

Centro Internacional de Restauración Neurológica

## NEUROMODULACIÓN FARMACOLÓGICA EN LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

*Dr. Liván Rodríguez Mutuberría,<sup>1</sup> Dr. Reynaldo Galvizo Sánchez<sup>2</sup> y Dr. Eduardo Álvarez González<sup>2</sup>*

### RESUMEN

La enfermedad cerebrovascular representa la tercera causa de muerte en los países desarrollados y en vías de desarrollo y sus secuelas se comportan como la primera causa de invalidez en los adultos. Las orientaciones terapéuticas más importantes en estos pacientes consisten en mejorar el flujo sanguíneo cerebral y reducir o bloquear las consecuencias metabólicas a nivel subcelular y celular. Los importantes avances producidos en los últimos años en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la isquemia cerebral y en el desarrollo de nuevos fármacos han planteado las expectativas reales de tratamiento y el rechazo de actitudes nihilistas. Se hizo una breve revisión del concepto de plasticidad neuronal y neuromodulación farmacológica. Se expuso un grupo de fármacos neuroprotectores y neurotróficos, algunos de forma experimental, usados en la enfermedad cerebrovascular aguda y crónica.

*DeCS:* AGENTES NEUROPROTECTORES/farmacología; PLASTICIDAD NEURONAL/efectos de drogas; ACCIDENTE CEREBROVASCULAR/quimioterapia; FACTOR DE CRECIMIENTO FIBROBLASTICO BASICO/uso terapéutico.

La rehabilitación de funciones cerebrales es un campo relativamente nuevo. Hasta los años 50, aproximadamente, existía un profundo escepticismo en cuanto a la capacidad de división de la neurona, el sistema nervioso central era considerado como una estructura funcionalmente inmutable y anatómicamente estática. La consecuencia de este hecho ha sido el nihilismo terapéutico en este ámbito. En los últimos 40 años, el dictamen anterior se ha visto modificado y ha sido sustituido, progresivamente, por un sistema en el que la modificación dinámica de sus propiedades, en respuesta a cambios en su ambiente y sus ingresos, constituyen la noción fundamental para comprender sus extraordi-

narias propiedades, ha surgido entonces el término plasticidad neuronal, definido como la capacidad del sistema nervioso de cambiar sus relaciones funcionales y estructurales, lograda a través de diversos mecanismos entre los que se incluye la regeneración axonal, la colateralización, la sinaptogénesis reactiva, neurogénesis y mecanismos de plasticidad funcional.<sup>1</sup> Consideramos lo anterior como premisa fundamental en el momento de aplicar cualquier tipo de terapéutica neurorestauradora, donde incluimos la neuromodulación farmacológica, la cual consiste en potenciar la plasticidad neuronal mediante fármacos, algunos con importante capacidad trófica y otros, capaces de anular

<sup>1</sup> Especialista de I Grado en Medicina Interna.

<sup>2</sup> Especialista de I Grado en Neurología.

sustancias neurotóxicas que se liberan por lesión neuronal, siempre con el objetivo de mejorar la calidad de vida de los enfermos.

Es bien conocido que la enfermedad cerebrovascular (ECV) constituye la tercera causa de muerte en el mundo desarrollado y la primera de invalidez en adultos por las secuelas que deja una vez superada la fase aguda de la enfermedad.<sup>2</sup> Estas consisten en defecto motor y sensitivo, espasticidad, trastornos de funciones psíquicas superiores, epilepsia sintomática y trastornos de campos visuales. Todos son considerados fenómenos plásticos sujetos a cambios que responden a estímulos internos y externos y sobre los que se debe trabajar de forma multifactorial, donde uno de los elementos terapéuticos lo constituye la farmacoterapia.<sup>3</sup>

Para esto se cuenta con un arsenal medicamentoso, investigado y aplicado fundamentalmente en pacientes que sufren ictus isquémico y quedan con secuelas, la mayoría en fases de investigación, aunque algunos han demostrado, en investigaciones clínicas, su eficacia y hoy forman parte de protocolos terapéuticos sólidos. Fundamentándonos en esto haremos una breve revisión sobre el campo de la neuroprotección y el uso de factores neurotróficos, el tema de la espasticidad queda para posterior revisión por lo complejo de su enfoque.

## NEUROPROTECCIÓN

### BASES

En los ictus isquémicos, el área de infarto se hace evidente morfológicamente entre las 4 y 6 h de la oclusión arterial y queda bien establecido a las 24 h. Tras la isquemia, existe un período en el que si se restaura la circulación, puede conseguirse una recuperación completa. A esto se le denomina ventana de reperusión. Sin embargo, las alteraciones fisiopatológicas inducidas por la isquemia pueden persistir y prolongarse, a pesar de reinstaurarse una adecuada circulación y quizás también como consecuencia de ella. Estas alteraciones se han denominado lesiones retardadas, y pueden ser teóricamente prevenidas o modificadas por fármacos neuroprotectores. El intervalo de tiempo durante el cual un fármaco

neuroprotector puede reducir o impedir la lesión cerebral se denomina ventana neuroprotectora. Por tanto, la ventana terapéutica es la suma de la ventana de reperusión y la de neuroprotección.<sup>4,7</sup> Hoy en día se está intentando desestimar un poco el tiempo previsto para cada ventana, individualizar esto para cada paciente y hacer uso de una tecnología de avanzada (la resonancia magnética nuclear [RMN] de difusión perfusión, tomografía por emisión de positrones [PET] y estudio de flujo sanguíneo cerebral [SPECT] etc.), aunque cuanto más precozmente se instaure cualquier tipo de terapéutica, el pronóstico es mucho mejor y este es el objetivo.<sup>8,9</sup>

Los fármacos neuroprotectores, en general, actuarían sobre la cascada isquémica, dada por la depleción de fosfatos de alta energía (ATP, fosfocreatina), la liberación de aminoácidos excitadores, el acúmulo de ácido láctico y de radicales libres, el inicio de la cadena del ácido araquidónico con la formación de leucotrienos y tromboxano, la salida de potasio de la célula y la entrada de calcio, entre otros elementos. Esta cascada conducirá en último término a la muerte neuronal.<sup>10,11</sup> El área cerebral que por sus condiciones de flujo permanece entre los umbrales de fallo eléctrico (15-18 mL/100 g/min) y fallo energético (10-12 mL/100 g/min) se denomina penumbra isquémica, potencialmente recuperable con tratamiento, con el cual se evita la muerte neuronal y se garantiza una mejor calidad de vida para el enfermo que sobrevive.<sup>12</sup>

### NIMODIPINO

Ha sido, dentro de los antagonistas de los canales lentos del calcio, la dihidropiridina más estudiada. El primer estudio, doblemente ciego controlado con placebo, fue publicado en 1988 por *Gelmers* y otros. Este estudio concluyó que los pacientes con infarto cerebral mejoraban su evolución neurológica y se reducía la mortalidad, cuando se iniciaba el tratamiento en las primeras 24 h con una dosis oral de 120 mg al día.<sup>13</sup> A partir de aquí se han realizado múltiples estudios serios, pero poco esperanzadores y que han suscitado controversia en cuanto al uso del nimodipino en el ictus

isquémico. Incluso, se han llevado a cabo estudios en grande con nimodipino parenteral (estudio de Norris y otros y el de Bridger y otros), haciendo uso del mismo en las primeras 48 h de ocurrido el ictus y se ha observado que la evolución neurológica y funcional es significativamente peor en el grupo tratado con este fármaco. Un análisis ulterior puso de manifiesto una significativa reducción de la presión diastólica y la arterial media, lo que podría contribuir a un empeoramiento neurológico de los enfermos.<sup>14-16</sup> Recientemente, y con el creciente conocimiento sobre los mecanismos de muerte celular, se ha considerado que el nimodipino usado 4 h después de ocurrido el ictus, desencadena muerte neuronal por mecanismos apoptóticos.<sup>17</sup> Su uso hoy día es controversial.

## MAGNESIO

Este fármaco, en dosis altas, actúa como un vasodilatador endógeno de la circulación cerebral y se comporta farmacológicamente como un antagonista de los receptores n-metil - D - aspartato (NMDA). Su efecto neuroprotector ha quedado demostrado en modelos experimentales. *Muir* y *Lees* realizaron un estudio controlado con placebo en 60 pacientes con isquemia del territorio de la arteria silviana, administraron sulfato de Mg hasta 65 mmol en 24 h y observaron un descenso en la mortalidad y una mejor evolución neurológica, sin efectos colaterales de importancia. Actualmente está en curso un ensayo clínico en fase III.<sup>18,19</sup>

El cúmulo de fármacos que se investigan clínicamente, por su acción neutralizadora de los aminoácidos excitadores, especialmente el glutamato, a través del antagonismo con los receptores NMDA, es enorme. Eso está en relación con el conocimiento del papel que desempeñan los aminoácidos excitatorios en la fisiopatología del infarto cerebral, promoviendo la entrada de calcio al interior de la neurona, desencadenando la cascada enzimática que inevitablemente ocasiona la muerte neuronal.<sup>20-22</sup> La capacidad neuroprotectora de estos fármacos ha quedado demostrada en la experimentación animal y en la experimentación *in vitro*. Desgraciadamente, no se puede decir lo mismo de la experimentación clínica donde los efectos adversos y la

pobre eficacia han motivado la suspensión de diferentes protocolos de investigación.<sup>23-25</sup>

## LUBELUZOLE

Es un bloqueante de los canales del sodio que inhibe la liberación de glutamato en el espacio extracelular en la zona de penumbra isquémica y reduce la excitotoxicidad posisquémica, parece inhibir además la neurotoxicidad del óxido nítrico inducida por glutamato.<sup>26</sup> *Grotta* y otros aplicaron el fármaco en seres humanos y realizaron un importante estudio doblemente ciego y con placebo, en 721 pacientes, que se inició en las primeras 6 h de ocurrido el ictus y se mantuvo durante 5 d. Con los resultados, en un principio no se demostró reducción de la mortalidad en el grupo tratado, pero sí, una mejor evolución funcional y una disminución del grado de incapacidad. Otro estudio en fase II pudo demostrar una reducción en la mortalidad. Para establecer la eficacia terapéutica del medicamento se está realizando un nuevo estudio, con el objetivo primario de establecer la eficacia sobre la evolución funcional de los pacientes.<sup>27</sup>

## ANTIOXIDANTES

La presencia de radicales libres representa uno de los factores más importantes durante la reperfusión posisquémica. El hidroxilo (el más reactivo y tóxico de estas moléculas), el peróxido de hidrógeno o el superóxido pueden originar la oxidación de constituyentes celulares como lípidos, proteínas y ácidos nucleicos. La peroxidación de las membranas lipídicas parece ser el mecanismo primario mediante el cual los radicales libres lesionan el tejido cerebral.<sup>28</sup>

Existe en el mundo un probado grupo de sustancias neuroprotectoras con acción antioxidante donde se incluye la superóxido dismutasa, catalasas, vitamina E, vitamina C, glutatión peroxidasa, N acetil cisteína, lazaroides y quelantes del hierro, muchos de ellos usados en la clínica de forma regular.<sup>29</sup>

De todas estas sustancias, han sido los 21 aminoesteroides los más estudiados en la ECV. Estos

derivan de la metilprednisolona, aunque sin sus reacciones adversas y actúan inhibiendo la peroxidación lipídica y reduciendo la producción de moléculas tóxicas de oxígeno por los polimorfonucleares estimulados.<sup>29</sup> El ebselén es un fármaco que actúa a través de este mecanismo y, además, bloquea la producción de radicales superóxido, inhibe la sintasa del óxido nítrico y la lipooxigenasa. Ha mostrado en dosis de 300 mg/d por vía oral en las primeras 24 h de ocurrido el ictus, una mejor evolución funcional. Quedaría por demostrar en otros estudios su eficacia sobre la mortalidad. Es un fármaco bien tolerado y con pocas reacciones adversas, que podría ser utilizado en un futuro en el tratamiento del ictus y sus secuelas.<sup>30</sup> El mesilato de tirilazad es otro fármaco con iguales características al anterior, bien tolerado, pero de dudosa eficacia clínica y un incremento de la mortalidad demostrado en algunos estudios, lo que motivó la suspensión de las investigaciones.<sup>31-33</sup> La 17 beta estradiol está considerada una sustancia con capacidad neuroprotectora, dada por su efecto antagónico con los radicales libres y, más recientemente, relacionada con un efecto antagónico con los receptores NMDA. Con lo primero se ha tratado de explicar por qué las mujeres que han recibido terapia estrogénica son menos propensas a padecer síndrome demencial (Departamento de farmacología y terapia experimental de la Universidad de Medicina de Boston).

## PIRACETAM

Se trata de un fármaco nootrópico. Se ha demostrado, en modelos animales y voluntarios sanos, que incrementa el flujo sanguíneo cerebral, protege las membranas celulares, mejora funciones cognitivas como aprendizaje y memoria y que posee efecto modulador sobre la neurotransmisión catecolaminérgica y colinérgica, sin efectos psicoestimulantes, sedantes ni neurovegetativos.<sup>34</sup>

Se han realizado estudios en la fase aguda de la ECV, aplicando una dosis de 12 g/d de piracetam endovenoso en las primeras 7 h de ocurrido el ictus y se ha observado que los pacientes con un déficit moderado o grave tienen una mejor evolución.<sup>35</sup> Esto ha motivado el diseño de un nuevo ensayo clínico en grande.

Se han realizado estudios en pacientes crónicos con secuelas de ECV, entre los que se cuenta el realizado por *Pam Enderby*, especialista en terapia del lenguaje del Frenchay Hospital, en Bristol, en 1944. En el mismo se demostró la mejoría en cuanto a repetición del lenguaje oral, escrito y de la comprensión del mismo en pacientes que padecían secuelas de ECV, con un mínimo de reacciones adversas.<sup>36</sup> Aún queda mucho por decir de este fármaco en cuanto a su eficacia clínica.

## CITICOLINA

La citicolina es un precursor esencial de la síntesis de fosfatidilcolina y otros fosfolípidos de membrana con propiedades inhibitorias para su degradación, participa además en funciones metabólicas críticas como la formación de ácidos nucleicos, proteínas y acetilcolina, y aumenta los niveles de noradrenalina y dopamina en el SNC.<sup>37</sup> Se han comprobado ciertas propiedades antiplaquetarias con lo que se logra una mejoría de la circulación cerebral. Se cree que posee efectos antiparkinsonianos por incremento en la síntesis de dopamina, inhibición de su recaptación y aumento de la sensibilidad de receptores dopaminérgicos. Por estas características es considerado un fármaco de probado efecto neuroprotector y trófico, se utiliza en múltiples enfermedades (enfermedad de Parkinson, de Alzheimer, ECV, etc.).<sup>38</sup> En Europa y Japón es un fármaco autorizado para ser usado en la ECV, en Estados Unidos aun es un fármaco en investigación.

En la tabla se muestran los principales ensayos clínicos aleatorizados y a doble ciegas para evaluar la eficacia de la citicolina en la ECV aguda.

De todos los estudios realizados, fue el de *Clark* y otros, publicado en 1997, el de mayor calidad metodológica. En este se usaron varias dosis de citicolina y se estableció que con 500 y 2 000 mg del medicamento, por vía oral, en un período de 6 sem, en pacientes con ictus isquémico de territorio carotídeo, se lograba una recuperación funcional completa en el 42 % de los pacientes estudiados a los 3 meses de ocurrido el ictus, haciendo uso del índice de Barthel.<sup>39</sup>

En 12 pacientes de este estudio (4 que recibieron placebo y 8 tratados con citicolina 500 o 2 000 mg/d)

TABLA. Eficacia de la citicolina. Principales ensayos clínicos

Referencias	Tratamiento	Muestra	Tipo de paciente	Resultados
<i>Boudoureques y Mitchel</i> , <sup>38</sup> 1980	750 mg ev por 10 d	27 – citicolina 25 – placebo	< 48 h	Mejoría del EEG y el déficit neurológico.
<i>Goas y otros</i> , <sup>39</sup> 1980	250 – 750 mg ev por 20 d	31 – citicolina 33 – placebo	< 48 h	Mayor recuperación del defecto motor, de la marcha y del EEG.
<i>Corso y otros</i> , <sup>40</sup> 1982	1 000 ev por 30 d	17 – citicolina	< 7 – 10 d	Mejoría del síndrome deficitario, memoria, EEG y potenciales evocados.
<i>Trazaki y otros</i> , <sup>43</sup> 1988	1 000 mg por 14 d	16 – placebo 133 – citicolina	< 14 d	Mejoría de los parámetros neurológicos evaluados.
<i>Clark y otros</i> , <sup>41</sup> 1997	500 mg vo  1 000 mg vo 2 000 mg vo por 42 d	139 – placebo 62 citicolina  66 citicolina 66 citicolina 65 placebo	< 24 h	Dosis mínima y máxima mejoran el resultado funcional y reducen el déficit neurológico en 3 meses.
<i>Clark y otros</i> , 1998		267 citicolina 127 placebo	< 24 h	Mejor recuperación a los 3 meses de los pacientes con ictus moderado o grave

se determinó el volumen del infarto con técnica de resonancia magnética de difusión ponderada, en el momento del infarto y un tiempo medio de 9 sem después. Mientras que en 3 de los 4 pacientes que recibieron placebo se observó un aumento de la lesión, en 7 de los 8 enfermos que recibieron citicolina el volumen de la lesión disminuyó.<sup>39</sup> Aunque no se puede llegar a conclusiones, dado que no se trata de una muestra significativa, sí es de tener en cuenta la capacidad trófica que puede alcanzar la citicolina y la esperanza que reviste su uso en la ECV. Actualmente, se realizan estudios con el uso de un mayor número de pacientes para confirmar este resultado.

Todos estos datos sugieren que la citicolina es un tratamiento seguro y beneficioso en los pacientes con lesión cerebral mayor. Su seguridad estriba en los escasos efectos adversos que han surgido en los estudios realizados, en los cuales se han informado la cefalea y los vértigos como las reacciones más frecuentes. No se ha reportado un solo fallecido por el uso de este fármaco.<sup>40,41</sup>

En cuanto al tratamiento de las secuelas neurológicas de la ECV crónica, con este fármaco, se publican trabajos desde 1980, algunos estudios abiertos han mostrado beneficios en pacientes ancianos con insuficiencia cerebrovascular, al mejorar el defecto motor, el lenguaje, el déficit atencional y de memoria.<sup>42</sup> Valorando las limitaciones de este tipo de

estudios no se han tenido en cuenta, y se ha hecho énfasis en los estudios clínicos aleatorizados y a doble ciegas.<sup>42,43</sup> En los mismos se usaron dosis que fluctuaban entre 250 y 1 000 mg administradas en la mayor parte de los estudios, por vía parenteral a pacientes con secuelas de ECV después de 2 meses de ocurrido el ictus. Con las dosis administradas se obtuvieron los resultados siguientes:

- Mejoría en la recuperación de la hemiplejía, con reducción incluso de la espasticidad.
- Mejoría de la capacidad atencional y de memoria, demostrada mediante tests específicos para estos fines.
- Mejoría de los síntomas depresivos, del comportamiento y la inteligencia.
- Mejoría notable en la capacidad perceptivo motora.
- Mejoría del electroencefalograma y tests neuropsicológicos.

En general, se puede concluir que la citicolina es un fármaco seguro y eficaz para el tratamiento de la ECV, tanto aguda como crónica, y que los nuevos ensayos clínicos proporcionarán más datos acerca de su eficacia, sobre todo haciendo uso de la vía oral. Aún se necesitan más datos para confirmar que la mejoría en la calidad de vida se mantiene a largo plazo.

## FACTORES NEUROTRÓFICOS

De forma experimental se ha hecho uso del factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF), con lo cual se ha demostrado que el mismo limita la extensión del área de infarto y favorece la recuperación funcional. Su eficacia parece deberse a un efecto protector neuronal directo sobre la zona de penumbra isquémica y a la formación de nuevas arborizaciones neuronales y sinapsis en el tejido perilesional. Reduce la toxicidad de los aminoácidos excitadores, aumenta la vasodilatación y promueve programas de expresión de genes.<sup>44,45</sup>

Actualmente se realiza un estudio clínico con 66 pacientes con infarto cerebral que utiliza hasta 150 mg/kg en las primeras 12 h de ocurrido el ictus sin que se aprecien hasta el momento reacciones adversas de envergadura, salvo una leucocitosis autolimitada.<sup>45</sup> Se han utilizado de forma experimen-

tal por vía intraventricular o intracisternal otros factores de crecimiento que han mostrado efecto neuroprotector, pero no se han usado en ensayos clínicos por lo cruento de su administración.<sup>46</sup>

En conclusión, a pesar de que el terreno de la neuromodulación farmacológica mediante neuroprotectores y sustancias neurotróficas no ha dado hasta la fecha los resultados esperados, no cabe duda de que la investigación en el tratamiento de la ECV aguda y crónica ha avanzado sensiblemente en los últimos años y está concentrando grandes esfuerzos y expectativas. De forma directa o indirecta está contribuyendo a modificar el concepto de ictus y secuelas neurológicas que se poseía hace unos años, por lo cual han surgido centros como el Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN) cuyo fundamento teórico es la neuroplasticidad, lo que alberga una gran esperanza para los pacientes aquejados de enfermedades neurológicas crónicas.

## SUMMARY

Cardiovascular disease represents the third cause of death in developed and developing countries and its sequelae are the first cause of disability in adults. The most important therapeutic procedures for these patients include the improvement of brain blood flow and reduction or blocking of the metabolic consequences at sub-cellular and cellular levels. The fundamental advances in the knowledge of the physiopathological mechanisms of the brain ischemia in the last few years and the development of new drugs have disclosed the real expectations of the treatment and the rejection of nihilistic attitudes. A brief review of the concept of neuronal plasticity and pharmacological neuromodulation was made. A group of neuroprotective and neurotrophic drugs used in acute and chronic cerebrovascular disease, some of them under experimental stage, was presented.

*Subject headings:* NEUROPROTECTIVE AGENTS/pharmacology; NEURONAL PLASTICITY/drug effects; CEREBROVASCULAR ACCIDENT/drug therapy; FIBROBLAST GROWTH FACTOR/therapeutic use.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nitta A, Hayashi K, Hasegawa T, Nabeshima T. Development of plasticity of brain function with repeated trainings and passage of time after basal forebrain lesions in rats. *J Neural Transm Gen Sect* 1993;93:46.
2. Bonita R. Epidemiology of stroke. *Lancet* 1992;339:342-4.
3. Von Steinbüchel N, Poppel E. Domains of rehabilitation: a theoretical perspective. *Behav Brain Res* 1993;56:1-10.
4. Pulsinelle WA. Pathophysiology of acute ischemic stroke. *Lancet* 1992;339:533-6.
5. Allain H, Decombe R, Saiag B, Bentué-Ferrer D, Guez D. Mechanistic basis for the development of anti-ischemic drugs. *Cerebrovasc Dis* 1991;(Suppl 1):83-92.
6. Dávalos A, Castillo J, Martínez-Vila E. Delay in neurological attention and stroke outcome. *Stroke* 1995;26:2233-7.
7. Pulsinelle WA. The therapeutic window in ischemic brain injury. *Curr Opin Neurol* 1995;8:3-5.
8. Baron JC, von Kumar R, del Zoppo GJ. Treatment of acute ischemic stroke: challenging the concept of a rigid and universal time window. *Stroke* 1995;26:2219-21.
9. Martínez-Vila E. Terapéutica de la isquemia cerebral focal. En Matías-Guiu J, Martínez-Vila E, Martí-Vilalta JL, eds. *Isquemia cerebral*. Barcelona: MCR; 1990. p. 231-3.
10. Raichle ME. The pathophysiology of brain ischemia. *Ann Neurol* 1983;13:2-10.
11. Hass WK. The cerebral ischemic cascade. *Neurol Clin* 1983;1:345-53.
12. Onal MZ, Fisher M. Acute ischemic stroke therapy. A clinical overview. *Eur Neurol* 1997;38:141-54.
13. Gelmers HJ, Gorter K, de Weerd CJ, Wiezer HJ. A controlled trial of nimodipine in acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1988;318:203-7.
14. Norris JW, LeBrun LH, Anderson BA (the Canwin Study Group). Intravenous nimodipine in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1994;4:194-6.

15. Wahlgren NG, MacMahon DG, de Keyser J, Indredavik B, Ryman T. Intravenous Nimodipine West European Stroke Trial (INWEST) of nimodipine in the treatment of acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1994;4:204-10.
16. Bridgers S, Koch G, Munera C, Karwon M, Kurtz N. Intravenous nimodipine in acute stroke: interim analysis of randomized trial. *Stroke* 1991;22:29.
17. Teal P on behalf of the BRAIN Study Group. BRAINS, a phase II study of the neuroprotectant BAY 3102 in patients with ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1998;8:(Suppl 4):S20.
18. Muir KW, Lees KR. A randomized, double-blind, placebo controlled pilot trial of intravenous magnesium sulphate in acute stroke. *Stroke* 1995;26:1183-8.
19. \_\_\_\_\_. Clinical experience with excitatory amino acid antagonist drugs. *Stroke* 1995;26:503-13.
20. García JH. The evolution of brain infarcts. A review. *J Neuropathol Exp Neurol* 1992;51:387-93.
21. Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Threshold in cerebral ischemia. The ischemic penumbra. *Stroke* 1981;12:723-7.
22. Matías-Guiu J, Martínez-Vila E. *Isquemia cerebral y neuroprotección*. Barcelona: Sintex Latino; 1988.
23. Ginsberg MD. Neuroprotection in brain ischemia: an update (part I). *The Neuroscientist* 1995;1:95-103.
24. \_\_\_\_\_. Neuroprotection in brain ischemia: an update (part II). *The Neuroscientist* 1995;1:164-75.
25. Devuyst G, Gogousslavsky J. Clinical trial update: neuroprotection against acute ischemic stroke. *Curr Opin Neurol* 1999;12:73-9.
26. Diener HC, Hacke W, Hennerici M, Radberg J, Hantson L, de Keyser J. Lubeluzole in acute ischemic stroke: a double-blind, placebo-controlled phase II trial. *Stroke* 1996;27:76-81.
27. Grotta J, for the US and Canadian Lubeluzole Ischemic Stroke Study Group. Lubeluzole treatment of acute ischemic stroke. *Stroke* 1997;28:2338-46.
28. Siesjö BK, Agardh CD, Bengtsson F. Free radicals and brain damage. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1989;1:165-211.
29. Schmidley JW. Free radicals in central nervous system ischemia. *Stroke* 1990;21:1086-90.
30. Yamaguchi T, Sano K, Takakura K, Saito I, Shinohara Y, Asano T, et al for the Ebselen Study Group. Ebselen in acute ischemic stroke. A placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Stroke* 1998;29:12-7.
31. Haley EC, for the STIPS investigators: safety study of tirilazad mesylate in patients with acute ischemic stroke (STIPAS). *STROKE* 1994;25:418-23.
32. The RANTTAS investigators. A randomized trial of tirilazad mesylate in patients with acute stroke (RANTTAS). *Stroke* 1996;27:1453-7.
33. Haley EC on behalf of the RANTTAS II investigators. High dose tirilazad for acute stroke (RANTTAS II). *Stroke* 1998;29:1256-7.
34. Muller WE, Koch S, Scheuer K, Rostock A, Bartsch R. Effects of piracetam on membrane fluidity in the aged mouse, rat and human brain. *Biochem Pharmacol* 1997;53:135-40.
35. De Deyn PP, de Reuck, Debert W, et al. Treatment of acute ischemic stroke with piracetam. *Stroke* 1997;28:2347-52.
36. Pam Enderby. The efficacy and safety of piracetam in the rehabilitation of stroke patients. *Int Acad Biomed Drug Res. Basel, Karger* 1994;7:249-55.
37. D'Orlando JK, Sandage BW. Citicoline (CDP-Choline): mechanisms of action and effects ischemic brain injury. *Neurol Res* 1995;17:281-4.
38. Corso EA, Arena M, Ventimiglia A, et al. CDP-Choline for cerebrovascular disorders. Clinical evaluation and evaluation of electrophysiological symptomatology. *Clin Ter* 1982;102:379-86.
39. Clark WM, Warach SJ, Pettigrew LC, Gammans RE, Sabounjian LA, for the Citicoline Stroke Study Group. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients. *Neurology* 1997;49:671-8.
40. Bruhwiler J, van Dorpe J, Geczy J. Multicentric open-label study of the efficacy and tolerability of citicoline in the treatment of acute cerebral infarction. *Curr Ther Res* 1997;58:309-16.
41. Tazaki Y, Sakai F, Otomo E, Kutsuzawa T, Kameyama M, Omae T, et al. Treatment of acute cerebral infarction with a choline precursor in a multicenter double-blind placebo-controlled study. *Stroke* 1988;19:211-6.
42. Hazama T, Hasegawa T, Ueda S, Sakuma A. Evaluation of the effect of CDP-choline on poststroke hemiplegia employing a double-blind controlled trial: assessed by a new rating scale for recovery in hemiplegia. *Int J Neurosci* 1980;11:211-25.
43. Rossi M, Zanardi M. Studio in aperto sull'efficacia clinica della citicolina in pazienti affetti da cerebrovasculopatia cronica. *Clin Ter* 1993;142:141-4.
44. Ay H, Ay Y, Koroshetz WJ, Finklestein SP. Potential usefulness of basic fibroblast growth factor as a treatment for stroke. *Cerebrovasc Dis* 1999;9:131-5.
45. Fiblast Safety Study Group. Clinical safety trial of intravenous basic fibroblast growth factor (bFGF, fiblast) in acute stroke. *Stroke* 1998;29:287.
46. Beck T, Lindholm D, Caste E, Wree A. Brain derived neurotrophic factor protects against ischemic cell damage in rat hippocampus. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994;14:689-92.

Recibido: 3 de octubre de 2001. Aprobado: 19 de noviembre de 2001.

Dr. *Liván Rodríguez Mutuberría*. Centro Internacional de Restauración Neurológica. Avenida 25 No. 15805, entre 158 y 160, Cubanacán, Playa, Ciudad de La Habana, Cuba, Correo electrónico: livan@neuro.sld.cu