

# La frontera de los pensamientos

*The frontier of the mind*

*Ivan Alquisiras-Burgos, Hilda Angélica Martínez-Becerril,  
Arturo Hernández Cruz y Penélope Aguilera*

---

## Resumen

Este artículo aborda de manera sencilla la estructura y función de la barrera hematoencefálica, destacando que a pesar de ser una barrera defensiva que protege el cerebro, no es estática; por lo contrario, es altamente dinámica y capaz de regular el tráfico de moléculas entre el flujo sanguíneo y el territorio cerebral. Al comparar las asombrosas similitudes que comparten las barreras naturales en el cuerpo humano con las fronteras físicas utilizadas por la humanidad para delimitar o proteger territorios, se hace hincapié en lo fundamental de su papel en el correcto funcionamiento del cerebro. Del mismo modo, se aborda el impacto que tiene el daño a esta estructura defensiva en el desarrollo de neuropatologías.

**Palabras clave:** territorio cerebral, barrera hematoencefálica, edema cerebral, células endoteliales.

## CÓMO CITAR ESTE TRABAJO

Alquisiras-Burgos, I., Martínez-Becerril, H. A., Hernández Cruz, A. y Aguilera, P. (2025, noviembre-enero). La frontera de los pensamientos. *Revista Digital Universitaria (RDU)*, 26(4). <http://doi.org/10.22201/ceide.16076079e.2025.26.5.1>

---

## Abstract

This article provides an accessible overview of the structure and function of the blood-brain barrier, emphasizing that although it acts as a defensive shield protecting the brain, it is not static; on the contrary, it is highly dynamic and capable of regulating the exchange of molecules between the bloodstream and the brain. By drawing parallels between the remarkable similarities of natural barriers in the human body and the physical frontiers used by humanity to delimit or safeguard territories, the article highlights the crucial role of the blood-brain barrier in ensuring proper brain function. It also explores how damage to this defensive structure contributes to the development of neuropathologies.

**Keywords:** cerebral territory, blood-brain barrier, cerebral edema, endothelial cells.

**Ivan Alquisiras-Burgos**

*Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México, México*

Doctor en Ciencias Biomédicas por la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) y miembro nivel I del Sistema Nacional de Investigadores. Actualmente, es investigador Ciencias Médicas en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, ubicado en la Ciudad de México. Su línea de investigación se enfoca en el estudio de los mecanismos fisiopatológicos relacionados con el envejecimiento y la enfermedad vascular cerebral.

 ialquisiras@innn.edu.mx

 0000-0002-3918-9862

**Hilda Angélica Martínez-Becerril**

*Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto de Fisiología Celular, Ciudad de México, México*

Es Bióloga y Maestra en Ciencias Bioquímicas por la UNAM. Actualmente es estudiante de doctorado del mismo programa de posgrado con sede en el Instituto de Fisiología Celular. Sus intereses y entusiasmo radican en estudiar la coliberación de neurotransmisores (dopamina y glutamato) en el cerebro medio, de forma fisiológica y patológica. Actualmente se enfoca en la generación de un modelo *in vitro* y el estudio de la fisiología secretora de células cromafines de la médula adrenal.

 hmartinez@ifc.unam.mx

 0000-0002-5501-3269

**Arturo Hernandez Cruz**

*Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto de Fisiología Celular, Ciudad de México, México*

Investigador Titular “C”, SNI Emérito. Formación Académica: Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN, Departamento de Fisiología y Biofísica. Maestría en Ciencias (14 de mayo de 1982) y Doctorado en Ciencias (10 de julio de 1984). Desde 1991 está adscrito al Instituto de Fisiología Celular de la UNAM, Departamento de Neuropatología Molecular. Responsable Técnico del Laboratorio Nacional de Canalopatías del IFC. Líneas de investigación: 1) homeostasis del calcio intracelular en neuronas y células endocrinas, 2) estudio de la señalización por calcio intracelular en rebanadas de ovario de ratón, 3) participación de las células cromafines de la glándula suprarrenal en la fisiopatología de la hipertensión, 4) papel de canales iónicos selectivos al potasio implicados en la biología de cáncer, 5) papel del GABA endógeno como regulador de la función de las células cromafines adrenales y 6) estudios funcionales en cardiomiositos humanos diferenciados a partir de células pluripotentes.

 ahernan@ifc.unam.mx

 0000-0001-8361-6238

 <https://www.ifc.unam.mx/investigador-perfil.php?id=43>

**Penélope Aguilera**

*Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México, México*

Con formación básica en Biología por la UNAM, es Doctora en Ciencias en la especialidad de Genética y Biología Molecular por el CINVESTAV-IPN. Actualmente, es responsable del laboratorio de Patología Vascular Cerebral del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Pertenece al Sistema Nacional de Investigadores con el nivel II. Tiene como interés primordial entender los mecanismos que participan en la alteración de la barrera hematoencefálica en modelos experimentales de infarto cerebral. Su principal línea de investigación es el estudio del efecto protector del resveratrol en esta patología.

 penelope.aguilera@innn.edu.mx

 0000-0003-2288-1251

## Un muro defensivo

**L**as fronteras son utilizadas por el ser humano para establecer limitaciones territoriales entre naciones, en las que los gobiernos ejercen su jurisdicción sobre un espacio acotado; de esta manera, lo que ocurra fuera de dicho territorio pasa a ser problema del vecino. Además, generalmente, la población dentro de un territorio delimitado por una frontera comparte características particulares que pueden ser de origen étnico o cultural. Esta idea no es exclusiva de la geografía y puede usarse en la biología; por ejemplo, las células nerviosas que poseen características particulares y requerimientos únicos para su funcionamiento han establecido una frontera para delimitar al cerebro del resto del organismo, denominada *barrera hematoencefálica*, de las palabras griegas *hemato*, que significa sangre y *encéfalo*, dentro de la cabeza o cerebro.

La *barrera hematoencefálica* es una barrera física que delimita el territorio cerebral y protege a las más de 100 mil millones de células nerviosas de amenazas externas. Esto nos recuerda al poema escrito por el emperador chino Yangdi a principios del siglo VII en el que escribe sobre la necesidad de una gran muralla defensiva:

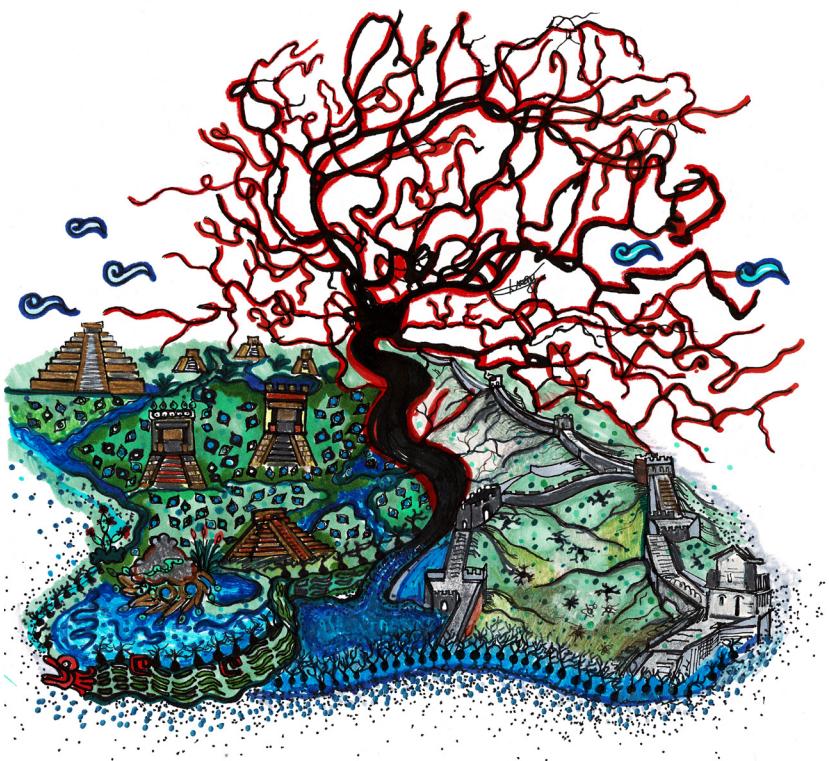
Pero ésta no fue idea nuestra, fue construida por sabios emperadores del pasado: establecieron aquí una política que durará miles de siglos, para asegurar las vidas de sus millones de súbditos. ¿Cómo podríamos, pues, evadirnos de estas preocupaciones, y descansar en paz, despreocupados, en la capital? (Pelegero, 2023)

Lo anterior nos demuestra que la necesidad de generar barreras físicas para proteger regiones potencialmente vulnerables es un comportamiento tanto natural como social, que va desde nivel celular hasta emperadores chinos que construyeron una muralla de 21,200 kilómetros de longitud para defender su territorio.

Aunque ambas sirven para proteger un territorio, la barrera hematoencefálica es diferente de la Gran Muralla China pues, apesar de ser defensiva. Por otro lado, su estructura no rodea el territorio cerebral. Es más similar a los diques construidos por los antiguos mexicas para evitar el desbordamiento de los canales que irrigaban la gran Tenochtitlán. Estos diques permitieron que los habitantes de la antigua ciudad azteca separaran regiones del lago y establecieran zonas residenciales para cimentar las bases de los templos construidos enteramente de piedra en medio del lago de Texcoco. De manera interesante, también contribuyeron a que en algunas zonas la salinidad del agua disminuyera, lo que propició la formación de ambientes distintos a ambos lados del muro (Infobae, 2022).



Así como canales de irrigación, actualmente sabemos que los vasos sanguíneos transportan oxígeno y nutrientes por todo el organismo, pero aquellos que suministran de nutrientes al cerebro poseen propiedades únicas que les permiten limitar el paso de moléculas entre el torrente sanguíneo y el tejido cerebral, como los diques de los mexicas. Es decir, tienen la capacidad de formar una barrera para la creación de microambientes distintos entre el torrente sanguíneo y el territorio cerebral (Begley, 2006).



**Figura 1.** La barrera hematoencefálica pensada como canales y diques mexicas. Aunque la función de la barrera hematoencefálica es defensiva, su estructura no es la de una muralla que rodea el territorio cerebral; es similar a los canales y diques construidos por los antiguos mexicas que irrigaban la gran Tenochtitlán.

**Crédito:** Hilda Angélica Martínez-Becerril.

<sup>1</sup>Una micra equivale a una milésima parte de un milímetro, es decir, unas cien veces.

La red de vasos sanguíneos cerebrales se extiende aproximadamente 650 kilómetros en humanos, brindando una amplia superficie de protección (Acarón et al., 2019). Esta extensión supera con creces la infraestructura hidráulica de los mexicas, quienes, a la llegada de los españoles, contaban con ocho diques de entre 2.5 y 16 kilómetros de longitud (Izazola, 2001). Para lograr esta hazaña, las células que forman los vasos sanguíneos cerebrales, llamadas *células endoteliales*, han adquirido características especiales, por ejemplo, son extremadamente delgadas, casi un 39% más que otras células endoteliales en distintas partes del cuerpo humano; y, al mismo tiempo, son células

muy alargadas. Por lo que en el cerebro, forman un muro extremadamente fino con un grosor de menos de un cuarto de micra<sup>1</sup> (Profaci et al., 2020).

Ya te estarás preguntando: ¿cómo puede proteger una barrera tan delgada como la hematoencefálica? Es necesario entender que su eficacia no está dada por el grosor, sino por la fuerza de unión entre las células endoteliales. Aunque casi todas las células del cuerpo humano poseen algún grado de unión, las de la barrera hematoencefálica tienen características únicas. Su alta resistencia se debe a la presencia de *uniones estrechas*, complejos formados por múltiples proteínas que actúan como anclajes y refuerzan su integridad (Daneman y Prat, 2015). Estas proteínas se anclan al *citoesqueleto* (es decir, el esqueleto de la célula) y cruzan la pared celular externa formando bucles con las de la célula vecina, como si fuesen pernos y tornillos, una especie de sujetadores que afianzan las células desde sus entrañas y las mantienen fuertemente unidas entre sí. La unión es tan resistente que para desensamblar estos complejos sería necesario aplicar una fuerza de torsión adecuada o romper completamente las piezas. Es así, que

la unión de estas proteínas limita el flujo de moléculas desde el torrente sanguíneo, impidiendo que nada pueda pasar entre las células, ni siquiera moléculas tan pequeñas como sales o el agua.

## Un territorio con comunicación única



**Figura 2.** La barrera hematoencefálica es necesaria para crear un territorio confinado con características únicas, asegurando el control de los procesos que permiten la comunicación nerviosa.

**Crédito:** Hilda Angélica Martínez-Becerril.

Antes de continuar, es necesario preguntarnos: ¿por qué es tan importante mantener controlada la composición del territorio cerebral? Para responder esta interrogante debemos entender que las *células nerviosas*, o *neuronas*, son las encargadas de transmitir mensajes en el cerebro y en todo el cuerpo mediante extensas redes de comunicación que crean para gestionar tareas como el control de movimiento, el aprendizaje y la memoria (Azarfar et al., 2018). Estos mensajes químicos están mediados por moléculas denominadas *neurotransmisores* y, como las palomas mensajeras, se encargan de llevar el mensaje a través de los circuitos y redes neuronales. Es así como las neuronas liberan neurotransmisores al *medio extracelular*, es decir, el espacio que rodea a las células, para que otras puedan captarlos y el mensaje sea recibido e interpretado (Lovinger, 2008).

La manera en la que son interpretados estos mensajes químicos depende de la combinación de varios elementos, como el tipo de neurotransmisor liberado, la clase de receptor activado y el número de ellos presentes durante la transmisión del mensaje (Lovinger, 2008). Por lo tanto, para mantener la claridad de los mensajes, es necesario tener un control estricto tanto del tipo como del número de neurotransmisores presentes en el territorio cerebral, de tal forma que nada pueda interferir con la comunicación celular.

En ello reside la importancia de la barrera hematoencefálica, pues mantiene la cantidad de palomas mensajeras a raya, evitando así graves afecciones en la comunicación nerviosa. Un ejemplo es el glutamato, un neurotransmisor responsable de la comunicación química entre neuronas, cuya concentración en la sangre es aproximadamente cincuenta veces mayor que en el espacio extracelular del territorio cerebral; la barrera tiene el papel esencial de mantenerlo confinado en el torrente sanguíneo y evitar que éste se desborde por todo el territorio (Lu et al., 2025).



En otras palabras, es necesaria para crear un territorio confinado con características únicas y que aseguren un control de los procesos que permiten la comunicación nerviosa. Es tan vital que su formación y maduración coincide con el inicio de la comunicación nerviosa durante la gestación y durante las primeras etapas del desarrollo en mamíferos (Blanchette y Daneman, 2015; ver figura 2).

## Una frontera congestionada

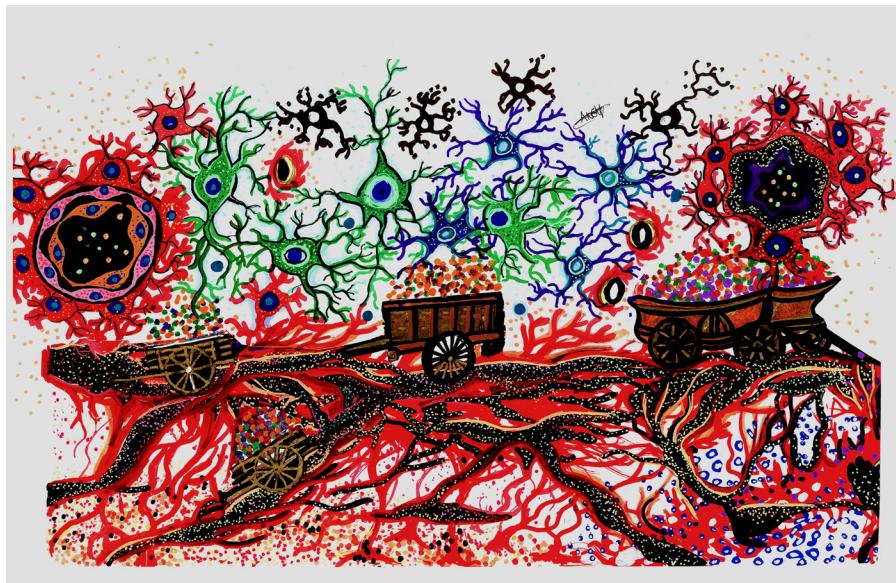
Aunque el cerebro es un órgano que forma parte de un organismo, la complejidad de sus necesidades lo obliga a separarse y determinar por sí mismo los procesos que se llevan a cabo dentro de él para asegurar el bienestar general de las células nerviosas y su compleja comunicación. El territorio cerebral funciona como un país autónomo en donde las células nerviosas se las arreglan para que la mayor

parte de lo que necesitan para el funcionamiento cerebral se sintetice localmente (Zhou y Danbolt, 2014). De hecho, ésta es una característica indispensable para ser considerados neurotransmisores en este territorio autónomo (Blakely y Edwards, 2012).

Pese a lo anterior, el cerebro no puede estar totalmente aislado, pues existe una infinidad de moléculas que necesitan ir y venir desde el torrente sanguíneo al territorio cerebral y viceversa, permitiendo tanto el ingreso de nutrientes como la transferencia de información (Hladky y Barrand, 2018).

Al igual que una frontera comercial entre dos países vecinos, el desempeño está dado por la logística de intercambio. Desde este punto de vista, es difícil imaginar una frontera tan abarrotada como la hematoencefálica, con miles de moléculas queriendo entrar y salir al mismo tiempo. Las células endoteliales que la forman se las arreglan para mantenerla funcional al poseer a ambos lados de su membrana una serie de transportadores especializados, por lo que todo intercambio a través de la barrera ocurre solo a través de ellas de manera continua, consensada y ordenada. Es un proceso muy selectivo porque no dejarán pasar nada que no sea a través de transportadores específicos (Kadry et al., 2020; ver figura 3).

Existen casi tantos transportadores como nutrientes que necesitan atravesar la barrera hematoencefálica desde el torrente sanguíneo hacia el tejido



**Figura 3.** Frontera hematoencefálica con una infinidad de moléculas que necesitan ir y venir desde el torrente sanguíneo al territorio cerebral y viceversa, permitiendo tanto el ingreso de nutrientes y la transferencia de información.

**Crédito:** Hilda Angélica Martínez-Becerril.



cerebral. Del mismo modo, del otro lado del muro, las células endoteliales poseen tantos transportadores como los diversos productos de desecho que necesitan ser expulsados desde el territorio cerebral a la sangre (Sweeney et al., 2019). En ese sentido, estas células funcionan también como agentes fronterizos para salvaguardar los intereses de las células nerviosas.

Esta seguridad fronteriza está encargada no sólo de regular el suministro de nutrientes a través de la barrera, sino que también apoya a las células nerviosas para identificar en qué regiones con más actividad neuronal son necesarios, por lo que permite un mayor flujo hacia las zonas con mayor demanda energética (Tournissac et al., 2024).

Por eso, la barrera hematoencefálica, a pesar de ser una frontera casi totalmente impermeable, no es estática; es muy dinámica porque responde en todo momento a las necesidades de las células nerviosas.

## Seguridad fronteriza

Al ser una frontera altamente dinámica, la seguridad es un tema de preocupación. Para lograr la enorme tarea de resguardar 650 kilómetros, las células endoteliales han implementado un sistema de seguridad que sería la envidia de cualquier país, especialmente de aquellas naciones con duras restricciones comerciales o migratorias.

El sistema de la barrera hematoencefálica es tan eficiente que detiene casi totalmente cualquier flujo ilícito e irregular de moléculas que se produzca en esta región fronteriza. Este carácter “ilícito” de ciertas moléculas tiene su origen en sus propiedades químicas que les permiten evadir la especificidad de los transportadores y atravesar libremente la membrana de las células endoteliales.

Para detener el tráfico irregular, los agentes de seguridad endoteliales utilizan otro tipo de proteínas, denominadas *transportadores de salida* o tipo ABC del inglés *ATP-binding cassette*. Estos transportadores aprovechan su posición privilegiada dentro de las células (es decir, en la membrana que está en contacto con el torrente sanguíneo) para reconocer moléculas indeseables que han logrado atravesar y regresarlas desde el interior de las células endoteliales a la sangre, para intentar salvaguardar la integridad de las células nerviosas y conferirles protección (Eng et al., 2022).

A diferencia de otros transportadores, los de tipo ABC acarrean moléculas en contra de su gradiente de concentración (o sea, cuesta arriba) por lo que expulsarlas representa un reto energético (Wijaya et al., 2017). A pesar de ello, las células fronterizas están dispuestas a tomar las medidas necesarias y



destinar energía para detener el flujo de toxinas y moléculas indeseables. En otras palabras, el éxito de este sistema de seguridad está basado en la cantidad de recursos invertidos en este mecanismo.

Un dato curioso es que, en el inicio de varias enfermedades neurodegenerativas, entre las que se incluyen la epilepsia y el desarrollo de tumores cerebrales, las células que forman la barrera hematoencefálica aumentan la cantidad de los transportadores ABC, casi como si advirtieran que algo anda mal en el territorio cerebral e intentan de alguna manera mejorar drásticamente la seguridad en la frontera y detener el daño.

Lamentablemente, la mayoría de estas enfermedades tienen su origen dentro del territorio cerebral, más allá de la barrera, por lo que aumentar la cantidad de los transportadores de tipo ABC no hace gran diferencia. Por el contrario, representan un verdadero problema para los médicos que intentan curar estas enfermedades, debido a la dificultad que enfrentan los medicamentos para atravesar el muro. Por lo anterior, uno de los retos al diseñar nuevos fármacos y terapias cuyo blanco se encuentra en el territorio cerebral es la capacidad de evadir la seguridad de la frontera cerebral (Löscher y Potschka, 2005).

## La caída del muro

Por ello, es común que en casi todas las patologías que afectan al territorio cerebral se dañen a los agentes de seguridad endoteliales. Dada la importancia que este muro divisorio tiene para el funcionamiento cerebral, es momento de detenernos un minuto y preguntarnos: ¿qué sucede cuando esa frontera colapsa?

Al igual que un dique de contención, los factores que provocan el fallo en una barrera con estas características son: la saturación que tiene que ver con el gradiente hidráulico, o sea la cantidad de agua que deja pasar, el desgaste y finalmente la falla estructural que llevará a la inevitable fractura de una parte del muro, dejando una abertura por la cual el agua inundará el territorio que de otro modo estaría protegido.

La falla estructural de la barrera hematoencefálica puede ser repentina o gradual, causada por un debilitamiento interno. El daño inicia con el aumento del flujo de agua y sodio a través de canales especializados: uno de ellos es el complejo SUR1-TRPM4-AQP4, el cual mueve agua y sales del torrente sanguíneo hacia el interior de las células endoteliales y estimula su hinchazón. Esto ocasiona que las uniones estrechas —encargadas de mantener las células unidas— se desensamblen, por lo que los microvasos sanguíneos pierden gradualmente su integridad estructural (Gu et al., 2022).



Si la barrera hematoencefálica funciona como un dique para evitar el paso libre de agua desde el torrente sanguíneo al territorio cerebral, la pérdida estructural es el inicio de un evento catastrófico, como un tsunami o maremoto, clínicamente denominado *edema cerebral*, en el que moléculas pequeñas arrastran grandes cantidades de agua a su paso, formando un torrente de líquido con alta energía y de gran volumen que termina por inundar el territorio cerebral (Stokum et al., 2015; ver figura 4; consultar el artículo “*El naufragio de los pensamientos*”).



**Figura 4.** Edema cerebral: barrera hematoencéfalica con pérdida estructural.

**Crédito:** Hilda Angélica Martínez-Becerril.

Durante este proceso, los torrentes de agua y sales logran atravesar sin resistencia macromoléculas como proteínas del plasma y aminoácido (Stokum et al., 2015). Esto ocasiona que las células endoteliales que forman la barrera hematoencefálica se hinchen hasta que el muro estalla como si fuese dinamitado. Es así que se forman enormes huecos en la barrera protectora que permiten el paso libre de células del torrente sanguíneo al territorio cerebral que provocan afectaciones en los procesos neurológicos.

La inundación del territorio cerebral causa hinchazón del tejido por aumento de fluidos. Como la expansión del tejido está limitada por el cráneo, el agua que entra a torrentes genera una fuerte presión intracranal y lesiones adicionales por compresión del tejido cerebral, que a su vez tienen un impacto crucial en la morbilidad y la mortalidad de las personas que sufren edema cerebral (Thorén et al., 2017).



El daño a la barrera hematoencefálica y la progresión a hemorragia nos recuerda que, a pesar de que fue diseñada para resistir casi cualquier amenaza que venga desde el torrente sanguíneo, su estructura no es infalible. La caída de este muro defensivo es comparable con lo acontecido en Noruega el 1 de noviembre de 1570, cuando se rompieron los diques que mantenían el agua de mar confinada, lo que causó más de 20,000 víctimas mortales por la “Inundación del Día de todos los Santos”, **un evento tan dramático que marcó la historia de la humanidad** (Arrizabalaga, 2017).

Actualmente, las estrategias para mantener la estructura de la barrera hematoencefálica incluyen detener el daño desde el inicio, mucho antes de que se ocurra un tsunami cerebral. Una de estas estrategias consiste en prevenir el flujo inicial de sodio y agua al interior de las células endoteliales. Para lograrlo, se ha subrayado la importancia de controlar la actividad del complejo SUR1-TRPM4-AQP4, que tiende a ser más abundante y activo en diversas enfermedades cerebrales. Este complejo participa en las etapas iniciales de la formación del edema, y su actividad puede modularse mediante reguladores de la expresión génica o bloqueadores específicos del canal (Alquisiras-Burgos et al., 2020). Si se normaliza la actividad del complejo, se evitará la saturación de la barrera y la consecuente caída del muro.

### *Agradecimientos*

Este trabajo fue financiado por el CONACYT a través del proyecto Ciencia Básica de Frontera CBF-2023-2024-2706. Agradecemos el apoyo de la beca doctoral otorgada a A-MB (cvu 957183) Finalmente, quiero agradecer a J.A.R.V., por su apoyo afectuoso a lo largo de la preparación de este manuscrito.

### **Referencias**

- ❖ Acarón Ledesma, H., Li, X., Carvalho-de-Souza, J. L., Wei, W., Bezanilla, F., y Tian, B. (2019). An atlas of nano-enabled neural interfaces. *Nature nanotechnology*, 14(7), 645-657. <https://doi.org/10.1038/s41565-019-0487-x>
- ❖ Alquisiras-Burgos, I., Ortiz-Plata, A., Franco-Pérez, J., Millán, A., y Aguilera, P. (2020, agosto). Resveratrol reduces cerebral edema through inhibition of de novo SUR1 expression induced after focal ischemia. *Experimental neurology*, 330. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113353>
- ❖ Arrizabalaga, M. (2017, 31 de octubre). *Todos los Santos de auténtico terror en la Historia*. ABC Historia. <https://tinyurl.com/bdz8t58d>
- ❖ Azarfar, A., Calcini, N., Huang, C., Zeldenrust, F., y Celikel, T. (2018, noviembre). Neural coding: A single neuron's perspective. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 94, 238-247. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.09.007>

- ❖ Begley, D. J. (2006). The significance of the blood-brain barrier for Gaucher disease and other lysosomal storage diseases. En A. H. Futerman y y A. Zimran (Eds.). *Gaucher Disease* (pp. 397-421). CRC Press. <https://tinyurl.com/2m9d2nfh>
- ❖ Blanchette, M., y Daneman, R. (2015, noviembre). Formation and maintenance of the BBB. *Mechanisms of Development*, 138(Parte 1), 8-16. <https://doi.org/10.1016/j.mod.2015.07.007>
- ❖ Daneman, R., y Prat, A. (2015). The blood-brain barrier. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 7(1). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a020412>
- ❖ Eng, M. E., Imperio, G. E., Bloise, E., y Matthews, S. G. (2022, 11 de julio). ATP-binding cassette (ABC) drug transporters in the developing blood-brain barrier: role in fetal brain protection. *Cellular and molecular life sciences*, 79(415). <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04432-w>
- ❖ Gu, Y., Zhou, C., Piao, Z., Yuan, H., Jiang, H., Wei, H., Zhou, Y., Nan, G., y Ji, X. (2022, 28 de agosto). Cerebral edema after ischemic stroke: Pathophysiology and underlying mechanisms. *Frontiers in Neuroscience*, 16. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.988283>
- ❖ Hladky, S. B., y Barrand, M. A. (2018, 19 de octubre). Elimination of substances from the brain parenchyma: efflux via perivascular pathways and via the blood-brain barrier. *Fluids and barriers of the CNS*, 15(30). <https://doi.org/10.1186/s12987-018-0113-6>
- ❖ Infobae. (2022, 30 julio). Por qué se secó el lago de Texcoco. *Infobae*. <https://www.infobae.com/america/mexico/2022/07/30/por-que-se-seco-el-lago-de-texcoco/>
- ❖ Izazola, H. (2001, 1 de mayo). Agua y sustentabilidad en la Ciudad de México. *Estudios Demográficos Y Urbanos*, 16(2), 285-320. <https://doi.org/10.24201/edu.v16i2.1121>
- ❖ Kadry, H., Noorani, B., y Cucullo, L. (2020, 18 de noviembre). A blood-brain barrier overview on structure, function, impairment, and biomarkers of integrity. *Fluids and barriers of the CNS*, 17(69). <https://doi.org/10.1186/s12987-020-00230-3>
- ❖ Löscher, W., y Potschka, H. (2005, enero). Blood-brain barrier active efflux transporters: ATP-binding cassette gene family. *NeuroRx: The journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 2(1), 86-98. <https://doi.org/10.1602/neurorx.2.1.86>
- ❖ Lovinger D. M. (2008). Communication networks in the brain: neurons, receptors, neurotransmitters, and alcohol. *Alcohol Research and Health*, 31(3), 196-214. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3860493>
- ❖ Lu, C. W., Lin, T. Y., Yeh, K. C., Hsieh, P. W., Chiu, K. M., Lee, M. Y., y Wang, S. J. (2025, mayo). Reduction in presynaptic glutamate release and the prevention of glutamate excitotoxicity by lupeol in rats. *Neurochemistry international*, 185. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2025.105951>

- ❖ Pelegero, B. (2023, 4 de octubre). La Gran Muralla china: mayor obra de ingeniería del mundo. *National Geographic Historia*. [https://historia.nationalgeographic.com.es/a/gran-muralla-china-mayor-obra-ingenieria-mundo\\_8272](https://historia.nationalgeographic.com.es/a/gran-muralla-china-mayor-obra-ingenieria-mundo_8272)
- ❖ Profaci, C. P., Munji, R. N., Pulido, R. S., y Daneman, R. (2020, 25 de marzo). The blood-brain barrier in health and disease: Important unanswered questions. *The Journal of experimental medicine*, 217(4). <https://doi.org/10.1084/jem.20190062>
- ❖ Stokum, J. A., Kwon, M. S., Woo, S. K., Tsymbalyuk, O., Vennekens, R., Gerzanich, V., y Simard, J. M. (2018). SUR1-TRPM4 and AQP4 form a heteromultimeric complex that amplifies ion/water osmotic coupling and drives astrocyte swelling. *Glia*, 66(1), 108–125. <https://doi.org/10.1002/glia.23231>
- ❖ Stokum, J.A., Gerzanich, V., y Simard, J.M. (2015). Molecular pathophysiology of cerebral edema. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 36, 513 - 538.
- ❖ Sweeney, M. D., Zhao, Z., Montagne, A., Nelson, A. R., y Zlokovic, B. V. (2019, enero). Blood-Brain Barrier: From physiology to disease and back. *Physiological Reviews*, 99(1), 21-78. <https://doi.org/10.1152/physrev.00050.2017>
- ❖ Thorén, M., Azevedo, E., Dawson, J., Egido, J. A., Falcou, A., Ford, G. A., Holmin, S., Mikulik, R., Ollikainen, J., Wahlgren, N., y Ahmed, N. (2017). Predictors for cerebral edema in acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis. *Stroke*, 48(9), 2464-2471. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.018223>
- ❖ Tournissac, M., Chaigneau, E., Pfister, S., Aydin, A. K., Goulam Houssen, Y., O'Herron, P., Filosa, J., Collot, M., Joutel, A., y Charpak, S. (2024, 2 de septiembre). Neurovascular coupling and CO<sub>2</sub> interrogate distinct vascular regulations. *Nature Communications*, 15(17635). <https://doi.org/10.1038/s41467-024-49698-9>
- ❖ Wijaya, J., Fukuda, Y., y Schuetz, J. D. (2017, 27 de noviembre). Obstacles to Brain Tumor Therapy: Key ABC Transporters. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(12). <https://doi.org/10.3390/ijms18122544>
- ❖ Zhou, Y., y Danbolt, N. C. (2014, 1 de marzo). Glutamate as a neurotransmitter in the healthy brain. *Journal of Neural Transmission*, 121(8), 799-817. <https://doi.org/10.1007/s00702-014-1180-8>