

Neurorrehabilitación farmacológica en el infarto cerebral: el potencial de la cerebrolisina

Pharmacological neurorehabilitation in cerebral stroke: the potential of cerebrolysin.

Carlos Cantú Brito

Resumen

En todo el mundo la enfermedad vascular cerebral es la segunda causa de muerte y la principal causa de invalidez. Se estima que a partir de los 25 años 1 de cada 4 personas en el mundo padecerá un evento cerebrovascular en el curso de su vida. La cerebrolisina tiene propiedades de neuroprotección y de neurorreparación. Este artículo comunica los hallazgos de diferentes estudios del papel de la cerebrolisina en la neuroprotección.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad vascular; cerebrolisina; infarto cerebral; neuroprotección.

Abstract

Worldwide, cerebral vascular disease is the second cause of death and the main cause of disability. It is estimated that, from the age of 25, 1 in every 4 people in the world will suffer a cerebrovascular event in their lifetime. Cerebrolysin has neuroprotective and neurorepair properties. This paper communicates the findings of different studies of the role of cerebrolysin in neuroprotection.

KEYWORDS: Vascular diseases; Cerebrolysin; Cerebral infarction; Neuroprotection.

Jefe del Departamento de Neurología,
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad
de México.

Recibido: 28 de septiembre 2022

Aceptado: 15 de agosto 2023

Correspondencia

Carlos Cantú Brito
carlos.cantub@incmsz.mx

Este artículo debe citarse como:

Cantú-Brito C. Neurorrehabilitación farmacológica en el infarto cerebral: el potencial de la cerebrolisina. Med Int Méx 2024; 40 (1): 36-49.

ANTECEDENTES

En todo el mundo la enfermedad vascular cerebral es la segunda causa de muerte y la principal de invalidez.^{1,2} De acuerdo con la plataforma GBD (*Global Burden of Diseases*) se estima que, a partir de los 25 años, 1 de cada 4 personas en el mundo padecerá un evento cerebrovascular en el curso de su vida. Asimismo, de acuerdo con el análisis de la GBD 2016, en todo el mundo entre las enfermedades neurológicas la enfermedad vascular cerebral representa la mayor proporción de años de vida ajustada a la discapacidad o DALYs (*Disability-Adjusted Life Years*) equivalente al 42%.² El concepto DALYs tiene dos componentes: los YLLs (*years lived lost*) o muerte prematura y los YLDs (*years lived with disability*), que mide la cantidad de tiempo que las personas tardan en recuperarse funcionalmente de la enfermedad, es decir, los años vividos con discapacidad. En América Latina esta carga de discapacidad y muerte prematura se estimó en 5.5 millones de DALYs.³

En las últimas décadas se ha reducido la incidencia y mortalidad (global y prematura) por enfermedad vascular cerebral, mientras que la tasa de discapacidad ha mostrado pocos cambios o solo reducciones marginales. Lo anterior es particularmente evidente en México, donde la reducción de los DALYs en los últimos 30 años está en estrecha relación con la disminución de la mortalidad prematura, pero sin cambios en la tasa de discapacidad.⁴ En consecuencia, debido al crecimiento y envejecimiento de las poblaciones ha aumentado la prevalencia de las personas que sobreviven con los efectos discapacitantes de la enfermedad vascular cerebral, lo que genera mayor demanda de los servicios de rehabilitación.⁵

La discapacidad relacionada con la enfermedad vascular cerebral da lugar a diversos déficits neurológicos, entre los que sobresale la afección motora que incluye la incapacidad para deambular y otras afecciones motoras que interfieren con

las actividades de la vida diaria e instrumentadas, incluso en pacientes que sufrieron eventos cerebrovasculares considerados menores.

La rehabilitación neurológica ha logrado notables avances para reestablecer las funciones motoras relacionadas con la enfermedad vascular cerebral, en particular con el aprendizaje motor y conceptos compensatorios.⁶ Sin embargo, la discapacidad del miembro superior suele ser frecuente y de difícil recuperación, en estrecha relación con su gran representación en la corteza cerebral y la notable extensión de la vía piramidal. Recientemente Van der Vliet y su grupo⁷ evaluaron la recuperación motora del miembro superior a los 3 meses de sufrir un infarto cerebral agudo en 409 pacientes mediante escala de Fugl-Meyer del miembro superior (donde el puntaje mayor es de 66 puntos).⁸ Se documentaron 5 patrones de recuperación de la función motora en los siguientes 6 meses posictus: los tres primeros tuvieron un puntaje superior a 50 en la escala, lo que indica buena recuperación de la función motora y se observó en alrededor del 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 consiguió recuperarse (puntaje menor a 20); por consiguiente, alrededor del 40% de los pacientes que padecen afección motora del miembro superior permanecen discapacitados de la función del miembro superior a pesar de recibir fisioterapia intensiva.⁷

En los últimos años se ha insistido en la necesidad de contar con intervenciones farmacológicas que influyan favorablemente en la neurorehabilitación de las personas discapacitadas por la enfermedad vascular cerebral, en particular cuando existe afectación de la función motora del miembro superior. Esta revisión se enfoca en el potencial de la cerebrolisina en la recuperación motora funcional en pacientes con un infarto cerebral agudo.

CEREBROLISINA

Propiedades y mecanismos de acción

La cerebrolisina es un fármaco neurotrófico descubierto en 1949 por el científico austriaco Gerhart Harrer. Consiste en una mezcla de aminoácidos libres y neuropéptidos de bajo peso molecular, producida por biotecnología, de forma que la preparación farmacéutica incluye los siguientes fragmentos peptídicos: factor de crecimiento neural, factor neurotrófico derivado del cerebro, factor neurotrófico ciliar, encefalinas, orexina y P21.⁹

La cerebrolisina tiene propiedades de neuroprotección y de neurorreparación (**Figura 1**).¹⁰ En general, se reconocen los siguientes mecanismos de acción de la cerebrolisina:

- Facilitación de la reparación endógena y procesos de regeneración después de una lesión isquémica aguda, a través de los factores neurotróficos de la cerebrolisina.
- Interviene reforzando la vía de la señalización asociada con la proteína *sonic Hedgog*, que participa en la reparación cerebral en el área de isquemia en el infarto cerebral, en parte por activación del complejo Gli.¹¹ A través de estos mecanismos, la cerebrolisina promueve la oligodendrogénesis y neurogénesis para reparar el daño al tejido cerebral.
- Modula la respuesta inflamatoria asociada con la isquemia al reducir la acumulación de radicales libres generados durante la cascada isquémica, atenuando los efectos del estrés oxidativo y la cantidad de enzimas que promueven la apoptosis.

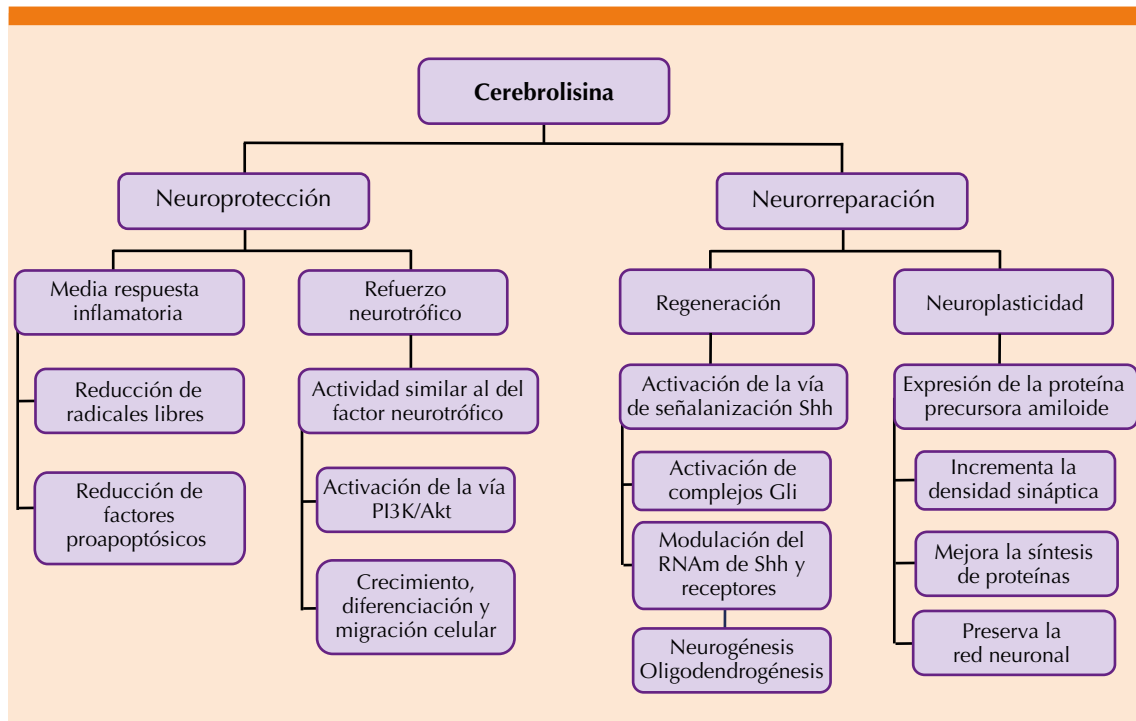


Figura 1. Mecanismos de acción de la cerebrolisina. Modificada de la referencia 10.

- La cerebrolisina exhibe 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 los contactos sinápticos al inducir la diferenciación de las dendritas.

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

El infarto agudo cerebral es una afección que pone en peligro la vida o la función, y que es dependiente del tiempo de evolución. La principal estrategia terapéutica del infarto agudo cerebral sigue siendo la reperfusión de la zona isquémica para limitar el daño cerebral. 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 tratamiento establecidas por diferentes organizaciones.¹²

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 se han probado, casi todos con resultados negativos.¹³ Sin embargo, existen datos prometedores con la nerinetida, que resultó ser eficaz en el estudio

ESCAPE-NA1.¹⁴ En los estudios relacionados de los efectos benéficos de cerebrolisina se intentó probar su eficacia como neuroprotector en la etapa temprana del infarto agudo cerebral, pero sus resultados fueron negativos para esta indicación.¹⁵⁻¹⁸ De hecho, varias revisiones de Cochrane (2010, 2017 y 2020) de la administración de cerebrolisina en el tratamiento del infarto cerebral agudo consideraron que no reducía la tasa de casos fatales incluyendo todas las causas de muerte. Sin embargo, debe insistirse en que en estas revisiones Cochrane no evaluó la potencial eficacia de cerebrolisina en la discapacidad neurológica, aduciendo que los estudios incluidos en el análisis no proporcionaban suficientes datos para analizar su efecto en esta importante medida de desenlace.¹⁹

Cerebrolisina como neuroreparador en el infarto agudo cerebral: beneficios en la recuperación de la función motora afectada del miembro superior

Mientras que los estudios iniciales de cerebrolisina se enfocaron en sus potenciales efectos neuroprotectores, su potencial en la neurorecuperación se ha demostrado recientemente. Como se describe en la **Figura 2** existe evidencia preclínica de la capacidad de la cerebrolisina en la modulación de la neuroplasticidad y sus efectos benéficos en la neurogénesis y oligodendrogénesis.²⁰ Al considerar estos efectos favorables de la cerebrolisina en la neuroreparación y el efecto 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 neuroreparadores sea un enfoque terapéutico novedoso, dando lugar al concepto de “reforzadores de la recuperación” en el tratamiento del infarto cerebral.^{21,22} Hay varios estudios que demuestran la eficacia de la cerebrolisina en la recuperación funcional de la afección motora del miembro superior que a continuación se describen en detalle.

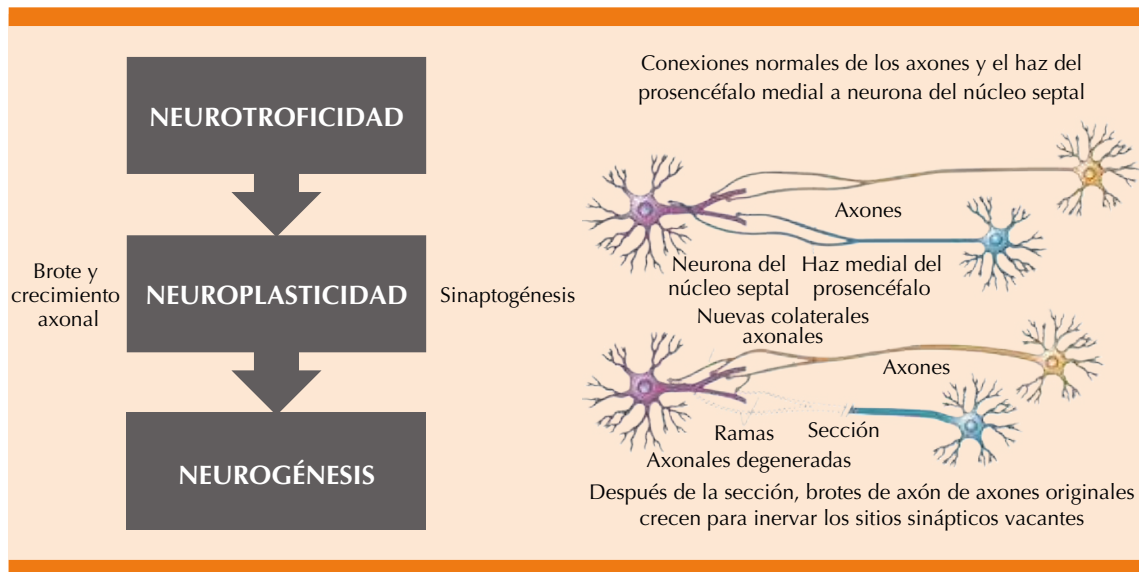


Figura 2. Mecanismos de acción multimodales del efecto neurotrófico de la cerebrolisina. Ésta es una combinación de péptidos (fragmentos activos de factores neurotróficos) y aminoácidos obtenidos a partir de proteínas cerebrales altamente purificadas libres de lípidos, que promueve la estimulación neurotrófica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

El estudio CARS-1 (por sus siglas en inglés: *Cerebrolysin and Recovery after Stroke*), llevado a cabo en la Unión Europea y Ucrania, logró demostrar por primera vez el éxito de este concepto al combinar cerebrolisina con la rehabilitación física.²³ CARS-1 fue un ensayo clínico con distribución al azar, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, en 208 pacientes con infarto cerebral agudo con gravedad moderada, que comparó la combinación de cerebrolisina (en dosis de 30 mg al día durante 21 días) y rehabilitación física temprana *versus* la rehabilitación y placebo (solución salina); el inicio del tratamiento fue entre 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 en las primeras 72 horas del evento vascular y duró 21 días.

Como criterio de inclusión para calificar la gravedad moderada, fue requisito tener una prueba de ARAT (*Action Research Arm Test*)²⁴ con un puntaje menor de 50 (que tiene un rango de 0 [sin función motora] a 57 puntos [sin limitación funcional]); asimismo, fue requisito un puntaje mayor de 2 en la escala de afasia de *Goodglass y Kaplan Communication* (que tiene un rango de 0 [afasia grave] a 5 [afasia mínima]).²⁵ El parámetro de eficacia primaria 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 la cerebrolisina tuvo una influencia favorable, significativa, en la recuperación motora de las extremidades superiores: los cambios abso-

lutos en los promedios del puntaje de ARAT a los 90 días comparados con la medición basal se incrementaron hasta 30.7 ± 19.9 con cerebrolisina y 15.9 ± 16.8 con el placebo. Asimismo, la cerebrolisina fue superior al placebo en los análisis de eficacia secundaria de funcionamiento global, incluyendo la recuperación excelente (puntaje 0 o 1 en escala de Rankin modificada) en el 42.3% de los pacientes que recibieron cerebrolisina en comparación con el 14.9% en el grupo placebo. Resultados similares se observaron en otras escalas, como la de NIHSS, Barthel, etc. (Figura 3). La cerebrolisina fue segura y bien tolerada.²³

El estudio CARS-2,²⁶ efectuado en Rusia, incluyó a 240 pacientes y tuvo un diseño idéntico al CARS-1 con la intención de efectuar un metaanálisis previamente 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) lo que dio 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 con 25.1 en CARS-2. Mientras que

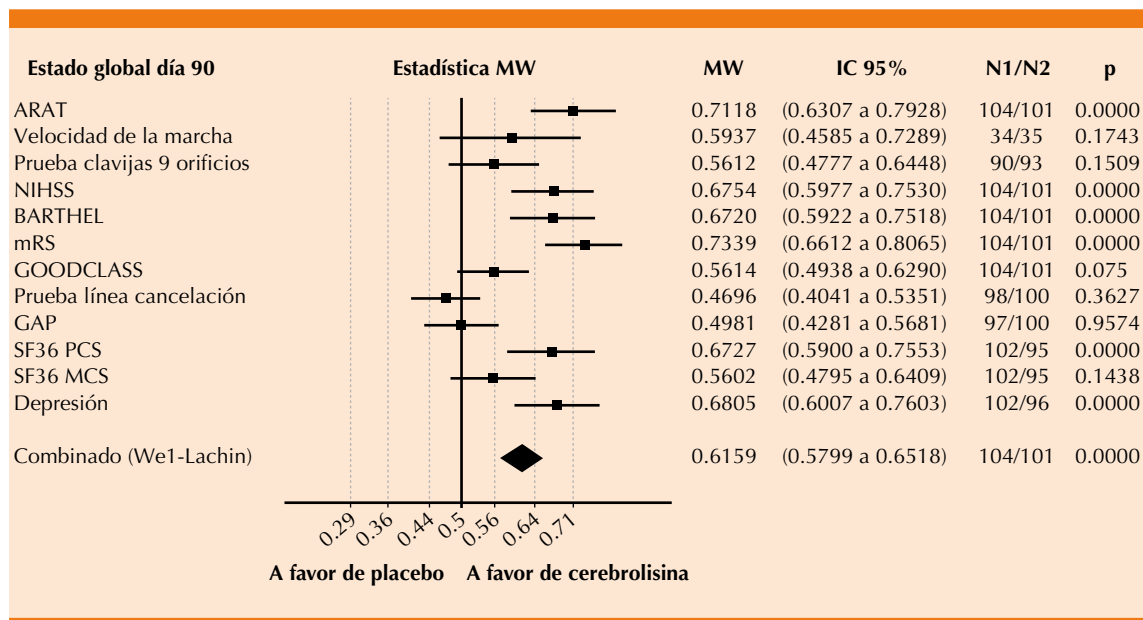


Figura 3 Estudios CARS-1. Estado global del tratamiento con cerebrolisina a los 90 días. El tamaño del efecto para los parámetros de eficacia aislados (Mann-Whitney [MW]) y combinados (procedimiento de Wei-Lachin) refleja los cambios desde los datos basales en la última observación de intención a tratar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

ARAT: prueba de investigación de la función del brazo Action. Gait velocity: velocidad de la marcha; 9-Hole Peg test: prueba de clavija de 9 agujeros para evaluar la función motora fina; NIHSS: escala de ictus de los Institutos Nacionales de Salud, Estados Unidos; 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: resumen del componente mental.

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 cerebrolisina 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-1.²⁶ Sin embargo, el metanálisis preplanificado de ambos ensayos clínicos, considerando que tenían idéntico diseño, permitió incrementar el tamaño de la muestra para análisis de la potencial eficacia de cerebrolisina (n = 442).²⁷

El resultado de análisis combinado de los estudios CARS demostró la superioridad de cerebrolisina sobre el placebo en la mejoría motora del miembro superior a pesar de la heterogeneidad basal entre los estudios descrita previamente (**Figura 4**). De hecho, en el metanálisis

se observa 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 tienen menos afección motora en la escala ARAT que en el CARS-1 (**Figura 5**). Asimismo, este metanálisis también demostró los efectos favorables de cerebrolisina 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 la razón de momios 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 cerebrolisina. El número necesario para tratar para observar cambios tempranos clínicamente relevantes en la escala de NIHSS fue de 7. Los autores concluyen que este metanálisis apoya

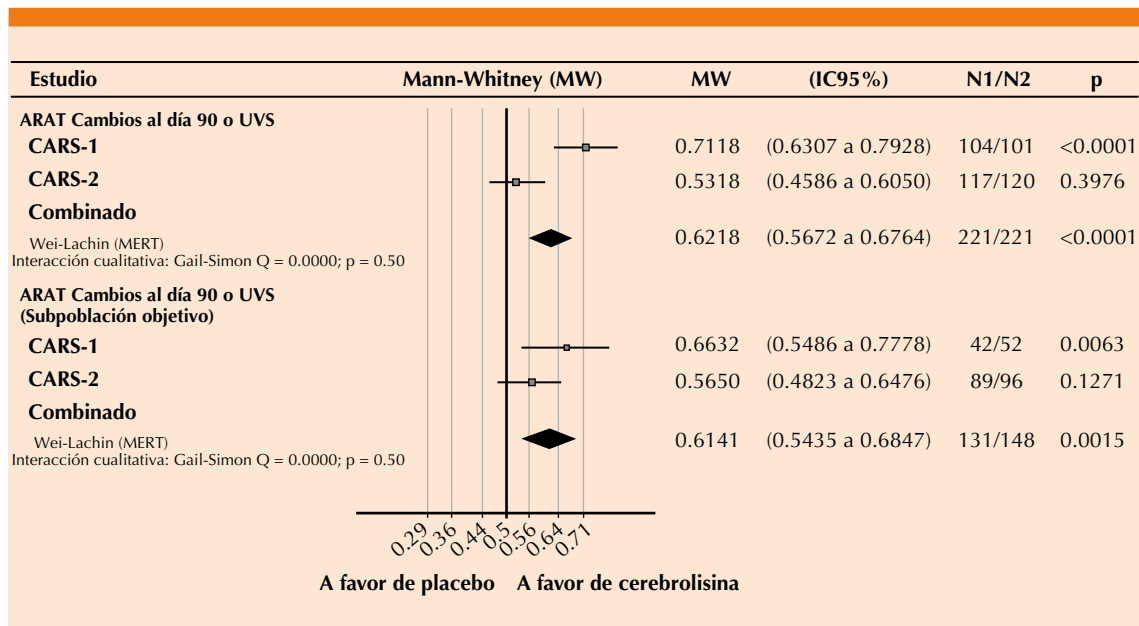


Figura 4. Metanálisis de los cambios de puntaje de ARAT a partir del nivel basal en CARS-1 y CARS-2. Comparación de cerebrolisina (30 mL al día) *versus* placebo al día 90 en población con intención de tratar modificada (panel superior) y en la subpoblación blanco con ARAT basal > 0 (panel inferior).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

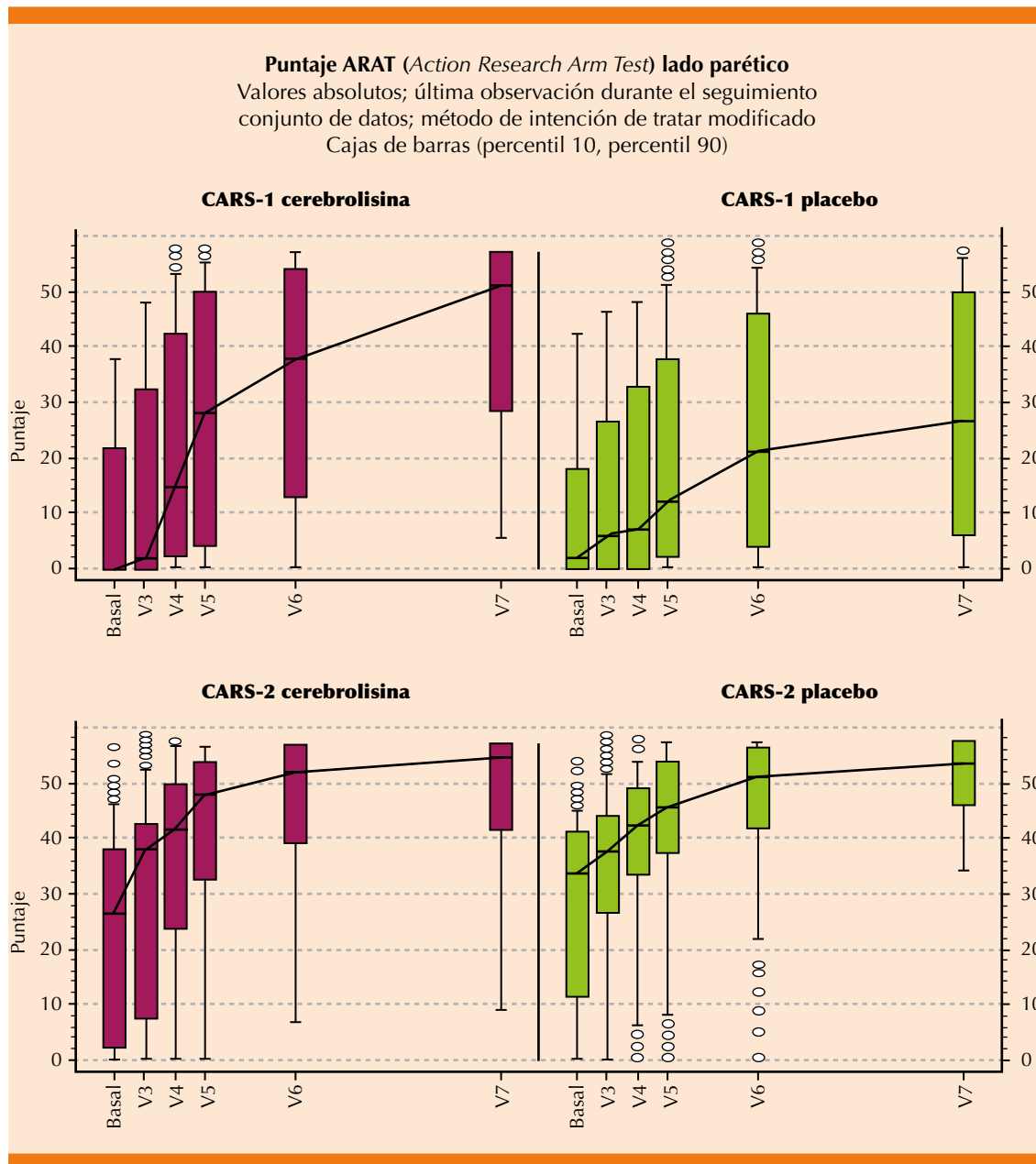


Figura 5. Estudios CARS-1 y CARS 2. Puntajes en la escala ARAT utilizada para evaluar la función motora de la extremidad superior, en el curso del tiempo de las visitas de evaluación en pacientes que recibieron tratamiento con cerebrolisina (30 mg al día por 21 días) o placebo en los ensayos clínicos controlados CARS (*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. Modificada de la referencia 26.

la administración de cerebrolisina como opción terapéutica para lograr la recuperación motora temprana en el paciente con infarto cerebral, aunque considerando el carácter exploratorio de ambos estudios, los resultados deben ser confirmados por ensayos clínicos adicionales.²⁷

La eficacia de cerebrolisina 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, Estados Unidos) por el grupo de Zeiler.²⁸ Los estudios previos de 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 en comparación con el inicio de la rehabilitación desde el primer día después del evento. Con base en lo anterior, probaron la hipótesis de la eficacia de cerebrolisina en la fase aguda del infarto cerebral a pesar de que la rehabilitación se iniciara hasta 7 días. Se provocó un infarto en el área caudal de la extremidad anterior y se inició la aplicación de inyecciones diarias de cerebrolisina 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 cerebrolisina y solución salina hacia el día 8 que se mantuvo el resto del experimento. Se insiste en que la eficacia de cerebrolisina se demostró incluso en los roedores que no recibieron rehabilitación temprana.²⁸ **Figura 6**

Recientemente, la eficacia de cerebrolisina también se documentó 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.^{29,30} En ensayos fase IV se evaluó la recuperación motora, adicional a la rehabilitación, durante la fase subaguda en pa-

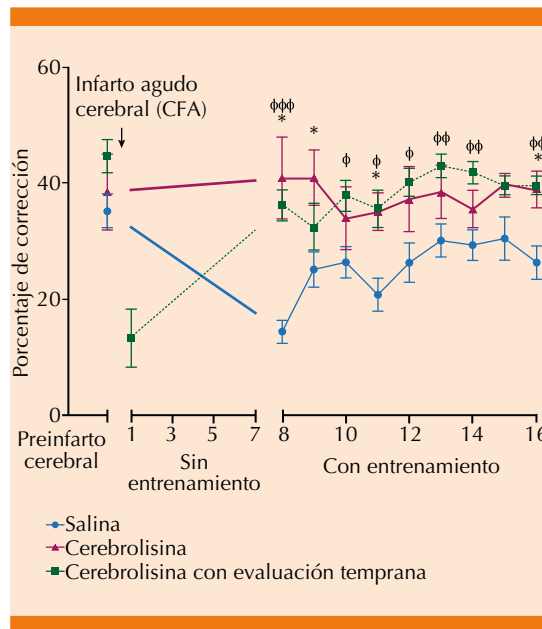


Figura 6. Efecto de la cerebrolisina en la tarea de prensión en ratones con inducción de infarto cerebral del área caudal de la extremidad anterior (CFA: caudal forelimb area). La administración de cerebrolisina con inicio en el día 1 después del evento cerebrovascular llevó a recuperación de la función de prensión, independientemente de la rehabilitación. En el análisis de ANOVA para el éxito en la prensión para los ratones que iniciaron cerebrolisina y entrenamiento físico el día 8 demostró que, comparado con la solución salina, el efecto era significativo a favor de cerebrolisina y se mantuvo durante el resto del experimento:

* $p < .05$; $\phi p < .05$; $\phi\phi p < 0.01$; $\phi\phi\phi p < 0.001$.

cientes con infarto cerebral con afección motora moderada a severa, que recibieron cerebrolisina versus placebo en los primeros 7 días del inicio del evento cerebrovascular y durante 21 días. En total 110 pacientes con afección motora grave medida por una prueba de FMA (*Fugl-Meyer Assessment*) con puntaje menor de 50 se distribuyeron al azar para recibir cerebrolisina (n = 59) o placebo (n = 51) en un ensayo doble ciego, con evaluación basal, al término del tratamiento y a los 90 días.³⁰ 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 cerebrolisina 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 cerebrolisina (**Figura 7**). Los autores concluyen que la cerebrolisina tuvo

una influencia positiva en la plasticidad de la red neuronal motora con el consecuente beneficio de la recuperación motora en pacientes con infarto cerebral que mostraron deterioro grave de la función motora.³⁰

Inclusión de cerebrolisina en las guías de rehabilitación motora del miembro superior en pacientes con infarto cerebral agudo

La cerebrolisina tiene el potencial de enriquecer las estrategias terapéuticas de los pacientes con enfermedad cerebrovascular. Existe considerable evidencia experimental que muestra los efectos favorables de la cerebrolisina que, a través de sus efectos similares al factor neurotrófico, promueve la neuroplasticidad y la neurogénesis

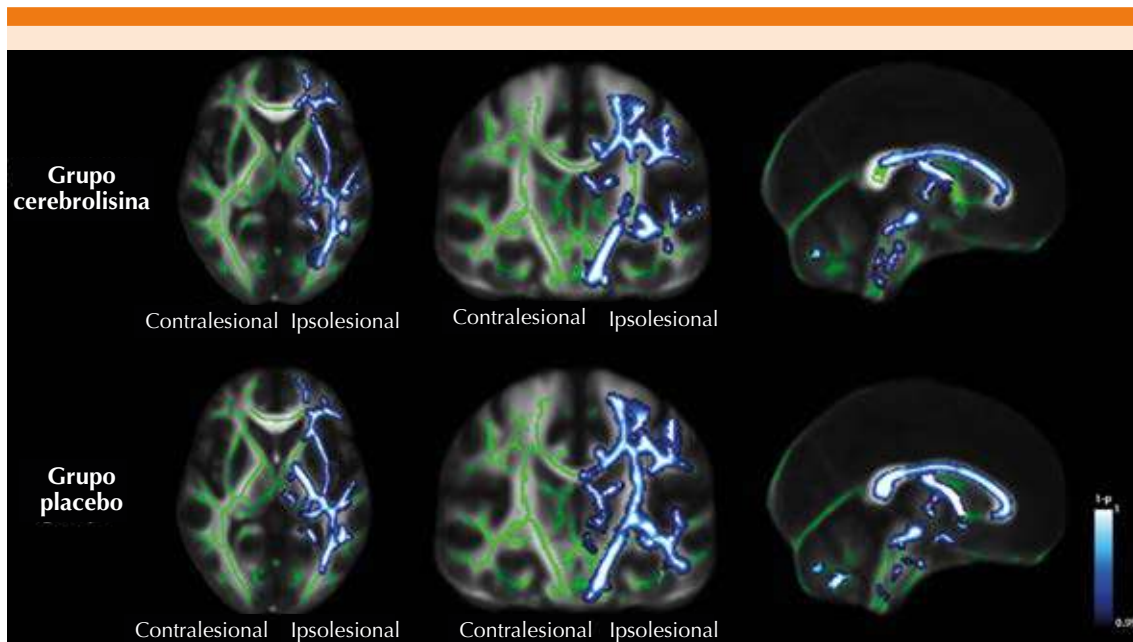


Figura 7. Cambios en los valores de anisotropía fraccional desde la evaluación basal (T0) al día 90 (T2) utilizando la técnica de estadística espacial basada en tractos. Los resultados se presentan en vistas axial (izquierda), coronal (enmedio) y sagital (derecha). Los vóxeles verdes representan los 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. Modificada de la referencia 30.

endógena en el cerebro isquémico. Es decir, la cerebrolisina facilita la preservación de la integridad de la red motora durante el proceso de reorganización neuronal después del infarto cerebral, que se manifiesta clínicamente en mejor recuperación de la función motora, en particular en pacientes con eventos isquémicos más graves. El efecto de la cerebrolisina 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 la cantidad de ensayos clínicos controlados en la etapa subaguda temprana del infarto cerebral, dirigidos a la rehabilitación neurológica, en particular a disminuir la discapacidad motora. Sin embargo, en una revisión de los ensayos clínicos publicados hasta 2020 por Steinar y colaboradores, en 14 de 15 estudios el resultado fue neutro sin diferencias significativas entre las maniobras o fármacos experimentales y los controles.³¹ Las intervenciones experimentales incluyeron 4 de entrenamientos especiales de fisioterapia, 5 ensayos con intervenciones tecnológicas (por ejemplo, realidad virtual con videojuegos, telerrehabilitación y asistencia con robot), otros 4 relacionados con neuromodulación (estimulación epidural eléctrica, eléctrica faríngea y estimulación eléctrica transcraneal repetitiva), y en los 3 estudios restantes se evaluaron intervenciones farmacológicas que incluían la terapia con anticuerpos monoclonales, el tratamiento con carbidopa-levodopa y cerebrolisina descrita en extenso en esta revisión.³¹ El único ensayo positivo fue, precisamente, el estudio CARS basado en cerebrolisina que mostró el beneficio en la rehabilitación motora en las extremidades superiores. El hecho de que solo un ensayo clínico sea positivo refleja el desafío que representa el diseño de las intervenciones en los ensayos de neurorehabilitación en enfermedad vascular cerebral.³²

Los estudios de cerebrolisina 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 cerebrolisina (en dosis diaria intravenosa de 30 mL diluidos en 70 mL de solución salina, durante 21 días) representa una oportunidad para una mejor recuperación motora en pacientes con infarto cerebral. Por estos motivos, la cerebrolisina se ha incorporado a 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**.

CONCLUSIONES

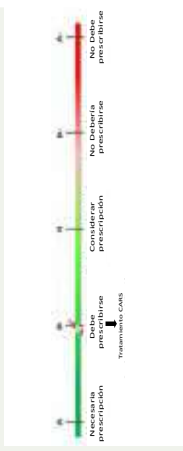
La combinación de la rehabilitación física con fármacos neuroreparadores es un enfoque terapéutico novedoso que da lugar al concepto de “reforzadores de la recuperación” en el tratamiento del infarto cerebral. En esta revisión, el análisis detallado de los datos experimentales y clínicos proporciona evidencia convincente de los efectos favorables de la cerebrolisina en la restauración 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, que se manifiesta clínicamente en mejor recuperación de la función motora.

Conflicto de interés

El trabajo recibió contraprestación (honorarios profesionales) por conducto de EVER Pharma.

Esta contraprestación no implica ninguna intervención ni parcial ni total sobre la expresión médico-científica.

Cuadro 1. Guías clínicas que han incluido a la cerebrolisina como parte de la 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 ³³ Beghi E, Binder H, Birle C, et al. European Academy of Neurology and European Federation of Neurorehabilitation Societies guideline on pharmacological support in early motor rehabilitation after acute ischaemic stroke. Eur J Neurol 2021; 28: 2831-2845. doi: 10.1111/ene.14936	2021	Sistema GRADE	Con base en evidencia de baja a alta calidad en desenlaces primarios y secundarios críticos, se recomienda la administración de cerebrolisina en pacientes con infarto cerebral 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 <i>European J Neurology</i>
Guía Austriaca de Neurorehabilitación Austrian Guideline of Neurorehabilitation after stroke; 2018 ³⁴ https://www.xngsfrna.at/wpcontent/uploads/2016/11/Positionspapier2018_OEGSF_neurologisch	2018	Clases de recomendación y niveles de evidencia	Con base en evidencia B (moderada), se recomienda la administración 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) ³⁵ Platz T. S3 guideline “Rehabilitative therapy for arm paresis following a stroke” of the German Society for Neurorehabilitation https://cerebrolysin.com.ua/fileadmin/user_upload/materials/protocols/DGNR-S3-Guideline_English-Translation.pdf	2020	Sistema GRADE	Con base en evidencia 1b con evaluación del efecto de moderada calidad, la administración de cerebrolisina debe recomendarse (grado B) en pacientes con infarto cerebral agudo con afección relevante del miembro superior	
Stroke Rehabilitation Clinician Handbook de Canadá ³⁶ Canadian Stroke Rehabilitation Evidence Based Review (16th edition) section 4.3.23 (Peptides); 2020. www.ebrsr.com	2020	Niveles de evidencia	Con base en nivel de evidencia 1A se recomienda la administración de cerebrolisina para mejorar la función del miembro superior	

REFERENCIAS

- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al, the GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019. Update From the GBD 2019 Study. *JACC* 2020; 76: 2982-3021.
- GBD 2019 Stroke Collaborators. 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: 795-820. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0.
- Ouriques Martins SC, Sacks C, Hacke W, Brainin M, de Assis Figueiredo F, Marques Pontes-Neto O, et al. Priorities to reduce the burden of stroke in Latin American countries. *Lancet Neurol* 2019; 18 (7): 674-683. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30068-7.
- De la Cruz-Góngora V, Chiquete E, Gómez-Dantés H, Cahuana-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. *Lancet Reg Health Am* 2022; 10: 100204. doi: 10.1016/j.lana.2022.100204.
- Gorelick PB. The global burden of stroke: persistent and disabling. *Lancet Neurol* 2019; 18: 417-418. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30030-4.
- Winstein CJ, Stein J, Arena R, Bates B, Cherney LR, Cramer SC, et al. 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.
- van der Vliet R, Selles RW, Andrinopoulou ER, Nijland R, Ribbers GM, Frens MA, et al. Predicting upper limb motor impairment recovery after stroke: a mixture model. *Ann Neurol* 2020; 87: 383-393. doi: 10.1002/ana.25679.
- 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: 232-240. doi: 10.1177/154596802401105171.
- Blizniewska-Kowalska K, Lukasik M, Galecki P. Cerebrolysin – mechanism of action and application in psychiatry and neurology. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2019; 35: 9-23. DOI: <https://doi.org/10.33450/fpn.2019.03.002>.
- Fiani B, Covarrubias C, Wong A, Doan T, Reardon T, Nikolaidis D, Sarno E. Cerebrolysin for stroke, neurodegeneration, and traumatic brain injury: review of the literature and outcomes. *Neurol Sci* 2021; 42: 1345-1353. doi: 10.1007/s10072-021-05089-2.
- Zhang L, Chopp M, Meier DH, Winter S, Wang L, Szalad A, et al. Sonic hedgehog signaling pathway mediates cerebrolysin-improved neurological function after stroke. *Stroke* 2013; 44: 1965-1972. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.000831>.
- Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, 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): e344-e418. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000211>.
- Chamorro Á, Dirnagl U, Urra X, Planas AM. Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation. *Lancet Neurol* 2016; 15: 869-881. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00114-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00114-9).
- Hill MD, Goyal M, Menon BK, Nogueira RG, McTaggart RA, Demchuk AM, et al. Efficacy and safety of nerinetide for the treatment of acute ischaemic stroke (ESCAPE-NA1): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2020; 395: 878-887. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30258-0.
- Ladurner G, Kalvach P, Moessler H. Cerebrolysin study group. Neuroprotective treatment with cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomised controlled trial. *J Neural Transm (Vienna)* 2005; 112: 415-428. doi: 10.1007/s00702-004-0248-2.
- Lang W, Ch S, Poljakovic Z, et al. Lyse study group. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial about safety and efficacy of combined treatment with alteplase (rt-pa) and cerebrolysin in acute ischaemic hemispheric stroke. *Int J Stroke* 2013; 8: 95-104. doi: 10.1111/j.1747-4949.2012.00901.x.
- Heiss WD, Brainin M, Bornstein NM, Tuomilehto J, Hong Z, for the Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia (CASTA) Investigators. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia. *Stroke* 2021; 43: 630-636. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.628537.
- Gharagozli K, Harandi AA, Houshmand S, Akbari N, Muresanu DF, Vester J, Winter S, Moessler H. Efficacy, and safety of Cerebrolysin treatment in early recovery after acute ischemic stroke: a randomized, placebo-controlled, double-blinded, multi-center clinical trial. *J Med Life* 2017; 10: 153-160.
- Ziganshina LE, Abakumova T, Hoyle CH. Cerebrolysin for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 7: CD007026.
- Muresanu DF, Strilciuc S, Stan A. Current drug treatment of acute ischemic stroke: challenges and opportunities. *CNS Drugs* 2019; 33: 841-847. doi: 10.1007/s40263-019-00663-x.
- Zhang C, Chopp M, Cui Y, Wang L, Zhang R, Zhang L, et al. Cerebrolysin enhances neurogenesis in the ischemic brain and improves functional outcome after stroke. *J Neurosci Res* 2010; 88: 3275-3281. doi: 10.1002/jnr.22495.
- Brainin M. Cerebrolysin: a multi-target drug for recovery after stroke. *Expert Rev Neurother* 2018; 18: 681-687. doi: 10.1080/14737175.2018.1500459.
- Muresanu DF, Heiss WD, Hoemberg V, Bajenaru O, Popescu CD, Vester JC, et al. Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARs): A randomized, placebo-controlled, double-blind,

- multicenter trial. *Stroke* 2016; 47: 151-159. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009416.
24. Lyle RC. A performance test for assessment of upper limb function in physical rehabilitation treatment and research. *Int J Rehabil Res* 1981; 4: 483-492. doi: 10.1097/00004356-198112000-00001.
 25. Goodglass H and Kaplan E. The assessment of aphasia and related disorders. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lea & Febiger; 1983.
 26. 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: e103. DOI:https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.08.336.
 27. Guekht A, Vester J, Heiss WD, Gusev E, Hoemberg V, Rahlfs VW, et al. Safety and efficacy of Cerebrolysin in motor function recovery after stroke: a meta-analysis of the CARS trials. *Neurol Sci* 2017; 38: 1761-1769. doi: 10.1007/s10072-017-3037-z.
 28. 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: 525-533. doi: 10.1177/15459683211000734.
 29. Chang WH, Park CH, Kim DY, Shin YI, Ko MH, Lee A, et al. Cerebrolysin combined with rehabilitation promotes motor recovery in patients with severe motor impairment after stroke. *BMC Neurol* 2016; 16: 31. doi: 10.1186/s12883-016-0553-z.
 30. Chang WH, Lee J, Shin YI, Ko MH, Kim DY, Sohn MK, 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: 545. doi: 10.3390/jpm11060545.
 31. Stinear CM, Lang CE, Zeiler S, Byblow WD. Advances, and challenges in stroke rehabilitation. *Lancet Neurol* 2020; 19: 348-360. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30415-6.
 32. Gittler M, Davis AM. Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery. *JAMA* 2018; 319: 820-821. doi:10.1001/jama.2017.22036.
 33. Beghi E, Binder H, Birle C, Bornstein N, Diserens K, Groppa S, et al. European Academy of Neurology and European Federation of Neurorehabilitation Societies guideline on pharmacological support in early motor rehabilitation after acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol* 2021; 28: 2831-2845. doi: 10.1111/ene.14936.
 34. Austrian Guideline of Neurorehabilitation after stroke; 2018. https://www.xn-gsf-rna.at/wpcontent/uploads/2016/11/Positionspapier2018_OEGSF_neurologisch.
 35. Platz T. S3 guideline "Rehabilitative therapy for arm paresis following a stroke" of the German Society for Neurorehabilitation. https://cerebrolysin.com.ua/fileadmin/user_upload/materials/protocols/DGNR-S3-Guideline_English-Translation.pdf.
 36. Canadian Stroke Rehabilitation Evidence Based Review (16th edition) section 4.3.23 (Peptides); 2020.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.