemia y reperfusión.....	27
3.7.2 Efecto de la SAC en modelos de daño por isquemia y reperfusión.....	28
3.8 Otros mecanismos de acción del EAE y de la SAC en modelos de daño neuronal.....	32
4. DISCUSIÓN.....	37
5. CONCLUSIÓN.....	38
6. PERSPECTIVAS.....	39
7. REFERENCIAS.....	40

Índice de tablas

Tabla 1. Incidencia, edad, factor de riesgo y gravedad asociado a los subtipos de AVC isquémico en México.....	10
Tabla 2. Carga global 2021 de tasas de incidencia, prevalencia, discapacidad y mortalidad estandarizadas por edad, del AVC isquémico.....	11
Tabla 3. Composición bioquímica del ajo.....	23
Tabla 4. Comparación del contenido de los principales compuestos organosulfurados entre el ajo fresco y en EAE.....	23
Tabla 5. Farmacocinética de la SAC en ratas, ratones y perros en dos diferentes estudios.....	25
Tabla 6. Efecto de SAC sobre parámetros bioquímicos y hemáticos, así como el peso corporal en ratas.....	26
Tabla 7. Efecto del EAE en modelos de isquemia/reperfusión.....	27
Tabla 8. Efectos del SAC en modelos de isquemia/reperfusión.....	29

Índice de figuras

Figura 1. Clasificación de la enfermedad vascular cerebral.....	7
Figura 2. Tasa global de prevalencia en la enfermedad vascular cerebral (EVC) y en el accidente vascular cerebral (AVC) isquémico.....	12
Figura 3. Falla energética y excitotoxicidad.....	13
Figura 4. Excitotoxicidad y estrés oxidante.....	16
Figura 5. Proceso inflamatorio.....	18
Figura 6. Muerte celular.....	20
Figura 7. Efectos antioxidantes y antiinflamatorios del EAE y la SAC en modelos de isquemia/reperfusión.....	31
Figura 8. Efecto de la SAC y el EAE en los procesos de sinaptogénesis y neurogénesis.....	34
Figura 9. Efectos de la SAC en procesos de neovascularización.....	36

RESUMEN

En México la enfermedad vascular cerebral (EVC) es la segunda causa de discapacidad y la sexta causa de muerte, siendo el accidente vascular cerebral (AVC) isquémico quien representa el 70% de todos los casos de EVC, afectando principalmente adultos mayores de 70 años. El daño que se presente dependerá del volumen final de la zona de infarto, por lo que rescatar la zona de penumbra es de vital importancia. Actualmente sólo se cuenta con tratamientos de atención para el AVC isquémico, cuyo objetivo es restablecer el flujo sanguíneo. Sin embargo, no se dispone de terapias neuroprotectoras que eviten la progresión del daño (aumento del área de infarto) o bien que estimulen o que permitan el mantenimiento de aquellos mecanismos de reparación que se activan en respuesta al daño. Por ello, el objetivo de este trabajo es presentar la evidencia bibliográfica, que apoye el uso del extracto de ajo envejecido (EAE) y la S-alilcisteína (SAC) como agentes neuroprotectores para el AVC isquémico. Este trabajo muestra los hallazgos que apoyan el efecto del EAE y la SAC sobre la inflamación y el estrés oxidante, dos procesos fisiopatológicos activos en el AVC isquémico. Además, otro objetivo de este trabajo es resaltar el efecto neurotrófico del EAE y la SAC, efecto asociado con procesos de neuroplasticidad y revascularización. El EAE y la SAC presentan propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, ya que inducen la expresión y la actividad de enzimas antioxidantes e inhiben el nivel de moléculas proinflamatorias. En consecuencia, los marcadores de estrés oxidante en proteínas, lípidos y el ADN, así como la disfunción mitocondrial, la muerte neuronal y el volumen de infarto disminuyen en modelos preclínicos de AVC isquémico. En cuanto al efecto neurotrófico se han descrito los efectos inducidos por la SAC, en diferentes modelos de daño neuronal diferentes al del AVC isquémico. Dentro de los efectos neurotróficos informados se encuentra el aumento en: 1) el número de proyecciones de dendritas, 2) la expresión de factores neurotróficos, 3) la diferenciación y proliferación de neuronas y 4) la expresión de proteínas necesarias en la sinapsis glutamatérgica. Por otro lado, también se ha encontrado el efecto de la SAC sobre marcadores de neovascularización, como aumento en la formación de vasos sanguíneos. En conclusión, la bibliografía consultada sirve de soporte para el desarrollo de investigaciones que exploren el potencial terapéutico de la SAC en el AVC isquémico.

ABREVIATURAS

AVC: Accidente vascular cerebral.

AMPA: ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico.

AKT: Proteína cinasa B (del inglés: serine/threonine kinase or protein kinase B).

Bax: Proteína X asociada a Bcl-2 (del inglés: Bcl-2 associated X protein).

Bcl-2: Linfoma de células B2 (del inglés: B-cell lymphoma 2).

BDNF: Factor neurotrófico derivado del cerebro (del inglés: Brain-derived neurotrophic factor).

Bid: Agonista de muerte con dominio BH3 (del inglés: BH3-interacting domain death agonist).

CaMKII: Cinasa II dependiente de calmodulina (del inglés: Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II).

CAT: Catalasa.

COX: Ciclooxygenasa.

CDK4: Cinasa dependiente de ciclina 4 (del inglés: Cyclin-dependent kinase 4).

DAMPs: Patrones moleculares asociados al daño (del inglés: damage associated molecular patterns).

EAE: Extracto de ajo envejecido.

CPE: Células progenitoras endoteliales.

ERK: Cinasa regulada por señales extracelulares (del inglés: Extracellular-Signal-Regulated Kinase).

ERO: Especies reactivas del oxígeno.

EVC: Enfermedad vascular cerebral.

GSK-3 β : Glucógeno sintasa cinasa 3 (del inglés: Glycogen synthase kinase 3 beta)

G6PD: Glucosa 6-fosfato deshidrogenasa.

GAD: Glutamato descarboxilasa (del inglés: glutamic acid decarboxylase).

GCLC: Subunidad catalítica de la glutamato cisteína ligasa (del inglés: glutamate cysteine ligase catalytic subunit).

GCLM: Subunidad moduladora de la glutamato cisteína ligasa (del inglés: glutamate cysteine ligase modifier subunit).

GFAP: Proteína ácida fibrilar (del inglés: Glial fibrillary acidic protein).

GPx: Glutación peroxidasa.

GSH: Glutación reducido.

H₂O₂: Peróxido de hidrógeno.

HO-1: Hemo oxigenasa-1.

IR: Isquemia/reperfusión.

IL-1 β : Interleucina 1-beta.

JNK: Cinasa N-terminal c-Jun (del inglés: c-Jun N-terminal kinase).

MAPK: Cinasa activada por mitógenos (del inglés: Mitogen-activated protein kinase).

MKK4: MAPK cinasa 4 (del inglés: Mitogen-activated protein kinase kinase 4).

MLKL: Proteína similar a la cinasa de linaje mixto (del inglés: Mixed lineage kinase domain-like protein).

mPTP: Poro de transición de permeabilidad mitocondrial (del inglés Mitochondrial permeability transition pore).

NAc-SAC: N-acetil S-alilcisteína.

NAc-SACS: Sulfóxido de N-acetil S-alilcisteína.

NMDA: N-metil-D-aspartato.

NO: Óxido nítrico.

NOS: Óxido nítrico sintasa.

Nrf2: Factor nuclear (derivado de eritroide 2) similar al 2 (del inglés: Nuclear factor erythroid 2-related factor 2).

O₂^{•-}: Anión superóxido.

OACM: Oclusión de la arteria cerebral media.

OH[•]: Radical hidroxilo.

ONOO⁻: Peroxinitrito.

PGO: Privación de glucosa y oxígeno.

PI3K: Fosfoinosítido 3 cinasa (del inglés: Phosphoinositide 3-kinase).

RIPK1: Cinasa 1 que interactúa con el receptor (del inglés: Receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 1).

SAC: S-alilcisteína.

SACS: Sulfóxido de S-alilcisteína.

SOD: Superóxido dismutasa.

TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa . (del inglés: Tumour necrosis factor alpha).

TNFR1: Receptor del factor de necrosis tumoral alfa.

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular (del inglés: Vascular endothelial growth factor).

VGLUT1: Transportador vesicular de glutamato 1.

8-OHdG: 8-Hidroxi 2-desoxiguanosina

1. INTRODUCCIÓN

El accidente vascular cerebral (AVC) isquémico es una afección de la salud que forma parte de la enfermedad vascular cerebral (EVC), las cuales se destacan por causar discapacidad y mortalidad principalmente en adultos mayores (>70 años), llegando a ser la tercera causa de muerte en el mundo (GBD 2021 Stroke Collaborators, 2024). Dentro del daño generado ante un AVC isquémico, se ha expuesto que los accidentes presentados en la zona supratentorial de grandes vasos, provocan una pérdida estimada de 120 millones de neuronas (1.9 millones/min) y 830 mil millones de sinapsis (14 mil millones/min) por hora, lo equivalente a 3.6 años de envejecimiento natural del cerebro (Saver, 2006). Sin embargo, en un estudio reciente se expone que los resultados anteriores presentan una variabilidad que depende del progreso del AVC isquémico (lento o rápido según el volumen del infarto) en cada individuo, mostrando que en pacientes con AVC por obstrucción de la arteria carótida media o interna, se presenta una pérdida estimada de 2.03 millones de neuronas y 14,800 millones de sinapsis en un minuto, con una variabilidad muy amplia que va desde menos de 35 mil a más de 27 millones de neuronas por minuto (Desai *et al.*, 2019). Estos datos indican, que la pérdida neuronal es evidente y por ello la atención temprana en la ventana de tiempo donde aún existe la posibilidad de rescatar la zona de penumbra es muy importante.

En consecuencia, el AVC isquémico tiene un impacto inmediato y a largo plazo que afectan la calidad de vida de las personas que sobreviven (Goh *et al.*, 2019). El daño neurológico desencadena deterioro cognitivo, sensorial y motor; sin embargo, la gravedad de las secuelas depende de la zona afectada, la duración de la isquemia, el historial clínico del paciente, el tratamiento farmacológico y la rehabilitación física (Goh *et al.*, 2019). Después de las alteraciones motoras, la principal alteración psiquiátrica que se presenta en personas que sufrieron de un AVC isquémico es la depresión post isquemia, con una incidencia del 55% y prevalencia del 18-33% (Medeiros *et al.*, 2020; Mesa *et al.*, 2016). Además, se pueden presentar trastornos en el lenguaje, disminución o pérdida de la sensibilidad, parálisis de extremidades superiores e inferiores (Goh *et al.*, 2019; Romero-Hernandez *et al.*, 2023), así como alteraciones psicológicas (disminución o aumento de sentimientos positivos/negativos, ganas de vivir, cambios en las creencias personales, dificultad para concentrarse, cambios en la memoria y el autoestima) (Romero-Hernandez *et al.*, 2023). Además, la rehabilitación y atención al paciente genera una carga en el cuidador, quien comúnmente desarrolla ansiedad, depresión, descuido de

su propia salud y al igual que su paciente experimenta una mala calidad de vida (Rigby *et al.*, 2009).

Los mecanismos bioquímicos que participan en la fisiopatología de la isquemia/reperfusión (IR: bloqueo/retorno del flujo sanguíneo) cerebral son importantes para dilucidar nuevos objetivos terapéuticos y proponer fármacos que sean eficientes y seguros como terapias coadyuvantes. Durante la isquemia, los principales mecanismos que se activan son el cambio a un metabolismo anaerobio, la excitotoxicidad, el estrés oxidante y la inflamación (Qin *et al.*, 2022). Mientras que, en la reperfusión, incrementa aún más el estrés oxidante (proceso conocido como daño por reperfusión). Estos mecanismos llevan a una repentina muerte celular de tipo necrótico, en el área cercana al bloqueo de la arteria, combinado con muerte celular programada ocasionando daño en el sistema nervioso central (Qin *et al.*, 2022). Adicionalmente, se incorporan como dianas de interés terapéutico, los mecanismos del proceso de neuroplasticidad activados después de la IR como: vasculogénesis, neurogénesis y sinaptogénesis, mecanismos que son importantes para el reestablecimiento neuronal y la disminución del daño (Dąbrowski *et al.*, 2019).

Dentro de las alternativas terapéuticas farmacológicas neuroprotectoras, el ajo (*Allium sativum*) se destaca por la actividad biológica de sus componentes organosulfurados y los diversos beneficios que provee como antiinflamatorio en la fibrosis pulmonar y como antioxidante en el envejecimiento (Nie *et al.*, 2019; Yudhistira *et al.*, 2022). Existen diferentes formas de preparación comercial, ya que de acuerdo al procesamiento al que se someta el diente de ajo, será la composición química que presente. Dentro de las formas comerciales se encuentran el aceite esencial de ajo, el aceite de ajo macerado, el ajo en polvo y el extracto de ajo envejecido (EAE) (Amagase *et al.*, 2001).

Se ha encontrado que tanto el EAE como la S-alilcisteína (SAC, su principal componente), presentan un efecto neuroprotector sobre el daño y las alteraciones conductuales que se presentan en un modelo preclínico de AVC isquémico, y dicho efecto se ha asociado a sus propiedades antioxidantes. Sin embargo, un mecanismo menos estudiado del EAE y las SAC, es su efecto neurotrófico (sobre mecanismos de neuroplasticidad), que se ha observado sobre todo en modelos de envejecimiento y de daño neuronal, excepto en modelos de AVC isquémico.

La **hipótesis** de este trabajo es que debido a que el EAE y la SAC presentan un efecto neurotrófico en modelos de envejecimiento y de daño neuronal, serán capaces de

inducir mecanismos de neuroprotección ante un infarto, los cuales estarán asociados a sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y neurotróficas.

Por ello, el **objetivo** de este trabajo es presentar evidencia científica que sustente la propuesta de que el EAE y la SAC podrían ser empleados como agentes terapéuticos (neuroprotectores) para el tratamiento de las alteraciones neurológicas que se presentan después de un AVC isquémico.

2. METODOLOGÍA EMPLEADA EN LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se realizó una revisión bibliográfica sobre el efecto del EAE y la SAC *in vitro* (en cultivos celulares) e *in vivo* (en estudios preclínicos de AVC isquémico) priorizando los estudios de los últimos cinco años en bases de datos científicas PubMed, Nature, Springer, Stroke, Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), PMC, PubChem, Taylor & Francis online, Wiley Online Library, ACS publications, Sage Journals y Sciencedirect con los términos de búsqueda *ischemic stroke and physiopathology, excitotoxicity, inflammation, oxidative stress, cell death, risk factors, neuroplasticity, physiological consequences, treatment, and (or) EAE (or) S-allyl cysteine, and physicochemical properties, pharmacokinetics, toxicity, effects antioxidant, effects anti-inflammatory, synaptogenesis, vasculogenesis, neurogenesis and neuroplasticity.*

A partir de la información arrojada se indagó de forma específica sobre los temas expuestos en los artículos. Se tuvieron en cuenta para el apartado de “los efectos antioxidantes de EAE y SAC” los artículos que fueron exclusivamente en modelos de isquemia cerebral. Para “los efectos neurotróficos” sólo se encontraron resultados en modelos de daño neuronal diferentes a la isquemia cerebral. En este último apartado se amplió la búsqueda a artículos publicados con más de 5 años debido al escaso número de artículos sobre el tema.

3. INFORMACIÓN GENERAL SOBRE EL TEMA

3.1 EVC

La EVC es una afección causada por alteraciones en los vasos sanguíneos cerebrales como disminución del flujo sanguíneo o ruptura de un vaso, llevando a una deficiencia de oxígeno y nutrientes en la zona afectada del cerebro, que finalmente causan daño tisular (Kumar *et al.*, 2023). La EVC puede generar una discapacidad por daño cerebral y en la médula ósea e incluso llevar a la muerte a la persona que la padece. La EVC se clasifica en dos tipos (Figura 1): a) isquémica, que se presenta con mayor frecuencia en aproximadamente un 70% (México) y es generado por la disminución del flujo sanguíneo de una arteria en el cerebro y b) hemorrágica, con una menor frecuencia (30%) y es debido a la ruptura de un vaso sanguíneo, extravasación y acumulación de la sangre liberada en el cerebro (IMSS, 2022).

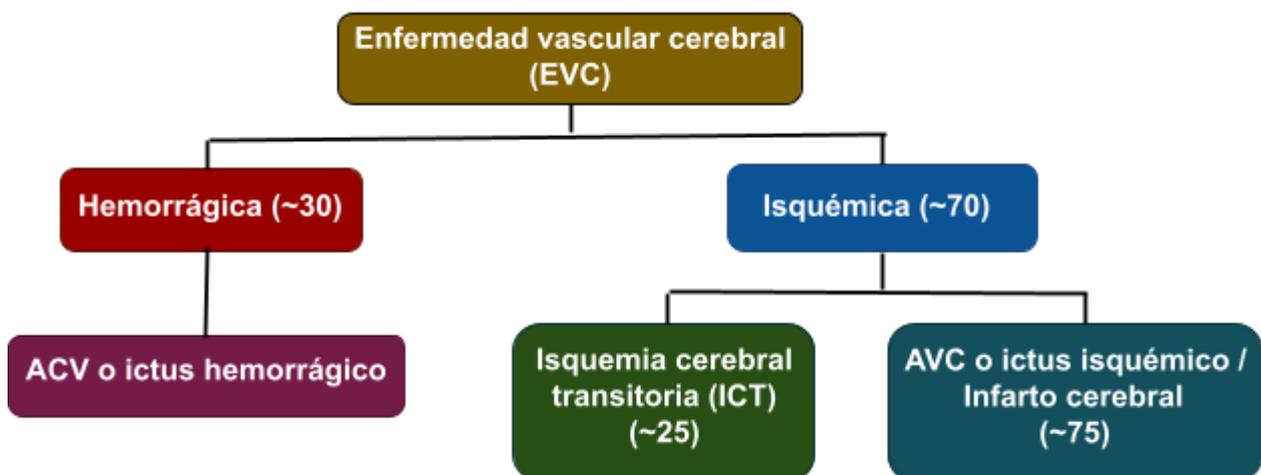


Figura 1. Clasificación de la enfermedad vascular cerebral. Modificado de Arauz y Ruíz-Franco (2012).

Adicionalmente, de acuerdo con la duración e impacto de la EVC isquémica, se clasifica en: a) isquemia cerebral transitoria, sí es reversible y no se observan lesiones en imágenes de diagnóstico; o b) de AVC isquémico sí el daño es permanente (IMSS, 2022). El AVC isquémico, se presenta aproximadamente en el 75% de los casos de la EVC isquémica (revisado en Arauz y Ruíz-Franco, 2012). El AVC isquémico se identifica por daño neurológico en la zona donde se produce el evento, el paciente puede llegar a presentar desde parálisis facial, alteraciones en el lenguaje, visual y en la sensibilidad,

debilidad corporal, hasta complicaciones más severas, según su evolución y la zona afectada (IMSS, 2022).

3.2 Epidemiología

A nivel mundial la cantidad de personas que son afectadas por la EVC ha aumentado desde 1990, llegando a ser la segunda causa de muerte y discapacidad en el mundo en el 2016, siendo China y algunos países de Europa oriental quienes presentan una mayor incidencia (revisado en Wiebers *et al.*, 2022). El riesgo de padecer la EVC aumenta con la edad, teniendo mayor predisposición los adultos mayores; sin embargo, también se presentan casos en adultos jóvenes, entre el 2016 y el 2019, se ha observado un aumento de incidencia en personas menores a los 70 años. Para el 2019, la EVC siguen siendo la segunda causa de muerte, pero la tercera causa de discapacidad en el mundo. Del 2019 al 2021, se posicionó como la tercera causa de muerte y la cuarta causa en discapacidad después del COVID-19, la cardiopatía isquémica y los trastornos neonatales. Las estadísticas indican que los países de Asia oriental, Asia central y África que se encuentran al sur del desierto de Sahara mostraron tener la mayor carga de incidencia, prevalencia y muerte. Destacando que todas las zonas que contribuyen a la carga con altos casos de incidencia son aquellas de medios y bajos índices sociodemográficos (GBD 2019 Stroke Collaborators, 2021; GBD 2021 Stroke Collaborators, 2024).

Entre el 2022 y 2023, se informó que la EVC en México es la sexta causa de muerte y la segunda causa de discapacidad en el país. Dentro de la mortalidad, se presentaron 9,081 casos de defunción en Hombres y 8,682 casos en mujeres, donde la enfermedad comienza a destacarse como una causa de muerte a partir de los 45 años en adelante. En cuanto a la incidencia, se estima en 170 mil casos al año, donde la discapacidad se presenta en 7 de cada 10 personas que la padecen (Secretaría de Salud, 2022; INEGI, 2024)

3.3 AVC isquémico

3.3.1 Tipos

Existen 5 subtipos de AVC isquémico de acuerdo a la clasificación TOAST de 1993 (actualmente utilizada), la cual se basa principalmente en la etiología del evento y se evalúa por la descripción clínica (revisado en Arauz y Ruíz-Franco, 2012; IMSS, 2022):

1. La aterosclerosis de grandes vasos, se define como la disminución del flujo sanguíneo de arterias principales o corticales del cerebro por estenosis u obstrucción, generada por trombos en placas de ateromas, constituidas por lípidos como el colesterol. La afección puede ser trombótica o embólica y la lesión puede presentarse con una zona de infarto mayor a 15 mm.
2. La categoría cardioembólica es la obstrucción de los vasos cerebrales generada por trombos formados en el corazón, como en las aurículas, comúnmente asociados a la fibrilación auricular anormal. La lesión también puede presentarse con una zona de infarto mayor a 15 mm.
3. En la enfermedad de pequeños vasos se produce un infarto lacunar, generado por una lesión o alteración en los vasos de diámetro pequeño. La zona de infarto tiene un diámetro menor a 15 mm y el paciente no presenta disfunción cerebral-cortical
4. En el subtipo de otras causas, se proponen las menos comunes relacionadas a las vasculopatías y los trastornos hematológicos.
5. Finalmente en la categoría de etiología no determinada (criptogénico), es aquella que no puede ser asociada por alguna afección conocida, no se encuentra alguna causa o se asocian 2 o más causas.

A continuación, se presenta la distribución de los subtipos de AVC isquémico en población Mexicana (Tabla 1). Adicionalmente, se describe la frecuencia, edad, pronóstico y factores de riesgo, en personas mayores a 74 años. El subtipo de AVC isquémico indeterminado se destaca por predominar en la población en edades en un amplio rango de 15 años a mayores de 84 años. Sin embargo, en edades de 75 a 84 años predomina la aterosclerosis de vasos grandes, enfermedad de pequeños vasos y otras causas. El AVC isquémico con peor pronóstico de secuelas (desde secuelas graves hasta la muerte en mayores de 74 años) son el cardioembolismo, otras causas y los indeterminados. Además, el factor de riesgo predominante en todos los subtipos de AVC isquémico en

personas mayores a 74 años es la hipertensión con un 60-78% (Ruiz-Sandoval *et al.*, 2017).

Tabla 1. Incidencia, edad, factor de riesgo y gravedad asociado a los subtipos de AVC isquémico en México.

Subtipo	Frecuencia independiente del género en edades de 15 a >84 años	Edad predominante a partir de los 75 años	Asociación de gravedad por secuelas después de 30 días en personas >74 años*	Principales factores de riesgo asociados en personas >74 años
<i>Cardioembolismo</i>	26%	>84 años	Secuelas graves: mRS 4-5 (35%) o muerte: mRS 6 (30%)	Hipertensión 70% y fibrilación auricular 70%
<i>Aterosclerosis de vasos grandes</i>	20%	75-84 años	Secuelas graves: mRS 4-5 (31%) o moderadas: mRS 2-3 (29%)	Hipertensión 78% Diabetes 34%
<i>Pequeños vasos</i>	16%	75-84 años	Secuelas moderadas: mRS 2-3 (45%)	Hipertensión 70% Diabetes 35%
<i>Otra causa</i>	1%	75-84 años	Secuelas moderadas: mRS: 2-3 (40%) o muerte: mRS 6 (40%)	Hipertensión 60%
<i>Indeterminado</i>	33%	>84 años	Secuelas graves: mRS 4-5 (42%) o muerte: mRS 6 (40%)	Hipertensión 65%

*De acuerdo con la Escala de Rankin modificada (mRS)

0. Sin síntomas; 1. No discapacidad significativa; 2. Discapacidad leve; 3. Discapacidad moderada; 4. Discapacidad moderadamente severa; 5. Discapacidad severa; 6. Muerte. Modificado de Ruiz-Sandoval *et al.* (2017).

3.3.2 Factores de riesgo

Los estudios sobre la carga global del AVC isquémico entre 1990 y 2021, han determinado como factores de riesgo aquellos que pueden modificarse y los que no pueden modificarse. En el grupo de los primeros destacan los factores metabólicos (aproximadamente en un 70% de todos los casos de EVC) como presentar altas concentraciones de glucosa en sangre (17.6%), hipercolesterolemia (29.4%), hipertensión (58%) y obesidad (6.2%) y los factores conductuales (en aproximadamente un 38% de todos los casos) como el tabaquismo (11.9%) incluyendo a los fumadores pasivos (4.0%), mala alimentación principalmente dietas altas en sodio (10.1%), sin frutas (2.8%) y con bebidas azucaradas, así como la falta de actividad física (4.6%). La contaminación ambiental también se ha tomado en cuenta dentro de los factores de riesgo considerando la contaminación del aire ambiental con material particulado (16.9%) o el aire doméstico por combustión de sólidos (8.8%), altas temperaturas y exposiciones al plomo (GBD 2021 Stroke Collaborators, 2024).

Por otra parte, los factores de riesgo no modificables como el sexo donde los casos de incidencia, prevalencia, discapacidad o muerte, estandarizados por edad, son mayores en hombres que en mujeres (Tabla 2). En cuanto a la edad los casos de incidencia, prevalencia y discapacidad presentan una mayor carga en adultos mayores a partir de los 70 años, donde los números superan por mucho a los casos en personas menores a dicha edad, como se observa en las gráficas de tasa de prevalencia por años desde 1990 hasta el 2021(Figura 2) (GBD 2021 Stroke Collaborators, 2024).

Tabla 2. Carga global 2021 de tasas de incidencia, prevalencia, discapacidad y mortalidad estandarizadas por edad, del AVC isquémico.

Tasa	Casos por cada 100,000 personas	
	Mujeres	Hombres
Incidencia	83	103
Prevalencia	769	882
Discapacidad	720	975
Mortalidad	39	51

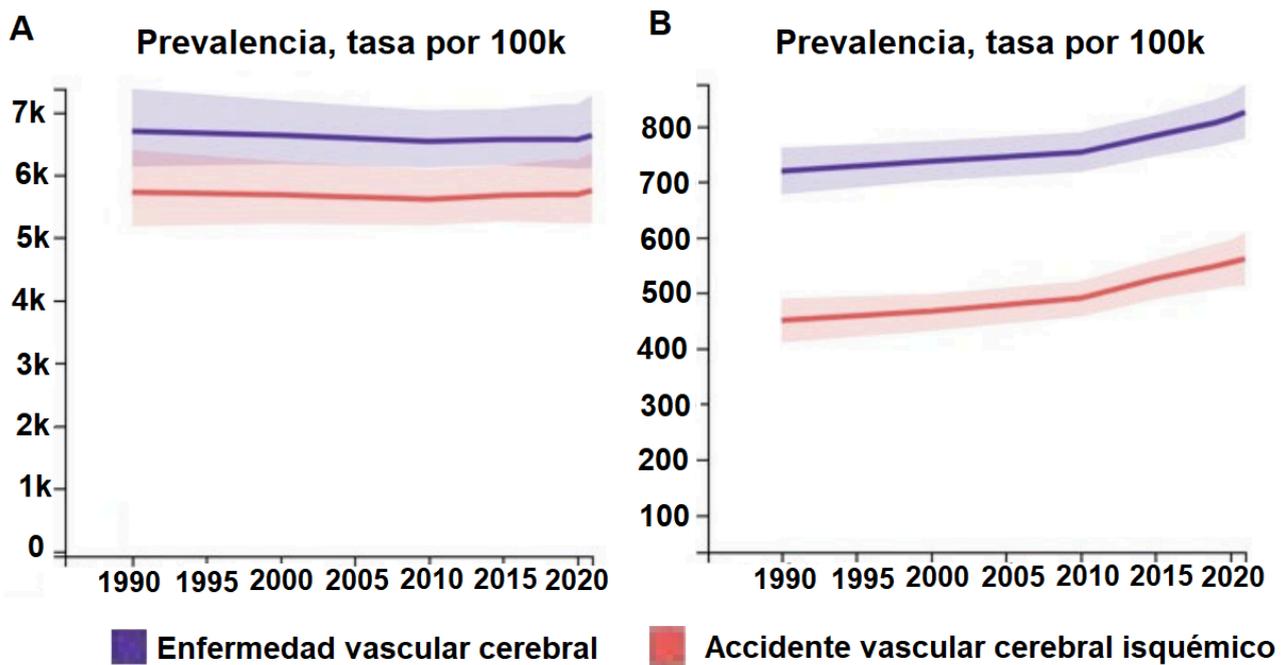


Figura 2. Tasa global de prevalencia en la enfermedad vascular cerebral (EVC) y en el accidente vascular cerebral (AVC) isquémico. Gráficas de la tasa global de prevalencia en EVC y en el AVC isquémico por cada 100.000 personas de ambos sexos, desde 1990 al 2020. Gráfica A. Personas mayores a 70 años y Gráfica B. Personas menores de 70 años. Las zonas sombreadas son intervalos de incertidumbre del 95%. Modificado de las figuras 8 y 9 del apéndice de GBD 2021 Stroke Collaborators (2024).

En cuanto a los adultos jóvenes entre 18 y 49 años se han encontrado factores de riesgo modificables como: la dislipidemia, el humo de cigarro, hipertensión, el uso de protrombóticos como los anticonceptivos orales y las condiciones crónicas de la cabeza y cuello como la migraña (Ekker *et al.*, 2023).

3.4 Fisiopatología de la isquemia/reperfusión (I/R)

3.4.1 O₂, glucosa y metabolismo anaerobio

Las células del cerebro requieren de nutrientes y O₂ para obtener la energía necesaria para mantenerse vivas y realizar sus funciones, como cualquier otra célula. En el metabolismo normal donde hay glucosa y O₂, se lleva a cabo inicialmente el proceso independiente del O₂ de la respiración, donde a partir de la glucosa se obtiene el piruvato, seguido del proceso dependiente del O₂ donde el piruvato se internaliza en la mitocondria para llevar a cabo el ciclo de krebs y la fosforilación oxidativa a través de la cadena de

transporte de electrones, y obtener una mayor cantidad de energía (Iwasa y Marshall, 2020). Sin embargo, cuando ocurre la isquemia se presenta la hipoxia y no puede llevarse a cabo el proceso aerobio, en su lugar se lleva a cabo un proceso de fermentación, donde el piruvato no entra a la mitocondria, más bien es metabolizado por el lactato deshidrogenasa a lactato, generando acidosis en el tejido celular (acidosis láctica), que es potenciada por las despolarizaciones en la célula. Además, la disminución del pH impacta en los canales iónicos sensibles al ácido, que al ser activados permite la entrada y acumulación de Ca^{2+} (Rajeev *et al.*, 2023; Tóth *et al.*, 2020). Sin embargo, las altas concentraciones de Ca^{2+} en el citosol son generadas principalmente durante el proceso de excitotoxicidad (Figura 3).

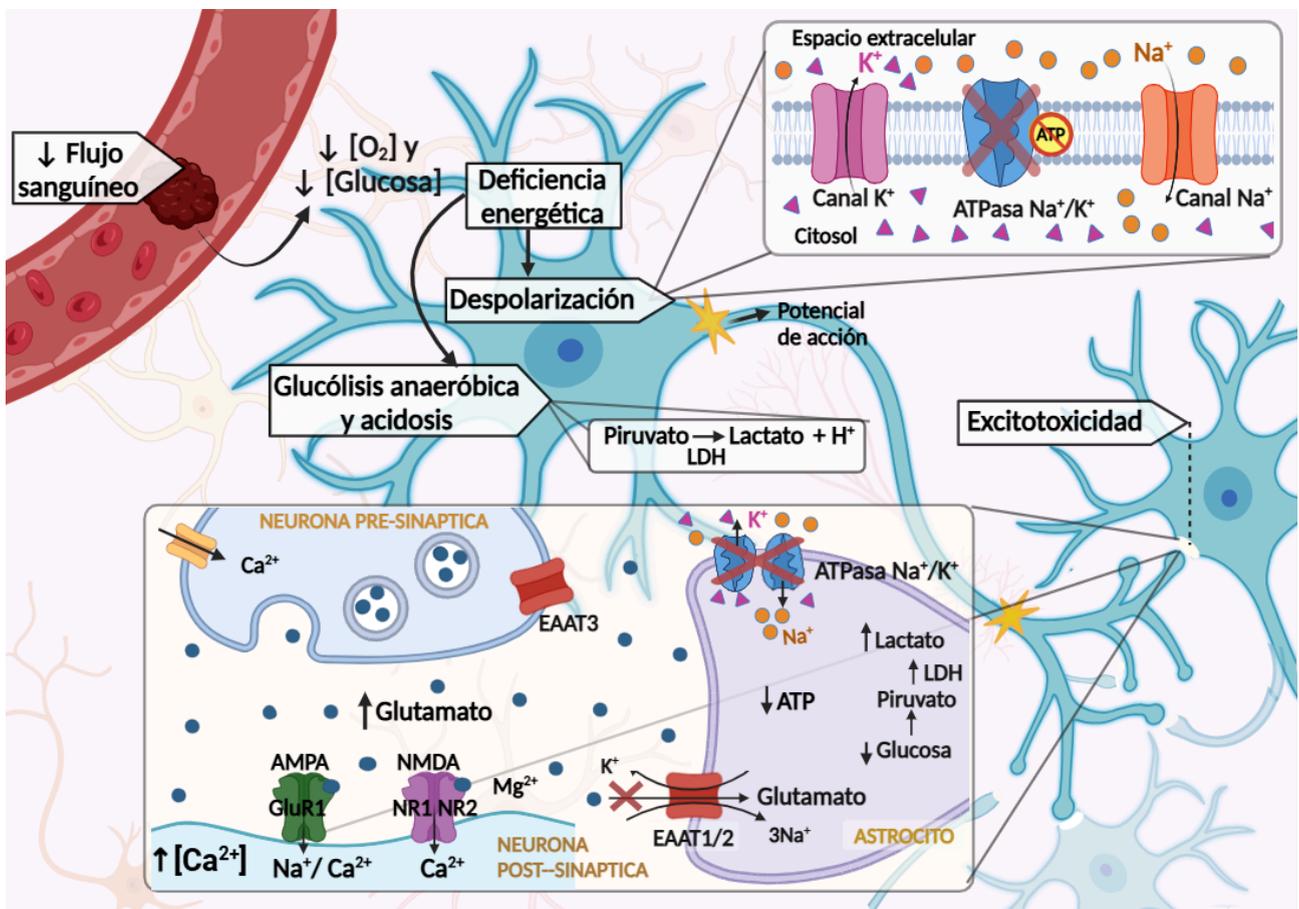


Figura 3. Falla energética y excitotoxicidad. Al disminuir el flujo sanguíneo, disminuye la glucosa, el O_2 y el ATP (adenosín trifosfato) originando 2 etapas iniciales: 1) cambio a un metabolismo anaerobio, donde el piruvato obtenido de la glucólisis se transforma en lactato disminuyendo el pH y 2) disminución de la actividad de la ATPasa de Na^+/K^+ , que conduce a la pérdida del potencial de membrana provocando una despolarización neuronal y la entrada de Ca^{2+} . Esto estimula la liberación descontrolada de glutamato al espacio presináptico y los astrocitos no tienen la energía suficiente para recapturarlo, causando su acumulación en el espacio presináptico. El aumento excesivo de glutamato en el espacio sináptico, sobreestimula a los receptores AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico) y NMDA (N-metil-D-aspartato) de neuronas vecinas permitiendo la internalización y acumulación de Ca^{2+} intracelular,

proceso conocido como excitotoxicidad. EAAT: transportador de aminoácidos excitatorios; GluR1: subunidad 1 del receptor de glutamato; LDH: Lactato deshidrogenasa; NR1 y NR2: subunidades 1 y 2 del receptor NMDA. Creado en BioRender.

3.4.2 Excitotoxicidad

La hipoxia en conjunto con la deficiencia de glucosa también desencadena un proceso de excitotoxicidad, como consecuencia de una sobreestimulación excitatoria neuronal. En el funcionamiento normal del cerebro, en estado de reposo, el potencial de membrana de la neurona se mantiene gracias a la actividad de las bombas de Na^+/K^+ dependientes de ATP. Durante las sinapsis, las neuronas se pueden despolarizar o hiperpolarizar en respuesta a un estímulo por voltaje o por neurotransmisores, generando la apertura y el cierre de canales iónicos (Purves *et al.*, 2012). En la isquemia, la falta de energía en las neuronas evita el funcionamiento de la bomba de Na^+/K^+ , lo que altera el potencial eléctrico de la membrana y genera que se despolaricen las neuronas liberando glutamato de forma persistente al espacio sináptico. Además, los astrocitos no tienen la energía necesaria para recapturar el glutamato extracelular, permitiendo su acumulación en la hendidura sináptica, donde sobreestimula a los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) y ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico (AMPA) de neuronas vecinas, a través de estos receptores ingresan y se acumula Na^+ y Ca^{2+} al interior de las neuronas (Figura 3) (Shen *et al.*, 2022). La alta concentración de Ca^{2+} induce mecanismos de daño asociados con la activación de enzimas que pueden desencadenar vías de señalización específicas como la apoptosis (Weber, 2012), algunas de las enzimas activadas por el Ca^{2+} son (Figura 4):

- Calpaínas, proteasas que actúan sobre el citoesqueleto en proteínas como la espectrina, la tubulina, proteínas asociadas a microtúbulos, entre otros sitios de sustrato.
- Caspasas, cistein-proteasas que participan en la vía de señalización apoptótica.
- Endonucleasas, enzimas que actúan sobre el ADN en los sitios internos de la cadena, dejando a la cromatina fragmentada con patrones característicos de la apoptosis.
- Fosfolipasa citosólica A2, enzima que actúa sobre los fosfolípidos de las membranas liberando ácido araquidónico, un precursor de moléculas inflamatorias como las prostaglandinas.

3.4.3 Estrés oxidante

En condiciones fisiológicas existe un equilibrio entre moléculas oxidantes y los agentes antioxidantes. Las especies oxidantes son generadas como parte de los procesos fisiológicos de las células sin embargo generan daño si no se cuenta con la capacidad de neutralizar su concentración (daño por estrés oxidante). Las especies reactivas del oxígeno (ERO) son moléculas que interactúan con las biomoléculas (proteínas, lípidos y ácidos nucleicos), alterando su estructura y funcionalidad en la célula. Durante la IR se incrementa la concentración de ERO generadas por diversas enzimas prooxidantes como la NADPH oxidasa, la xantina oxidasa e indirectamente la óxido nítrico sintasa (NOS) pero principalmente son generados en la mitocondria (Jurcau y Ardelean, 2022). En las mitocondrias se lleva a cabo una gran cantidad de reacciones metabólicas donde se generan ERO, por su actividad metabólica en la producción de energía, la mayor cantidad de O_2 se transforma en agua y pocos electrones se escapan de la cadena de transporte de electrones formando pequeñas cantidades de radical anión superóxido ($O_2\cdot^-$). El $O_2\cdot^-$ puede reaccionar con el óxido nítrico (NO) y formar peroxinitrito ($ONOO^-$) o ser transformados por la superóxido dismutasa (SOD) en peróxido de hidrógeno (H_2O_2), que puede reaccionar con el Fe^{2+} (reacción de Fenton) generando al radical hidroxilo ($OH\cdot$), todas estas moléculas generadas forman parte de las ERO (Carvajal, 2019).

Sin embargo, con la disminución de O_2 , energía y el aumento de la concentración de Ca^{2+} en el citosol de la célula, que promueve a su vez la entrada de Ca^{2+} a la matriz mitocondrial, alteran el funcionamiento de la mitocondria incrementando la cantidad de ERO producidas. Adicionalmente, el mayor aumento de ERO se presenta al restablecerse la disponibilidad del O_2 por el retorno del flujo sanguíneo (Figura 4). En consecuencia, el estrés oxidante promueve la activación de vías de señalización de muerte celular como apoptosis, procesos de inflamación y daño en la barrera hematoencefálica (Jurcau y Ardelean, 2022).

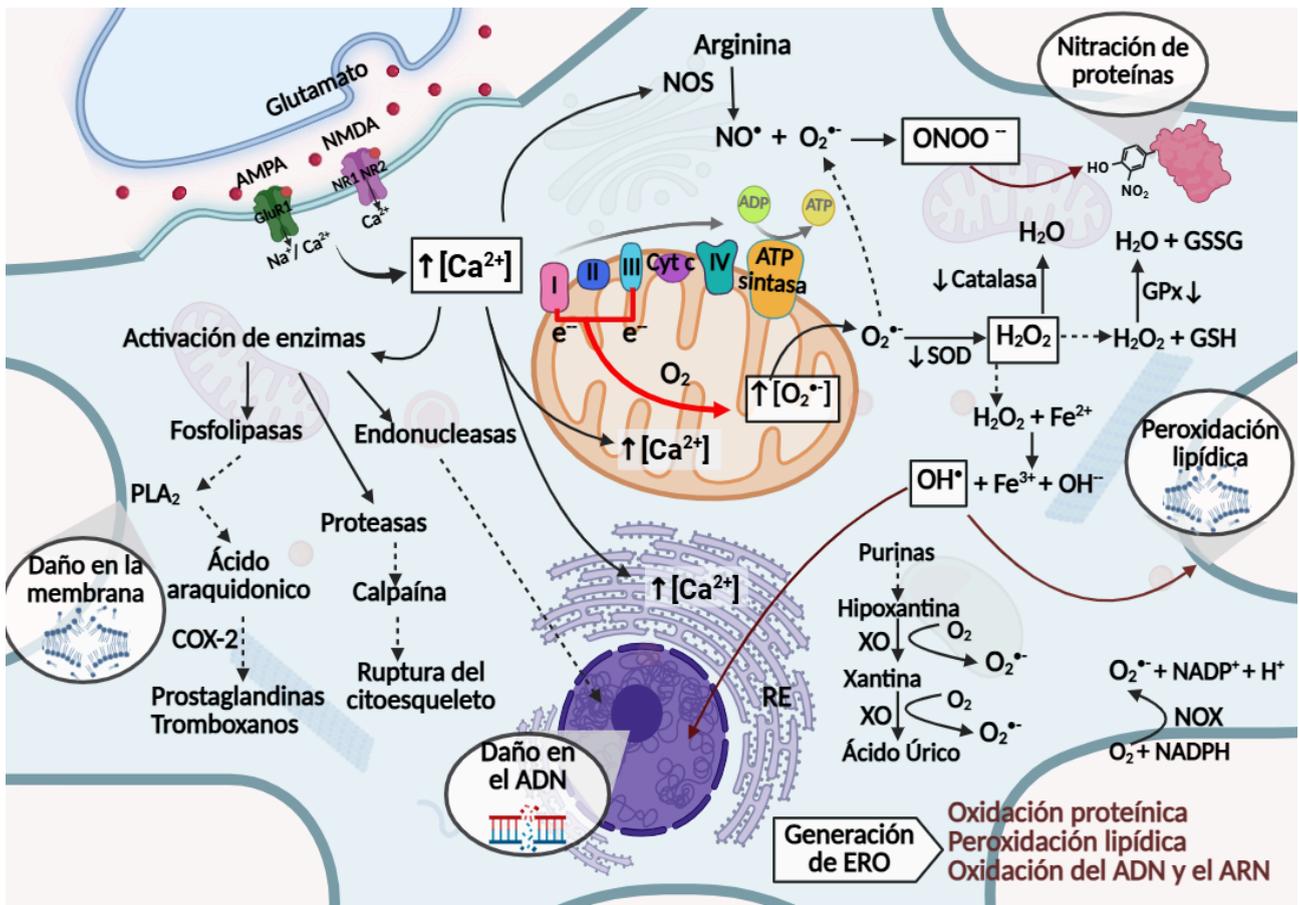


Figura 4. Excitotoxicidad y estrés oxidante. La estimulación de los receptores AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico) y NMDA (N-metil-D-aspartato) por el glutamato (excitotoxicidad), incrementa el nivel de Ca^{2+} intracelular promoviendo su internalización y acumulación en el retículo endoplásmico (RE) y las mitocondrias. Además, el Ca^{2+} induce mecanismos de daño al activar enzimas como: a) PLA₂ (fosfolipasa A2) que hidroliza los lípidos membranales; b) calpaína que hidroliza proteínas del citoesqueleto provocando su degradación; c) caspasas que inducen la muerte por apoptosis; d) endonucleasas que rompen el ADN (ácido desoxirribonucleico) y e) NOS (óxido nítrico sintasa) que produce NO (óxido nítrico), una ERN (especie reactiva del nitrógeno). Además, durante la reperfusión existe un incremento de ERO (especies reactivas del oxígeno), por la disminución de sistemas antioxidantes y aumento en la actividad de enzimas como la COX-2 (ciclooxigenasa 2), la NOX (NADPH oxidasa), la XO (xantina oxidasa), pero la principal fuente de $O_2^{\bullet-}$ (anión superóxido) es la mitocondria (en este organelo se escapan e^- del complejo I y III de la cadena transportadora de electrones). La generación de $O_2^{\bullet-}$ es el origen de otras ERO como: 1) $O_2^{\bullet-} + NO$ genera $ONOO^-$ (peroxinitrito), 2) $O_2^{\bullet-} + 1 e^-$ genera H_2O_2 (peróxido de hidrógeno), o bien por acción de la SOD (superóxido dismutasa) o 3) $H_2O_2 + 1 e^-$ genera OH^\bullet (radical hidroxilo), o a través de la reacción Fenton (con Fe^{2+}). Las ERO causan alteraciones oxidativas en proteínas (nitricación de tirosina), lípidos (lipoperoxidación) y ADN (hidroxilación de bases nitrogenadas como 8-OHdG; 8-Hidroxi 2-desoxiguanosina). GluR1: subunidad 1 del receptor de glutamato; GPx: glutatión peroxidasa; GSH: glutatión reducido; GSSG: glutatión oxidado; NADPH: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato; NR1 y NR2: subunidades 1 y 2 del receptor NMDA. Creado en BioRender.

3.4.4 Inflamación

Seguido de la excitotoxicidad en el cerebro, la defensa del sistema inmune está representada principalmente por la microglía, células especializadas para proteger, detectar y atender el daño existente (Endres *et al.*, 2022).

El proceso de inflamación inicia inmediatamente después del AVC isquémico. Los mecanismos involucrados y la generación de patrones moleculares asociados al daño (DAMPs) liberados por la muerte celular de tipo necrótica activan a la microglia presente en el cerebro y en segundo plano se activan células del sistema inmune externas al cerebro que se movilizan a la zona afectada (Endres *et al.*, 2022).

Durante el AVC isquémico se da una constante liberación de citocinas y quimiocinas (moléculas atrayentes) que:

- Activan astrocitos y células endoteliales.
- Estimulan la expresión de moléculas de adhesión para la infiltración de otras células.
- Reclutan y activan neutrófilos, monocitos, células NK, B y T.

Estos procesos promueven el restablecimiento y la supervivencia de las células; sin embargo, también pueden contribuir al daño aumentando la respuesta inflamatoria, con mayor producción de ERO, alterando la barrera hematoencefálica, hasta llegar a desencadenar vías de señalización que culminan con la muerte celular (Endres *et al.*, 2022).

Las principales citocinas secretadas durante la inflamación son la interleucina IL-6, IL-1 β y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). La interleucina IL-1 β y el TNF- α son citocinas proinflamatorias que han demostrado estar asociadas con un mayor daño ante un AVC isquémico (Dugue *et al.*, 2017). La IL-1 β estimula la activación microglial, la liberación del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en astrocitos, la expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales, infiltración de neutrófilos y deterioro de la barrera hematoencefálica (Dugue *et al.*, 2017). El TNF- α está relacionado principalmente con la muerte celular por apoptosis al unirse al receptor del factor de necrosis tumoral 1 (TNFR1), también aumenta la liberación de glutamato y promueve el deterioro de barrera hematoencefálica (Dugue *et al.*, 2017). La IL-6 es una citocina que tiene actividad inflamatoria y antiinflamatoria, promueve la llegada y activación de los leucocitos, estimula la expresión de moléculas de adhesión, aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, pero también puede desencadenar vías de señalización para la supervivencia celular (Figura 5) (Alsbrook *et al.*, 2023).

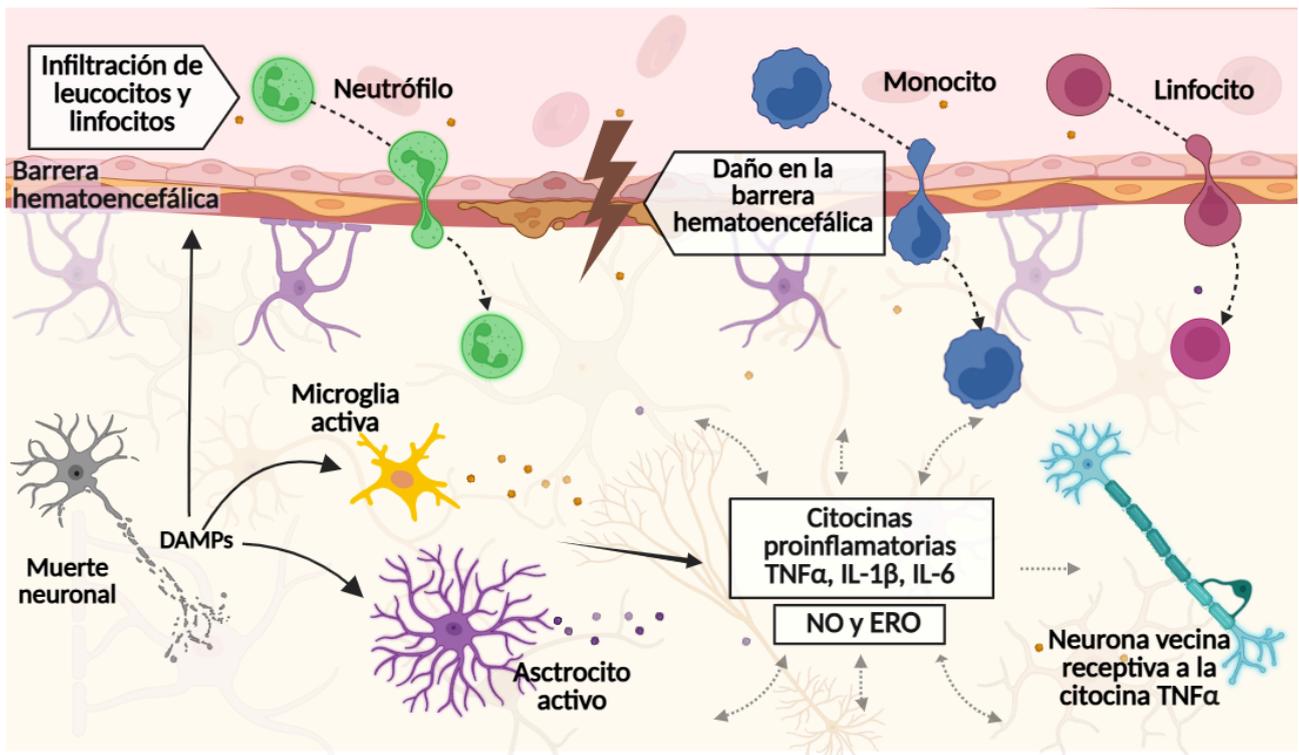


Figura 5. Proceso inflamatorio. Como consecuencia de la muerte neuronal necrótica (debido a la abrupta disminución de glucosa y ATP; adenosín trifosfato) se liberan los DAMPs (patrones moleculares asociados al daño), que activan a los astrocitos y la microglia que liberan citocinas proinflamatorias (IL-1 β : interleucina 1-beta, IL-6: interleucina-6 y TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa), quimiocinas, ERO (especies reactivas del oxígeno) y NO (óxido nítrico). Los DAMPs también alcanzan el torrente sanguíneo, atrayendo y activando a neutrófilos, monocitos y linfocitos, que a su vez también liberan citocinas y ERO que dañan el tejido y la BHE (barrera hematoencefálica), principalmente neutrófilos y células NK. En el proceso inflamatorio, el reconocimiento de los DAMPs por parte de las células inmunitarias estimula la liberación de diversas citocinas y quimiocinas que activan mecanismos de defensa contra el daño neuronal (eliminar el tejido dañado y promover la reparación). Sin embargo, también puede exacerbar el daño atrayendo y activando células inmunitarias que estimulan mecanismos de daño en las células epiteliales de la BHE y en neuronas vecinas (como apoptosis inducida por TNF- α). Creado en BioRender.

3.4.5 Tipos de muerte celular

Como resultado de la isquemia, la muerte del tejido cerebral produce diferentes grados de discapacidad que pueden llegar a la letalidad. En el sitio de la oclusión las células empiezan a morir por necrosis (área de infarto), mientras que la zona circundante se conoce como área de penumbra, donde las células se encuentran viables pero comprometidas funcionalmente, esta zona es el blanco de las terapias de neuroprotección (Qin *et al.*, 2022). En ambas zonas se observan ambos tipos de muerte celular, necrótica y apoptótica, sólo que un proceso de muerte celular predomina más que otro en una zona

específica: en el núcleo isquémico predomina la muerte celular por necrosis y en la penumbra predomina la muerte celular por apoptosis (Figura 6) (Unal-Cevik *et al.*, 2004).

La necrosis es un tipo de muerte celular no programada, caracterizada morfológicamente por hinchazón, ruptura de la membrana y pérdida estructural de los organelos (Yamashita y Abe, 2020). La interrupción abrupta del flujo sanguíneo, la inmediata condición de hipoxia y la falta de energía provoca muerte celular de tipo necrótico, lo que lleva a la liberación de DAMPs que son reconocidos por la microglía para dar inicio al proceso inflamatorio. Adicionalmente, la excitotoxicidad (sobreactivación de los receptores de glutamato) y producción de ERO provocan que las neuronas y los organelos (mitocondrias) se hinchen y la membrana plasmática se rompa (Snider *et al.*, 1999 y Unal-Cevik *et al.*, 2004).

Por otra parte, la apoptosis, es un tipo de muerte celular programada y se caracteriza por la condensación de la cromatina, fragmentación del ADN y la contracción celular (Yamashita y Abe, 2020). Durante la isquemia, se lleva a cabo la apoptosis por vía intrínseca regulada por Bcl-2 (Linfoma de células B2), una familia de proteínas que regulan la supervivencia celular. La alta concentración de Ca^{2+} en la neurona, debido principalmente a la excitotoxicidad, inicia una cascada de señalización donde la activación de la calpaína promueve la formación de poros de transición de permeabilidad mitocondrial (mPTP) a través de las proteínas proapoptóticas Bid (agonista de muerte con dominio BH3) y Bax (proteína X asociada a Bcl-2), la mitocondria libera el citocromo C al citosol, donde se forma el apoptosoma que activa a la caspasa 3, una proteasa que promueve la apoptosis (Mao *et al.*, 2022). Este mismo mecanismo puede ser llevado a cabo por las ERO promoviendo directamente la apertura de mPTP o ante los estímulos de estrés que activan al gen *p53*, quien transcribe proteínas pro-apoptóticas Bax y Bak (antagonista o asesino de Bcl-2) (Mao *et al.*, 2022). También se ha encontrado involucrada la vía N-terminal c jun (JNK), donde se incrementa la fosforilación de las proteínas cinasa MAPK (MKK4), JNK y el factor de transcripción c-Jun para la transcripción de los genes proapoptóticos Bim (mediador de la muerte celular que interactúa con Bcl-2) y Bax, proteínas de unión y formación de mPTP que culminan en la apoptosis (Gao *et al.*, 2005).

Otro mecanismo de activación de la vía apoptótica durante la isquemia es mediante la vía extrínseca a través de la interacción del TNF- α (liberado durante la respuesta inflamatoria) con su receptor TNFR1, donde la proteína cinasa 1 que interactúa con el

receptor (RIPK1) se desubiquitina para formar un complejo que activa a la caspasa 8 hasta activar la caspasa 3 y llevar a cabo la apoptosis (Mao *et al.*, 2022).

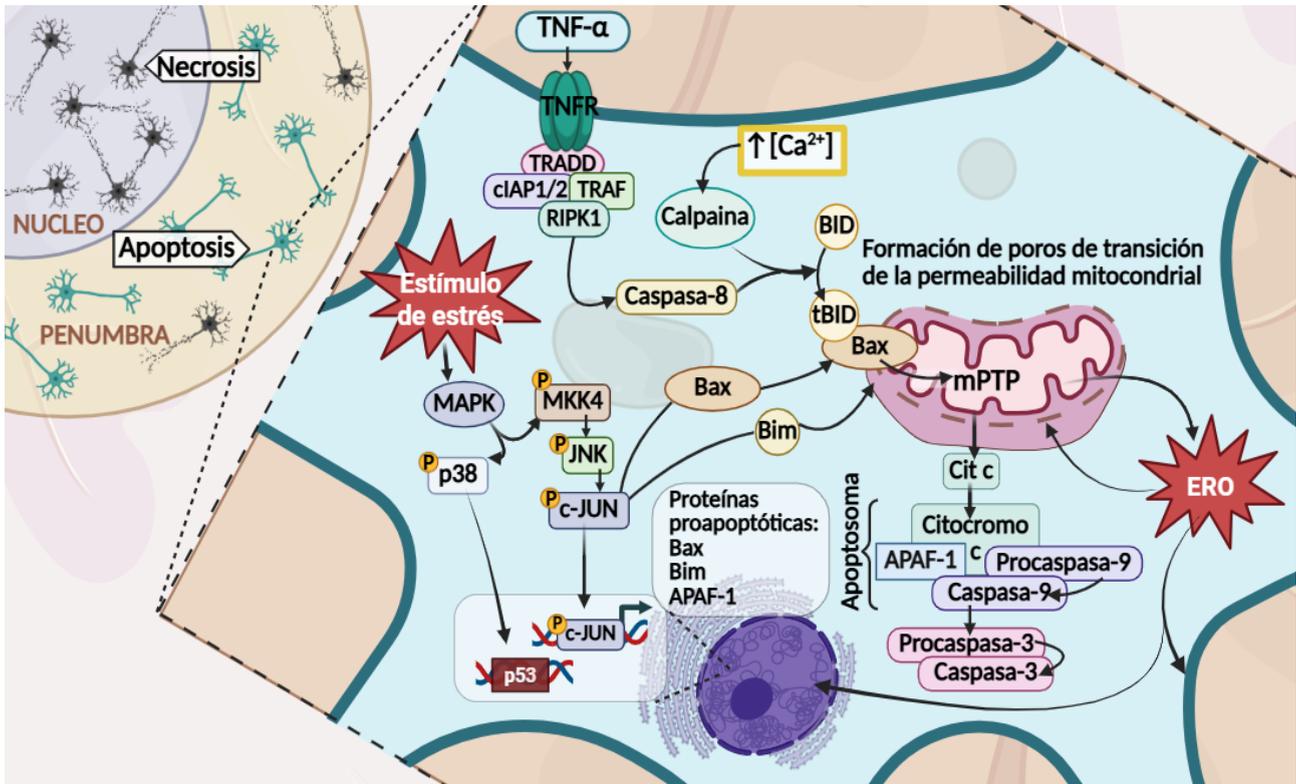


Figura 6. Muerte celular. En la zona de infarto (núcleo) las células neuronales mueren por necrosis, caracterizada por hinchazón, pérdida de organelos y ruptura de la membrana celular. Sin embargo, en la zona de penumbra predomina la muerte por apoptosis, que puede desencadenarse por: 1) la vía intrínseca, se activa por altas concentraciones de Ca^{2+} que activan a la calpaina, una proteína que corta a BID (agonista de muerte con dominio BH3) en tBID (BID truncado), este último promueve que Bax (proteína asociada a Bcl-2) forme el mPTP (poro de transición de permeabilidad mitocondrial) que libera el citocromo c al citosol y forme un complejo con la proteína APAF-1 (factor 1 de activación de proteasas apoptóticas) y la procaspasa-9. De esta manera, la procaspasa-9 se escinde a caspasa-9 que escinde a la procaspasa-3 a caspasa 3 (enzima que lleva a cabo la proteólisis); 2) ERO (especie reactiva del oxígeno), la peroxidación lipídica de la membrana mitocondrial promueve la liberación del citocromo C y a partir de este punto se continúa con el mecanismo 1; 3) Además de los estímulos por estrés, la isquemia (hipoxia) activa la vía de las MAPK (proteína cinasa activada por mitógenos) que fosforilan a p38 y a JNK (MKK4: MAPK cinasa 4, JNK: cinasa N-terminal c-Jun, y c-JUN) que activan los factores p53 y c-Jun encargados de regular la expresión de proteínas proapoptóticas como Bax, Bim (mediador de la muerte celular que interactúa con Bcl-2) y APAF-1. Además, JNK promueve la translocación de las proteínas proapoptóticas Bim y Bax a la mitocondria; 4) unión de TNF- α (factor de necrosis tumoral alfa) a su receptor TNFR1 (receptor del factor de necrosis tumoral 1), esta unión promueve la des-ubiquitinación de RIPK1 (cinasa 1 que interactúa con el receptor) para formar un complejo que activa a la caspasa 8, enzima encargada de llevar a cabo la proteólisis. cIAP1/2: dominio de muerte asociado a Fas; TRADD: cinasas de serina/treonina que interactúan con el receptor; TRAF: dominio de muerte asociado al receptor del factor de necrosis tumoral tipo 1. Creado en BioRender.

Otros mecanismos implicados en la muerte celular son la necroptosis, la ferroptosis y la piroptosis. La necroptosis, es una muerte celular de tipo necrótica, pero se lleva a cabo mediante la programación de lisis celular. La vía de señalización inicia a través de la interacción de TNF- α con TNFR1 permitiendo la fosforilación del complejo de proteínas RIPK1, RIPK3 y MLKL (proteína similar a la cinasa de linaje mixto) que promueven la necroptosis (Mao *et al.*, 2022). La ferroptosis es un proceso que se presenta por la acumulación de hierro intracelular, que no puede ser regulado por la disminución de GSH, por lo que al reaccionar con las ERO y aunado a la actividad de la fosfolipasa A2 (que libera los ácidos grasos poliinsaturados) promueven excesivamente la peroxidación lipídica (Guo *et al.*, 2023). La muerte celular por piroptosis inicia por el reconocimiento de los DAMPs estimulando la activación de la caspasa 1 a través del inflammasoma, la caspasa permite el acoplamiento de gasdermin D para la formación de poros en la membrana celular (Mao *et al.*, 2022).

3.4.6 Tratamientos

A nivel mundial aproximadamente el 34% de los gastos dirigidos a la atención médica de la población corresponde al tratamiento del AVC isquémico, por ejemplo los costos de atención médica por persona en los Estado Unidos es de alrededor de 140,000 dólares (Revisado en Rochmah *et al.*, 2021). En la actualidad se cuenta sólo con tratamientos efectivos para la atención del AVC isquémico, pero tienen un alto costo para los pacientes y no todos son candidatos para recibirlos, especialmente por el corto periodo de tiempo en el que se requiere atender al paciente. El tratamiento consiste en la reperusión del infarto durante la fase aguda o reversible del ataque isquémico, el cual restablece el flujo sanguíneo permitiendo nuevamente la oxigenación y disposición de glucosa en el cerebro; sin embargo, también aumenta el proceso inflamatorio y la concentración de ERO generando más daño (DeLong *et al.*, 2022).

Estas estrategias incluyen a la trombolisis intravenosa que consiste en la administración (dentro de las primeras 4.5 h posterior al evento) de agentes trombolíticos activadores tisulares del plasminógeno (rtPA) como la Alteplasa, la cual se une a la fibrina y cataliza la conversión de plasminógeno en plasmina para degradar el coágulo que obstruye la arteria, este fármaco es utilizado principalmente como tratamiento de vasos pequeños (Rigual *et al.*, 2023). Otro fármaco utilizado es la Tenecteplasa, un compuesto derivado de la Alteplasa que presenta el mismo mecanismo de acción. En un metaanálisis se demostró que la eficacia y seguridad de este fármaco no es menor al de la Alteplasa. En

la eficacia de la Tenecteplasa se presenta una recanalización de los vasos sanguíneos con una mejora neurológica temprana y más favorable a los 3 meses. En cuanto a la seguridad, ambos fármacos presentaron resultados de estudios con deficiente recuperación neurológica, hemorragia cerebral sintomática y asintomática (Shen *et al.*, 2023). Sin embargo, la farmacocinética antepone la Tenecteplasa como mejor medicamento de elección, debido a que la Alteplasa tiene una vida media de 3.5 min, un tratamiento con una administración de 0.9 mg/kg, donde la primera administración se hace con el 10% de la dosis por 1 min y el resto de la dosis durante 1 h. Por el contrario la Tenecteplasa tiene una vida media de 22 min, una dosis única de 0.25 mg/kg y una mayor especificidad a la fibrina, por lo que, estas características permiten una rápida exposición y disolución del coágulo (Shen *et al.*, 2023; Miller *et al.*, 2023).

La segunda estrategia es la trombectomía mecánica realizada preferentemente durante las primeras 6 h posterior al AVC isquémico y en eventos de oclusión de grandes vasos, esta consiste en la eliminación del coágulo obstructor mediante un “stent retriever” o por aspiración directa del trombo. El “stent retriever”, está conformado por un alambre de nitinol y bucles helicoidales que se atraviesan e incrustan en el trombo mediante navegación con un microcatéter para ser removido. Así mismo, se utiliza terapia combinada de estas dos estrategias, donde los fármacos son administrados previamente a la extracción mecánica del coágulo (Rigual *et al.*, 2023).

3.5 Extracto de ajo envejecido (EAE)

3.5.1 Composición

El diente de ajo es parte de una planta denominada *Allium sativum*. Su importancia dentro del área de la medicina a lo largo de la historia ha radicado en el tratamiento de una diversidad de enfermedades como la EVC, la diabetes y la hipertensión, ya que tiene propiedades antimicrobianas, anticancerígenas, antiinflamatorias, antioxidantes, entre otras, las cuales son atribuidas a sus compuestos organosulfurados (El-Saber *et al.*, 2020). En el AVC isquémico, el ajo provee propiedades neuroprotectoras.

El ajo intacto está constituido en su mayoría por agua y en menor cantidad carbohidratos, proteínas, fibras, compuestos bioactivos como los sulfurados y algunos otros compuestos como minerales y vitaminas (Tabla 3) (Revisado en Omar y Wabel, 2010; USDA, 2020).

Tabla 3. Composición bioquímica del ajo.

Ajo fresco					
Contenido	~ %	Contenido	~ %	Contenido	~ %
Agua	65	Proteínas	2	Aminoácidos libres	1.2
Carbohidratos	28	Fibras	1.5	Compuestos organosulfurados	2.3

En cuanto a los compuestos organosulfurados, la composición y contenido dentro del ajo varía de acuerdo con su preparación: seco y triturado, aceite de ajo, aceite de ajo macerado y EAE. El ajo fresco contiene principalmente sulfóxido de S-alilcisteína (alliina), pero el EAE contiene principalmente a la SAC (Tabla 4) (Lawson, 1998).

El EAE es obtenido después de dejar reposar el ajo picado en 20% de etanol/agua por un periodo de 1.5-2 años. Lawson (1998) menciona que durante este proceso: a) al ser cortado el ajo, los sulfóxidos de cisteína (alliina, metiina e isoalliina) se transforman en tiosulfatos (alicina) por acción de la alinasa, seguido de su conversión y desprendimiento parcial como compuestos volátiles y b) las γ -glutamil S-alilcisteínas (GSAC y GS1PC) son hidrolizadas por las γ -glutamiltanspeptidasa a SAC y S-1-propenilcisteína más ácido glutámico, los cuales aumentan su concentración con el envejecimiento (Tabla 4) (Lawson, 1998; Kodera *et al.*, 2020).

Tabla 4. Comparación del contenido de los principales compuestos organosulfurados entre el ajo fresco y en EAE¹.

Diente de ajo		Extracto de ajo envejecido	
Compuesto	mg/g peso fresco	Compuesto	mg/g peso seco
Sulfóxido de s-alilcisteína (Aliina)	6-14	SAC	7.2
γ -glutamyl-S-trans-1-propenil cisteína (GS1PC)	3-9	S-1-propenilcisteína	4.4
γ -glutamyl S-alilcisteína (GSAC)	2-6	S-alilmercaptanocisteína	1.9
Sulfóxido de metilcisteína (Metiina)	0.5-2	Cistina	1.2
Cicloalliina	0.5-1.5		
Sulfóxido de trans-1-propenilcisteína (isoalliina)	0.1-1.2		

¹Adaptado de Lawson (1998).

3.6 S-alilcisteína (SAC)

3.6.1 Propiedades fisicoquímicas

La SAC ($C_6H_{11}NO_2S$, PM: 161,22 g/mol, CAS: 21593-77-1), L-deoxyalliin o ácido 2-amino-3-(prop-2-en-1-ilsulfanil)propanóico (IUPAC), es un compuesto sólido cristalino de color entre blanco y amarillo pálido. Presenta una solubilidad de 13.7 g/L, densidad de 1.19 g/cm³ en agua, un punto de fusión a 214°-216°C y ebullición a 300-301°C. Se mantiene estable bajo condiciones de almacenamiento a una temperatura de -15°C y es incompatible con sustancias oxidantes (National Center for Biotechnology Information, 2024; Wishart *et al.*, 2022). En un estudio se determinó que la SAC presenta un pK₂ de 9.1, un punto isoeléctrico de 5.6 y una estimación de pK_{a2} de 2.2 (Kodera *et al.*, 2002).

La SAC es una molécula orgánica soluble en agua que forma parte de los compuestos azufrados por su derivación de la cisteína. Presenta en una de sus cadenas laterales un grupo amino, un grupo carboxílico y el heteroátomo de azufre se encuentra unido a un grupo alilo (Wishart *et al.*, 2022).

3.6.2 Farmacocinética

Después de una administración oral, la SAC se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal con una biodisponibilidad de aproximadamente el 98%, distribuyéndose al riñón e hígado, corazón y pulmones, y finalmente llega al cerebro. En el hígado es metabolizado casi por completo a compuestos como el sulfóxido de S-alilcisteína (SACS) o a metabolitos generados por la enzima N-acetilasa como la N-acetil S-alilcisteína (Nac-SAC; en un ~80%) y el sulfóxido de N-acetil S-alilcisteína (Nac-SACS; en un ~11%) (Nadeem *et al.*, 2023, Amano *et al.*, 2015). En el riñón se presenta una alta reabsorción y almacenamiento de la SAC, por lo que su excreción es muy baja sin ser metabolizada (aproximadamente el 2.9%). Sin embargo, todos sus metabolitos son excretados a través de la orina y existe una posible reversibilidad del metabolito Nac-SAC a SAC mediante la acción de una acilasa (Nadeem *et al.*, 2023; Amano *et al.*, 2015). En un estudio realizado por Kodera *et al.* (2002) se determinó en humanos que la SAC presenta un tiempo de vida media y depuración mayor a 10 y 30 h, respectivamente. En otro artículo realizado por Yan *et al.* (2005), se indica que el tiempo de vida media en cerebro después de una administración oral de 50 mg/kg es de aproximadamente 1.2 h en ratas con una C_{max} de

26.7 mg/kg (revisado en Colin-Gonzalez *et al.*, 2012). Además, un estudio sobre la distribución SAC en los tejidos, revela que, a los 15 min de su administración oral, su concentración en plasma, corazón, hígado y riñones fue de 14.95, 18.84, 22.82 y 36.63 mg/Kg, respectivamente. Después de 6 h se determinó que en corazón e hígado no se detectaron concentraciones de SAC, y para el plasma y los riñones se obtuvieron valores de 0.92 y 5.14 mg/kg, respectivamente (Nagae *et al.*, 1994).

En otros estudios se evaluó el perfil farmacocinético en perros, ratas y ratones (Tabla 5). La biodisponibilidad revela un rango de 87.2-103% después de una administración oral de SAC en los distintos animales experimentales (Nagae *et al.*, 1994; Amano *et al.*, 2015).

Tabla 5. Farmacocinética de la SAC en ratas, ratones y perros en dos diferentes estudios.

Autores, Animal (dosis), Vía	Nagae <i>et al.</i> , 1994				Amano <i>et al.</i> , 2015			
	Rata (50 mg/kg)		Ratones (50 mg/kg)	Perro (25 mg/kg)	Rata (5 mg/kg)		Perro (2 mg/kg)	
	Oral	i.v.	Oral	Oral	Oral	i.v.	Oral	i.v.
BD(%)	98.2	-	103	87.2	92.1	-	92	-
Cmax (mg/L)	36.85	-	-	-	3.9	6.2	2.1	3.2
t_{1/2} (h)	2.33	1.92	0.77	10.34	1.2	1.1	12	12
Cl (L/h/kg)	-	-	-	-	-	0.91	-	0.048
Clr (L/h/kg)	-	-	-	-	-	0.0086	-	0.0002
FG (L/h/kg)	-	-	-	-	-	0.3	-	-
Vd (L/kg)	-	-	-	-	-	1	-	0.83
Eliminación (%)	1		1	1	1	1	2	2
NAC-SAC	30-50		7.2	<1	83	84	0.91	0.89
NAC-SACS	-		-	-	11	11	10	12
SAC	<1		16.5	<1	1.6	0.95	0.34	0.32
SACS	-		-	-	0.01	0.01	1.7	1.6

BD: Biodisponibilidad; I.V.: Intravenosa; Cmax: Concentración máxima; t_{1/2}: tiempo de vida media; Cl: Depuración; Clr: Depuración renal; FG: Filtración glomerular; Vd: Volumen de distribución; -: No determinado o dato no mostrado; 1: %Eliminación medida a las 24 h; 2: %Eliminación medida a las 48 h; NAc-SAC; N-acetil S-alilcisteína; NAc-SACS: Sulfóxido de N-acetil S-alilcisteína; SAC: S-alilcisteína; SACS: Sulfóxido de S-alilcisteína.

3.6.3 Toxicidad

Kodera *et al.* (2002) determinaron que la dosis letal 50 (DL₅₀) por administración oral de la SAC es mayor a 8.89 g/kg (dosis única) en ratones y ratas. En ratones hembra se obtuvo un valor de 9.39 g/kg y en machos de 8.89 g/kg; en ratas hembra se obtuvo un valor de 9.50 g/kg y en macho de 10.94 g/kg. Se considera que la SAC presenta una baja toxicidad y no se han descrito estudios que indiquen patologías asociadas. Un estudio evaluó la toxicidad subaguda de la SAC en ratas a dosis de 0, 250, 500, 1000 y 2000 mg/kg, donde se expone que algunos de sus efectos tóxicos comienzan a observarse hasta la administración oral de dosis altas durante 1 mes (Tabla 6) (Kodera *et al.*, 2002).

Tabla 6. Efecto de SAC sobre parámetros bioquímicos y hemáticos, así como el peso corporal en ratas.

Dosis/ Vía adm.	Esquema de administración / animal	Efectos
≥500 mg/kg / v.o.	Dosis diarias durante 1 mes / Ratas	<p>↓ Consumo de alimento y peso corporal en ambos sexos</p> <p>↓ Urobilinogeno en machos (sugiere efecto en la microbiota intestinal)</p> <p>↑ Transaminasas (alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa) en ambos sexos</p> <p>↓ Nitrógeno ureico en sangre y creatinina sérica en ambos sexos</p> <p>↑ Nivel sérico de colesterol total, glucosa y proteínas totales en hembras (sugiere atrofia del páncreas)</p> <p>↑ Índices hematimétricos en ambos sexos</p>

Por lo que el estudio, sugiere que la dosis no tóxica en ratas es hasta 250 mg/kg en condiciones experimentales (Kodera *et al.*, 2002).

3.7 Efecto del EAE y SAC en el infarto cerebral

Algunos investigadores se han dedicado a demostrar las propiedades neuroprotectoras del EAE y el SAC implicadas en el infarto cerebral, principalmente como agente antioxidante y antiinflamatorio, de los cuales se han descrito los siguientes hallazgos:

3.7.1 Efecto del EAE en modelos de daño por isquemia y reperusión

El efecto protector del EAE (Tabla 7) se ha encontrado en el modelo de la oclusión de la arteria cerebral media (OACM) utilizando un tiempo de isquemia de entre 1 y 2 h, y tiempos de reperusión que varían desde 2 hasta 24 h (Aguilera *et al.*, 2010; Colín Gonzalez *et al.*, 2011; Gómez *et al.*, 2011). En estos trabajos se encontró que el EAE tiene un efecto antioxidante. Como consecuencia de la isquemia algunas enzimas disminuyen su actividad como la glutatión peroxidasa (GPx), la SOD y la catalasa (CAT); sin embargo, el EAE previene la disminución de la actividad de la GPx y la SOD (Aguilera *et al.*, 2010). Adicionalmente, esta propiedad del EAE se confirma con la disminución de los marcadores de daño oxidante como el nivel de nitrotirosina, es decir, disminuye la nitración de residuos de tirosina en las proteínas (Aguilera *et al.*, 2010); así como la disminución de la 8-hidroxi-2-desoxiguanosina (8-OHdG), una modificación molecular del ADN (Colín Gonzalez *et al.*, 2011). Además, en otro estudio se demostró que EAE tiene la capacidad de disminuir la inflamación al reducir los niveles de TNF- α y la actividad de la ciclooxigenasa (COX-2) (Colín Gonzalez *et al.*, 2011). Otro efecto descrito por Gómez *et al.* (2019) tanto para el EAE como la SAC, es el aumento de ARNm de la subunidad catalítica de la glutamato cisteína ligasa (GCLC, enzima que permite la síntesis del antioxidante glutatión: GSH) y la expresión de la proteína transportadora de glucosa (GLUT3) (Figura 7).

Tabla 7. Efecto del EAE en modelos de isquemia/reperusión

Artículo	Esquema del método	Efecto
Aguilera <i>et al.</i> (2010)	Modelo: <i>In vivo</i> por OACM Animal: Ratas IR: 2 h/2 h Administración EAE: 1.2 mg/Kg, i.p.	↑ Actividad enzimática: GPx y SOD ↓ 3-Nitrotirosina ↓ Área de infarto ↓ Déficit neurológico

	1a dosis al inicio de R. 2da dosis 1 h después de R.	
Colín-González <i>et al.</i> (2011)	Modelo: <i>In vivo</i> por OACM Animal: Ratas IR: 1 h/24 h Administración EAE: 1.2 mg/Kg, i.p. 1a dosis al inicio de R.	↓ Niveles y actividad de COX-2 ↓ Niveles de TNF α ↓ 8-OHdG ↓ Área de infarto ↓ Alteración del tejido celular ↓ Déficit neurológico
Gómez <i>et al.</i> (2019)	Modelo: <i>In vivo</i> por OACM Animal: Ratas IR: 2 h / 0-4 ,6 ,10 ,24 y 48 h Administración EAE: 360 mg/Kg, i.p. 1a dosis al inicio de R. 2a dosis 1 h después de R.	↑ Niveles de GCLC ↑ Niveles del ARNm GLUT3

Modificado de la tabla 4 de Bautista-Perez *et al.* (2023). ↓: Disminuye; ↑: Aumenta; COX-2: Ciclooxygenasa; EAE: Extracto de ajo envejecido; i.p.: Intraperitoneal; IR: Isquemia/Reperusión; GCLC: Subunidad catalítica de la glutamato cisteína ligasa; GLUT3: Transportador de glucosa 3; GPx: Glutación peroxidasa; OACM: Oclusión de la arteria cerebral media; R: Reperusión; SOD: Superóxido dismutasa; 2; TNF α : Factor de necrosis tumoral alfa; 8-OHdG: 8-hidroxi-2-desoxiguanosina.

3.7.2 Efecto de la SAC en modelos de daño por isquemia y reperusión

El efecto de la SAC (Tabla 8) se ha descrito también en el modelo OACM utilizando tiempos de isquemia entre 1 y 2 h, y tiempos de reperusión entre 2 y 24 h (Atif *et al.*, 2009; Ashafaq *et al.*, 2012; Kim *et al.*, 2006; Shi *et al.*, 2015). En estos trabajos se encontró que la SAC tiene un efecto antioxidante, incrementando la actividad de enzimas antioxidantes como la GPx, SOD, CAT y los niveles de GSH, la actividad de la enzima G6PD (glucosa 6-fosfato deshidrogenasa; enzima que promueve el estado de GSH a través de NADPH) y el contenido de GSH mitocondrial, además de disminuir la expresión de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) (Atif *et al.*, 2009; Ashafaq *et al.*, 2012). De manera que la SAC disminuye la concentración de ERO como el H₂O₂, atenuando la peroxidación lipídica mitocondrial y celular, así como el aumento del marcador de daño oxidante, el carbonilo proteico (Atif *et al.*, 2009; Ashafaq *et al.*, 2012). Adicionalmente, Shi *et al.*, (2015), en su estudio *in vitro* empleando cultivos de neuronas corticales sometidas a condiciones de isquemia (PGO; privación de glucosa y oxígeno), encontraron que SAC inducía 1) aumento de la expresión de Nrf2 y genes regulados por este factor como la hemo oxigenasa-1 (HO-1), GCLC y la subunidad moduladora del glutamato cisteína ligasa (GCLM), efecto que fue dosis dependiente, 2) aumento de la viabilidad celular y 3)

disminución de la activación de la vía apoptótica dependiente de JNK/p38 y de la caspasa 3. Por otro lado, en su estudio *in vivo* en el modelo OACM, determinaron que la SAC disminuye el área de infarto cerebral y el déficit neurológico, estuvo relacionada con el aumento de factor nuclear (derivado de eritroide 2) similar al 2 (Nrf2).

Otros efectos descritos de la SAC los aportó Atif *et al.* (2009), quienes indicaron que la SAC atenúa la disminución de la actividad del complejo I-IV de la cadena transportadora de electrones, así como la disminución en la liberación del citocromo C (activador apoptótico) por la mitocondria. En el trabajo de Ashafaq *et al.* (2012), se determina que la SAC también disminuye la expresión de la proteína ácida fibrilar glial (GFAP), una proteína que aumenta su expresión cuando los astrocitos se vuelven reactivos. Por último, en el trabajo de Kim *et al.* (2006), se expone que la SAC inhibe la actividad de ERK (quinasas reguladas por señales extracelulares), una proteína que aumenta su fosforilación después de la PGO (*in vitro*) y OACM (*in vivo*). Además, la SAC promueve la supervivencia de células neuronales del hipocampo (región CA1) y en su estudio *in vitro* en un modelo de hipoxia en células gliales, la SAC disminuye la liberación de lactato deshidrogenasa (LDH) (Figura 8).

Tabla 8. Efectos del SAC en modelos de isquemia/reperfusión

Artículo	Esquema del método	Efecto
Ashafaq <i>et al.</i> (2012)	Modelo: <i>In vivo</i> por OACM Animal: Ratas IR: 2 h/22 h Administración SAC: 100 mg/Kg, i.p. 1a dosis 30 min antes de R. 2da dosis al inicio de R. 3ra dosis 6 h después de R. 4ta dosis 12 h después de R.	↑ Actividad enzimática: GPx, SOD, CAT y niveles GSH ↑ Niveles de iNOS ↑ Niveles de GFAP ↓ Peroxidación lipídica ↓ Área de infarto ↓ Alteración del tejido celular ↓ Déficit neurológico
Atif <i>et al.</i> (2009)	Modelo: <i>In vivo</i> por OACM Animal: Ratas IR: 1 h / 24 h Administración SAC: 300 mg/Kg, i.p. 1a dosis 15 min antes de I. 2da dosis 2 h después de I.	↑ ATP ↑ Actividad enzimática de G6PD ↑ Niveles de GSH mitocondrial ↑ Actividad del complejo I-IV de la cadena transportadora de electrones ↓ Liberación citocromo C ↓ [H ₂ O ₂] y peroxidación lipídica ↓ Carbonilo proteico ↓ Edema cerebral ↓ Área de infarto ↓ Déficit neurológico
	Modelo: <i>In vivo</i> por OACM	↑ Niveles de Nrf2

Shi <i>et al.</i> (2015)	Animal: Ratones Nrf ^{+/+} IR: 2 h/24 h Administración SAC: 300 mg/Kg, i.p. 1a dosis 30 min antes de O.	↑ Niveles de GCLC, GCLM y HO-1 ↓ Área de infarto ↓ Alteración del tejido celular ↓ Déficit neurológico
	Modelo: <i>In vitro</i> por PGO Cultivo: Neuronas corticales PGO: 1 h Exposición SAC: Pretratadas con 10, 25 y 50 μM durante 2 h.	↑ Niveles de Nrf2 ↑ Niveles de GCLC, GCLM y HO-1 ↓ Niveles de p-JNK, p-p38 y caspasa 3 ↓ LDH
Gómez <i>et al.</i> (2019)	Modelo: <i>In vivo</i> por OACM Animal: Ratas IR: 2 h/0-4, 6, 10, 24, 48 h Administración EAE: 300 mg/Kg, i.p. 1a dosis al inicio de R. 2a dosis 1 h después de R.	↑ Niveles de GCLC ↑ Niveles del ARNm GLUT3
Kim <i>et al.</i> (2006)	Isquemia global Modelo: <i>In vivo</i> por OACM Animal: Jerbos mongoles IR: 2 h/22 h Administración SAC: 300 mg/Kg, i.p. Esquema 1: 1a dosis al inicio de O. Esquema 2: 1a dosis al inicio de O. 2da dosis al inicio de R. Esquema 3 1a dosis 30 min antes de O. 2da dosis al inicio de O. 3era dosis 2 h después de R.	↓ Tamaño de la zona de infarto (Esquema 1 y 2) ↓ Muerte neuronal de células hipocampales en la región (esquema 3)
	Isquemia focal Modelo: <i>In vivo</i> por OACM Animal: Ratas IR: 2 h/2 h Administración SAC: 300 mg/Kg, i.p. 1a dosis antes de O. 2a dosis después de O.	↓ Activación de ERK
	Modelo: <i>In vitro</i> por PGO Cultivo: Astrocitos corticales PGO/reoxigenación: 1h y 2h Exposición SAC: Pretratadas con 10 μM durante 30 min .	↓ Actividad de ERK ↓ LDH

Modificado de la tabla 2 y 3 de Bautista-Perez *et al.* (2023). ↓: Disminuye; ↑: Aumenta; CAT: Catalasa; ERK: Cinasa regulada por señales extracelulares; G6PD: Glucosa 6-fosfato deshidrogenasa; GCLC: Subunidad catalítica de la glutamato cisteína ligasa; GCLM: Subunidad moduladora de la glutamato cisteína ligasa; GFAP: Proteína ácida fibrilar; GLUT3: Transportador de glucosa; GPx: Glutación peroxidasa; GSH: Glutación; H₂O₂: Peróxido de hidrógeno; HO-1: Hemo oxigenasa 1; iNOS: Óxido nítrico sintasa; i.p.: Intraperitoneal; IR: Isquemia/Reperfusión; Nrf2: Factor nuclear (derivado de eritroide 2) similar al 2; JNK: Cinasa N-terminal c-Jun, LDH: Lactato deshidrogenasa; O: Oclusión; PGO: Privación de oxígeno y glucosa; R: Reperfusión; SAC; S-alilcisteína; SOD: Superóxido dismutasa.

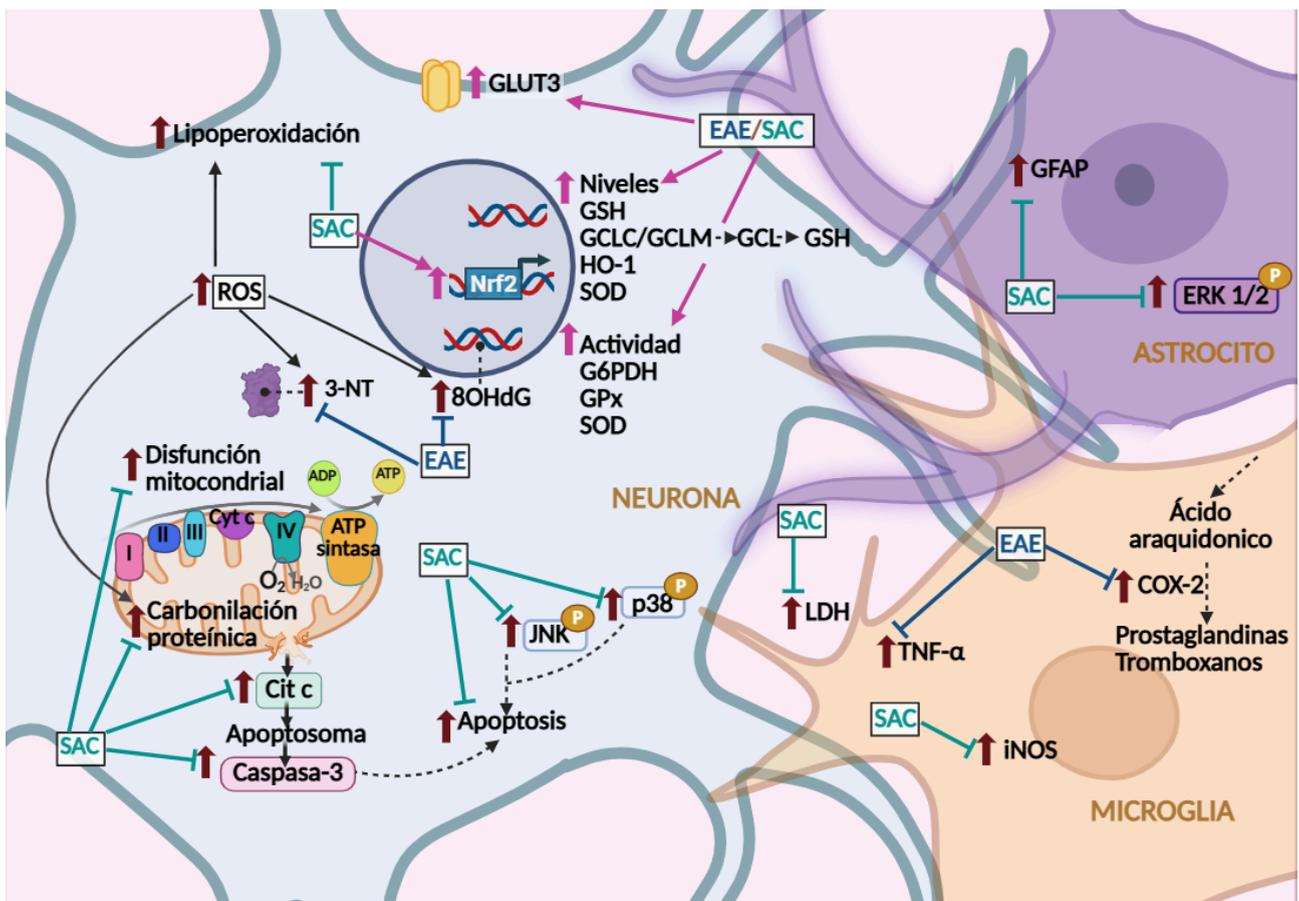


Figura 7. Efectos antioxidantes y antiinflamatorios del EAE y la SAC en modelos de isquemia/reperfusión. Como antioxidante indirecto, la SAC (S-alilcisteína) induce al factor Nrf2 (factor nuclear (derivado de eritroide 2) similar al 2) y con el EAE (extracto de ajo envejecido) incrementa el nivel de GSH (glutación reducido), las subunidades GCLC/GCLM (subunidad catalítica/moduladora de la GCL) de la enzima GCL (glutamato cisteína ligasa, enzima limitante en la síntesis del GSH), HO-1 (Hemo oxigenasa-1) y SOD (superóxido dismutasa), así como la actividad de G6PDH (glucosa 6-fosfato deshidrogenasa), GPx (glutación peroxidasa) y SOD. Adicionalmente, el EAE disminuye el nivel de 8-OHdG y 3-NT (8-Hidroxi 2-desoxiguanosina y 3-nitrotirosina; marcadores de daño oxidante); mientras que la SAC, además disminuye la lipoperoxidación y la carbonilación proteínica mitocondrial. Como antiinflamatorio, el EAE disminuye el nivel y la actividad de la COX-2 (ciclooxigenasa 2), así como el nivel del TNF-α (factor de necrosis tumoral alfa) mientras que la SAC disminuye el nivel de iNOS (óxido nítrico sintasa inducible). Además, otros efectos neuroprotectores de la SAC son la disminución de: 1) la apoptosis (disminución de la liberación de LDH: lactato deshidrogenasa, un marcador de

muerte celular), 2) la fosforilación de JNK(cinasa N-terminal c-Jun)/p38, 3) la disfunción mitocondrial, 4) la liberación del citocromo c, 5) la activación de la procaspasa 3, 6) la expresión de GFAP (proteína ácida fibrilar glial; proteína que se sobreexpresa en la actividad de los astrocitos) y 7) la fosforilación de ERK (cinasa regulada por señales extracelulares). Por otra parte, la SAC y el EAE aumentan la expresión de GLUT3 (transportador de glucosa 3). Las flechas rojas indican las alteraciones inducidas por la isquemia/reperfusión (*in vivo*) o por la privación de glucosa y oxígeno (*in vitro*: en cultivos de células gliales). Las flechas rosas indican el efecto del EAE y la SAC. Modificado del Graphical Abstract de Bautista-Perez *et al.* (2023). Creado en BioRender.

En consecuencia se ha demostrado que el tratamiento con EAE y SAC disminuye el área de infarto, las alteraciones en el tejido celular y el deterioro neurológico, observándose mejores resultados cuando su administración ocurre poco antes del inicio de la reperfusión (Kim *et al.*, 2006; Atif *et al.*, 2009; Colín-González *et al.*, 2011; Aguilera *et al.*, 2010; Ashafaq *et al.*, 2012; Shi *et al.*, 2015). Además, en la evaluación conductual como efecto de la disfunción neuronal en ratas sometidas a un AVC isquémico, se ha observado una mejora de la coordinación motora y funcional en los animales tratados con SAC (Atif *et al.*, 2009; Ashafaq *et al.*, 2012).

3.8 Otros mecanismos de acción del EAE y de la SAC en modelos de daño neuronal

Parece ser que el EAE y SAC no solo presentan propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, también se ha demostrado que poseen propiedades involucradas en procesos de vasculogénesis y neuroplasticidad como la sinaptogénesis y la neurogénesis. En el transcurso natural se desencadenan estos procesos para el desarrollo cerebral, incluso después de una patología, las células tienen la capacidad de proliferar-diferenciarse, reorganizarse, promover la supervivencia y restablecer funciones, bajo condiciones, que involucran la participación de células especializadas como la microglía o células madre neuronales, la matriz o el entorno, moléculas de adhesión, neurotrofinas como factores de crecimiento, entre otras células y biomoléculas que participan en la señalización extra e intracelular (Koh *et al.*, 2017; Dillen *et al.*, 2020). Dentro de los factores neurotróficos que estimulan la migración, proliferación y diferenciación celular se encuentra el factor de crecimiento nervioso, la neurotrofina, el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), la neurotrofina 4, el factor de crecimiento de los fibroblastos y el factor del crecimiento transformante (Dillen *et al.*, 2020; Mu *et al.*, 2023). Estos factores neurotróficos se unen a su respectivo receptor e inician las

cascadas de señalización intracelular como la activación de la vía MEK/ERK (proteínas cinasas activadas por mitógenos) cinasa regulada por señales extracelulares, que culmina con la transcripción de los genes regulados por la proteína de unión al elemento de respuesta a AMPc, involucrados en la diferenciación celular, la activación de la fosfolipasa C gamma para modular la plasticidad sináptica y la activación de la vía PI3K/AKT (fosfatidilinositol 3 cinasa/ proteína cinasa B) para el crecimiento axonal, supervivencia y diferenciación de oligodendrocitos (Bautista-Perez *et al.*, 2023).

En cuanto a las enfermedades cerebrales, al sufrir un AVC isquémico, se requiere compensar el daño y para ello:

1) Las neuronas forman nuevas conexiones sinápticas (sinaptogénesis) que pueden aumentar y proyectar espinas dendríticas o ramificaciones axonales promoviendo el contacto con otras neuronas y llevar a cabo la maduración de las sinapsis (Hinman *et al.*, 2013; Koh *et al.*, 2017; von-Bohlen, 2023). En ratones propensos a envejecimiento acelerado, el tratamiento con SAC estimula el crecimiento tanto en la elongación, como en el número de dendritas en un cultivo de neuronas hipocampales (Hashimoto *et al.*, 2020); además, *in vitro* ya se había demostrado que SAC estimula la ramificación axonal en neuronas hipocampales de ratas sanas (Moriguchi *et al.*, 1997). Diversos estudios han establecido la participación de BDNF en el crecimiento de las neuritas, ya que aumenta la longitud axonal, la elongación y el número de dendritas, así como el crecimiento y ensanchamiento de las espinas (Martins *et al.*, 2017; Guo *et al.*, 2018). Así mismo, la SAC modula el nivel de BDNF en cultivos de neuronas corticales, donde evita parcialmente su disminución, ocasionada por la exposición del cultivo neuronal a ácido quinolínico (agente excitotóxico) (Reyes-Soto *et al.*, 2020). En cuanto a la maduración de la sinapsis, se deben activar mecanismos moleculares necesarios, como el transporte de proteínas a terminales sinápticas (por ejemplo la proteína liprina- α está relacionada con el aumento de vesículas sinápticas), así como moléculas de adhesión (como las α -neurexinas en el contacto dendrita-dendrita) entre ambas neuronas (Qi *et al.*, 2022). Por otro lado, en estudios *in vitro* (neuronas hipocampales de ratón) e *in vivo* (ratones) la SAC evita que la expresión de GluR1 (subunidad del receptor AMPA) y la fosforilación de la cinasa II dependiente de calmodulina (pCaMKII; implicada en procesos de aprendizaje, memoria y supervivencia) disminuyan como consecuencia de la senescencia (Hashimoto *et al.*, 2020). Además en un estudio *in vivo* en ratas con deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer, el EAE aumenta los niveles de los transportadores vesiculares de glutamato

VGLUT1 y las enzimas glutamato descarboxilasas (GAD 65 y 67), proteínas que participan en la neurotransmisión durante la sinapsis química y su expresión se ve afectada por la exposición de las neuronas hipocampales al péptido amiloide β (Thorajak *et al.*, 2017).

2) Se promueven procesos de neurogénesis, donde las células madre neuronales proliferan generando células idénticas (proliferación simétrica o autorenovación) o células de distinto linaje (proliferación asimétrica que la define como multipotente) en la zona subventricular y subgranular del giro dentado en el hipocampo, se diferencian, migran y se integran a la zona dañada (Ruddy y Morshead, 2018). Pero no todas las células madre neuronales se encuentran activas, algunas pueden activarse y otras permanecen inactivas y, aunque en las lesiones la mayoría de las células madre se diferencian en neuronas, sólo pocas sobreviven logrando establecerse dentro de la red neuronal y formar conexiones sinápticas (Llorente *et al.*, 2022). En un estudio *in vivo* con ratones sanos se ha observado que la administración de SAC se aumenta la proliferación celular y la diferenciación de neuroblastos en el giro dentado del hipocampo así como la expresión del receptor de serotonina, sugiriendo que podría estar implicado en estos procesos fisiológicos (Figura 8) (Nam *et al.*, 2011).

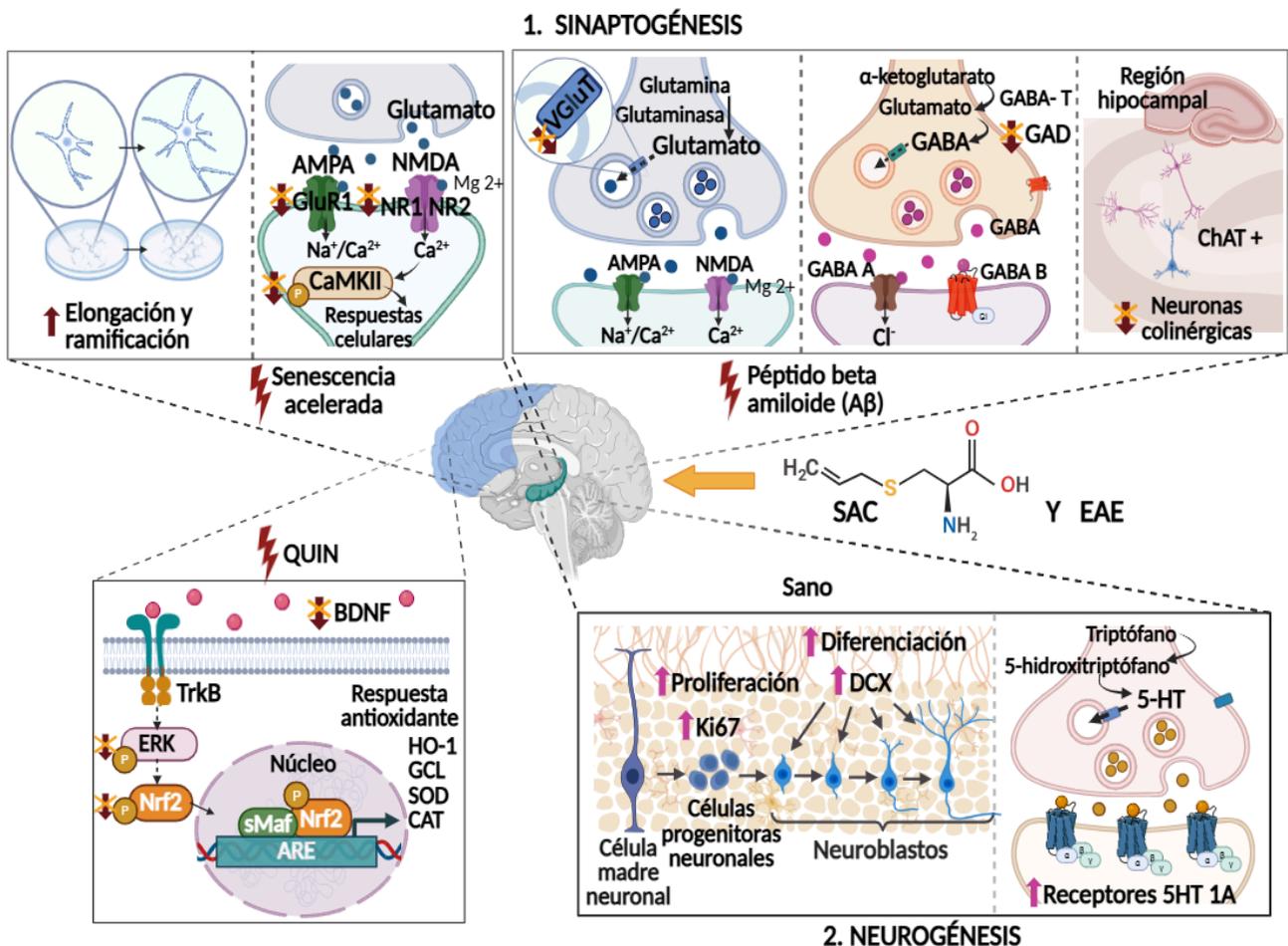


Figura 8. Efecto de la SAC y el EAE en los procesos de sinaptogénesis y neurogénesis. 1) En la sinaptogénesis, las dendritas y los axones son estructuras en donde se lleva a cabo la maduración de la sinapsis, durante el accidente vascular cerebral (AVC) isquémico se pierden conexiones neuronales. La SAC (S-alilcisteína) estimula la elongación de los axones neuronales (*in vitro*), incrementa el número de dendritas (en animales con senescencia acelerada), así como la ramificación de axones. Por su parte el EAE (extracto de ajo envejecido) evita la disminución de la expresión de la subunidad GluR1 (subunidad 1 del receptor de glutamato) del receptor AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico), la fosforilación de la CaMKII (cinasa II dependiente de calmodulina) en animales con senescencia acelerada, los niveles de VGLUT1 (transportador vesicular de glutamato 1) en neuronas glutamatérgicas y el nivel de la enzima GAD (glutamato descarboxilasa) en neuronas gabaérgicas disminuyendo la muerte de neuronas colinérgicas (en la exposición al péptido beta amiloide). A nivel conductual los animales presentan mejoría en el aprendizaje y la memoria. 2) La SAC estimula la proliferación y diferenciación de células progenitoras neuronales a neuroblastos, observándose un aumento en la expresión de los marcadores Ki67 y DXC (doblecortina), además del aumento de la expresión de los receptores 5HT 1A (5-hidroxitriptamina 1A), sugiriendo una relación entre la diferenciación/proliferación celular y la sinapsis del neurotransmisor 5HT (5-hidroxitriptamina o serotonina) en animales sanos. Finalmente, la SAC evita la disminución del factor BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro) y la fosforilación de ERK1/2 (cinasa regulada por señales extracelulares) y Nrf2 (factor nuclear (derivado de eritroide 2) similar al 2), permitiendo la transcripción de enzimas antioxidantes. ARE: elemento de respuesta antioxidante; CAT: catalasa; GABA: ácido γ -aminobutírico; GABA T: GABA transaminasa; HO-1: Hemo oxigenasa-1; NMDA: N-metil-D-aspartato; NR1 y NR2: subunidades 1 y 2 del receptor NMDA; sMAF: pequeña MAF; SOD: Superóxido dismutasa; TrkB: receptor de tropomiosina quinasa B. Creado en BioRender.

3) Requiere la formación de nuevos vasos sanguíneos (neovasculogénesis) para transportar y proveer nutrientes y oxígeno, así como transportar factores, quimiocinas, citocinas secretadas por las células para comunicarse. En un estudio *in vitro* en células progenitoras endoteliales (CPE) obtenidas de células mononucleares de sangre de cordón umbilical (tejido isquémico) e *in vivo* en ratones con CPE trasplantadas y en un modelo de isquemia de extremidades traseras, se ha determinado que la neovasculogénesis está relacionada con c-kit, un receptor del factor de las células madre y la vía PI3K/Akt/eNOS. Y se ha demostrado que la presencia de SAC en células progenitoras endoteliales incrementa la vasculogénesis, si existe presencia de inhibidores de PI3K (Wortmanina) y eNOS (L-NAME) se disminuye la vascularización parcial o casi por completo, respectivamente. En el estudio se observó el aumento de la fosforilación de las proteínas Akt, eNOS y GSK-3 β , así como de la expresión de c-kit, β -catenina, ciclina D1 y CDK4 (Syu *et al.*, 2017). La activación de Akt inhibe a la enzima GSK-3 β , lo que impide que β -catenina sea fosforilada para iniciar su degradación en el citosol (Kitagishi *et al.*, 2012). β -catenina íntegra, promueve la expresión de ciclina D1 en el núcleo, una proteína asociada con la enzima CDK4 para llevar a cabo su función, regulando el ciclo celular y

transición de la fase G1 a S (Figura 9) (Kafri *et al.*, 2016).

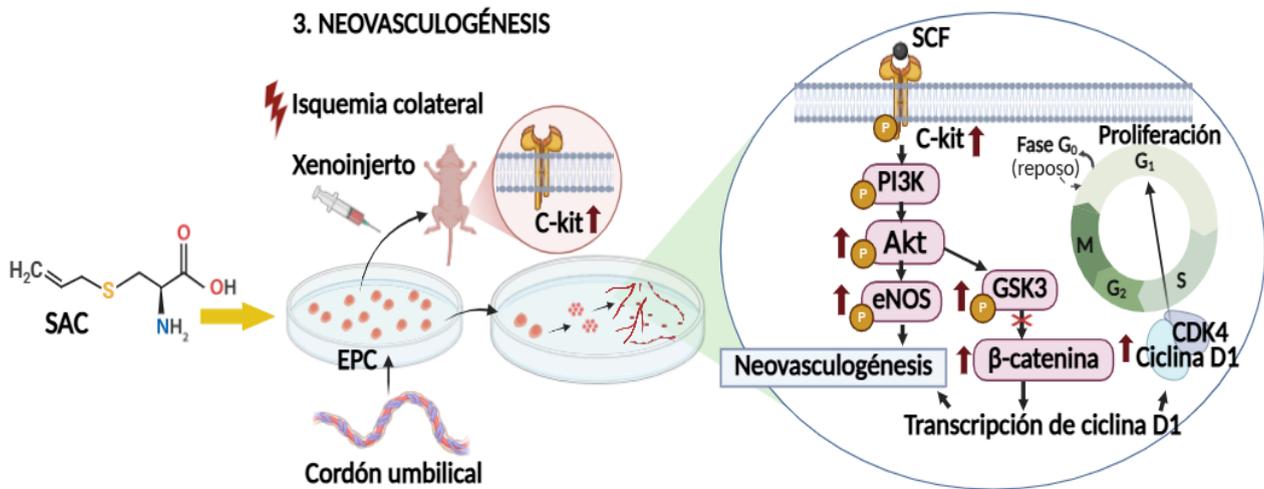


Figura 9. Efectos de la SAC en procesos de neovascularización. La SAC estimula la formación de vasos sanguíneos en un cultivo de CPE (células progenitoras endoteliales), ya que incrementa el nivel de C-kit (receptor de tirosina cinasa), β-catenina, ciclina D1 y CDK4 (cinasa dependiente de ciclina 4), así como la fosforilación de proteínas implicadas en la vía PI3K(fosfoinosítido 3-cinasa)/Akt/eNOS: Akt (proteína cinasa B), eNOS (óxido nítrico sintasa endotelial) y GSK-3β (glucógeno sintasa cinasa). El aumento del receptor C-kit y su interacción con SCF (factor de células madre), activa a las proteínas PI3K, AKT y eNOS promoviendo la neovascularización. Además, la activación de AKT fosforila a GSK3 evitando que β-catenina sea degradada y promoviendo la síntesis de ciclina D1 y CDK4, proteínas que participan en la fase G1 del ciclo celular. El aumento de la expresión de C-kit se corroboró en un modelo de Xenoinjerto e isquemia de extremidad trasera en ratones. Creado en BioRender.

Adicionalmente, se ha encontrado que el tratamiento con SAC y EAE, mejora la memoria y el aprendizaje en la senescencia, en la neurodegeneración por estreptozotocina, en el déficit cognitivo por lipopolisacáridos y el deterioro cognitivo por el péptido amiloide Aβ (Hashimoto *et al.*, 2020; Javed *et al.*, 2011; Zarezadeh *et al.*, 2017; Thorajak *et al.*, 2017). Por otro lado, la SAC disminuye la peroxidación lipídica, aumenta el nivel y actividad de SOD, CAT, GPx y GR (glutathion reductasa) en la neurodegeneración por estreptozotocina y en el déficit cognitivos por lipopolisacáridos (Javed *et al.*, 2011; Zarezadeh *et al.*, 2017). Finalmente, la SAC también promueve la supervivencia celular, el aumenta el nivel de expresión de Bcl-2 disminuye la fragmentación del ADN, y de la proteína p53, así como la pérdida de neuronas piramidales en el hipocampo en la neurodegeneración por estreptozotocina (Javed *et al.*, 2011) y además el EAE disminuye la pérdida de neuronas piramidales colinérgicas en el deterioro cognitivo por el péptido amiloide β (Thorajak *et al.*, 2017).

4. DISCUSIÓN

El AVC isquémico presenta diferentes eventos fisiológicos, desde la obstrucción del vaso sanguíneo hasta la reperfusión cerebral (el estrés oxidante juega un papel importante en el retorno del flujo sanguíneo), que desencadenan mecanismos que llevan al daño neuronal, por lo que se busca que la zona isquémica no crezca alcanzando a la zona de penumbra. Además, se busca estimular a las zonas dañadas con potencial de recuperarse y adaptarse. En esta investigación se presenta evidencia científica que apoya el uso de la SAC como alternativa terapéutica ante el AVC isquémico. Está bien caracterizada la actividad como antioxidante de la SAC, ya que hasta el momento se han publicado diversos estudios sobre su efecto en modelos preclínicos de AVC isquémico e incluso en otros modelos de daño neuronal que emulan la fisiopatología del AVC isquémico obteniendo resultados similares. En el AVC isquémico así como en otros modelos de daño neuronal, el EAE y la SAC aumentan la actividad y síntesis de las enzimas antioxidantes, a través de la activación de la vía Nrf2/ARE (Javed *et al.*, 2011, Zarezadeh *et al.*, 2017; Reyes-Soto *et al.*, 2020), lo que disminuye el nivel de ERO, el daño celular inducido por el estrés oxidante (Medina-Campos *et al.*, 2007; Javed *et al.*, 2011; Zarezadeh *et al.*, 2017; Reyes-Soto *et al.*, 2020) y el nivel de proteínas proinflamatorias (Reyes-Soto *et al.*, 2020; García *et al.*, 2010). Sin estos mecanismos, el estrés oxidante generado por la falla mitocondrial y la abrupta disposición de O₂ con el restablecimiento del flujo sanguíneo, promueven el daño oxidante a proteínas, lípidos y ADN, desencadenando la muerte neuronal e incrementando el área de infarto (Zhao *et al.*, 2018).

La información presentada en este trabajo monográfico de actualización sustenta el objetivo principal de esta investigación que es señalar y destacar la posibilidad de que el EAE y/o la SAC podrían ser usados como agentes neuroprotectores en el AVC isquémico debido a su efecto antioxidante, antiinflamatorio y neurotrófico. El efecto antioxidante y antiinflamatorio del EAE y la SAC, ya ha sido evaluado en modelos preclínicos de AVC isquémico; sin embargo, el efecto neurotrófico sólo se ha observado en algunos modelos de daño neuronal diferentes al AVC isquémico. Estos estudios sugieren que la administración de SAC tiene efectos que promueven la remodelación de redes neuronales y permiten la disponibilidad de componentes necesarios en la sinapsis, importantes para el proceso de sinaptogénesis (Hashimoto, 2020; Moriguchi *et al.*, 1997, Thorajak *et al.*, 2017). Asimismo, evita la disminución del factor neurotrófico BDNF, implicado en procesos

de supervivencia, crecimiento axonal y dendrítico, así como en la diferenciación celular (Reyes-Soto *et al.*, 2020; Guo *et al.*, 2018). También la SAC desencadena la estimulación de la proliferación y diferenciación de los neuroblastos, mecanismos importantes del proceso de neurogénesis para el restablecimiento de las células neuronales (Nam *et al.*, 2011). Adicionalmente, se encontró que SAC estimula la neovasculogénesis (formación de vasos sanguíneos) (Syu *et al.*, 2017), la cual es importante para recuperar el flujo sanguíneo y mantener la viabilidad celular, permitiendo la difusión y disposición de O₂ y nutrientes en los tejidos, también de factores neurotróficos, citocinas y quimiocinas para la comunicación celular, además, los vasos sanguíneos se han relacionado con la regulación de los procesos neurogénicos promoviendo la supervivencia, proliferación, migración y diferenciación celular (Ohab *et al.*, 2006; Sawada *et al.*, 2014; Hatakeyama *et al.*, 2020). Destacando que los vasos sanguíneos parecen ser una guía para la movilización de células progenitoras inmaduras desde la zona subventricular a la zona de daño en el cuerpo estriado, diferenciándose en astrocitos y neuroblastos, estos últimos sí llegan a sobrevivir, maduran y se integran funcionalmente a las redes neuronales (Yamashita *et al.*, 2006). La administración de SAC como alternativa terapéutica post IR presentaría una posibilidad de rescatar y recuperar la función neuronal alterada de la zona de penumbra.

5. CONCLUSIÓN

La compilación de información bibliográfica del presente trabajo sobre el EAE y SAC como posibles mecanismos de neuroprotección, resalta el potencial terapéutico de la SAC, no solo como agente neuroprotector por sus propiedades antioxidantes; sino también como una alternativa para promover la neurorestauración después de la IR.

Hasta ahora, no existe evidencia que sustente el uso de la SAC en el AVC isquémico, ya que sólo se han descrito efectos sobre la promoción de la sinaptogénesis, neurogénesis y vasculogénesis en modelos preclínicos de daño neuronal diferentes al AVC isquémico.

6. PERSPECTIVAS

Con los hallazgos que han sido reportados hasta el momento sobre el tópico, hemos logrado identificar huecos importantes en el campo que nos ha permitido plantear futuros objetivos de investigación.

- Evaluar el efecto neurotrófico del EAE y la SAC en modelos preclínicos de AVC isquémico.
- Dilucidar los mecanismos por los cuales el EAE y la SAC exhiben sus efectos sobre la sinaptogénesis, neurogénesis y vasculogénesis.
- Evaluar la recuperación a largo plazo después de un AVC isquémico bajo el tratamiento con SAC.

7. REFERENCIAS

Aguilera P, Cháñez-Cárdenas ME, Ortiz-Plata A, León-Aparicio D, Barrera D, Espinoza-Rojo M, Villeda-Hernández J, Sánchez-García A, Maldonado PD. 2010. Aged garlic extract delays the appearance of infarct area in a cerebral ischemia model, an effect likely conditioned by the cellular antioxidant systems. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, 17(3-4), 241–247.

Alsbrook DL, Di Napoli M, Bhatia K, Biller J, Andalib S, Hinduja A, Rodrigues R, Rodriguez M, Sabbagh SY, Selim M, Farahabadi MH, Jafarli A, Divani AA. 2023. Neuroinflammation in acute ischemic and hemorrhagic stroke. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 23(8), 407-431.

Amagase H, Petesch BL, Matsuura H, Kasuga S, Itakura Y. 2001. Intake of garlic and its bioactive components. *The Journal of Nutrition*, 131(3s), 955S–62S.

Amano H, Kazamori D, Itoh K. 2015 . Pharmacokinetics of S-allyl-L-cysteine in rats is characterized by high oral absorption and extensive renal reabsorption. *Journal of Nutrition*, 146(2), 456S–459S.

Arauz A, Ruíz-Franco A. 2012. Enfermedad vascular cerebral. *Revista de la Facultad de Medicina*, 55(3), 11-21.

Ashafaq M, Khan MM, Shadab Raza S, Ahmad A, Khuwaja G, Javed H, Khan A, Islam F, Siddiqui MS, Safhi MM, Islam F. 2012. S-allyl cysteine mitigates oxidative damage and improves neurologic deficit in a rat model of focal cerebral ischemia. *Nutrition Research*, 32(2), 133–143.

Atif F, Yousuf S, Agrawal SK. 2009. S-allyl L-cysteine diminishes cerebral ischemia-induced mitochondrial dysfunctions in hippocampus. *Brain Research*, 1265, 128–137.

Bautista-Perez SM, Silva-Islas CA, Sandoval-Marquez OU, Toledo-Toledo J, Bello-Martínez JM, Barrera-Oviedo D, Maldonado PD. 2023. Antioxidant and anti-Inflammatory effects of garlic in ischemic stroke: Proposal of a new mechanism of protection through regulation of neuroplasticity. *Antioxidants*, 12(12), 2126.

BioRender. 2025. Imágenes creadas con BioRender en <https://BioRender.com>.

Carvajal C. 2019. Especies reactivas del oxígeno: formación, función y estrés oxidativo. *Medicina Legal de Costa Rica*, 36(1), 91-100.

Colín-González AL, Ortiz-Plata A, Villeda-Hernández J, Barrera D, Molina-Jijón E, Pedraza-Chaverri J, Maldonado PD. 2011. Aged garlic extract attenuates cerebral damage and cyclooxygenase-2 induction after ischemia and reperfusion in rats. *Plant Foods for Human Nutrition*, 66(4), 348–354.

Colin-Gonzalez AL, Santana RA, Silva-Islas CA, Chanez-Cardenas ME, Santamaria A, Maldonado PD. 2012. The antioxidant mechanisms underlying the aged garlic extract- and S-allylcysteine-induced protection. *Oxidative Medicine And Cellular Longevity*, 907162.

Dąbrowski J, Czajka A, Zielińska-Turek J, Jaroszyński J, Furtak-Niczyporuk M, Mela A, Poniatowski ŁA, Drop B, Dorobek M, Barcikowska-Kotowicz M, Ziemba A. 2019. Brain functional reserve in the context of neuroplasticity after stroke. *Neural plasticity*, 9708905.

DeLong JH, Ohashi SN, O'Connor KC, Sansing LH. 2022. Inflammatory responses after ischemic stroke. *Seminars in Immunopathology*, 44(5), 625–648.

Desai SM, Rocha M, Jovin TG, Jadhav AP. 2019. High variability in neuronal loss. *Stroke*, 50(1), 34–37.

Dillen Y, Kemps H, Gervois P, Wolfs E, Bronckaers A. 2020. Adult neurogenesis in the subventricular zone and its regulation after ischemic stroke: Implications for therapeutic approaches. *Translational Stroke Research*, 11(1), 60–79.

Dugue R, Nath M, Dugue A, Barone FC. 2017. Roles of Pro- and Anti-inflammatory Cytokines in Traumatic Brain Injury and Acute Ischemic Stroke. *Mechanisms of Neuroinflammation*. INTECH, 211-261.

Ekker MS, Verhoeven JI, Schellekens MMI, Boot EM, van Alebeek ME, Brouwers PJAM, Arntz RM, van Dijk GW, Gons RAR, van Uden IWM, den Heijer T, de Kort PLM, de Laat KF, van Norden AGW, Vermeer SE, van Zagtten MSG, van Oostenbrugge RJ, Wermer MJH, Nederkoorn PJ, Zonneveld TP, de Leeuw FE. 2023. Risk factors and causes of ischemic stroke in 1322 young adults. *Stroke*, 54(2), 439–447.

El-Saber Batiha G, Magdy BA, Wasef L, Elewa YHA, Al-Sagan A, Abd El-Hack ME, Taha, AE, Abd-Elhakim Y, Prasad H. 2020. Chemical constituents and pharmacological activities of garlic (*Allium sativum* L.). A Review. *Nutrients*, 12(3), 872.

Endres M, Moro MA, Nolte CH, Dames C, Buckwalter MS, Meisel A. 2022. Immune pathways in etiology, acute phase, and chronic sequelae of ischemic stroke. *Circulation research*, 130(8), 1167–1186.

Gao Y, Signore AP, Yin W, Cao G, Yin XM, Sun F, Luo Y, Graham SH, Chen J. 2005. Neuroprotection against focal ischemic brain injury by inhibition of c-Jun N-terminal kinase and attenuation of the mitochondrial apoptosis-signaling pathway. *Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 25(6), 694–712.

García E, Villeda-Hernández J, Pedraza-Chaverrí J, Maldonado PD, Santamaría A. 2010. S-allylcysteine reduces the MPTP-induced striatal cell damage via inhibition of pro-inflammatory cytokine tumor necrosis factor- α and inducible nitric oxide synthase expressions in mice. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, 18(1), 65–73.

GBD 2019 Stroke Collaborators. 2021. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet. Neurology*, 20(10), 795–820.

GBD 2021 Stroke Collaborators. 2024. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet. Neurology*, 23(10), 973-1003.

Goh HT, Tan MP, Mazlan M, Abdul-Latif L, Subramaniam P. 2019. Social participation determines quality of life among urban-dwelling older adults with stroke in a developing country. *Journal of Geriatric Physical Therapy*, 42(4), E77–E84.

Gomez CD, Aguilera P, Ortiz-Plata A, López FN, Chánez-Cárdenas ME, Flores-Alfaro E, Ruiz-Tachiquín ME, Espinoza-Rojo M. 2019. Aged garlic extract and S-allylcysteine increase the GLUT3 and GCLC expression levels in cerebral ischemia. *Advances in Clinical and Experimental Medicine: Official Organ Wroclaw Medical University*, 28(12), 1609–1614.

Guo W, Nagappan G, Lu B. 2018. Differential effects of transient and sustained activation of BDNF-TrkB signaling. *Developmental Neurobiology*, 78(7), 647–659.

Guo J, Tuo QZ, Lei P. 2023. Iron, ferroptosis, and ischemic stroke. *Journal of Neurochemistry*, 165(4), 487–520.

Hashimoto M, Nakai T, Masutani T, Unno K, Akao Y. 2020. Improvement of learning and memory in senescence-accelerated mice by s-allylcysteine in mature garlic extract. *Nutrients*, 12:1834.

Hatakeyama M, Ninomiya I, Kanazawa M. 2020. Angiogenesis and neuronal remodeling after ischemic stroke. *Neural regeneration research*, 15(1), 16–19.

Hinman JD, Rasband MN, Carmichael ST. 2013. Remodeling of the axon initial segment after focal cortical and white matter stroke. *Stroke*, 44(1), 182–189.

IMSS. 2022. Diagnóstico y tratamiento inicial de la Enfermedad Vascul ar Cerebral Isquémica Aguda en el segundo y tercer nivel de atención. *Guía de Práctica Clínica: Evidencias y Recomendaciones*. México, CENETEC.

INEGI. 2024. Estadísticas de defunciones registradas (EDR): De enero a junio de 2023. Gobierno de México. Revisado en https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2024/EDR/EDR2023_En-Jn.pdf

Iwasa J y Marshall W. 2020 Capítulo 5: Respiración aeróbica y la mitocondria. KARP. Biología celular y molecular. Conceptos y experimentos, 8e. McGraw Hill.

Javed H, Khan MM, Khan A, Vaibhav K, Ahmad A, Khuwaja G, Ahmed ME, Raza SS, Ashafaq M, Tabassum R, *et al.* 2011. S-allyl cysteine attenuates oxidative stress associated cognitive impairment and neurodegeneration in mouse model of streptozotocin-induced experimental dementia of Alzheimer's type. *Brain Research*;1389:133–142.

Jurcau A, Ardelean AI. 2022. Oxidative Stress in Ischemia/Reperfusion Injuries following Acute Ischemic Stroke. *Biomedicines*, 10(3), 574.

Kafri P, Hasenson SE, Kanter I, Sheinberger J, Kinor N, Yungler S, Shav-Tal Y. 2016. Quantifying β -catenin subcellular dynamics and cyclin D1 mRNA transcription during Wnt signaling in single living cells. *eLife*, 5, e16748.

Kim JM, Lee JC, Chang N, Chun HS, Kim WK. 2006. S-Allyl-L-cysteine attenuates cerebral ischemic injury by scavenging peroxynitrite and inhibiting the activity of extracellular signal-regulated kinase. *Free Radical Research*, 40(8), 827–835.

Kitagishi Y, Kobayashi M, Kikuta K, Matsuda S. 2012. Roles of PI3K/AKT/GSK3/mTOR pathway in cell signaling of mental illnesses. *Depression Research and Treatment*. 752563.

Kodera Y, Suzuki A, Imada O, Kasuga S, Sumioka I, Kanezawa A, Taru N, Fujikawa M, Nagae S, Masamoto K, Maeshige K, Ono K. 2002. Physical, chemical, and biological properties of s-allylcysteine, an amino acid derived from garlic. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50(3), 622–632.

Kodera Y, Kurita M, Nakamoto M, Matsutomo T. 2020. Chemistry of aged garlic: Diversity of constituents in aged garlic extract and their production mechanisms via the combination of chemical and enzymatic reactions. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 19(2), 1574–1584.

Koh SH, Park HH. 2017. Neurogenesis in Stroke Recovery. *Translational Stroke Research*, 8(1), 3–13.

Kumar V, Bishayee K, Park S, Lee U, Kim J. 2023. Oxidative stress in cerebrovascular disease and associated diseases. *Frontiers in endocrinology*, 14, 1124419.

Lawson L. 1998. Garlic: A review of its medicinal effects and indicated active compounds. *Phytomedicines of Europe: Chemistry and Biological Activity*, 176–209.

Llorente V, Velarde P, Desco M, Gómez-Gaviro MV. 2022. Current Understanding of the Neural Stem Cell Niches. *Cells*, 11(19), 3002.

Mao R, Zong N, Hu Y, Chen Y, Xu, Y. 2022. Neuronal death mechanisms and therapeutic strategy in ischemic stroke. *Neuroscience Bulletin*, 38(10), 1229–1247.

Martins LF, Costa RO, Pedro JR, Aguiar P, Serra SC, Teixeira FG, Sousa N, Salgado AJ, Almeida RD. 2017. Mesenchymal stem cells secretome-induced axonal outgrowth is mediated by BDNF. *Scientific Reports*, 7(1), 4153.

Medeiros GC, Roy D, Kontos N, Beach SR. 2020. Post-stroke depression: A 2020 updated review. *General Hospital Psychiatry*, 66, 70–80.

Medina-Campos ON, Barrera D, Segoviano-Murillo S, Rocha D, Maldonado PD, Mendoza-Patiño N, Pedraza-Chaverri J. 2007. S-allylcysteine scavenges singlet oxygen and hypochlorous acid and protects LLC-PK(1) cells of potassium dichromate-induced toxicity. *Food and Chemical Toxicology: an International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, 45(10), 2030–2039.

Mesa B, Yoany, Fernández C, Otman, Hernández R, Tania E y Parada BY. 2016. Calidad de vida en pacientes post-ictus: factores determinantes desde la fase aguda. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 15(4):508-524

Miller SE, Warach SJ. 2023. Evolving thrombolytics: from Alteplase to Tenecteplase. *Neurotherapeutics: the Journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics*, 20(3), 664–678.

Moriguchi T, Matsuura H, Kodera Y, Itakura Y, Katsuki H, Saito H, Nishiyama N. 1997. Neurotrophic activity of organosulfur compounds having a thioallyl group on cultured rat hippocampal neurons. *Neurochemical research*, 22(12), 1449–1452.

Mu JD, Ma LX, Zhang Z, Qian X, Zhang QY, Ma LH, Sun TY. 2023. The factors affecting neurogenesis after stroke and the role of acupuncture. *Frontiers in Neurology*, 20;14:1082625.

Nadeem R, Akash V, Rizwan A, Manoj K, Deepak BM, Radha, Deepak C, Abhijit D, Sangram D, Marisennayya S, Vishal PD, Anitha T, Balamurugan V, Lorenzo JM. 2023. S-Allyl-L-Cysteine a garlic bioactive: physicochemical nature, mechanism, pharmacokinetics, and health promoting activities. *Journal of Functional Foods*, 107, 105657.

Nagae S, Ushijima M, Hatono S, Imai J, Kasuga S, Matsuura H, Higashi Y. 1994. Pharmacokinetics of the Garlic Compound S-Allylcysteine. *Planta Medica*, 60(03), 214–217.

Nam SM, Yoo Y, Kim W, Yoo M, Kim DW, Won MH, Hwang IK, Yoon YS. 2011. Effects of S-Allyl-L-Cysteine on cell proliferation and neuroblast differentiation in the mouse dentate gyrus. *The Journal of veterinary medical science*; 73:1071–1075.

National Center for Biotechnology Information. 2024. PubChem Compound Summary for CID 98280, S-Allyl-L-cysteine. Revisado en <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/S-Allyl-L-cysteine>.

Nie Y, Yu K, Li B, Hu Y, Zhang H, Xin R, Xiong Y, Zhao P, Chai G. 2019. S-allyl-L-cysteine attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis and inflammation via AKT/NF- κ B signaling pathway in mice. *Journal of Pharmacological Sciences*, 139(4), 377–384.

Ohab JJ, Fleming S, Blesch A, Carmichael ST. 2006. A neurovascular niche for neurogenesis after stroke. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*; 26(50), 13007–13016.

Omar SH, Al-Wabel, NA. 2010. Organosulfur compounds and possible mechanism of garlic in cancer. *Saudi Pharmaceutical Journal: SPJ*, 18(1), 51–58.

Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Katz LC, LaMantia A, McNamara JO, *et al.* 2016 *Neurociencia* (D Klajn, Trans.). Editorial Médica Panamericana. (Trabajo original publicado en 2012).

Qi C, Luo LD, Feng I, Ma S. 2022. Molecular mechanisms of synaptogenesis. *Front Synaptic Neurosci*, 14:939793.

Qin C, Yang S, Chu YH, Zhang H, Pang XW, Chen L, Zhou LQ, Chen M, Tian DS, Wang W. 2022. Signaling pathways involved in ischemic stroke: molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1), 215.

Rajeev V, Fann DY, Dinh QN, Kim HA, De Silva TM, Lai MKP, Chen CL, Drummond GR, Sobey CG, Arumugam TV. 2023. Pathophysiology of blood brain barrier dysfunction during chronic cerebral hypoperfusion in vascular cognitive impairment. *Theranostics*, 12(4), 1639–1658.

Reyes-Soto CY, Rangel-López E, Galván-Arzate S, Colín-González AL, Silva-Palacios A, Zazueta C, Pedraza-Chaverri J, Ramírez J, Chavarria A, Túnez I, Ke T, Aschner M, Santamaría A. 2020. S-Allylcysteine protects against excitotoxic damage in rat cortical slices via reduction of oxidative damage, activation of Nrf2/ARE binding, and BDNF preservation. *Neurotoxicity research*, 38:929–940.

Rigby H, Gubitz G, Phillips S. 2009. A systematic review of caregiver burden following stroke. *International Journal of Stroke : Official Journal of the International Stroke Society*, 4(4), 285–292.

Rigual R, Fuentes B, Díez-Tejedor E. 2023. Management of acute ischemic stroke. Abordaje y tratamiento del ictus isquémico en la fase aguda. *Medicina Clínica*, 161(11), 485–492.

Rochmah TN, Rahmawati IT, Dahlui M, Budiarto W, Bilqis N. 2021. Economic burden of stroke disease: a systematic review. *International Journal Environmental Research Public Health*, 18(14):7552.

Romero-Hernández MD, Gil-Alfaro I, Ovando-Diego L. 2023. Características clínicas y calidad de vida de los pacientes tras un evento vascular cerebral. *Revista Mexicana de Medicina Familiar*, 10(3), 89-98.

Ruddy RM, Morshead CM. 2018. Home sweet home: the neural stem cell niche throughout development and after injury. *Cell and Tissue Research*, 371(1), 125–141.

Ruiz-Sandoval J, Cantú-Brito C, Chiquete E, Parra-Romero G, Arauz A, Villaseñor-Cabrera T, Parada-Garza J, Pérez-Gómez H, Barinagarrementeria F, Ramos-Moreno A. 2017. Enfermedad vascular cerebral isquémica aguda en mayores de 75 años en la primera década del siglo XXI en México. *Revista Mexicana de Neurociencia*; 18(1): 42-53.

Saver J. L. (2006). Time is brain--quantified. *Stroke*, 37(1), 263–266.

Sawada M, Matsumoto M, Sawamoto K. 2014. Vascular regulation of adult neurogenesis under physiological and pathological conditions. *Frontiers Neuroscience*; 8:53.

Secretaria de salud. 2022. Enfermedad vascular cerebral, entre las 10 primeras causas de muerte y segunda de discapacidad. Gobierno de México. <https://www.gob.mx/salud/prensa/525-enfermedad-vascular-cerebral-entre-las-10-primera-s-causas-de-muerte-y-segunda-de-discapacidad>

Shen Z, Xiang M, Chen C, Ding F, Wang Y, Shang C, Xin L, Zhang Y, Cui X. 2022. Glutamate excitotoxicity: Potential therapeutic target for ischemic stroke. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 151, 113125.

Shen Z, Bao N, Tang M, Yang Y, Li J, Liu W, Jiang G. 2023. Tenecteplase vs. Alteplase for intravenous thrombolytic therapy of acute ischemic stroke: a systematic review and Meta-Analysis. *Neurology and Therapy*, 12(5), 1553–1572.

Shi H, Jing X, Wei X, Perez RG, Ren M, Zhang X, Lou H. 2015. S-allyl cysteine activates the Nrf2-dependent antioxidant response and protects neurons against ischemic injury in vitro and in vivo. *Journal of Neurochemistry*, 133(2), 298–308.

Snider BJ, Gottron FJ, Choi DW. 1999. Apoptosis and necrosis in cerebrovascular disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 893, 243–253.

Syu JN, Yang MD, Tsai SY, Chiang EPI, Chiu SC, Chao CY, Rodriguez RL, Tang FY. 2017. S-allylcysteine improves blood flow recovery and prevents ischemic injury by augmenting neovascuogenesis. *Cell Transplant*, 26:1636–1647.

Thorajak P, Pannangrong W, Welbat JU, Chaijaroonkhanarak W, Sripanidkulchai K, Sripanidkulchai B. 2017. Effects of aged garlic extract on cholinergic, glutamatergic and GABAergic systems with regard to cognitive impairment in A β -induced rats. *Nutrients*, 9:686.

Tóth O, Menyhárt Á, Frank R, Hantosi D, Farkas E, Bari F. 2020. Tissue acidosis associated with ischemic stroke to guide neuroprotective drug delivery. *Biology*, 9(12), 460.

Unal-Cevik I, Kilinc M, Can A, Gursoy-Ozdemir Y, Dalkara T. 2004. Apoptotic and necrotic death mechanisms are concomitantly activated in the same cell after cerebral ischemia. *Stroke*, 35(9), 2189–2194.

USDA National Nutrient Database for Standard Reference US. 2020. Garlic, raw. Department of Agriculture. A.R.S. Revisado en <https://fdc.nal.usda.gov/fdc-app.html#/food-details/1104647/nutrients>

von-Bohlen HO. (2023). Neurotrophic factors and dendritic spines. *Advances in Neurobiology*, 34, 223–254.

Weber JT. 2012. Altered calcium signaling following traumatic brain injury. *Frontiers in Pharmacology*, 3, 60.

Wiebers DO, Feigin VL, Brown RD. (Eds.). 2022. *Manual de Ictus*. Lippincott Williams & Wilkins.

Wishart DS, Guo AC, Oler E, *et al.* 2022. HMDB 5.0: the Human Metabolome Database for 2022. *Nucleic acids research*, 50(D1):D622–31. 34986597.

Yamashita T, Abe K. 2020. Pathophysiology of neuronal cell death after stroke. In: Lee, SH. (eds). *Stroke Revisited: Pathophysiology of Stroke*. Stroke Revisited. Springer, Singapore.

Yamashita T, Ninomiya M, Hernández Acosta P, García-Verdugo JM, Sunabori T, Sakaguchi M, Adachi K, Kojima T, Hirota Y, Kawase T, Araki N, Abe K, Okano H, Sawamoto K. 2006. Subventricular zone-derived neuroblasts migrate and differentiate into mature neurons in the post-stroke adult striatum. *Journal Neuroscience*; 26(24):6627-36.

Yan CK and Zeng FD. 2005. Pharmacokinetics and tissue distribution of S-allylcysteine, *Asian Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 5:1, 61–69.

Yudhistira B, Punthi F, Lin JA, Sulaimana AS, Chang CK, Hsieh CW. 2022. S-Allyl cysteine in garlic (*Allium sativum*): Formation, biofunction, and resistance to food processing for value-added product development. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 21(3), 2665–2687.

Zarezadeh M, Baluchnejadmojarad T, Kiasalari Z, Afshin-Majd S, Roghani M. 2017. Garlic active constituent s-allyl cysteine protects against lipopolysaccharide-induced cognitive deficits in the rat: possible involved mechanisms. *European Journal of Pharmacology*, 795, 13–21.

Zhao H, Jaffer T, Eguchi S, Wang Z, Linkermann A, Ma D. Role of necroptosis in the pathogenesis of solid organ injury. *Cell Death*, 6:e1975.