



Neurorehabilitación farmacológica en el infarto cerebral: el potencial de cerebrolysin

Pharmacological neurorehabilitation in cerebral infarction: the potential of cerebrolysin

Carlos Cantú-Brito,* Alfredo Arellano-Ramírez, María José Hernández-Cruz,*** María Alaci Galván-Merlos,*****

Citar como: Cantú-Brito C, Arellano-Ramírez A, Hernández-Cruz MJ, Galván-Merlos MA. Neurorehabilitación farmacológica en el infarto cerebral: el potencial de cerebrolysin. Arch Med Urgen Mex. 2024;16(1):12-21.

RESUMEN

La rehabilitación neurológica ha logrado notables avances para restablecer las funciones motoras relacionadas con EVC. Alrededor del 40% de los pacientes que desarrollan afección motora del miembro superior permanecen discapacitados a pesar de recibir fisioterapia intensiva. Por ello, se ha enfatizado en la necesidad de contar con intervenciones farmacológicas que influyan en la neurorrehabilitación de personas con disfunción motora. La presente revisión analiza el potencial de Cerebrolysin en la recuperación motora funcional en pacientes con EVC sustentado en evidencia experimental de ciencias básicas y estudios de neuroimagen que evalúan la neuroplasticidad, así como su inclusión en las Guías de Rehabilitación Motora en Pacientes con Infarto Cerebral Agudo.

Finalmente, la combinación de rehabilitación física con fármacos neuro reparadores es un enfoque terapéutico novedoso. Cerebrolysin proporciona efectos favorables en la restauración de la función motora, preserva la integridad de la red motora durante el proceso de reorganización neuronal después del infarto cerebral.

Palabras clave. EVC, cerebrolysin, neuroprotección, infarto agudo cerebral.

ABSTRACT

Neurological rehabilitation has made notable progress in restoring stroke-related motor function. About 40% of patients who develop upper limb motor disease remain disabled for all life despite receiving intensive physical therapy. For this reason, the need to have pharmacological interventions that influence the neurorehabilitation of people with motor dysfunction has been emphasized. The present review analyzes the potential of Cerebrolysin in functional recovery in patients with stroke, supported by experimental evidence from basic sciences and neuroimaging studies that evaluate neuroplasticity, as well as its inclusion in the Motor Rehabilitation Guidelines in Patients with Acute Cerebral Infarction.

Finally, the combination of physical rehabilitation with neuro-reparative drugs is a novel therapeutic approach. Cerebrolysin provides favorable effects in the restoration of motor function, preserves the integrity of the network motor during the process of neuronal reorganization after cerebral infarction.

Key words. EVC, cerebrolysin, neuroprotection, severe cerebral stroke.

INTRODUCCIÓN

A nivel mundial el evento vascular cerebral (EVC) es la segunda causa de muerte y la principal causa de invalidez, representando la mayor proporción de años de vida ajustados en función a la discapacidad o DALYs (por sus siglas en inglés: *Disability-Adjusted Life Years*).^{1,2} De acuerdo con la plataforma GBD (*Global Burden of Diseases*) se estima que, a partir de los 25 años, una de cada 4 personas en el mundo desarrollará un evento cerebrovascular en el curso de su vida.² Por otra parte, el concepto DALYs lo conforma los conceptos: YLLs (*years lived lost*) o muerte prematu-

ra, y los YLDs (*Years Lived with Disability*) años vividos con discapacidad, es decir, el tiempo que las personas tardan en recuperarse funcionalmente de la enfermedad. En América Latina, esta carga de discapacidad y muerte prematura se estimó en 5.5 millones de DALYs.³ Con el paso del tiempo y gracias a las novedades terapéuticas en las últimas décadas se ha reducido la incidencia y mortalidad (global y prematura) por EVC, sin embargo, la tasa de discapacidad ha mostrado pocos cambios o sólo reducciones marginales. De acuerdo con la Organización Mundial del Evento Cerebrovascular (OWS) el EVC tiene un mayor porcentaje de incidencia en países de mediano y bajos re-

* Jefe del Departamento de Neurología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", CDMX.

** Jefe de Área Crítica, Hospital Regional de Alta Especialidad, Ixtapaluca.

*** Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Regional de Alta Especialidad, Ixtapaluca.

curso relacionado a un mal manejo de factores de riesgo y medidas preventivas, así como tratamiento no adecuado o tardío.⁴ Particularmente en México, en los últimos 30 años la reducción de los DALYs está en estrecha relación con la reducción de la mortalidad prematura, aunque la variación en la tasa de discapacidad ha sido mínima.⁵ Ahora bien, debido al crecimiento y envejecimiento de las poblaciones se predice un aumento en la tasa de incidencia EVC al mismo tiempo que incrementa la prevalencia de las personas que sobreviven con los efectos discapacitantes. Por consiguiente se ha enfatizado la necesidad de contar con intervenciones farmacológicas que influyan favorablemente en la neurorrehabilitación de las personas discapacitadas por EVC en particular cuando existe afección de la función motora.⁶ El tratamiento adecuado y oportuno tras un EVC repercute directamente en una evolución favorable del paciente, nuevos estudios se han centrado en la introducción de nuevas terapias para tener un mejor resultado clínico, así como la nerinitida o el cerebrolysin. Actualmente el cerebrolysin ha demostrado seguridad y eficacia en enfermedades neurológicas además del EVC como Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, demencia, entre otros, conduciendo a una mejoría neurológica.^{7,8}

En la presente revisión se enfocan las propiedades, el mecanismo de acción de cerebrolysin, su potencial como neuro reparador y los beneficios de su uso en recuperación motora funcional en pacientes que han desarrollado infarto cerebral agudo.

ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL Y DISCAPACIDAD ASOCIADA

La discapacidad relacionada al EVC da lugar a diversos déficits neurológicos sobresaliendo las afecciones motoras que interfieren con las actividades de la vida diaria que incluye incapacidad para deambular, postración prolongada, entre otros, originando que las personas sean dependientes totales de sus cuidadores. Las consecuencias motoras contribuyen en general a una baja calidad de vida debido a que la movilidad de los pacientes puede llegar a limitarse de forma irreversible, de acuerdo con el grado de afectación puede existir una disminución o pérdida de la interacción social hasta la incapacidad de retomar sus actividades laborales o profesional asociándose a problemas económicos, sociales, emocionales, tales como depresión, ansiedad etc. incluso en pacientes que sufrieron eventos cerebrovasculares que fueron considerados como menores.⁷ Secundario a un evento cerebrovascular, no es claro la capacidad de recuperación motora de los pacientes, siendo tema de importancia clínica y científica buscando la terapéutica adecuada para conseguir una recuperación funcional, a través de un tratamiento multidisciplinario.^{9,10}

La rehabilitación neurológica ha logrado notables avances para reestablecer las funciones motoras relacionadas con el EVC, en particular con el uso de aprendizaje motor y conceptos compensatorios. Sin embargo, la discapacidad del miembro superior suele ser frecuente y de difícil recuperación, en estrecha relación a su gran representación en la corteza cerebral y la notable extensión de la vía piramidal. Recientemente, Van der Vliet y cols.,¹¹ evaluaron la recuperación motora del miembro superior a los 3 meses de presentar un infarto cerebral agudo en 409 pacientes mediante escala de Fugl–Meyer del miembro superior (donde el puntaje mayor es de 66 puntos).¹² Se documentan 5 patrones de recuperación de la función motora en los siguientes 6 meses *post-ictus*: los tres primeros tuvieron un puntaje superior a 50 en la escala indicando buena recuperación de la función motora, lo que se observó en alrededor de 60% de los pacientes, mientras que el cuarto patrón observado en el 14% de los casos logró una recuperación moderada (puntaje alrededor de 40), y el restante 26% de los pacientes no logró recuperarse (puntaje menor a 20); por consiguiente, alrededor del 40% de los pacientes que desarrollan afección motora del miembro superior permanecen discapacitados de la función del miembro superior a pesar de recibir fisioterapia intensiva.¹¹

CEREBROLYSIN: PROPIEDADES Y MECANISMOS DE ACCIÓN

Cerebrolysin es un fármaco neurotrópico descubierto en 1949 por el científico Austriaco Gerhart Harrer. Consiste en una dilución producida por biotecnología de aminoácidos libres neuropéptidos de bajo peso molecular, de tal forma que la preparación farmacéutica incluye los siguientes fragmentos peptídicos: factor de crecimiento neural, factor neurotrópico derivado del cerebro, factor neurotrópico ciliar, encefalinas, orexina y P21.¹³

Cerebrolysin tiene propiedades tanto de neuroprotección como neurorreparación como se describe en la **figura 1**.¹⁴ En general, se reconocen los siguientes mecanismos de acción de cerebrolysin:

- Facilita la reparación endógena y procesos de regeneración después de una lesión isquémica aguda, a través de los factores neurotrópicos de Cerebrolysin.
- Interviene reforzando la vía de la señalización asociada con la proteína conocida como “*Sonic hedgehog*”, que participa en la reparación cerebral en el área de isquemia en el infarto cerebral, en parte por activación del complejo Gli.¹⁵ A través de estos mecanismos, promueve la oligodendrogénesis y neurogénesis para reparar el daño al tejido cerebral.
- Modula la respuesta inflamatoria asociada a la isquemia al reducir la acumulación de radicales libres

Cantú-Brito C, Arellano-Ramírez A, Hernández-Cruz MJ, y cols.

generados durante la cascada isquémica, atenuando los efectos del estrés oxidativo y la cantidad de enzimas que promueven la apoptosis.

- Presenta actividad parecida al factor neurotrófico derivado de la glía a través de la excitación de la vía PI3K/Akt que es importante en el crecimiento, diferenciación y migración celular.
- Participa en el proceso de neuroplasticidad: promueve la migración de las células progenitoras neuronales hacia la zona aledaña a la isquemia cerebral e incrementa el número de contactos sinápticos al inducir la diferenciación de las dendritas.

Por consiguiente, en los últimos años se ha estudiado intensamente el papel de Cerebrolysin en la recuperación funcional del paciente con infarto cerebral agudo.

Es importante destacar que el infarto agudo cerebral es una condición que pone en peligro la vida y la función, siendo dependiente del tiempo de evolución. Debido a que la hipoperfusión cerebral es responsable del deterioro neuronal la principal estrategia terapéutica del infarto agudo cerebral sigue siendo la reperfusión de la zona isquémica para limitar el daño cerebral.¹⁶ La reperfusión puede lograrse mediante trombólisis intravenosa con activador tisular del plasminógeno humano recombinante

(rtPA) o a través de trombectomía mecánica, para lo cual se siguen las guías de manejo establecidas por diferentes organizaciones.^{16,17}

A pesar de los notables avances en los últimos años en el tratamiento de reperfusión, existe la necesidad de contar con estrategias terapéuticas adicionales que permitan mitigar el daño neuronal y reforzar la recuperación cerebral posterior al evento cerebrovascular agudo. La estrategia más conocida es la neuroprotección que se ha intentado desde hace varias décadas, con resultados en general poco alentadores. Múltiples fármacos con acciones a diferentes niveles en la llamada cascada isquémica han sido probados casi todos con resultados negativos.¹⁸ Sin embargo, existen datos prometedores con la nerinetida que resultó ser eficaz en el estudio ESCAPE-NA1.⁸ En los estudios relacionados sobre los efectos benéficos de Cerebrolysin se intentó probar su eficacia como neuroprotector en la etapa temprana del infarto agudo cerebral pero sus resultados fueron negativos para esta indicación.^{19,20}

De hecho, varias revisiones de Cochrane (2010, 2017 y 2020) sobre el uso de cerebrolysin en el tratamiento del infarto cerebral agudo consideraron que no reducía la tasa de casos fatales incluyendo “todas las causas de muerte”.

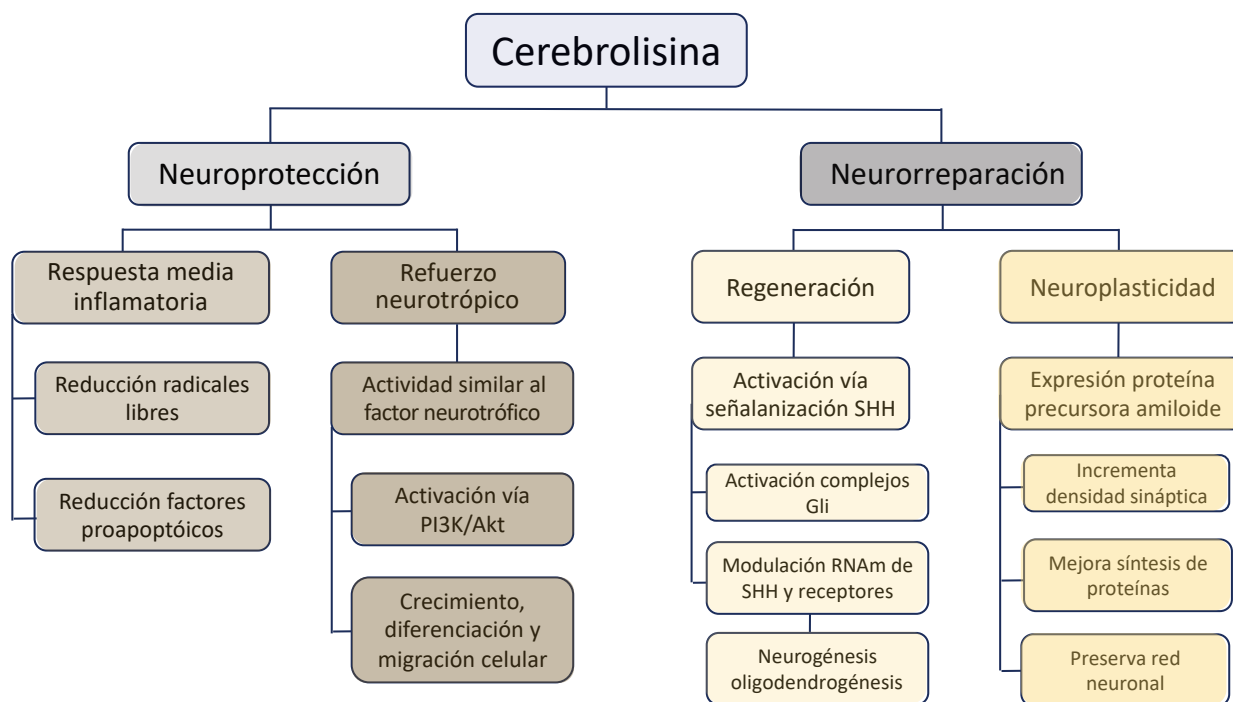


Figura 1. Mecanismos de acción de Cerebrolysin. Modificado de Fiani B, et al. *Neurol Sci.* 202; 42:1345–1353.

Sin embargo, debe tomarse en cuenta que en estas revisiones Cochrane no evaluó la potencial eficacia de Cerebrolisin sobre la discapacidad neurológica, aduciendo que los estudios incluidos en el análisis no proporcionaban suficientes datos para analizar su efecto sobre esta importante medida de desenlace.²¹

Cerebrolisin como neuro reparador en el infarto agudo cerebral: beneficios sobre la recuperación función de la afección motora del miembro superior

Mientras que los estudios iniciales de Cerebrolisin se enfocaron en sus potenciales efectos neuroprotectores, su potencial en la neuro recuperación se ha demostrado recientemente como lo describe la **figura 2**, existe evidencia preclínica sobre la capacidad de Cerebrolisin en la modulación de la neuroplasticidad y sus efectos benéficos sobre la neurogénesis y oligodendrogenesis, además de que se ha estudiado su uso y seguridad al combinarse con el tratamiento que debe emplearse en un EVC, medicamentos como antihipertensivos, trombólisis etc.^{22,23} Al considerar estos efectos favorables de Cerebrolisin en la neurorreparación y el impacto que tiene la terapia física en la rehabilitación de los pacientes con infarto cerebral,

es de esperarse que la combinación de la rehabilitación física con fármacos neurorreparadores sea un enfoque terapéutico novedoso, dando lugar al concepto de “reforzadores de la recuperación” en el tratamiento del infarto cerebral.^{24,25} Cerebrolisin cuenta con varios estudios que demuestran su eficacia en la recuperación funcional de la afección motora del miembro superior que a continuación se describen en detalle.

El estudio CARS-1 (por sus siglas en inglés: Cerebrolisin *And Recovery after Stroke*), realizado en la Unión Europea y Ucrania, logró demostrar por primera vez el éxito de este concepto al combinar Cerebrolisin con la rehabilitación física.²⁶ CARS-1 fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, en 208 pacientes con infarto cerebral agudo con gravedad moderada, que comparó la combinación de Cerebrolisin (en dosis de 30 mg/día por 21 días) y rehabilitación física temprana *versus* la rehabilitación y placebo (solución salina); el inicio del tratamiento fue entre las 24 y 72 horas del comienzo del evento cerebrovascular.

El programa de rehabilitación física fue estandarizado para todos los pacientes participantes en el estudio y se inició dentro de las primeras 72 horas del evento vascular por 21 días.

Mecanismos de acción multimodales del efecto neurotrófico de la cerebrolisina

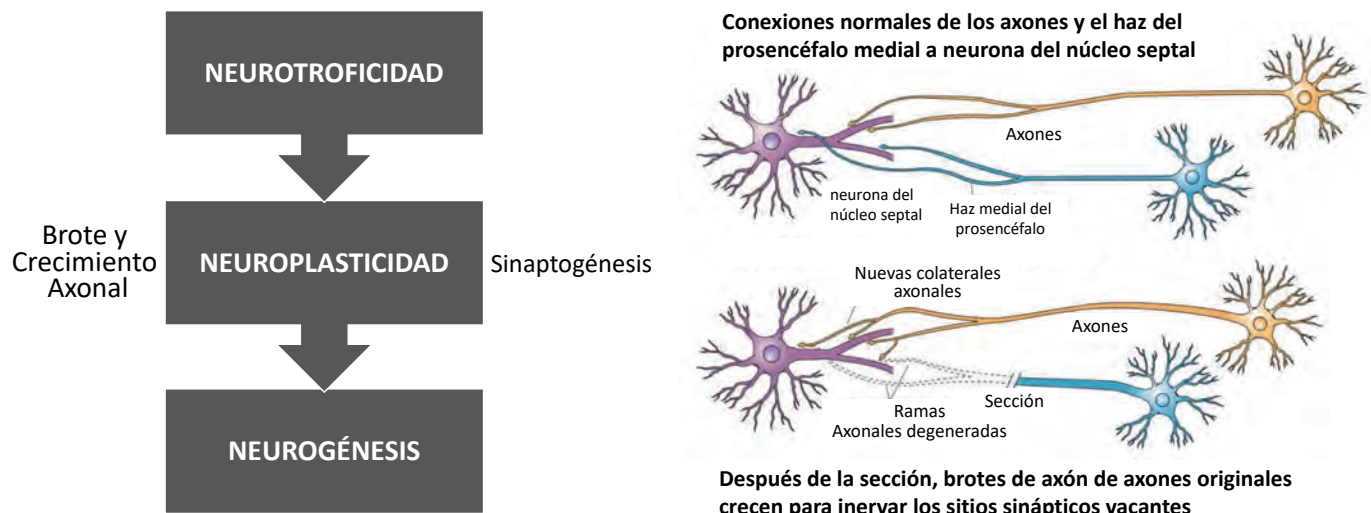


Figura 2. Cerebrolisin es una combinación de péptidos (fragmentos activos de factores neurotróficos) y aminoácidos obtenidos a partir de proteínas cerebrales altamente purificadas libres de lípidos, que promueve la estimulación neurotrófica (permitiendo la supervivencia y mantenimiento del fenotipo de células altamente diferenciadas), la neuroprotección contra agentes nocivos, la neuro modulación y regulación metabólica permitiendo la reconexión de los axones lesionados con sitios sinápticos vacantes. *Modificado de Watson NV, Breedlove SM. The Mind's Machine: Foundations of Brain and Behavior. 1a ed. United States: Sinauer Associates, Inc.; 2012.*

Cantú-Brito C, Arellano-Ramírez A, Hernández-Cruz MJ, y cols.

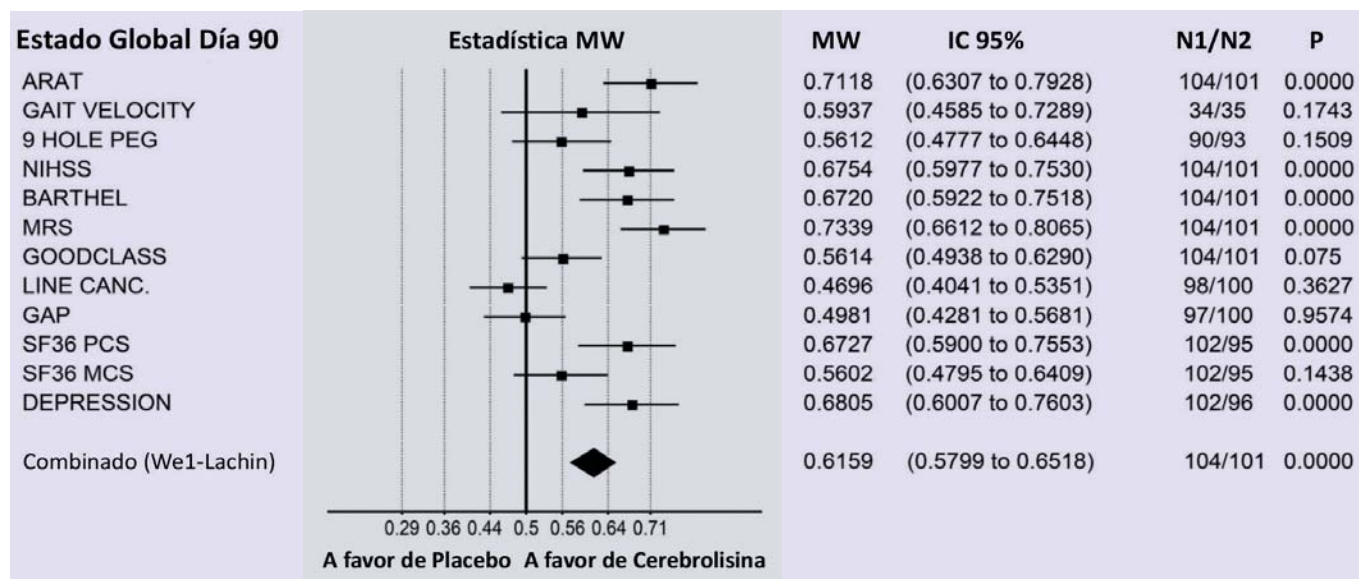


Figura 3. Estudios CARS-1. Estado global del tratamiento con Cerebrolysin a los 90 días. Los tamaños del efecto para los parámetros de eficacia aislados (Mann-Whitney [MW]) y combinados (procedimiento de Wei-Lachin) reflejan los cambios desde los datos basales en la última observación de intención a tratar modificada llevada a cabo en la población de seguimiento (n=205). Análisis realizado usando la prueba multivariada de Wilcoxon direccional.

ARAT, indica prueba de investigación sobre la Función del Brazo Action. **GAIT VERLOCITY**, velocidad de la marcha. **9-Hole Peg**, prueba declavija de 9 agujeros para evaluar función motora fina. **NIHSS**, escala de Ictus de los Institutos Nacionales de Salud, EE. UU. **MRS**, escala modificada de Rankin. **Goodglass**, prueba para evaluar afasia. **GAP**, pruebas de detección de intervalos para evaluar negligencia. **SF36 PCS**, forma abreviada para evaluar el componente físico de calidad de vida. **SF36 MCS**, indica el resumen del componente mental.

Como criterio de inclusión para calificar la gravedad moderada, fue requisito tener una prueba de ARAT (por sus siglas en inglés: *Action Research Arm Test*)²⁷ con un puntaje <50 (que tiene un rango de 0 [sin función motora] a 57 puntos [sin limitación funcional]); asimismo, fue requisito un puntaje > 2 en la escala de afasia de *Goodglass* y *Kaplan Communication* (que tiene un rango de 0 [afasia grave] a 5 afasia mínima).²⁸ El parámetro de eficacia primario fue el puntaje de ARAT a los 90 días; como parámetros de eficacia secundaria se incluyeron varias escalas de funcionamiento global incluyendo NIHSS, Rankin, índice de Barthel, velocidad de la marcha, etc.

Los resultados del estudio CARS-1 demostraron que cerebrolysin tuvo una influencia favorable, significativa, sobre la recuperación motora de las extremidades superiores: los cambios absolutos en los promedios del puntaje de ARAT a los 90 días comparados con la medición basal se incrementaron hasta 30.7+19.9 para cerebrolysin y 15.9+16.8 para el placebo. Asimismo, Cerebrolysin fue superior al placebo en los análisis de eficacia secundaria de funcionamiento global, incluyendo la recuperación excelente (puntaje 0 ó 1 en escala de Rankin modificada) en el 42.3% de los pacientes que recibieron Cerebrolysin comparado con el 14.9% en el grupo placebo. Resultados similares se observaron en otras esca-

las como la de NIHSS, Barthel, etc (**Fig. 3**). Cerebrolysin fue segura y bien tolerada.²⁶

El estudio CARS-2,²⁹ llevado a cabo en Rusia, incluyó a 240 pacientes y tuvo un diseño idéntico al CARS-1 con la intención de realizar un metaanálisis pre-planificado de ambos ensayos clínicos. El estudio CARS-2 incluyó a pacientes con menor gravedad clínica que el primer ensayo clínico (puntaje promedio de NIHSS de 9.8 en CARS-1 comparado con 6.8 en CARS-2), dando lugar a que los pacientes en el grupo placebo del estudio CARS-2 alcanzaran una adecuada recuperación al estar menos afectados; de hecho, el puntaje promedio basal de la prueba ARAT fue de 10.4 en CARS-1 comparado 25.1 en CARS-2. Mientras que los puntajes de ARAT alcanzados a los 90 días fueron superiores a 50 puntos (a nivel del “techo” del puntaje ARAT) y similares para los grupos que recibieron Cerebrolysin en ambos estudios (CARS-1 = 51.0 y CARS-2 = 55.0), los puntajes fueron sustancialmente diferentes en los grupos placebo: CARS-1 = 27.0 versus CARS-2 = 53.0. Por lo anterior, el estudio CARS-2 no confirmó los resultados significativos del CARS-1.²⁹ Sin embargo, el metaanálisis pre-planificado de ambos ensayos clínicos, considerando que tenían idéntico diseño, permitió incrementar el tamaño de la muestra para análisis de la potencial eficacia de Cerebrolysin (n=442).³⁰

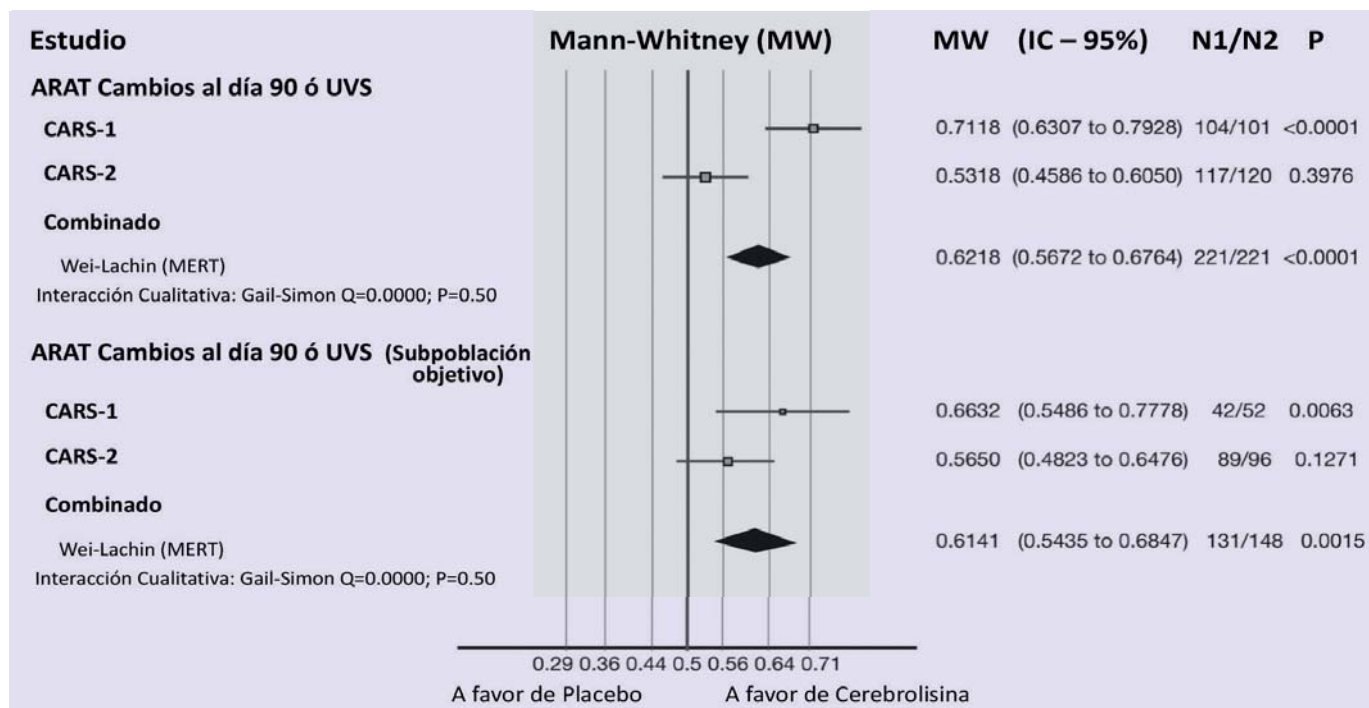


Figura 4. Metaanálisis de los cambios de puntaje de ARAT desde nivel basal en CARS-1 y CARS-2. Comparación de Cerebrolysin (30 mL/día) versus placebo al día 90 en población de intención a tratar modificada (panel superior) y en el sub población blanco con ARAT basal >0 (panel inferior). Procedimiento de Wei-Lachin, con prueba robusta de máxima eficiencia (MERT), tamaño del efecto: Mann-Whitney (MW).

El resultado de análisis combinado de los estudios CARS demostró la superioridad de Cerebrolysin sobre el placebo en la mejoría motora del miembro superior a pesar de la heterogeneidad basal entre los estudios descritos previamente (**Fig. 4**). De hecho, en el metaanálisis se puede observar la heterogeneidad de los estudios, al comparar los puntajes en el curso del tiempo desde la evaluación basal, las visitas de seguimiento hasta la última observación realizada; se aprecia que los pacientes del grupo placebo en CARS-2 presentan menos afección motora en la escala ARAT que en el CARS-1 (**Fig. 5**). Asimismo, este metaanálisis también demostró los efectos favorables de Cerebrolysin en etapa más temprana de la evolución (al día 21), evitando el efecto “techo” observado hacia los 90 días para la prueba ARAT. Entonces se utilizaron los datos de la escala NIHSS ya que es más sensible a los cambios en forma temprana: se observó que el “odds ratio” para cambios clínicamente relevantes en el puntaje de la NIHSS fue de 1.8 (IC95% 1.2 -2.7; p=0.005) a favor de Cerebrolysin. El número necesario para tratar para observar cambios tempranos clínicamente relevantes en la escala de NIHSS fue de 7. Los autores concluyen que este metaanálisis apoya el uso de Cerebrolysin como opción terapéutica para lograr la recuperación motora temprana en el paciente con infarto cerebral, aunque considerando el ca-

rácter exploratorio de ambos estudios, los resultados deben ser confirmados por ensayos clínicos adicionales.³⁰

La eficacia de Cerebrolysin en la recuperación funcional del miembro superior también está sustentada en evidencia experimental de ciencias básicas. El estudio más representativo se realizó en el Departamento de Neurología del Hospital John Hopkins (Baltimore, EUA), por el grupo de SR Zeiler.³¹ Estudios previos por este grupo habían documentado en modelos de roedores que, si el entrenamiento de rehabilitación de la tarea de prensión se retrasaba 7 días después del evento cerebrovascular, la recuperación motora era incompleta comparado con el inicio de la rehabilitación desde el primer día después del evento. Con base en lo anterior, probaron la hipótesis sobre la eficacia de Cerebrolysin en la fase aguda del infarto cerebral a pesar de que la rehabilitación iniciara hasta 7 días posterior al evento cerebrovascular. Se provocó un infarto en el área caudal de la extremidad anterior y se inició la aplicación de inyecciones diarias de Cerebrolysin o solución salina a las 24 horas del evento isquémico. Como se observa en la **figura 6**, se documentó una diferencia significativa entre los grupos de Cerebrolysin y solución salina hacia el día 8 que se mantuvo el resto del experimento. Se enfatiza que la eficacia de Cerebrolysin se demostró incluso en los roedores que no recibieron rehabilitación temprana (**Fig. 6**).³¹

Cantú-Brito C, Arellano-Ramírez A, Hernández-Cruz MJ, y cols.

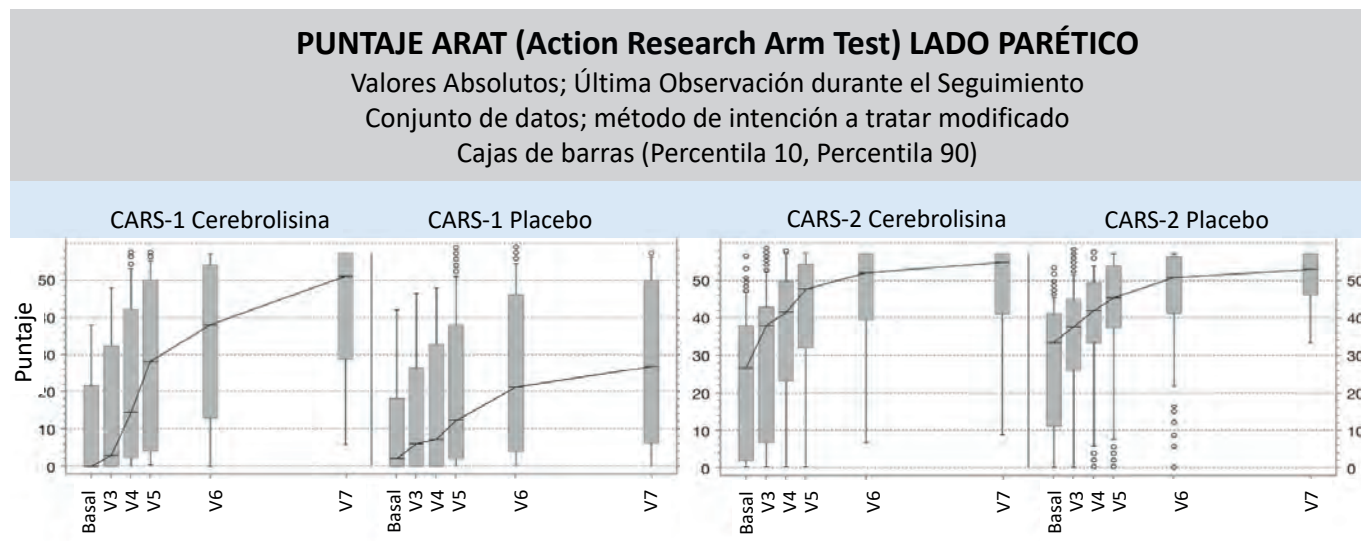


Figura 5. Estudios CARS-1 y CARS 2. Puntajes en la escala ARAT, utilizada para evaluar la función motora de la extremidad superior, en el curso del tiempo de las visitas de evaluación en pacientes que recibieron tratamiento con Cerebrolysin (30 mg/día por 21 días) o placebo en los ensayos clínicos controlados CARS (por sus siglas en inglés: *Cerebrolysin and Recovery After Stroke*). Se muestran a la izquierda los resultados del estudio CARS-1 y a la derecha los del estudio CARS-1. Modificado de Guekht. *J Neurol Sci.* 2015;357: e103.

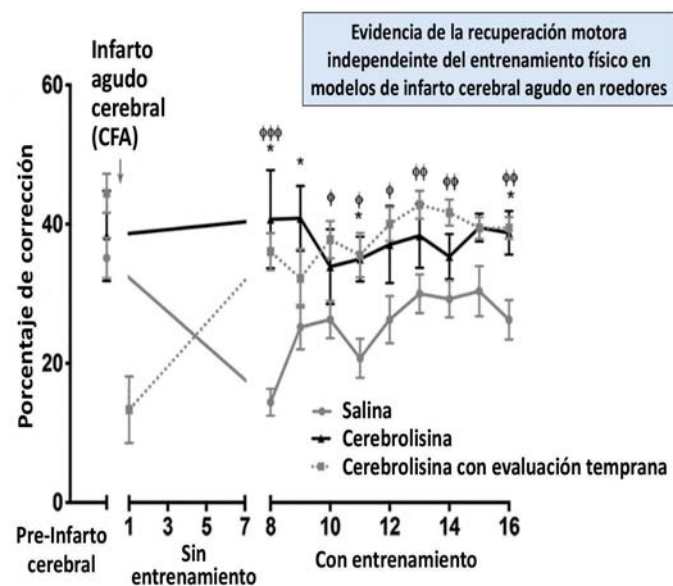


Figura 6. Efecto de Cerebrolysin sobre la tarea de prehensión en ratones sometidos a infarto cerebral del área caudal de extremidad anterior (CFA = caudal forelimb área). La administración de Cerebrolysin comenzando en el día 1 después del evento cerebrovascular llevó a recuperación de la función de prehensión independiente de la rehabilitación. En el análisis de ANOVA para el éxito en la prehensión para los ratones que iniciaron Cerebrolysin y entrenamiento físico el día 8 demostró que, comparado con la solución salina, el efecto era significativo a favor de Cerebrolysin y se mantuvo durante el resto del experimento: * $P < .05$; $\phi P < .05$; $\phi\phi P < .01$; $\phi\phi\phi P < .001$.

Recientemente, la eficacia de Cerebrolysin también se ha documentado mediante estudios de neuroimagen que evalúan la neuroplasticidad a través de resonancia magnética cerebral usando secuencias de tensor de la difusión y funcionales que incluyen redes de conectividad cerebral en estado de reposo.^{32,33} En ensayos fase IV se evaluó la recuperación motora, adicional a la rehabilitación, durante la fase subaguda en pacientes con infarto cerebral con afectación motora moderada a severa, que recibieron Cerebrolysin versus placebo dentro de los primeros 7 días del inicio del evento cerebrovascular y durante 21 días. En total 110 pacientes con afectación motora grave medida por una prueba de FMA (*Fugl-Meyer Assessment*) con puntaje menor de 50, se aleatorizaron para recibir Cerebrolysin (n=59) o placebo (n=51) en un ensayo doble ciego, con evaluación basal, al término del tratamiento y a los 90 días.³³ Aunque el patrón de recuperación motora clínicamente fue similar durante los 21 días del curso del tratamiento, a partir de ese momento la recuperación motora fue significativamente mayor con Cerebrolysin en el lapso entre el término del tratamiento a los 21 días hasta los tres meses después del evento cerebrovascular en comparación con el grupo placebo. Esta mejoría se observó particularmente en las extremidades superiores y se correlacionó con una preservación más pronunciada de la red neuronal motora en los tractos de la sustancia blanca, de acuerdo con la medición de los cambios en la fracción de anisotropía y los resultados de la técnica de estadística espacial basada en tractos que permite el análisis automatizado de la integridad microestructural mostrando mejor conservación de la integridad de la sustancia blanca con Cerebrolysin (Fig. 7). Los autores

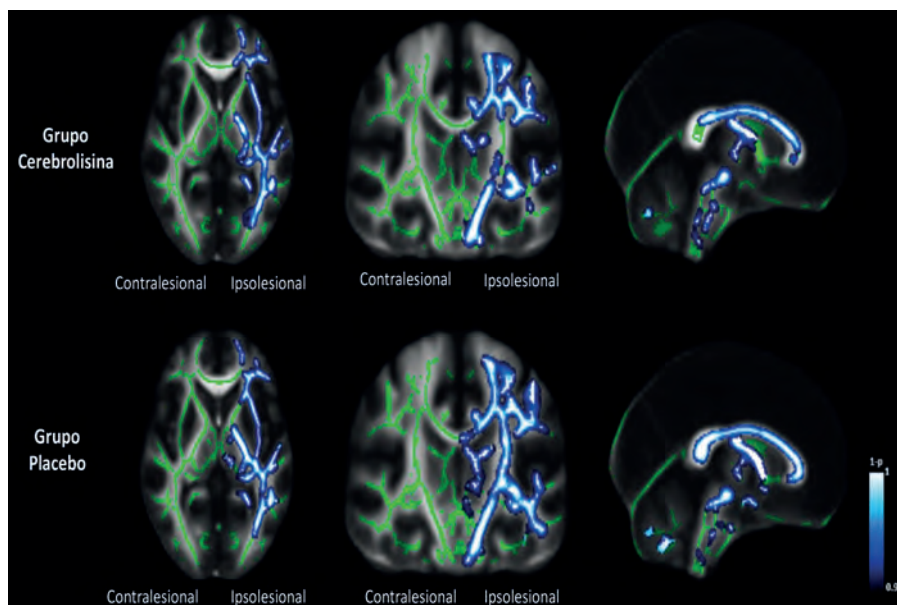


Figura 7. Cambios en los valores de anisotropía fraccional desde evaluación basal (T0) al día 90 (T2) utilizando la técnica de estadística espacial basada en tractos. Los resultados se presentan en vistas axial (izquierda), coronal (en medio) y sagital (derecha). Los vóxeles verdes representan los promedios del esqueleto (estructura) de la sustancia blanca de todos los pacientes. Los vóxeles azul-blancos representan anisotropía fraccional significativamente disminuida de los tractos de materia blanca en cada grupo c. *Modificado de Chang WH, et al. J Pers Med. 2021; 11:545.*

concluyen que Cerebrolysin tuvo una influencia positiva sobre la plasticidad de la red neuronal motora con el consecuente beneficio de la recuperación motora en pacientes con infarto cerebral que presentaron deterioro grave de la función motora.³³

Inclusión de Cerebrolysin en las Guías de Rehabilitación Motora del Miembro Superior en Pacientes con Infarto Cerebral Agudo

Cerebrolysin tiene el potencial de enriquecer las estrategias terapéuticas de los pacientes con enfermedad cerebrovascular. Existe considerable evidencia experimental que muestra los efectos favorables de Cerebrolysin, que a través de sus efectos similares al factor neurotrópico promueve la neuroplasticidad y la neurogénesis endógena en el cerebro isquémico. Es decir, facilita la preservación de la integridad de la red motora durante el proceso de reorganización neuronal después del infarto cerebral, que clínicamente se manifiesta con una recuperación de la función motora, en particular en pacientes con eventos isquémicos más graves. El impacto de Cerebrolysin es principalmente en la fase de rehabilitación, aunque el tratamiento debe iniciarse tempranamente desde los primeros días del inicio del evento cerebrovascular.

En la última década se ha incrementado de manera significativa el número de ensayos clínicos controlados en la etapa subaguda temprana del infarto cerebral, dirigidos a la rehabilitación neurológica en particular a mejorar la discapacidad motora. Sin embargo, en una revisión de los ensayos clínicos publicados hasta 2020 por Stinear y cols., en 14 de

15 estudios el resultado fue neutro sin diferencias significativas entre las maniobras o fármacos experimentales y los controles.³⁴ Las intervenciones experimentales incluyeron 4 de entrenamientos especiales de fisioterapia, 5 ensayos que utilizaron intervenciones tecnológicas (i.e, realidad virtual con videojuegos, tele rehabilitación y asistencia con robot), otros 4 relacionados con neuromodulación (estimulación epidural eléctrica, eléctrica faríngea y estimulación eléctrica transcranial repetitiva), y en los 3 estudios restantes se evaluaron intervenciones farmacológicas incluyendo la terapia con anticuerpos monoclonales, el tratamiento con carbidopa-levodopa y Cerebrolysin descrita en extenso en esta revisión.³⁴ El único ensayo positivo fue precisamente el estudio CARS a base de Cerebrolysin que mostró el beneficio sobre la rehabilitación motora en las extremidades superiores. El hecho de que sólo un ensayo clínico sea positivo refleja el desafío que representan el diseño de las intervenciones en los ensayos sobre neurorehabilitación en enfermedad vascular cerebral.³⁵

Es importante señalar que los estudios sobre Cerebrolysin en la rehabilitación motora muestran homogeneidad en la tendencia favorable de los resultados y sobre todo consistentes en pacientes con déficit motor grave. Por consiguiente, la evidencia actualmente disponible indica que la administración de Cerebrolysin (en dosis diaria intravenosa de 30 mL diluidos en 70 mL solución salina, por 21 días) representa una oportunidad para una mejor recuperación motora en pacientes con infarto cerebral. Por estos motivos Cerebrolysin se ha incorporado en las recomendaciones de tratamiento farmacológico para apoyar la rehabilitación motora después del infarto cerebral, en las guías publicadas recientemente y descritas en el **cuadro 1**.

Cantú-Brito C, Arellano-Ramírez A, Hernández-Cruz MJ, y cols.

Cuadro 1. Mecanismos de acción de Cerebrolysin. Rehabilitación motora farmacológica en pacientes con infarto agudo cerebral

Guía	Año	Metodología	Recomendación	Información adicional
Academia Europea de Neurología (AEN) y por las Sociedades de Neurorehabilitación de la Federación Europea	2021	Sistema GRADE	Con base en evidencia de baja a alta calidad en desenlaces primarios y secundarios críticos, se recomienda el uso de cerebrolisina en pacientes con infarto cerebral de moderado a grave (NIHSS > 8 puntos)	Requiere aprobación por 4 comités (Grupo productor guías; panel científico; comité ética; consejo científico que incluye revisores externos a AEN) y por el consejo revista European J Neurology
Guía Austriaca de Neurorehabilitación	2018	Clases de Recomendación y Niveles de Evidencia	Con base en evidencia B (Moderada), se recomienda el uso de cerebrolisina con Clase 2 (Moderada) para mejorar la rehabilitación de la extremidad superior en pacientes con infarto cerebral	
Sociedad Alemana de Rehabilitación (Guía S3)	2020	Sistema GRADE	Con base en evidencia 1b con evaluación del efecto de moderada calidad, el uso de cerebrolisina se debe recomendarr (grado B) en pacientes con infarto cerebral agudo con afección relevante del miembro superior	
Stroke Rehabilitation Clinician Handbook de Canadá	2020	Niveles de Evidencia	Con base en Nivel de Evidencia 1A se recomienda el uso de cerebrolisina para mejorar la función del miembro superior	Publicado en línea en "Revisión Basada en Evidencia de Rehabilitación de Enfermedad Cerebrovascular" (www.ebrsr.com)

Modificado de Fiani B, et al. *Neurol Sci.* 202; 42:1345–1353.

CONCLUSIONES

El evento cerebrovascular es una de las principales causas de muertes y discapacidad a nivel mundial, las secuelas asociadas no sólo repercuten en la calidad de vida del paciente, sino también tienen impacto negativo en la sociedad y economía, motivo por el cual se ha hecho hincapié en mejorar el tratamiento, el cual siendo correcto y oportuno brinda limitación del daño neurológico, por otra parte la rehabilitación temprana y prolongada ayuda a la mejora de la recuperación funcional. No obstante, se siguen estudiando nuevos tratamientos, la combinación de la rehabilitación física con fármacos neuroreparadores es un enfoque terapéutico novedoso, construyendo el concepto de "reforzadores de la recuperación", en relación con esto, el Cerebrolysin tiene efectos favorables en la recuperación de la función motora, al facilitar la preservación de la integridad de la red motora durante el proceso de reorganización neuronal después del infarto cerebral, teniendo un impacto positivo en la calidad de vida. Si bien es cierto que los avances con respecto a las terapias posteriores a un EVC han sido favorables, aún es posible mejorar, desarrollando nuevas investigaciones sobre tratamientos, implementar estrategias de prevención en la población, así como procurar el tratamiento durante el proceso agudo y mantener un seguimiento multidisciplinario.

REFERENCIAS

- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2982-3021. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.010.
- Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):795-820. doi:10.1016/S1474-4422(21)00252-0.
- Ouriques Martins SC, Sacks C, Hacke W, et al. Priorities to reduce the burden of stroke in Latin American countries. *Lancet Neurol.* 2019;18(7). doi:10.1016/S1474-4422(19)30068-7.
- Feigin VL, Brainin M, Norrving B, et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *International Journal of Stroke.* 2022;17(1). doi:10.1177/17474930211065917.
- Cruz-Góngora VD la, Chiquete E, Gómez-Dantés H, Cahua-Hurtado L, Cantú-Brito C. Trends in the burden of stroke in Mexico: A national and subnational analysis of the global burden of disease 1990–2019. *The Lancet Regional Health - Americas.* 2022;10. doi:10.1016/j.lana.2022.100204.
- Gorelick PB. The global burden of stroke: persistent and disabling. *Lancet Neurol.* 2019;18(5). doi:10.1016/S1474-4422(19)30030-4.
- Amiri-Nikpour MR, Nazarbaghi S, Ahmadi-Salmasi B, Mokari T, Tahamtan U, Rezaei Y. Cerebrolysin effects on neurological outcomes and cerebral blood flow in acute ischemic stroke. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10. doi:10.2147/NDT.S75304.

8. Hill MD, Goyal M, Menon BK, et al. Efficacy and safety of nerinetide for the treatment of acute ischaemic stroke (ESCAPE-NA1): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2020;395(10227). doi:10.1016/S0140-6736(20)30258-0.
9. Russo C, Veronelli L, Casati C, et al. Explicit motor sequence learning after stroke: a neuropsychological study. *Exp Brain Res*. 2021;239(7). doi:10.1007/s00221-021-06141-5.
10. Whitehead S, Baalbergen E. Post-stroke rehabilitation. *South African Medical Journal*. 2019;109(2). doi:10.7196/SAMJ.2019.v109i2.00011.
11. van der Vliet R, Selles RW, Andrinopoulou ER, et al. Predicting Upper Limb Motor Impairment Recovery after Stroke: A Mixture Model. *Ann Neurol*. 2020;87(3). doi:10.1002/ana.25679.
12. Gladstone DJ, Danells CJ, Black SE. The Fugl-Meyer Assessment of Motor Recovery after Stroke: A Critical Review of Its Measurement Properties. *Neurorehabil Neural Repair*. 2002;16(3). doi:10.1177/154596802401105171.
13. Bliźniewska-Kowalska K, Łukasik M, Gałeczki P. Cerebrolysin – mechanism of action and application in psychiatry and neurology. *Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology*. 2019;35(1). doi:10.33450/fpn.2019.03.002.
14. Fiani B, Covarrubias C, Wong A, et al. Cerebrolysin for stroke, neurodegeneration, and traumatic brain injury: review of the literature and outcomes. *Neurological Sciences*. 2021;42(4):1345-1353. doi:10.1007/s10072-021-05089-2.
15. Zhang L, Chopp M, Meier DH, et al. Sonic hedgehog signaling pathway mediates Cerebrolysin-improved neurological function after stroke. *Stroke*. 2013;44(7). doi:10.1161/STROKEAHA.111.000831
16. Hong Z, Moessler H, Bornstein N, Brainin M, Heiss WD. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial to evaluate the safety and efficacy of cerebrolysin in patients with Acute ischaemic Stroke in Asia - CASTA. *International Journal of Stroke*. 2009;4(5). doi:10.1111/j.1747-4949.2009.00340.x.
17. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12). doi:10.1161/STR.0000000000000211.
18. Chamorro Á, Dirnagl U, Urra X, Planas AM. Neuroprotection in acute stroke: Targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation. *Lancet Neurol*. 2016;15(8). doi:10.1016/S1474-4422(16)00114-9.
19. Ladurner G, Kalvach P, Moessler H. Neuroprotective treatment with Cerebrolysin in patients with acute stroke: A randomised controlled trial. *J Neural Transm*. 2005;112(3). doi:10.1007/s00702-004-0248-2.
20. Moessler H. Efficacy and Safety of Cerebrolysin Treatment in Early Recovery after Acute Ischemic Stroke: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blinded, Multicenter Clinical Trial. Vol 10.
21. Ziganshina LE, Abakumova T, Hoyle CHV. Cerebrolysin for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020;2020(7). doi:10.1002/14651858.CD007026.pub6.
22. Muresanu DF, Strliciu S, Stan A. Current Drug Treatment of Acute Ischemic Stroke: Challenges and Opportunities. *CNS Drugs*. 2019;33(9). doi:10.1007/s40263-019-00663-x.
23. Gharagozli K, Harandi AA, Houshmand S, et al. Efficacy and safety of Cerebrolysin treatment in early recovery after acute ischemic stroke: a randomized, placebo-controlled, double-blinded, multicenter clinical trial. *J Med Life*. 2017;10(3).
24. Zhang C, Chopp M, Cui Y, et al. Cerebrolysin enhances neurogenesis in the ischemic brain and improves functional outcome after stroke. *J Neurosci Res*. 2010;88(15). doi:10.1002/jnr.22495
25. Brainin M. Cerebrolysin: a multi-target drug for recovery after stroke. *Expert Rev Neurother*. 2018;18(8). doi:10.1080/14737175.2018.1500459.
26. Muresanu DF, Heiss WD, Hoemberg V, et al. Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS): A randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Stroke*. 2016;47(1). doi:10.1161/STROKEAHA.115.009416.
27. Lyle RC. A performance test for assessment of upper limb function in physical rehabilitation treatment and research. *International Journal of Rehabilitation Research*. 1981;4(4). doi:10.1097/00004356-198112000-00001.
28. Goodglass, H., & Kaplan E. *The Assessment of Aphasia and Related Disorders* (2nd edition). In: Boston Diagnostic Aphasia Examination Booklet. ; 1983.
29. Guekht A, Heiss D, Gusev E, Vester J, Doppler E, Muresanu D. Cerebrolysin and recovery after stroke (CARS 2): a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical study. *J Neurol Sci*. 2015;357. doi:10.1016/j.jns.2015.08.336.
30. Guekht A, Vester J, Heiss WD, et al. Safety and efficacy of Cerebrolysin in motor function recovery after stroke: a meta-analysis of the CARS trials. *Neurological Sciences*. 2017;38(10). doi:10.1007/s10072-017-3037-z.
31. DeBoer SR, Hubbard R, Mersha M, Pinilla Monsalve G, Winter S, Zeiler SR. Enhanced Spontaneous Motor Recovery After Stroke in Mice Treated With Cerebrolysin. *Neurorehabil Neural Repair*. 2021;35(6). doi:10.1177/15459683211000734.
32. Chang WH, Park C hyun, Kim DY, et al. Cerebrolysin combined with rehabilitation promotes motor recovery in patients with severe motor impairment after stroke. *BMC Neurol*. 2016;16(1). doi:10.1186/s12883-016-0553-z.
33. Chang WH, Lee J, Shin Y Il, et al. Cerebrolysin combined with rehabilitation enhances motor recovery and prevents neural network degeneration in ischemic stroke patients with severe motor deficits. *J Pers Med*. 2021;11(6). doi:10.3390/jpm11060545.
34. Stinear CM, Lang CE, Zeiler S, Byblow WD. Advances and challenges in stroke rehabilitation. *Lancet Neurol*. 2020;19(4). doi:10.1016/S1474-4422(19)30415-6.
35. Erratum: Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association (*Stroke* (2016) 47 (e98-e169) DOI: 10.1161/STR.0000000000000098). *Stroke*. 2017;48(12). doi:10.1161/STR.0000000000000156.