

CUERPO EDITORIAL

DIRECTORA

- Dr. Esteban Sanchez Gaitan, Hospital San Vicente de Paúl, Heredia, Costa Rica.

CONSEJO EDITORIAL

- Dr. Cesar Vallejos Pasache, Hospital III Iquitos, Loreto, Perú.
- Dra. Anais López, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Ingrid Ballesteros Ordoñez, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
- Dra. Mariela Burga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Patricia Santos Carlin, Ministerio de Salud (MINSA), Lima, Perú.
- Dr. Raydel Pérez Castillo, Centro Provincial de Medicina Deportiva Las Tunas, Cuba.

COMITÉ CIENTÍFICO

- Dr. Zulema Berrios Fuentes, Ministerio de Salud (MINSA), Lima, Perú.
- Dr. Gerardo Francisco Javier Rivera Silva, Universidad de Monterrey, Nuevo León, México.
- Dr. Gilberto Malpartida Toribio, Hospital de la Solidaridad, Lima, Perú.
- Dra. Marcela Fernández Brenes, Caja costarricense del Seguro Social, Limón, Costa Rica
- Dr. Hans Reyes Garay, Eastern Maine Medical Center, Maine, United States.
- Dr. Steven Acevedo Naranjo, Saint- Luc Hospital, Quebec, Canadá.
- Dr. Luis Osvaldo Farington Reyes, Hospital regional universitario Jose Maria Cabral y Baez, Republica Dominicana.
- Dra. Caridad Maria Tamayo Reus, Hospital Pediátrico Sur Antonio María Béguez César de Santiago de Cuba, Cuba.
- Dr. Luis Malpartida Toribio, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú.
- Dra. Allison Viviana Segura Cotrino, Médico Jurídico en Prestadora de Salud, Colombia.
- Mg. Luis Eduardo Traviezo Valles, Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado" (UCLA), Barquisimeto, Venezuela.
- Dr. Pablo Paúl Ulloa Ochoa, Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo", Guayaquil, Ecuador.

EQUÍPO TÉCNICO

- Msc. Meylin Yamile Fernández Reyes, Universidad de Valencia, España.
- Lic. Margarita Ampudia Matos, Hospital de Emergencias Grau, Lima, Perú.
- Ing. Jorge Malpartida Toribio, Telefónica del Perú, Lima, Perú.
- Srta. Maricelo Ampudia Gutiérrez, George Mason University, Virginia, Estados Unidos.

EDITORIAL ESCULAPIO

50 metros norte de UCIMED,
Sabana Sur, San José-Costa Rica
Teléfono: 8668002
E-mail: revistamedicasinergia@gmail.com



ENTIDAD EDITORA

SOMEA

SOCIEDAD DE MEDICOS DE AMERICA

Frente de la parada de buses Guácimo, Limón, Costa Rica
Teléfono: 8668002
Sociedadmedicosdeamerica@hotmail.com
<https://somea.businesscatalyst.com/informacion.html>



Rol del óxido nítrico en la fisiopatología del ictus cerebral

Role of nitric oxide in the pathophysiology of cerebral stroke



¹**Dr. Sebastián Fernández Agudelo**

Investigador independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-3871-6827>

²**Dra. Nathalya Zeledón Corrales**

Área de salud de Oreamuno, Cartago, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0001-9540-1840>

³**Dr. Andrés Rojas Jara**

Hospital Maximiliano Peralta Jiménez, Cartago, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0001-8719-8846>

RECIBIDO

12/11/2019

CORREGIDO

25/11/2019

ACEPTADO

11/12/2019

RESUMEN

En el ictus cerebral ocurren múltiples procesos fisiopatológicos complejos que determinan el daño cerebral primario y secundario. El óxido nítrico cumple un papel fundamental en la fisiopatología del ictus, representa es un componente primario en su desarrollo y progresión. Está íntimamente relacionado con la activación de la cascada inflamatoria, la alteración de la función mitocondrial, la angiogénesis y la neurogénesis. Estos últimos dos procesos son fundamentales para la neuroreparación posterior al ictus por lo cual han sido ampliamente estudiados. Las tres vías de producción del óxido nítrico se ven involucradas. El óxido nítrico puede desempeñarse como un agente perjudicial o protector dependiendo de donde se produzca.

PALABRAS CLAVE: óxido nítrico; ictus cerebral; estrés oxidativo; neuroreparación

ABSTRACT

Multiple complex pathophysiological processes occur in cerebral stroke that determine primary and secondary brain damage. Nitric oxide plays a fundamental role in the pathophysiology of stroke, represents a primary component in its development and progression. It is closely related to the activation of the inflammatory cascade, the alteration of mitochondrial

¹ Médico general con Máster universitario en Fisiología de la Universidad de Valencia, graduado de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), San José, Costa Rica. cod. [MED15221](#)
sebastian.fernandez.cr.1992@gmail.com

² Médico general graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), San José, Costa Rica. cod. [MED15226](#)
nathaliazeledon30@gmail.com

³ Médico general graduado de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), San José, Costa Rica. cod. [MED16321](#)
andresrj18@gmail.com



function, angiogenesis and neurogenesis. These last two processes are fundamental for post-stroke neuroreparation, which is why they have been widely studied. The three production routes of nitric oxide are involved. Nitric oxide can act as a damaging or protective agent depending on where it is produced.

KEYWORDS: nitric oxide; stroke; oxidative stress; neurorepair

INTRODUCCIÓN

El ictus cerebral es la segunda mayor causa de muerte y tercera causa de discapacidad en el mundo. Este dato es de especial relevancia ya que al año se diagnostican más de un millón de casos nuevos de ictus isquémico e ictus hemorrágico (1,2).

El ictus se define como una interrupción del flujo sanguíneo cerebral (FSC) con el rápido desarrollo de signos clínicos propios de una disrupción de las funciones cerebrales, con una duración de 24 horas o más, que puede llevar a la muerte sin otra causa aparente más que de origen vascular.

Esta disrupción del FSC puede ser causada por un trombo o embolo que bloquea un vaso cerebral (ictus isquémico) o porque un vaso cerebral se rompe (ictus hemorrágico). El ictus isquémico representa el 87% de los ictus mientras que el hemorrágico representa solo el 13%. Sin embargo, a nivel de mortalidad, el ictus hemorrágico es frecuentemente más fatal que el ictus isquémico (3). El daño cerebral primario y secundario se produce por una compleja red de mecanismo fisiopatologías entre los que se encuentran la inflamación, la apoptosis neuronal, el daño por isquémica reperusión, el daño a la barrera hematoencefálica, la liberación de

sustancias neurotóxicas y la producción de radicales libres con su consecuente daño oxidativo (2).

Una de las moléculas que participa en todos los principales mecanismos fisiopatológicos del ictus es el óxido nítrico (ON).

Esta molécula históricamente se ha visto como un factor endotelial encargado de la vasodilatación sin embargo a nivel cerebral tiene muchos efectos en otras células aparte de la musculatura lisa de los vasos.

El objetivo de esta revisión bibliográfica es señalar el rol del óxido nítrico en la fisiopatología y la progresión del ictus isquémico y hemorrágico con el fin de entender las bases moleculares, así como identificar los mecanismos moleculares del ON que sean potencialmente modificables para ser utilizados como herramienta terapéutica en esta enfermedad.

METODO

La búsqueda y localización de la información se realizó en las bases de datos PubMed. Se escogieron artículos entre el 2010 y el 2019. Se utilizaron los siguientes descriptores: óxido nítrico, ictus, disfunción endotelial, vasodilatación cerebral, alteraciones

neurovasculares. La búsqueda bibliográfica incluyo artículos científicos de revisión y de resultados experimentales.

ÓXIDO NÍTRICO

El FSC en condiciones fisiológicas está controlado por un delicado sistema de balance que media la actividad vasodilatadora y vasoconstrictora de la circulación cerebral. Entre las diferentes vías que actúan sobre la vasodilatación del lecho vascular está el ON endotelial y neuronal, principal modulador de la vasodilatación arteriolar. Otras moléculas involucradas en la vasodilatación son el ATP y la adenosina que actúan a través de los receptores P2Y. También actúan el metabolito del ácido araquidónico, prostaglandina E₂ (PEG₂) y el factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF). Por otro lado, entre los factores que causan vasoconstricción arteriolar encontramos el ATP y la adenosina a través de los receptores P2X y el metabolito del ácido araquidónico, el ácido 20-hidroxieicosatetraenoico (20-HETE) (4).

El ON es un radical libre endógeno que se sintetiza en estado gaseoso y pertenece a la familia de gasotransmisores. Entre las peculiaridades del óxido nítrico está el hecho de que puede traspasar pasivamente la membrana celular para activar directamente la guanilato ciclasa que se encuentra en el espacio intracelular. La guanilato ciclasa es una enzima que ayuda en la conversión de guanósín trifostato (GTP) a guanósín monofostato cíclico (GMPc). Este paso a GMPc activa a su vez la proteína quinasa G la cual a su vez activa la miosina

fosfatasa que se encarga de desfosforilar la cabeza de la miosina desacoplando el complejo actina miosina y provocando la vasodilatación de los vasos sanguíneos (1,5).

El ON también juega un papel importante en la regulación de la actividad vasoconstrictora y vasodilatadora de los eicosanoides. El balance entre los dos efectos vasculares esta entre otras cosas mediado por la biodisponibilidad de óxido nítrico, los niveles de adenosina, el oxígeno tisular, el lactato y el tono arterial basal (6,7).

La deficiencia de óxido nítrico promueve diferentes reacciones en el lecho vascular como la vasoconstricción, la agregación plaquetaria, la proliferación de musculo liso y la interacción leucocitaria con el endotelio. Así mismo, en modelos animales con inactivación de la eNOS se ha visto que produce hipertensión, aterosclerosis e ictus cerebral. (8).

La molécula de óxido nítrico es el principal mecanismo vasodilatador derivado del endotelio. En la circulación cerebral están descritas varias enzimas productoras de óxido nítrico; la óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS) y la óxido nítrico sintetasa neuronal (nNOS) actúan en los procesos fisiológicos de la circulación cerebral y la óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS) que es producida por los astrocitos y la microglia como un primer paso del sistema inmune cuando se detecta algún tipo de daño al tejido nervioso (2,8). Durante la fase inicial del ictus, el aumento inicial del ON se debe a un aumento en la actividad de la nNOS seguido por un aumento en la actividad de la eNOS.

En la fase tardía del daño cerebral producto del ictus actúan la nNOS y la

iNOS mientras que la eNOS se ha asociado a un efecto neuroprotector más que al daño cerebral. El rol perjudicial o protector del ON en el ictus depende del tipo de célula que lo produzca, las condiciones cerebrales y la concentración de ON (2).

ÓXIDO NÍTRICO NEURONAL

En el ictus isquémico el primer paso es el descenso del FSC lo que lleva a un descenso del óxido nítrico abrupto. Las células isquémicas son capaces de activar la nNOS por un aumento en el calcio citosólico mediado por el glutamato y esto lleva a que los niveles fisiológicos de ON se estabilizan 1 hora después del evento inicial. Sin embargo, la inhibición de la nNOS también ha demostrado varios efectos neuroprotectores como la disminución del área de penumbra y de la necrosis neuronal, una disminución de la excitotoxicidad y una disminución de la expresión de caspasa-3, responsable de la mitoptosis y algunos efectos perjudiciales como la producción de radicales libres (2,9).

En el ictus hemorrágico, el vasoespasma que se produce como respuesta a la hemorragia disminuye la expresión de la nNOS con una disminución del ON.

Esto ayuda a la respuesta vasoconstrictora. Se ha demostrado en cualquier caso que posterior al evento hemorrágico, el aumento de la presión intracraneal puede causar una isquemia cerebral transitoria capaz de provocar una fosforilación de la nNOS que ayuda a disminuir el daño isquémico y también le confiere un efecto neuroprotector (2).

ÓXIDO NÍTRICO DERIVADO DEL iNOS

En el ictus isquémico, la expresión de la iNOS aumenta desde las 12 horas hasta 1 semana después. Esta activación causa una sobreproducción de ON 1000 mayor que la producida por la nNOS. La producción de ON por la iNOS se da en la microglia, los astrocitos, las células endoteliales y los linfocitos. La iNOS promueve la secreción de citocinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alpha y la interleucina 1 beta que se encargan de activar la cascada inflamatoria post isquemia y también de la generación de nuevos radicales libres. El efecto nocivo del daño nitro oxidativo puede persistir hasta por 8 días después del evento. En el ictus hemorrágico, se ha demostrado que la iNOS está relacionada con la patogénesis del vasoespasma (2,9).

ÓXIDO NÍTRICO ENDOTELIAL

El ON endotelial tiene una función neuroprotectora en el ictus isquémico. Entre sus funciones neuroprotectoras está la capacidad de disminuir la cantidad de radicales libres circulantes, la inhibición de la expresión de moléculas de adhesión, la activación de la agregación plaquetaria y la adhesión linfocítica. En el ictus hemorrágico por otro lado, el ON endotelial se ve disminuido como consecuencia del vasoespasma arterial. Esta disminución del ON se da como resultado de un aumento en la activación de las fosfodiesterasas que produce una rápida eliminación del GMPc. Esto a su vez lleva a la producción de dimetil-L-arginina

asimétrica (ADMA) que es un inhibidor de la NOS (2,9). Existen varios estudios en los que se demostró que las variantes genéticas del gen de la eNOS como la -786C>T, +894G>T y la VNTR, en las cuales la producción de ON esta disminuida, tenían un riesgo hasta 2.22 veces mayor de padecer ictus isquémicos (1,10).

ALTERACIONES DE LA MICROGLIA

Las células de la microglia son las principales células inmunitarias del SNC. Recientemente, se ha descubierto que la microglia y los macrófagos activados pueden actuar de dos maneras, dependiendo de su fenotipo. El fenotipo M1 acelera la muerte neuronal y la inflamación al generar una serie de mediadores proinflamatorios mientras que el fenotipo M2 mejora la supervivencia neuronal y la reparación tisular al producir mediadores antiinflamatorios. Se ha visto que al aumentar los niveles de ON endotelial mediante donadores de ON como la molécula NOSH-NBP, se reducen los niveles de mediadores proinflamatorios M1, y aumentó los de mediadores antiinflamatorios M2. La polarización de la microglia desde M1 hacia M2 es beneficiosa para la integridad y función de la barrera hematoencefálica en el ictus isquémico (11).

El PPARg, un factor de transcripción nuclear, está altamente expresado en muchas células inmunitarias. Su activación juega un papel protector en el sistema nervioso central, y aumenta los niveles de marcadores M2. La molécula NOSH-NBP mejoró la activación del

PPARg al aumentar su translocación nuclear del PPARg, promoviendo los efectos del NOSH-NBP en la polarización M2 (12).

La microglia también se ha visto involucrada en la modulación de los genes de unión estrecha, que son fundamentales para la integridad y la función de la barrera hematoencefálica. Además, las células de la microglia tienden a migrar de áreas isquémicas a zonas perivasculares durante el ictus isquémico, lo que implica que la isquemia refuerza su contacto (11).

Los efectos moduladores de NOSH-NBP sobre la polarización microglial contribuyen a su protección neurovascular. La vía TLR4/MyD88/NF-kB es esencial para la activación microglial por toxicidad en el ictus isquémico. La activación de TLR4-MyD88 lleva a la activación de NF-kB, que desencadena la transcripción de citoquinas pro inflamatorias. El NOSH-NBP es capaz de inhibir la vía TLR4/MyD88/NF-kB al suprimir la vía TLR4 (11,12).

ESTRÉS OXIDATIVO Y NITRO- OXIDATIVO

Una de las principales complicaciones fisiopatológicas del ictus es la sobreproducción de radicales libres como consecuencia de la isquemia en los tejidos. Se ha propuesto que esta sobreproducción de radicales libres puede estar mediada por la iNOS (9,13). El estrés oxidativo es un desbalance entre la producción y la eliminación de especies reactivas del oxígeno (EROs) dentro del organismo. Este es producido por las sustancias derivadas del

envejecimiento de las mitocondrias en las células del sistema nervioso (6). En el cuerpo humano los EROs también son producidos por diversas células como las neuronas, la microglia y el endotelio vascular ante ciertos estímulos nocivos. Las mitocondrias envejecidas de estas células producen superóxido (O_2^-) e inhiben ciertas vías antioxidantes como el factor de transcripción Nrf2 (14).

Los EROs son una de las principales causas de disfunción endotelial ya que estos reaccionan con el óxido nítrico para formar peroxinitrito ($ONOO^-$) y ácido peroxinitroso ($ONOOH$) esto a la vez lleva a un descenso en la biodisponibilidad del óxido nítrico en los vasos cerebrales. El peroxinitrito también actúa a nivel mitocondrial ya que causa la nitrosilación de los tioles de las proteínas de membrana formando los llamados tionitritos. Este cambio en la configuración de las proteínas de membrana produce la formación de poros en la membrana mitocondrial y compromete su función permitiendo la salida de compuestos tóxicos como el factor inductor de la apoptosis. Este al salir al citosol induce a la apoptosis neuronal. El peroxinitrito también actúa sobre la proteína relacionada con la dinamina-1 (Drp-1), una GTPasa que regula la fisión mitocondrial. Cuando el peroxinitrito nitrosila esta proteína se produce una fragmentación mitocondrial, un proceso que lleva a la apoptosis mitocondrial (9,14).

A nivel mitocondrial el ON actúa compete con el oxígeno para actuar sobre la proteína citocromo c oxidasa. Cuando los niveles de ON están aumentados se produce una disfunción en la función de las mitocondrias disminuyendo la energía producida por estas. Este proceso

eventualmente lleva también a un aumento de los EROs y a la muerte neuronal. El estrés oxidativo en el lecho vascular también causa una elevada permeabilidad vascular con un aumento de la actividad leucocitaria con una subsecuente inflamación. Esta inflamación causa un aumento de la muerte de células endoteliales que agrava el descenso en la producción de óxido nítrico endotelial (14).

Uno de los principales problemas con recuperar el FSC en una zona isquémica es que la recuperación de esta zona es tiempo dependiente. El daño por isquemia reperusión se da por varios motivos. Primero, los sistemas antioxidantes de la zona afectadas no son capaces de mitigar la gran cantidad de radicales libres que se liberan al restaurar el FSC. Segundo, el endotelio vascular dañado puede llevar a una extravasación de líquidos que puede llegar a producir un edema cerebral. La producción del edema contribuye a la activación de la cascada inflamatoria que a su vez exacerba la producción de radicales libres y así se crea un círculo vicioso. Las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) son moléculas involucradas en la cascada inflamatoria y la apoptosis en el ictus isquémico. La MAPK p38 es regulada por el ON a través de la fosforilación y la s-nitrosilación. La MAPK p38 se ha visto aumentada en las células de la microglia, los astrocitos y las neuronas durante los procesos inflamatorios. La inhibición de la p38 MAPK ha demostrado tener un efecto neuroprotector en el ictus al disminuir la expresión de citocinas inflamatorias y al disminuir la disfunción sináptica. El antibiótico minociclina, perteneciente a la familia de las

tetraciclinas, ha demostrado ser capaz de disminuir la inflamación crónica en el ictus al inhibir la activación de la microglia por la MAPK p38. Aparte de disminuir las citocinas inflamatorias, también es capaz de disminuir los niveles de EROs y ON. La estatina rosuvastatina también ha demostrado ayudar al daño por isquemia reperusión al inhibir el estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria por la MAPK p38 (13).

NEUROREPARACIÓN POSTERIOR AL ICTUS

Para que haya una reparación cerebral post ictus debe de haber una angiogénesis cerebral y una neurogénesis. En el humano, el ictus promueve la angiogénesis cerebral. La angiogénesis se inicia en las zonas periféricas del infarto durante las primeras semanas y persiste durante varios meses después de la aparición del ictus. Sin embargo, las regiones donde se produce este fenómeno exhiben un aumento transitorio de la permeabilidad vascular 2 a 3 semanas después del ictus. Después de eso, la fuga vascular disminuye (15,16).

Se ha demostrado que el uso de ON inhalado es capaz de aumentar las concentraciones de ON en la microvasculatura cerebral. En el contexto del ictus, esto es importante ya que se vio que el uso de ON inhalado administrado después de la aparición del ictus isquémico ayudo a disminuir el área del infarto cerebral y mejorada la función neurológica en modelos animales. No solo esto, sino que también disminuyó el área de penumbra hasta en un 50%. Todo esto fue posible a través de las

propiedades angiogénicas del ON que permiten un remodelamiento vascular protector (16).

En cuanto a la neurogénesis, después del ictus, los neuroblastos generados en la zona subventricular migran a la zona de penumbra y algunas de ellas expresan fenotipos de neuronas maduras. La elevación de ON después del ictus, independientemente de su origen, podría mejorar la neurogénesis. De hecho, la administración de donantes de ON 24 horas después del inicio del ictus aumenta significativamente la neurogénesis en la isquemia. La neurogénesis y la angiogénesis son procesos que van de la mano ya que sin el otro no es posible su progresión individual (15).

El factor neurotrópico derivado del cerebro es una neurotrofina abundante en el cerebro que es esencial para la neurogénesis y la recuperación funcional de las habilidades cerebrales. Se ha demostrado que esta molécula está regulada por el ON endotelial y que en ratones con una disfunción endotelial donde esta molécula se encontraba baja, la recuperación después de un ictus tuvo peor prognosis (17).

CONCLUSIONES

El óxido nítrico es una molécula indispensable para la regulación fisiológica del FSC. Esta se produce a nivel endotelial y neuronal para permitir un adecuado flujo sanguíneo a las regiones cerebrales permitiendo un adecuado suministro de nutrientes y oxígeno y una vía de depuración de sustancias tóxicas.

Durante el ictus, el ON es una de las moléculas que sufre más cambios en su

patrón de producción para acoplarse a los cambios en el FSC. Los primeros cambios ocurren a nivel del óxido nítrico endotelial y neuronal. Estos son los primeros en disminuir como consecuencia de la abrupta disminución de aporte sanguíneo. Las células isquémicas son capaces de activar otras vías de producción de ON como la iNOS que a su vez se encarga de reclutar varios factores proinflamatorios que llevan a la activación de la cascada inflamatoria.

La microglia es la encargada de regular las reacciones inflamatorias del SNC. El ON puede ejercer su efecto neuroprotector al cambiar el fenotipo de macrófagos activados al M2 y empezar una activación de factores antiinflamatorios que protegen la zona isquémica y reducen la muerte neuronal. El estrés oxidativo es otra gran preocupación durante el ictus. La cascada inflamatoria y la absurda cantidad de ON producida por la iNOS llevan a una reacción que crea unas sustancias llamadas peroxinitrito que son extremadamente neurotóxicas. Entre sus efectos está el de disminuir el ON que se

puede usar a nivel endotelial por lo que aumenta la vasoconstricción y empeora la prognosis del área de penumbra y además el peroxinitrito lleva a una reacción mitocondrial que aumenta la porosidad y lleva a la mitoptosis y la muerte neuronal.

El ON también está involucrado en la neuroreparación posterior al ictus al estar directamente relacionado con la angiogénesis y la neurogénesis. No solo tiene efectos directos en la generación de estos procesos, sino que también favorece la activación de otros factores como el FNDC que también están implicados en este proceso.

Muchos donadores de ON sintéticos son capaces de ayudar en muchos de estos mecanismos fisiopatológicos al atenuarlos o incluso al activar otros como la polarización microglial hacia el fenotipo M2. Dada la cantidad de mecanismos diferentes en los que puede colaborar y su cercana implicación a la progresión de esta enfermedad no es extraño pensar que las terapias contra el ictus basadas en el ON empezaran a tener cada día más relevancia en el mundo de la investigación.

REFERENCIAS

1. Liu R, Geng P, Ma M, Yu S, Wang X, Zhang W, Di H. Association between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism (T-786C) and ischemic stroke susceptibility: a meta-analysis. *International Journal of Neuroscience*. 2014 01 16;124(9):642-651. <https://doi.org/10.3109/00207454.2013.873978>
2. Wang Z, Chen G, Chen Z, Mou R, Feng D. The role of nitric oxide in stroke. *Medical Gas Research*. 2017;7(3):194. <https://doi.org/10.4103/2045-9912.215750>
3. Vijayan M, Reddy PH. Stroke, Vascular Dementia, and Alzheimer's Disease: Molecular Links. *J Alzheimers Dis JAD*. 06 de 2016;54(2):427-43. <https://doi.org/10.3233/JAD-160527>
4. Kisler K, Nelson AR, Montagne A, Zlokovic BV. Cerebral blood flow regulation and neurovascular dysfunction in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neuroscience*. 2017 05 18;18(7):419-434. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.48>

5. Nash KM, Schiefer IT, Shah ZA. Development of a reactive oxygen species-sensitive nitric oxide synthase inhibitor for the treatment of ischemic stroke. *Free Radic Biol Med*. 01 de 2018;115:395-404. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.12.027>
6. Toth P, Tarantini S, Csiszar A, Ungvari Z. Functional vascular contributions to cognitive impairment and dementia: mechanisms and consequences of cerebral autoregulatory dysfunction, endothelial impairment, and neurovascular uncoupling in aging. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2017 01 01;312(1):H1-H20. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00581.2016>
7. Yagami T, Koma H, Yamamoto Y. Pathophysiological Roles of Cyclooxygenases and Prostaglandins in the Central Nervous System. *Mol Neurobiol*. 2016;53(7):4754-71. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9355-3>
8. Katusic ZS, Austin SA. Neurovascular Protective Function of Endothelial Nitric Oxide - Recent Advances. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 24 de junio de 2016;80(7):1499-503. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-16-0423>
9. Liu H, Li J, Zhao F, Wang H, Qu Y, Mu D. Nitric oxide synthase in hypoxic or ischemic brain injury. *Reviews in the Neurosciences*. 2015 01 01;26(1). <https://doi.org/10.1515/revneuro-2014-0041>
10. Wei LK, Au A, Menon S, Griffiths LR, Kooi CW, Irene L, Zhao J, Lee C, Alekseevna AM, Hassan MRA, Aziz ZA. Polymorphisms of MTHFR , eNOS , ACE , AGT , ApoE , PON1 , PDE4D , and Ischemic Stroke: Meta-Analysis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2017 Nov;26(11):2482-2493. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.05.048>
11. Ji J, Xiang P, Li T, Lan L, Xu X, Lu G, Ji H, Zhang Y, Li Y. NOSH-NBP, a Novel Nitric Oxide and Hydrogen Sulfide- Releasing Hybrid, Attenuates Ischemic Stroke-Induced Neuroinflammatory Injury by Modulating Microglia Polarization. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2017 05 26;11. <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00154>
12. Narne P, Pandey V, Phanithi PB. Role of Nitric Oxide and Hydrogen Sulfide in Ischemic Stroke and the Emergent Epigenetic Underpinnings. *Molecular Neurobiology*. 2018 06 20;56(3):1749-1769. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1141-6>
13. Mizuma A, Yenari MA. Anti-Inflammatory Targets for the Treatment of Reperfusion Injury in Stroke. *Frontiers in Neurology*. 2017 09 07;8. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00467>
14. Garry P, Ezra M, Rowland M, Westbrook J, Pattinson K. The role of the nitric oxide pathway in brain injury and its treatment — From bench to bedside. *Experimental Neurology*. 2015 01;263:235-243. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2014.10.017>
15. Zhang RL, Zhang ZG, Chopp M. Targeting nitric oxide in the subacute restorative treatment of ischemic stroke. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2013 04 18;22(7):843-851. <https://doi.org/10.1517/13543784.2013.793672>
16. Ginsberg MD. The cerebral collateral circulation: Relevance to pathophysiology and treatment of stroke. *Neuropharmacology*. 2018 05;134:280-292. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.08.003>
17. Li S, Wang Y, Jiang Z, Huai Y, Liao JK, Lynch KA, Zafonte R, Wood LJ, Wang QM. Impaired Cognitive Performance in Endothelial Nitric Oxide Synthase Knockout Mice After Ischemic Stroke. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2018 07;97(7):492-499. <https://doi.org/10.1097/phm.0000000000000904>