

## Factor estimulante de colonia de granulocitos en la enfermedad cerebrovascular: Revisión

Factor of the granulocytic colony in the ischemic illness vascular brain: Revision

Carlos Rafael Méndez Herrera <sup>1</sup> 

Daisy María Wainshtok Tomás <sup>1</sup> 

Indira López Rodríguez <sup>1\*</sup> 

<sup>1</sup> Hospital Docente Clínico Quirúrgico Dr. Miguel Enríquez. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: [indiralr@cce.sld.cu](mailto:indiralr@cce.sld.cu)

Recibido: 22/03/2021.

Aceptado: 31/05/2021.

### RESUMEN

El factor estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G) fomenta la maduración y diferenciación de los progenitores granulocíticos en la médula ósea. Su aplicación genera la liberación de un número importante de células madre hematopoyéticas que tienen la capacidad de diferenciarse en células de otros tejidos como el nervioso, de ahí que se haya propuesto como un posible candidato terapéutico en las enfermedades cerebrovasculares. Según los resultados de los estudios preclínicos el FEC-G se investiga como opción de tratamiento específico de la enfermedad cerebrovascular; no obstante, se requieren estudios clínicos más amplios y por un período mayor de tiempo.

**Palabras clave:** enfermedad cerebrovascular, factor estimulante de colonia de granulocitos, tratamiento del ictus

### ABSTRACT

The granulocyte colony stimulating factor promotes the maturing and differentiating process for granulocytic progenitors in the bone marrow. Its application generates the release of a significant number of hematopoietic stem cells that have been shown to have the ability to differentiate cells of other tissues such as the nervous, hence it is proposed as a possible therapeutical candidate in cerebrovascular diseases.

According to the results of preclinical studies, the granulocyte colony stimulating factor is being investigated as a specific treatment option for cerebrovascular disease. However; larger clinical studies for longer periods are required.

**Keywords:** cerebrovascular disease, granulocyte colony stimulating factor, stroke treatment

## Introducción

La enfermedad cerebro vascular (ECV) constituye un verdadero problema de salud a nivel mundial. Se encuentra entre las primeras causas de morbi-mortalidad y genera un alto grado de discapacidad en las personas que logran sobrevivir. Según datos de la Organización Mundial de Salud (OMS) aproximadamente 15 millones de personas sufren un ictus cada año.<sup>(1)</sup> En Cuba en las últimas décadas se ha registrado un incremento marcado de la incidencia del ictus, lo cual está en estrecha relación con el aumento de la esperanza de vida y la tendencia sostenida al envejecimiento de la población.<sup>(2,3)</sup>

Los pilares fundamentales del tratamiento se sustentan en medidas preventivas y de promoción de salud, actuando sobre los denominados factores de riesgo en especial la hipertensión arterial.

En la fase aguda de la enfermedad solo se ha demostrado efectividad con el empleo de la trombolisis, pero se trata de una terapéutica costosa, con un estrecho margen de seguridad, un número importante de limitaciones y contraindicaciones, además de un índice nada despreciable de complicaciones como la hemorragia intraparenquimatosa.<sup>(4,5)</sup>

En la última década se han venido realizando múltiples estudios con factores de crecimiento como agentes neuroprotectores en diferentes enfermedades neurológicas.<sup>(6)</sup> El factor estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G) es un miembro de la familia de citocinas de factores de crecimiento que participa fundamentalmente en la estimulación y desarrollo de las células progenitoras hematopoyéticas comprometidas en la línea de células granulocíticas, así también activa la función fagocítica en los neutrófilos maduros y estimula la movilización, desde la médula ósea, de las células progenitoras hematopoyéticas pluripotenciales.<sup>(7)</sup> Recientemente se postula como un posible candidato en el tratamiento de la ECV dado su potencial con acción neuroprotectora.<sup>(6,8,9,10)</sup>

El FEC-G es una glicoproteína de 19,6 kDa cuya efectividad y seguridad ha sido probada en la práctica clínica, con su empleo durante más de 20 años, en el tratamiento de situaciones como la neutropenia y la recuperación de la función hematopoyética posterior al trasplante de médula ósea.<sup>(11)</sup> Estudios experimentales sugieren que el FEC-G presenta efectos neuroprotectores y antiinflamatorios, pues se ha comprobado tiene sobreexpresión de sus receptores en la periferia del área isquémica cerebral, así como una significativa reducción del volumen total del área infartada en animales a los cuales se les administró dicho factor.<sup>(12,13,14)</sup>

Estudios preclínicos han demostrado efectividad del FEC-G tanto en modelos de isquemia cerebral focal aguda como en fase crónica.<sup>(15,16)</sup> Teniendo en cuenta estos resultados se han desarrollado varios ensayos clínicos multicéntricos dirigidos a demostrar la eficacia y seguridad del fármaco en esta situación clínica. Nos propusimos realizar una revisión del tema a fin de profundizar en los mecanismos del FEC-G en enfermedades cerebrovasculares.

## **Método**

Se realizó una revisión bibliográfica amplia sobre el tema utilizando sobre todo la información disponible en bases de datos electrónicas, a las que accedimos a través del portal de Infomed. Estas bases de datos incluyeron (Cumed, Lilacs, PubMed/Medline). Por lo cual los artículos revisados fueron tanto en inglés como en español y estuvieron comprendidos en los últimos 15 años, aunque se utilizaron algunos artículos anteriores a esa fecha teniendo en cuenta su importancia para diferentes acápite del tema.

Las palabras clave utilizadas para la búsqueda fueron: enfermedad cerebrovascular, factor estimulante de colonias de granulocitos, tratamiento del ictus. Se revisaron un total de 60 artículos y se acotaron solo los que aportaron, a nuestro juicio, una información de mayor relevancia.

### **FEC-G y sus receptores**

El FEC-G es una glicoproteína formada por cuatro cadenas  $\alpha$  en espiral, con un peso molecular de aproximadamente 19,6 kDa. Este factor se produce en un variado grupo de células como: células del estroma de la médula ósea, fibroblastos, macrófagos, células endoteliales y astrocitos. Entre sus principales funciones biológicas está la de jugar un papel directriz en la diferenciación y proliferación de los progenitores granulocíticos a nivel de la médula ósea. Esta función la logra a través de la unión a receptores específicos, presentes en la superficie celular de una amplia variedad de células hematopoyéticas y no hematopoyéticas.<sup>(7,12,17)</sup>

El receptor para el FEC-G (RFEC-G) tiene una estructura formada por 3 dominios extracelulares y un dominio intracelular. De los dominios extracelulares uno está constituido por una proteína con estructura similar a una inmunoglobulina, otro está formado por un receptor tipo citocina y el último dominio por 3 fibronectinas tipo III. Por otra parte, el dominio intracelular está formado por una estructura simple de tres aminoácidos en secuencia. Este dominio es crucial para la transducción de la señal a través de la activación de diferentes vías como: la vía de la Janus kinasa (JAK)/transductor de señales y activador de la

transcripción (STAT), proteína kinasa activadora del mitogen Ras, así como la vía del fosfatidilinositol 3-kinasa.<sup>(7,8)</sup>

Por otro lado, es conocido que este factor de crecimiento logra la movilización masiva de células madre hematopoyéticas (CMHs) desde la médula ósea y que estas tienen la capacidad de diferenciarse en otros tipos celulares, incluidas aquellas que forman parte del sistema nervioso (neuronas y células gliales), además el FEC-G tiene un rol funcional en la diferenciación de las células madre neurales (CMNs).<sup>(8,14)</sup>

Sus principales efectos están mediados por la estimulación de receptores de superficie, los cuales se expresan en un amplio rango de tipos celulares como: CMHs, progenitores y precursores mieloides, plaquetas, monocitos, linfocitos; incluso en múltiples tejidos no hematopoyéticos como células endoteliales, placenta y tejido neural (neuronas y células gliales).<sup>(7,11)</sup>

El FEC-G se comenzó a emplear en la práctica clínica después de su aprobación por la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos (*US Food and Drug Administration* [FDA]) en febrero de 1991. Su utilización inicial fue en pacientes con enfermedades malignas no mieloides que sufrían neutropenia febril posterior al empleo de drogas citostáticas mielosupresoras. Posteriormente su uso se diversificó a otras situaciones clínicas como la recuperación hematopoyética después del trasplante de médula ósea, el tratamiento de neutropenias congénitas severas y por último para la movilización hacia la periferia de progenitores y células madre hematopoyéticas en donantes sanos.<sup>(7,17)</sup>

Se ha demostrado la expresión del receptor de FEC-G en diferentes regiones del cerebro de ratas y sujetos en estudios necrópsicos: células piramidales de la corteza, células de Purkinje del cerebelo, zona subventricular, núcleos cerebelosos, hipocampo, corteza entorrinal, bulbo olfatorio y corteza frontal.<sup>(14)</sup> Por otra parte, estudios preclínicos sugieren que el FEC-G podría formar parte de un mecanismo de señalización de protección autocrina en respuesta a diversas injurias sobre el sistema nervioso central (SNC) pues ha sido reportada la coexpresión y sobre-regulación de FEC-G y sus receptores en neuronas del SNC de roedores en modelos de daño cerebral por oclusión y reperusión de la arteria cerebral media.<sup>(18)</sup> El FEC-G tiene efecto neuroprotector a través de diversos mecanismos que incluyen: propiedades antiinflamatorias, antiapoptóticas, neurotróficas y excitoprotectoras, además induce la neurogénesis, angiogénesis y la plasticidad del SNC.<sup>(19,20)</sup>

### **Efecto antiinflamatorio del FEC-G en el SNC**

El FEC-G genera un aumento en el conteo total de neutrófilos; sin embargo, en estudios en modelos animales de daño cerebral su administración disminuye el edema cerebral y la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Un hallazgo que sustenta este resultado es que en estudios de resonancia magnética nuclear (RMN) realizados en ratas con isquemia cerebral focal, se ha encontrado una reducción significativa del área de edema asociado a la isquemia en aquellos animales a los que se les administró FEC-G. Uno de los posibles mecanismos para explicar este fenómeno se sustenta en que el FEC-G atenúa la respuesta inflamatoria, previene el daño de barrera y la subsiguiente infiltración de células T en tejido cerebral dañado. <sup>(7,8)</sup>

La infiltración de células T en el SNC está mediada por citocinas como la proteína inflamatoria de macrófagos  $1\alpha$ , que en modelos experimentales de encefalomiелitis alérgica, reduce el empleo de FEC-G. Así también se ha encontrado una reducción de la producción de IL  $1\alpha$  e IL  $1\beta$  con el empleo de este fármaco. Está documentado en la literatura que dichas citocinas juegan un papel fundamental en la respuesta inflamatoria y el daño celular secundario a la isquemia cerebral focal. <sup>(21)</sup>

### **Efecto antiapoptótico neuronal del FEC-G**

En la isquemia cerebral focal se imbrican varios mecanismos de daño celular. El área central o núcleo donde ocurre el mayor compromiso del flujo sanguíneo cerebral se produce fundamentalmente muerte celular por necrosis, en tanto que en la denominada área de penumbra isquémica lo que existe es un compromiso funcional que genera una alteración del potencial de las membranas y conlleva a que se desencadenen los mecanismos de apoptosis o muerte celular programada. Uno de los elementos que explican la ocurrencia de este tipo de muerte celular en el área de penumbra isquémica es el hecho de que la apoptosis es un mecanismo activo que requiere del consumo de energía para su consecución y esto no es posible en el área central o núcleo. <sup>(10)</sup>

El FEC-G induce una disminución de la caspasa 3 y de la división de la poli-ADP ribosa polimerasa, proteínas involucradas en los mecanismos apoptóticos de las neuronas. Por otra parte, genera una rápida fosforilación de la STAT3 por la JAK2, lo que conlleva a un incremento en la expresión de proteínas anti-apoptóticas como la Bcl-XL y la Bcl-2, las cuales previenen la muerte celular por apoptosis inhibiendo la liberación y activación de las caspasas. Se citan otras posibles vías de prevención de la apoptosis cuyo mecanismo final es

igualmente la inhibición de la activación de las caspasas. De lo anteriormente expresado se deriva que el FEC-G podría jugar un papel importante en la preservación y rescate del área de penumbra isquémica y con ello se conseguiría una reducción del volumen total del infarto y de la discapacidad residual.<sup>(22)</sup>

### **FEC-G en la estimulación de la neurogénesis**

La neurogénesis es el proceso a través del cual las CMNs presentes en áreas como el hipocampo y la zona subventricular son estimuladas por diferentes factores lo que genera su transformación en algunos de los tipos celulares constituyentes del SNC.

En estudios experimentales en modelos de isquemia cerebral focal se ha encontrado un marcado incremento en la producción de nuevas células en la vecindad de los ventrículos laterales. Una de las explicaciones de este fenómeno es la posible participación de algunas moléculas estimulantes como: el factor de crecimiento básico del fibroblasto, factor de crecimiento epidérmico y el factor neurotrófico derivado del cerebro.<sup>(23)</sup>

Por otra parte, se ha encontrado que el FEC-G tiene un papel importante en la estimulación de la neurogénesis tanto en vivo como in vitro. En cultivo de células madre hematopoyéticas obtenidas del área subventricular de ratas, se constató después de la aplicación de FEC-G un aumento en la expresión de marcadores de maduración neural tales como: la  $\beta$  III tubulina, la enolasa específica de neuronas y la proteína 2 asociada a microtúbulos. Una de las hipótesis que explica la estimulación que ejerce el FSC-G sobre la neurogénesis es la activación de la vía de señalización PI3K/fosfoinositido- cinasa dependiente/Akt, cuya vía no solo está implicada en la neurogénesis, sino que parece tener influencia en la migración de los neuroblastos después de un infarto cerebral.<sup>(23)</sup>

El FEC-G estimula la movilización de células madre hematopoyéticas a través de diferentes mecanismos, uno de ellos es mediante la inhibición de sistemas de adhesión como el que se establece entre el factor 1 derivado de las células del estroma (SDF-1) de la médula ósea y el receptor 4 de citocinas (CXCR 4) presente en la superficie de las CMHs. Hoy se conoce que las CMNs expresan igualmente en su superficie este receptor y que el sistema CXCR4 / SDF-1 es también un importante mediador de la migración de los progenitores neurales.<sup>(5,24,25)</sup>

### **Otros mecanismos**

Movilización de las células madre hematopoyéticas hacia el área infartada y su transdiferenciación: el FEC-G se utiliza en la práctica clínica para estimular la movilización de CMHs que no es más que el mecanismo mediante el cual se logra que una cantidad

significativa de células madre hematopoyéticas abandonen la médula ósea y se adentren en la circulación periférica; éste fenómeno ocurre de manera fisiológica en determinadas situaciones de estrés y el FEC-G simula estas situaciones. Como se comentó anteriormente uno de los mecanismos imbricados en la movilización es la inhibición de los sistemas de adhesión que se establecen en la médula ósea entre las células madre hematopoyéticas y los elementos de la matriz. La ruptura de estos sistemas de adhesión se produce fundamentalmente por la liberación por parte de los granulocitos de enzimas proteolíticas como la elastasa y las metaloproteinasas de la matriz (MMP 2 y MMP 9).<sup>(25,26)</sup>

Múltiples investigaciones han demostrado que las células madre derivadas de la médula ósea poseen la capacidad de dar lugar a otros tipos celulares no hematopoyéticas como neuronas y células gliales, a través de un mecanismo denominado transdiferenciación. Un elemento que apoya esta afirmación es que en trasplantes experimentales de CMHs, en modelos de ratas con infartos cerebrales, se han encontrado una significativa mejoría funcional<sup>12</sup> y también se ha logrado demostrar que al menos una parte de las CMHs movilizadas migran hacia el área infartada. Recientemente se ha obtenido resultados alentadores con el empleo de trasplante de CMHs en pacientes con infarto cerebral en fase crónica.<sup>(27)</sup>

Otros dos mecanismos neuroprotectores se les adjudican al empleo del FEC-G, uno de ellos consiste en la estimulación de la angiogénesis mediante la producción por parte del endotelio de la enzima óxido nítrico sintetasa que estimula la proliferación del endotelio y el aumento del área de superficie vascular total.<sup>(28)</sup> El otro mecanismo es que se piensa que reduce la excitotoxicidad mediada por glutamato pues en estudios in vitro se ha encontrado que el empleo de FEC-G protege a las células granulares del cerebelo de la acción de esta sustancia.<sup>(29)</sup>

Todos estos elementos en relación con el posible efecto benéfico del FEC-G en la enfermedad cerebro vascular han sido demostrados en estudios preclínicos y modelos animales in vitro.<sup>(30,31)</sup> En estudios clínicos, empleando diferentes vías de administración de fármacos seguros y bien tolerados, no han tenido efecto directo sobre la recuperación funcional de los pacientes ni ha modificado las dimensiones del infarto con respecto a los grupos de control.<sup>(32,33)</sup>

## Conclusiones

El FEC-G parece un candidato prometedor como tratamiento específico de la enfermedad cerebro vascular Isquémica por sus propiedades antiinflamatorias, al jugar un papel directriz en la diferenciación y proliferación de los progenitores granulocíticos a nivel de la médula ósea.

## Referencias Bibliográficas

1. Noya Chaveco ME, Moya González NL. Enfermedades cerebrovasculares. En: Roca Goderich. Temas de Medicina Interna: T.II. 5<sup>ta</sup> ed. La Habana: Ciencias Médicas; 2017.[citado 25/07/2020]. Disponible en:  
<http://www.bvscuba.sld.cu/libro/roca-goderich-temas-de-medicina-interna-tomo-2-5ta-ed/>
2. Chamorro Sánchez Á. Accidentes vasculares cerebrales. En: Rozman C, Cardellach López F, Nicolás JM, Cervera R. Farreras-Rozman. Medicina Interna. V.II. 19<sup>a</sup> ed. Barcelona, España: Elsevier; 2020. p. 1375-88.
3. Smith WS, Johnston SC, Hemphill JC. Enfermedades cerebrovasculares. En: Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, *et al.* Harrison. Principios de Medicina Interna. V.II. 20<sup>a</sup> ed. Ciudad de México: McGraw-Hill Education; 2018. p. 3068-3079.
4. Krag AE, Ankerlund Blauenfeldt A. Fibrinolysis and Remote Ischemic Conditioning: Mechanisms and Treatment Perspectives in Stroke. *Semin Thromb Hemost.*2021[citado 25/01/2021];47(05):610-620. Disponible en:  
<https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0041-1725095>
5. Llibre JJ, Valhuerdi A, Fernández O, Llibre JC, Porto R, López AM, Marcheco B, *et al.* Prevalence of stroke and associated risk factors in older adults in Havana City and Matanzas Provinces, Cuba (10/66 population-based study). *MEDICC Rev.* 2010[citado 25/07/2020];12(3):20-26. Disponible en:  
[https://mediccreview.org/wp-content/uploads/2018/03/mr\\_153.pdf](https://mediccreview.org/wp-content/uploads/2018/03/mr_153.pdf)

6. Bembibre Taboada R, Alfonso Falcón D, Jova Dueñas JH, Pérez Ramos T. Guía de práctica clínica para el tratamiento de la enfermedad cerebrovascular. Medisur.2009 [citado 04/12/2020];7(1). Disponible en: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/706>

7. Liska MG, Dela Peña I. Granulocyte-colony stimulating factor and umbilical cord blood cell transplantation: synergistic therapies for the treatment of traumatic brain injury. Brain Circ 2017 [citado 28/08/2020];3(3):143-151. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6057694/>

8. Wei X, Xu Y, Jin Y, Feng H, Xiao Y, Dong S. Granulocyte colony-stimulating factor attenuates blood-brain barrier damage and improves cognitive function in spontaneously hypertensive rats. CNS Neurol Disord Drug Targets.2017 [citado 15/02/2020];16(7):781-788. Disponible en: <http://www.eurekaselect.com/article/81605>

9. Shen LH, Chen J, Shen HC, Ye M, Liu XF, Ding WS, *et al.* Possible mechanism of therapeutic effect of 3-Methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one and bone marrow stromal cells combination treatment in rat ischemic stroke model. Chin Med J (Engl). 2016 [citado 25/2020];129(12):1471-1476. Disponible en: <https://medcentral.net/doi/full/10.4103/0366-6999.183418>

10. Farokhnia M, Berger AL, Karoly HC, Hwa LS, Varodayan FP. The promise of neuroimmune targets for treating drug addiction and other psychiatric disorders: granulocyte-colony stimulating factor exemplification. Front Psychiatry.2020[citado 15/11/2020];11:220. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7090216/>

11. Lu CZ, Xiao BG. Neuroprotection of G-CSF in cerebral ischemia. Front Biosci. 2007 [citado 15/11/2020];12 (8) :2869-2875. Disponible en: <https://www.fbscience.com/Landmark/articles/10.2741/2278>

12. Zhao LR, Piao CS, Murikinati SR, Gonzalez Toledo ME. The role of stem cell factor and granulocyte-colony stimulating factor in treatment of stroke. *Recent Pat CNS Drug Discov.* 2013[citado 15/08/2020];8(1):2-12. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3740536/>

13. Sanchez Ramos J, Song S, Sava V, Catlow B, Lin X, Mori T, *et al.* Granulocyte colony stimulating factor decreases brain amyloid burden and reverses cognitive impairment in Alzheimer's mice. *Neuroscience.*2009 [citado 25/08/2021];163(1):55-72. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5966834/>

14. Huang X, Liu Y, Bai S, Peng L, Zhang B, Lu H. Granulocyte colony stimulating factor therapy for stroke: A pairwise meta-analysis of randomized controlled trial. *PLoS One.*2017[citado 15/12/ 2020];12(4):e0175774. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5391086/>

15. Salamone P, Fuda G, Casale F, Marrali G, Lunetta C, Caponnetto C, *et al.* G-CSF (filgrastim) treatment for amyotrophic lateral sclerosis: protocol for a phase II randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multicentre clinical study (STEMALS-II trial). *BMJ Open.* 2020[citado 15/08/2020];10(3):034049. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7202695/>

16. England TJ, Abaei M, Auer DP, Lowe J, Jones DR, Sare G, *et al.* Granulocyte-colony stimulating factor for mobilizing bone marrow stem cells in subacute stroke: the stem cell trial of recovery enhancement after stroke 2 randomized controlled trial. *Stroke.*2012 [citado 15/05/2020];43(2):405-411. Disponible en:

<https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/STROKEAHA.111.636449>

17. Céspedes Quevedo MC, Segura López D, Martínez Rodríguez E, Cobas Ramos Z, Bronfield Caballero D. Factor estimulante de colonias de granulocitos en pacientes con cáncer. *Medisan.*2013 [citado 24/04/2020]; 17(1):45-53. Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192013000100007](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192013000100007)

18. England T, Sprigg N, Alasheev A, Belkin A, Kumar A , Prasad K, *et al.* Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) for stroke: an individual patient data meta-analysis. *Sci Rep.*2016 [citado 25/07/2020];6,36567. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/srep36567>
19. Mizuma A, Yamashita T, Kono S, Nakayama T, Baba Y, Itoh S, *et al.* Phase II trial of intravenous low-dose granulocyte colony-stimulating factor in acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.*2016[citado 25/06/15];25(6);1451-1457. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1052305716000355>
20. Hu Z, Chen Z, Wang Y, Jiang J, Tse G, Xu W, *et al.* Effects of granulocyte colony-stimulating factor on rabbit carotid and porcine heart models of chronic obliterative arterial disease. *Mol Med Rep.*2019 [citado 28/02/2021];19(6):4569-4578. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6522810/>
21. Ding J, Yu JZ, Li QY, Wang X, Lu CZ, Xiao BG. Rho kinase inhibitor fasudil induces neuroprotection and neurogenesis partially through astrocyte-derived G-CSF. *Brain Behav Immun.*2009[citado 29/07/2020];23(8):1083-1088. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0889159109001160>
22. Rafik Patel AM, Apaijai N, Chattipakorn N, Chattipakorn S. The protective and reparative role of colony stimulating factors in the brain with cerebral ischemia/reperfusion injury. *Neuroendocrinology.* 2021[citado 25/08/202];111(11):1029-1065. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/512367>
23. Wang W, Chen L, Ruan L, Jin K, Zhuge Q. Mobilization and homing of bone marrow stem cells after stroke.En: Jin K, Ji X, Zhuge Q. Bone marrow stem cell therapy for stroke. Singapore: Springer; 2017.p.55-79.

24. Duelsner A, Gatzke N, Glaser J, Hillmeister P, Li M, Lee EJ, *et al.* Granulocyte colony-stimulating factor improves cerebrovascular reserve capacity by enhancing collateral growth in the circle of Willis. *Cerebrovasc Dis.* 2014 [citado 25/07/2020];33(5):419-429. Disponible en:

<https://www.proquest.com/openview/65ca4821f46030502686ac3150d1c0c7/1?pq-origsite=gscholar&cbl=34028>

25. Paszko Patej G, Sienkiewicz D, Okurowska Zawada B, Kułak W, Granulocyte colony-stimulating factor potential use in the treatment of children with cerebral palsy. *Prog Health Sci.*2017[citado 25/01/2020];7(1)187-192. Disponible en:

[https://www.umb.edu.pl/photo/pliki/progress-file/phs/phs\\_2017\\_1/187-192\\_paszko\\_0.pdf](https://www.umb.edu.pl/photo/pliki/progress-file/phs/phs_2017_1/187-192_paszko_0.pdf)

26. Nguyen H, Aum D, Mashkouri S, Rao G, Vega Gonzales Portillo JD, Reyes S, *et al.* Growth factor therapy sequesters inflammation in affording neuroprotection in cerebrovascular diseases. *Expert Rev Neurother.*2016 [citado 25/04/2020];16(8):915-926. Disponible en:

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14737175.2016.1184086>

27. Sprigg N, O'Connor R, Woodhouse L, Krishnan K, England TJ, Connell LA, *et al.* Granulocyte colony stimulating factor and physiotherapy after stroke: results of a feasibility randomized controlled trial: stem cell trial of recovery enhancement after Stroke-3 (STEMS-3 ISRCTN16714730). *PLoS One.*2016 [citado 25/07/2020];11(9):0161359. Disponible en:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0161359>

28. Campos Mojena R, Marín Prida J, Piniella Matamoros B, Pardo Andreu GL, Pentón Rol G. Isquemia cerebral: mecanismos fisiopatológicos y oportunidades terapéuticas. *Rev Cienc Farm Aliment.*2016 [citado 25/07/2021];2(1). Disponible en:

<http://www.rcfa.uh.cu/index.php/RCFA/article/view/58/90>

29. Peña ID, Borlongan C, Shen G, Davis W. Strategies to extend thrombolytic time window for ischemic stroke treatment: an unmet clinical need. *J Stroke.* 2017 [Consulted 04/05/2021];19(1):50-60. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5307939/>

30. Hu X, De Silva TM, Chen J, Faraci FM. Cerebral vascular disease and neurovascular injury in ischemic stroke. *Circ Res.* 2017 [citado 29/05/2020];120(3):449-471. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5313039/>

31. Ping S, Qiu X, Gonzalez Toledo ME, Liu X, Zhao LR. Stem cell factor in combination with granulocyte colony-stimulating factor reduces cerebral capillary thrombosis in a mouse model of CADASIL. *Cell Transplant.*2018 [citado 28/07/2020];27(4):637-647. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6041883/>

32. Guan ZF, Tao YH, Zhang XM, Guo QL, Liu YC, Zhang Y, *et al.* G-CSF and cognitive dysfunction in elderly diabetic mice with cerebral small vessel disease: preventive intervention effects and underlying mechanisms. *CNS Neurosci Ther.*2017 [citado 25/07/2020];23(6):462-474. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6492719/>

33. Guo X, Liu Y, Morgan D, Zhao LR. Reparative effects of stem cell factor and granulocyte colony-stimulating factor in aged APP/PS1 mice. *Aging Dis.*2020 [citado 27/01/2021];11(6):1423-1443. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7673847/>

#### **Financiamiento**

Autofinanciado

#### **Conflicto de intereses**

Los autores no refieren conflicto de intereses



Esta obra está bajo [una licencia de Creative Commons Reconocimiento-](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

[No Comercial 4.0 Internacional.](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)