



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**AVANCES EN LA INVESTIGACIÓN DE NUEVOS  
FÁRMACOS Y TERAPIAS NEUROPROTECTORAS PARA  
EL ICTUS**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: PAULO DAVID PEÑAFIEL REINOSO**

**DIRECTOR: DR. PEDRO FERNANDO FAICÁN ROCANO**

**AZOGUES - ECUADOR**

**2023**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

AVANCES EN LA INVESTIGACIÓN DE NUEVOS FÁRMACOS Y  
TERAPIAS NEUROPROTECTORAS PARA EL ICTUS

TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO

**AUTOR: PAULO DAVID PEÑAFIEL REINOSO**

**DIRECTOR: DR. PEDRO FERNANDO FAICÁN ROCANO**

**AZOGUES - ECUADOR**

**2023**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**Declaratoria de Autoría y Responsabilidad**

**Paulo David Peñafiel Reinoso** portador de la cédula de ciudadanía N° **0350127171**. Declaro ser el autor de la obra: “**Avances en la investigación de nuevos fármacos y terapias neuroprotectoras para el ICTUS**”, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Azogues, **22 de noviembre de 2023**

F: 

**Paulo David Peñafiel Reinoso**

**C.I. 0350127171**

## CERTIFICACIÓN DEL TUTOR / DIRECTOR

Dr. Pedro Fernando Faicán Rocano  
**DOCENTE DE LA CARRERA DE MEDICINA**

De mis consideraciones:

Certifico que el presente trabajo denominado: **Avances en la investigación de nuevos fármacos y terapias neuro protectoras para el ICTUS**, realizado por **Paulo David Peñafiel Reinoso** con documento de identidad: **0350127171** previo a la obtención del título de médico/a ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica, por lo que se encuentra apto para su presentación y defensa ante el respectivo tribunal.

Azogues, 22 noviembre de 2023



Universidad Católica de Cuenca  
Dr. Pedro Faicán Rocano MSc  
C.I. 0102513314  
DOCENTE

Dr Pedro Fernando Faicán Rocano  
Email: [pedro.faican@ucacue.edu.ec](mailto:pedro.faican@ucacue.edu.ec)  
DOCENTE DE LA CARRERA DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD CATOLICA DE CUENCA CAMPUS  
AZOGUES

## **DEDICATORIA**

A mis seres queridos, quienes han sido mi fuente inagotable de apoyo, motivación y amor a lo largo de este arduo camino. A mis padres, cuyo sacrificio y dedicación me han inspirado a alcanzar mis metas más ambiciosas. A mi familia, por su paciencia y comprensión durante mis largas horas de estudio y ausencias. A mis amigos, por su aliento constante y por ser mi refugio en los momentos de cansancio. A todos ustedes, dedico este trabajo de titulación como un testimonio de gratitud y un homenaje a su inquebrantable fe en mí.

## **AGRADECIMIENTO.**

Quiero expresar mi más profundo agradecimiento a todas las personas que me han acompañado en este viaje hacia la obtención de mi título como médico. En primer lugar, quiero agradecer a mis profesores y mentores, cuya sabiduría y experiencia han sido fundamentales en mi formación académica y profesional. Gracias por su dedicación en transmitirme los conocimientos necesarios y por su constante guía y apoyo.

No puedo dejar de mencionar a mis pacientes, quienes me han brindado la oportunidad de aprender y crecer como médico. Su confianza en mí y su valiosa retroalimentación me han motivado a esforzarme aún más para brindarles la mejor atención médica posible.

Agradezco también a mis compañeros de estudio, con quienes he compartido momentos de estudio, colaboración y camaradería. Han sido un pilar fundamental en mi camino, brindándome apoyo mutuo y compartiendo experiencias que han enriquecido mi formación personal y profesional.

Por último, pero no menos importante, quiero agradecer a mi familia y seres queridos. Su amor incondicional, paciencia y comprensión han sido mi mayor fortaleza. Gracias por estar a mi lado en cada paso del camino, por animarme en los momentos de duda y por celebrar mis logros con alegría.

Este trabajo de titulación es el resultado de un esfuerzo colectivo y de la invaluable contribución de cada una de estas personas. A todos ustedes, mi más sincero agradecimiento por ser parte de mi trayectoria y por ayudarme a convertirme en el médico que hoy soy.

## **Avances en la investigación de nuevos fármacos y terapias neuro protectoras para el ICTUS**

Paulo David Peñafiel Reinoso, Pedro Fernando Faicán Rocano

Universidad Católica de Cuenca, [pdpenafielr71@est.ucacue.edu.ec](mailto:pdpenafielr71@est.ucacue.edu.ec)

### **RESUMEN**

El ictus o accidente cerebrovascular es una enfermedad cerebrovascular aguda que interrumpe el flujo sanguíneo al cerebro, causando daños neuronales y disfunción cerebral. Se han realizado esfuerzos para prevenir y tratar el ictus, sigue siendo un desafío médico importante debido a la falta de terapias efectivas y seguras. Objetivo: Determinar los avances en la investigación de nuevos fármacos y terapias neuro protectoras para el ictus a través de una revisión bibliográfica. Método: Se llevó a cabo un análisis de la literatura recabada a través de las bases de datos Scopus, Pubmed, además de utilizar el motor de búsqueda de Google académico, utilizando un enfoque cualitativo y descriptivo examinando la información publicada durante los últimos cinco años. Resultados: la investigación de nuevos fármacos y terapias neuro protectoras se están explorando. Medicamentos naturales y compuestos como la quercetina, Protopanaxatriol y el cloruro de litio han mostrado propiedades beneficiosas en estudios preclínicos, promoviendo la supervivencia celular y mejorando la función cerebral. Además, terapias alternativas como el uso de células del líquido amniótico también están siendo investigados. Conclusión: Varios fármacos, incluyendo edaravona, dabigatrán, rivaroxabán, y otros, muestran potencial para mejorar resultados neurológicos y de supervivencia en pacientes con eventos cerebrovasculares, su eficacia varía y requiere más investigación. La vinpocetina puede reducir la discapacidad y mejorar la función cognitiva. La respuesta a los tratamientos varía según el tipo de evento cerebrovascular. Medicinas naturales y compuestos como quercetina y Protopanaxatriol muestran propiedades antioxidantes y neuroprotectoras.

*Palabras clave:* ictus, fármacos neuroprotectores, terapia neuroprotectora, terapia alternativa

## *Advances in Research on New Drugs and Neuroprotective Therapies for Stroke*

### **ABSTRACT.**

A stroke is an acute cerebrovascular disease that interrupts blood flow to the brain, causing neuronal damage and brain dysfunction. Efforts have been made to prevent and treat stroke, but it remains a major medical challenge due to the lack of adequate and safe therapies. Objective: To determine the advances in the research of new drugs and neuroprotective therapies for stroke through a bibliographic review. Method: The literature review was carried out through the Scopus and PubMed databases and the Google academic search engine, using a qualitative and descriptive approach to examine the information published during the last five years. Results: Research into new drugs and neuroprotective therapies are being explored. Natural medicines and compounds such as quercetin, Protopanaxatriol, and lithium chloride have shown beneficial properties in preclinical studies, promoting cell survival and improving brain function. Additionally, alternative therapies, such as the use of amniotic fluid cells, are also being investigated. Conclusion: Several drugs, including edaravone, dabigatran, rivaroxaban, and others, show potential to improve neurological and survival outcomes in patients with cerebrovascular events; their effectiveness varies and requires further investigation. Vinpocetine may reduce disability and improve cognitive function. The response to treatments varies depending on the type of cerebrovascular event. Medications and natural compounds like quercetin and Protopanaxatriol show antioxidant and neuroprotective properties.

*Keywords:* stroke, neuroprotective drugs, neuroprotective therapy, alternative therapy

## INDICE.

|   |     |
|---|-----|
| DEDICATORIA.....                                    | III |
| AGRADECIMIENTO.....                                 | IV  |
| RESUMEN.....  | V   |
| ABSTRACT.....                                       | VI  |
| INDICE.....   | VII |
| INTRODUCCIÓN.....                                   | 1   |
| METODOLOGÍA.....                                    | 2   |
| DISEÑO DE ESTUDIO: .....                            | 2   |
| ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y RECOLECCIÓN DE DATOS:..... | 2   |
| DELIMITACIÓN DE CRITERIOS. ....                     | 2   |
| EXTRACCIÓN DE DATOS:.....                           | 2   |
| PLAN DE ANÁLISIS: .....                             | 3   |
| RESULTADOS.....                                     | 3   |
| DISCUSION.....                                      | 17  |
| CONCLUSIONES:.....                                  | 23  |
| BIBLIOGRAFIA.....                                   | 25  |

## INTRODUCCIÓN

El ictus, también conocido como accidente cerebrovascular (ACV), es una enfermedad cerebrovascular aguda que provoca una interrupción del flujo sanguíneo al cerebro (1). Esta condición conlleva a daños neuronales y disfunción cerebral, siendo una de las principales causas de discapacidad y mortalidad a nivel mundial (2). A pesar de los esfuerzos en la prevención y tratamiento del ictus, sigue siendo un desafío médico significativo debido a la falta de terapias efectivas y seguras.

La incidencia a nivel mundial de esta patología se calcula alrededor de 200 casos por cada 100.000 personas al año, en cuanto a Latinoamérica y el área caribeña la cantidad de nuevos casos de ictus ha aumentado de manera significativa entre 1990 – 2019, pasando de 467.634 casos a 708.355 (3).

La prevalencia de ictus en Europa alcanza un 9,2%. La incidencia se sitúa en 191,9 por 100.000 personas-año. La prevalencia de ictus ha aumentado mientras que la incidencia se mantiene estable en comparación con estudios realizados a comienzos del siglo XXI (4). En cambio 60 casos por cada 100.000 habitantes en Arabia Saudí, 31 casos por cada 100.000 habitantes de Nigeria y los 474 casos por cada 100.000 habitantes de Grecia (4).

En Ecuador en un estudio realizado en el año 2016 reportó que la enfermedad cerebrovascular representó la primera causa de mortalidad, y es la única con un patrón constante en tendencia en los últimos 25 años, debido a la gravedad y alta incidencia de esta enfermedad, el manejo terapéutico constituye un pilar fundamental para mejorar los resultados y minimizar las secuelas, sin embargo, el tratamiento del ictus aun presenta limitaciones (5).

Es por esto que la finalidad de esta investigación se centra en la necesidad de avanzar en los estudios de nuevos fármacos neuro protectores (FN) y terapias protectoras de las neuronas (TN) para el ictus. Aunque existen enfoques terapéuticos actuales, como la trombólisis y la rehabilitación, estos enfoques tienen limitaciones en términos de eficacia y seguridad. Además, no hay terapias específicas para proteger y promover la recuperación neuronal después de un ictus (6).

El punto de partida de este trabajo se encuentra en la necesidad de abordar el problema del ICTUS desde una perspectiva innovadora y centrada en la neuro protección. Por lo

cual el enfoque principal de este trabajo plantea la siguiente pregunta *¿Cuáles son los avances en la investigación de nuevos fármacos y terapias neuro protectoras para el ictus?* Por lo tanto, el propósito será determinar los avances en la investigación de nuevos fármacos y terapias neuro protectoras para el ictus a través de una revisión bibliográfica. es importante destacar por qué el problema del ICTUS y la investigación de nuevos FN y TN son de gran relevancia.

## **METODOLOGÍA**

### **DISEÑO DE ESTUDIO:**

Se llevó a cabo un análisis bibliográfico cualitativo de carácter descriptivo, centrado en la revisión y análisis de información publicada en los últimos cinco años; análisis realizado con un enfoque científico y académico.

### **ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y RECOLECCIÓN DE DATOS:**

Para el desarrollo del presente trabajo se realizó el uso de las siguientes palabras claves “Stroke , neuroprotective drugs y neuroprotective therapy” las cuales son parte de los descriptores y calificadores de los “Thesaurus” como MeSH y DeCS”; en conjunto con el uso de los operadores booleanos “AND” y “OR”, para poder encontrar la información adecuada con relación el tema de interés del presente trabajo. Las base de datos implementadas es Scopus, la cual es ofertada por parte de la biblioteca del alma Matter Universidad Católica de Cuenca.

### **DELIMITACIÓN DE CRITERIOS.**

Para la delimitación de los criterios aplicados al presente trabajo se determinan como criterios de inclusión publicaciones realizadas desde el año 2018 en adelante; idiomas en inglés o español; tipos de estudio explicativos, etnográficos; tipos de documentos artículos científicos, revistas, libros. Como criterios de exclusión constan los trabajos que no son de los últimos 5 años, además de revistas no indexadas, trabajos que no abordaron sobre el tema en mención.

### **EXTRACCIÓN DE DATOS:**

Aplicadas las palabras claves y obtenido los resultados de la búsqueda, se revisaron los títulos y resúmenes de los artículos para evaluar su relevancia, descartando aquellos que claramente no se ajustaron a los criterios de búsqueda establecidos, posteriormente se leyeron los artículos completos para entender y clarificar el contenido. Esto permitió

evaluar la calidad y la idoneidad de los artículos para realizar la actualización bibliográfica, agrupándolos de acuerdo a: autor(es), año de publicación título, revista, la información obtenida es de gran importancia para resolver el problema planteado en el presente trabajo.

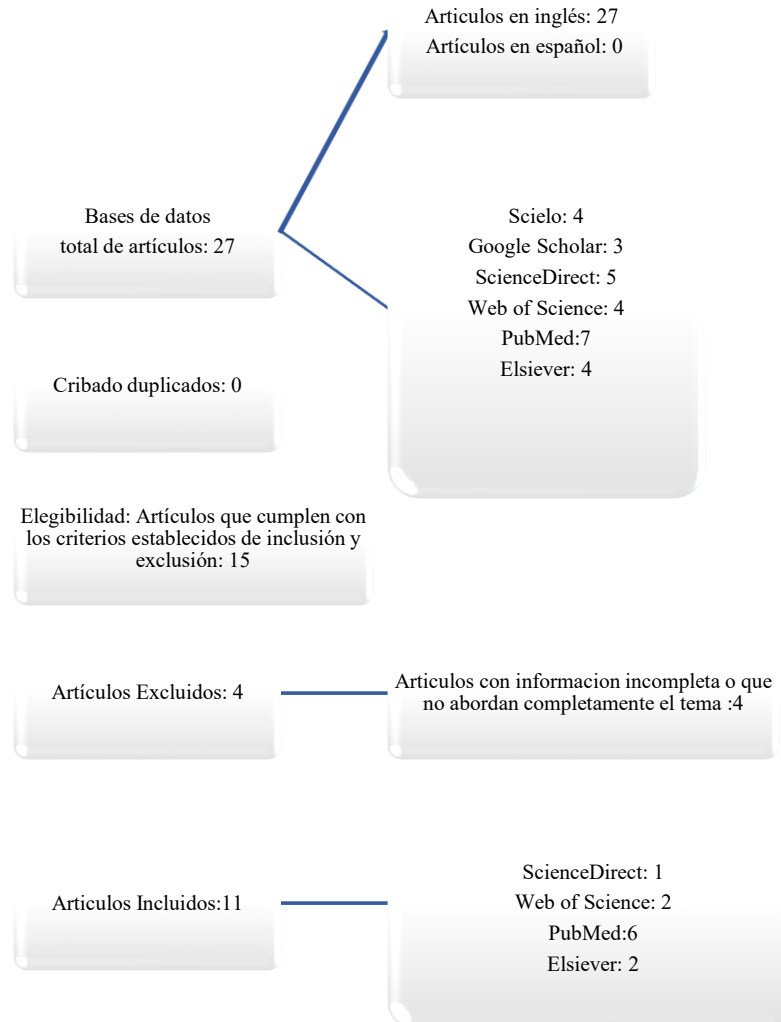
### **PLAN DE ANÁLISIS:**

Se identificaron los principales temas, tendencias y hallazgos comunes en los estudios seleccionados. Agrupando los artículos en categorías o subtemas relacionados con fármacos y terapias neuro protectoras utilizados en pacientes con ictus. Identificando las intervenciones las farmacoterapias más prometedoras.

### **RESULTADOS.**

En total, se identificaron 27 publicaciones después de aplicar los criterios de inclusión. De estas, 3 no estaban disponibles de forma gratuita, 3 no abordaron el tema propuesto y 6 eran revisiones narrativas. Como resultado, se excluyeron 12 publicaciones, dejando un total de 15 artículos para su lectura completa. Sin embargo, de estos 15 artículos, 4 no cumplían los objetivos de este estudio, por lo que solo se incluyeron 11 publicaciones para así proporcionar la revisión bibliográfica sobre los avances en la farmacología y terapia neuro protectora en el ictus (figura # 1).

## Ilustración 1 FLUJOGRAMA DE INVESTIGACION



**Elaborado por :** Paulo David Peñafiel Reinoso

De acuerdo a la base de datos, las publicaciones fueron obtenidas de ScienceDirect (9.09%), Web of Science (18.18%), PubMed (54.55%), y Elsevier (18.18%). El total de las publicaciones son internacionales teniendo en cuenta que las publicaciones realizadas sobre el tema en estudio en 63.64% son de China, mientras que India, Italia, Korea y Rusia representan aproximadamente el 9.09% cada uno. En cuanto al porcentaje de publicaciones según el año, aproximadamente el 45.45% corresponde al 2022, el 18.18% al 2023 y del 2021, mientras que el 9.09% destaca al periodo 2020 y 2019. A continuación, se realiza la caracterización de la información obtenida, y su posterior análisis (Tabla

**Tabla 1 CARACTERIZACIÓN DE LOS ARTÍCULOS CON SU RESPECTIVA BASE DE DATOS, AUTOR, AÑO DE PUBLICACIÓN, TÍTULO, OBJETIVO Y RESULTADOS Y NIVEL DE EVIDENCIA.**

| # | Publicado en:                                      | Autor/ año/<br>país.            | Evidencia | Título.  | Objetivos.  | Resultados.  |
|---|--|---------------------------------|-----------|--|---|--|
| 1 | Oxidative<br>medicine and<br>cellular<br>longevity | Guo et al.<br>(2022),<br>China. | Q1        | Effect and Mechanisms<br>of Quercetin for<br>Experimental Focal<br>Cerebral Ischemia: A<br>Systematic Review and<br>Meta-Analysis. | Realizar una revisión<br>sistemática y un<br>metanálisis para evaluar<br>la eficacia de la<br>quercetina y los posibles<br>mecanismos en el<br>tratamiento de la<br>isquemia cerebral focal | En comparación con el grupo de control,<br>doce estudios informaron una función<br>notable de la quercetina en la mejora de la<br>puntuación de la función neurológica<br>(NFS) (P <0,05) y doce estudios<br>informaron un efecto significativo en la<br>reducción del volumen del infarto ( P<br><0,05). Además, dos y tres estudios<br>demostraron que la quercetina podría<br>aliviar la permeabilidad de la barrera<br>hematoencefálica (BHE) y el contenido de<br>agua en el cerebro, respectivamente. Los<br>mecanismos de la quercetina contra la |

|   |                                   |                                 |    |  |   |   |
|---|-----------------------------------|---------------------------------|----|--|---|---|
|   |                                   |                                 |    |  |   | isquemia cerebral focal son diversos e involucran antioxidantes, antiapoptóticos, antiinflamatorios y reducción de la sobrecarga de calcio.   |
| 2 | Stem cells translational medicine | Castelli et al. (2021), Italia. | Q1 | Neuroprotective effects of human amniotic fluid stem cells-derived secretome in an ischemia/reperfusion model. | Investigar el potencial terapéutico de las células madre del líquido amniótico humano (hAFSC) en el tratamiento del accidente cerebrovascular (ictus) | Los resultados de los datos indican que el secretoma derivado de las células madre del líquido amniótico humano (hAFSC) tiene la capacidad de activar vías de supervivencia y antiapoptóticas en un modelo in vitro de accidente cerebrovascular (isquemia/reperfusión [I/R]). Además, se encontró que la fracción exosomal del medio condicionado contenía un panel de 16 microARN (miARN) sobreexpresados que están implicados en la regulación de vías de señalización coherentes, incluyendo aquellas relacionadas con la |

|   |        |                            |    |  |   |  |
|---|--------|----------------------------|----|--|---|--|
|   |        |                            |    |  |   | isquemia/reperfusión, la señalización de neurotrofinas, la neuroprotección y la muerte celular neuronal.   |
| 3 | Stroke | Hong et al. (2022), Korea. | Q1 | Nelonemdaz for Patients With Acute Ischemic Stroke Undergoing Endovascular Reperfusion Therapy: A Randomized Phase II Trial. | Evaluar la seguridad y eficacia de nelonemdaz en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo que reciben terapia de reperfusion endovascular. | Se asignaron 208 pacientes a los grupos de placebo (n=70), dosis baja (n=71) y dosis alta (n=67). Los grupos tenían características iniciales similares. El resultado primario se logró en 183 pacientes y no difirió entre los grupos (33/61 [54,1%], 40/65 [61,5%] y 36/57 [63,2%] pacientes; P = 0,5578 ). El odds ratio común (IC del 90%) que indica un cambio favorable en las puntuaciones de la escala de Rankin modificada a las 12 semanas fue de 1,55 (0,92-2,60) entre los grupos de placebo y de dosis baja y de 1,61 (0,94-2,76) entre el de placebo y el de dosis |

|   |                    |                             |    |  |  |  |
|---|--------------------|-----------------------------|----|--|--|--|
|   |                    |                             |    |  |  | alta. grupos de dosis. No hubo eventos graves reportados.  |
| 4 | Neurocritical care | Panda et al. (2022), India. | Q1 | Safety and Efficacy of Vinpocetine as a Neuroprotective Agent in Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. | Evaluar la seguridad y eficacia de la vinpocetina en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo a través de un metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados (ECA). | Se incluyeron cuatro ensayos controlados aleatorios (ECA) controlados con placebo que incluyeron un total de 601 y 236 pacientes en los grupos de vinpocetina y placebo, respectivamente. El número de pacientes con muerte o discapacidad significativa fue menor en el grupo de vinpocetina que en el grupo de placebo al mes y a los 3 meses (riesgo relativo 0,80, intervalo de confianza [IC] del 95 % 0,65-0,99 y riesgo relativo 0,67, IC 0,48- 0,92, p = 0,04 y 0,02, respectivamente). El grado de discapacidad en los participantes al mes y a los 3 meses también fue menor en el grupo de vinpocetina que en el grupo de |

|   |  |                            |    |   |   |   |
|---|--|----------------------------|----|---|---|---|
|   |  |                            |    |   |   | <p>placebo (diferencia de medias estandarizada (DME) 0,49; IC del 95 %: 0,03 a 0,95 y DME 1,22, IC 0,23 a 2,24, p = 0,001 y 0,04, respectivamente). El cambio en la puntuación del miniexamen del estado mental en comparación con el valor inicial en el momento de la inscripción en el ensayo también fue mejor en el grupo de vinpocetina que en el grupo de placebo (diferencia de medias ponderada combinada 0,92; IC del 95 %: 0,02 a 1,82, p = 0,04).</p> |
| 5 | European journal of pharmaceutical sciences. | Wang et al. (2022), China. | Q1 | First-in-human safety, tolerability, and pharmacokinetics of SY-007, a prolonged action neuroprotective drug for ischemic | Evaluar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de dosis ascendentes de SY-007 administradas por vía intravenosa en sujetos chinos sanos. | En dosis de 1 a 60 mg, SY-007 fue bien tolerado. Todos los eventos adversos (EA) fueron de intensidad leve o moderada y todos se resolvieron sin intervención. Después de la infusión, las concentraciones plasmáticas de SY-007 disminuyeron rápidamente y la vida media   |

|   |   |                          |    |  |   |   |
|---|---|--------------------------|----|--|---|---|
|   |   |                          |    | stroke, in healthy Chinese subjects.   |   | terminal media fue inferior a 0,78 h. El área bajo la curva de concentración-tiempo aumentó de manera más dependiente de la dosis de 1 a 30 mg y resultó en un aumento dependiente de la dosis de 30 a 60 mg. El fenómeno no lineal fue bien descrito mediante un modelo simplificado de disposición de fármacos mediada por objetivos .  |
| 6 | International journal of molecular sciences | Wu et al. (2023), China. | Q1 | Neuroprotective Effects and Metabolomics Study of Protopanaxatriol (PPT) on Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury In Vitro and In Vivo. | Evaluar los efectos neuroprotectores del protopanaxatriol (PPT), una saponina presente en el Panax ginseng y el Panax Noto-ginseng, en modelos in vitro e in vivo de accidente cerebrovascular. | Los resultados mostraron que la PPT podría regular significativamente los niveles de factores LDH, MDA, SOD, TNF- $\alpha$ e IL-6 en células OGD-PC12 in vitro. PPT puede reducir la puntuación del déficit neurológico y el volumen de infarto del tejido cerebral en ratas, restaurar la integridad de la barrera hematoencefálica, reducir el daño patológico y regular los factores TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, MDA y SOD. |

|   |   |                                  |    |  |   |   |
|---|---|----------------------------------|----|--|---|---|
|   |   |                                  |    |  |   | Además, los resultados de la metabolómica encontraron que la PPT puede regular 19 biomarcadores que involucran cinco vías metabólicas, incluido el metabolismo de los aminoácidos, del ácido araquidónico, los esfingolípidos y el metabolismo de los glicerofosfolípidos.  |
| 7 | Cochrane database of systematic reviews | Ziganshina et al. (2020), Rusia. | Q1 | Cerebrolysin for acute ischaemic stroke. | Evaluar los beneficios y daños de Cerebrolysin para el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico agudo. | La cerebrolisina no parece tener un impacto significativo en la mortalidad por todas las causas (cociente de riesgos [RR] 0,90; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,61 a 1,32; seis ensayos, 1517 participantes, evidencia de calidad moderada). No se proporcionó información sobre resultados funcionales deficientes, como muerte o dependencia al final del período de seguimiento o muerte temprana. Solo se informó claramente |

|  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  | <p>sobre la causa de la muerte en un ensayo: infarto cerebral, insuficiencia cardíaca, embolia pulmonar y neumonía. En cuanto a los eventos adversos graves (EAG), la cerebrolisina no parece tener una diferencia significativa en el número total de personas con EAG (RR 1,15; IC del 95%: 0,81 a 1,65; cuatro ensayos, 1435 participantes, evidencia de calidad moderada). Sin embargo, hubo un aumento en el número total de personas con EAG no mortales (RR 2,15; IC del 95%: 1,01 a 4,55; p = 0,047; cuatro ensayos, 1435 participantes, evidencia de calidad moderada).</p> |
|--|--|--|--|--|--|--|

|   |   |                            |    |   |  |  |
|---|---|----------------------------|----|---|--|--|
| 8 | International journal of medical sciences | Zhang et al.(2021), China. | Q1 | Qingda granule exerts neuroprotective effects against ischemia/reperfusion-induced cerebral injury via lncRNA GAS5/miR-137 signaling pathway. | evaluar el efecto neuroprotector de QDG contra la lesión cerebral inducida por isquemia/reperfusión e ilustrar los mecanismos potenciales. | El granulo de Qingda (QDG) redujo significativamente el volumen del infarto isquémico, lo que se acompañó de mejoras en los déficits neuroconductuales. Además, mejoró significativamente los cambios histopatológicos cerebrales y redujo la pérdida de neuronas en ratas lesionadas con MCAO/R. Mejoró el crecimiento e inhibió la apoptosis de las células HT22 dañadas por OGD/R in vitro . Finalmente,disminuyó significativamente la expresión de lncRNA GAS5, Bax y caspasa3 escindida, mientras que aumentó la expresión de miR-137 y Bcl-2 en ratas lesionadas con MCAO/R y en células HT22 lesionadas con OGD/R. Conclusión: QDG desempeña un papel neuroprotector en el accidente cerebrovascular isquémico mediante la regulación de la vía de señalización del lncRNA GAS5/miR-137. |
|---|---|----------------------------|----|---|--|--|

|   |                               |                          |    |  |   |  |
|---|-------------------------------|--------------------------|----|--|---|--|
| 9 | Stroke and vascular neurology | Xu et al. (2019), China. | Q1 | Safety and efficacy of Edaravone Dexborneol versus edaravone for patients with acute ischaemic stroke: a phase II, multicentre, randomised, double-blind, multiple-dose, active-controlled clinical trial. | Evaluar la seguridad y eficacia de Edaravone Dexborneol en comparación con edaravone en el tratamiento de pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo (AIS) | De 385 pacientes incluidos en el análisis de eficacia, 94 fueron asignados aleatoriamente al grupo de dosis baja, 97 al grupo de dosis media, 98 al grupo de dosis alta y 96 al grupo de control. No se observaron diferencias significativas entre los cuatro grupos en la puntuación mRS (mRS $\leq 1$ , p=0,4054) a los 90 días ni en el cambio en la puntuación NIHSS a los 14 días (p=0,6799). Sin embargo, se observó un porcentaje numéricamente mayor de pacientes con mRSscore $\leq 1$ a los 90 días en los grupos de dosis media (69,39%) y dosis alta (65,63%) que en el grupo control (60,64%). No se encontraron diferencias significativas en los eventos adversos graves entre los cuatro grupos (p=0,3815). |
|---|-------------------------------|--------------------------|----|--|---|--|

|    |                                     |                             |    |   |  |  |
|----|-------------------------------------|-----------------------------|----|---|--|--|
| 10 | Folia morphologica                  | Junde et al. (2023), China. | Q3 | Lithium chloride promotes neural functional recovery after local cerebral ischaemia injury in rats through Wnt signalling pathway activation. | Determinar si el tratamiento con LiCl podría mejorar la función cognitiva y proporcionar protección cerebral en el contexto de un accidente cerebrovascular isquémico. | resultados experimentales actuales mostraron que el tratamiento con LiCl mejoró significativamente la capacidad de memoria y aprendizaje espacial deteriorada, suprimió el estrés oxidativo, la reacción inflamatoria y la apoptosis neuronal acompañada de una atenuación del daño neuronal, que posteriormente disminuyó el edema cerebral, el volumen del infarto y el déficit neurológico. Además, el tratamiento con LiCl activó la vía de señalización Wnt. Curiosamente, los efectos antes mencionados del tratamiento con LiCl se revirtieron notablemente mediante la administración de DKK1, un inhibidor de la vía de señalización Wnt. |
| 11 | Journal of integrative neuroscience | Li et al. (2022), China.    | Q4 | Research progress of natural products for the   | Revisar los efectos neuroprotectores de compuestos naturales en  | El único fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico es el activador   |

|  |  |  |  |                               |   |   |
|--|--|--|--|-------------------------------|---|---|
|  |  |  |  | treatment of ischemic stroke. | el tratamiento del accidente cerebrovascular. | tisular del plasminógeno (t-PA), pero su uso está limitado debido a su estrecho margen de tiempo y al riesgo de hemorragia. Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar nuevas alternativas de tratamiento más eficaces y seguras. |
|--|--|--|--|-------------------------------|---|---|

**Autor de la tabla: Paulo David Peñafiel Reinoso.**

## **DISCUSION.**

Diversos estudios realizados sobre distintos tipos de fármacos se presentan como promesas para el tratamiento del ictus, y que han demostrado efectos neuro protectores de la quercetina en modelos animales con isquemia cerebral (7–11).

La capacidad de la quercetina para aliviar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y reducir el contenido de agua en el cerebro también es un hallazgo importante. La disrupción de la barrera hematoencefálica y el edema cerebral son características comunes en la isquemia cerebral, y el hecho de que la quercetina pueda tener un efecto positivo en estos aspectos sugiere que podría tener un mecanismo de acción multifacético en el tratamiento de esta afección (12–18).

Es importante destacar que aunque se trate de estudios observacionales y no en ensayos clínicos controlados aleatorios, los resultados son prometedores, sin embargo se necesitan más estudios clínicos rigurosos para confirmar la eficacia de la quercetina en el tratamiento de la isquemia cerebral focal y para comprender mejor los mecanismos subyacentes involucrados (19).

Se evaluó el efecto de Nelonemdaz en diferentes dosis en un grupo de pacientes y su impacto en el resultado primario, medido mediante la escala de Rankin modificada (20–24).

Aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, se observó una tendencia hacia un cambio favorable en las puntuaciones de la escala de Rankin modificada en los grupos de dosis baja y dosis alta en comparación con el grupo de placebo (24–28). Es importante destacar que el tamaño de la muestra fue relativamente pequeño, lo que pudo limitar la capacidad del estudio para detectar diferencias significativas. Además, el estudio se centró en un período de seguimiento de 12 semanas, lo que puede no ser suficiente para capturar completamente los efectos a largo plazo de los tratamientos.

Las características iniciales similares entre los grupos son un aspecto positivo del estudio, ya que reduce el sesgo y aumenta la confiabilidad de los resultados (29).

Dos estudios presentados ofrecieron información contradictoria sobre los efectos del tratamiento con Cerebrolysin en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo (30–32).

El primer estudio mostro resultados prometedores, indicando que el tratamiento con Cerebrolysin resultó en una disminución significativa de la tasa de transformación hemorrágica sintomática y una mejora en los parámetros avanzados de imágenes cerebrales y no se observaron eventos adversos graves atribuidos a este medicamento. El segundo estudio concluyo que Cerebrolysin probablemente tiene poco o ningún efecto beneficioso en la prevención de la muerte por todas las causas en el accidente cerebrovascular isquémico agudo. Además, sugiere un aumento potencial de eventos adversos graves no fatales con el uso del fármaco (33,34).

Una posible explicación para las discrepancias entre los dos estudios podría ser la variabilidad en los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes, así como las diferencias en los tratamientos concomitantes administrados. Además, la falta de un estudio a mayor escala y diseño robusto limita la capacidad de llegar a una conclusión definitiva sobre los efectos de Cerebrolysin en el accidente cerebrovascular isquémico agudo (33,34).

La vinpocetina puede tener efectos beneficiosos en pacientes en términos de reducir el riesgo de muerte o discapacidad significativa, disminuir el grado de discapacidad y mejorar la función cognitiva (35–37). Estos hallazgos son consistentes con investigaciones previas que han sugerido que la vinpocetina, un derivado semisintético del alcaloide de la vincamina, tiene propiedades neuroprotectoras y vasodilatadoras. Sin embargo, es importante tener en cuenta algunas limitaciones de este análisis. Primero, se basa en cuatro ensayos clínicos controlados con placebo, lo que proporciona una base sólida para los resultados. Sin embargo, es necesario considerar la calidad y el diseño de los estudios incluidos, así como posibles sesgos y limitaciones en la metodología.

Aunque los resultados son prometedores, es importante destacar que este análisis se basa en un número limitado de estudios y pacientes. Se necesitarían más investigaciones con un tamaño de muestra más grande y diseños de estudio potencializados para confirmar estos hallazgos y establecer conclusiones más sólidas(38).

El perfil de tolerancia favorable del SY-007 es un aspecto positivo destacado en el análisis. El hecho de que todos los eventos adversos fueran de intensidad leve o moderada y se resolvieran sin intervención sugiere que el fármaco tiene un buen perfil de seguridad en el rango de dosis evaluado. Sin embargo, es importante tener en cuenta existe información limitada y se necesitarían estudios clínicos más amplios para confirmar estos hallazgos. En cuanto a la farmacocinética, la disminución rápida de las concentraciones plasmáticas de SY-007 y la vida media terminal media inferior a 0,78 h indican una eliminación rápida del fármaco (39).

Esto puede ser beneficioso en términos de seguridad, ya que reduce la exposición prolongada al fármaco y, potencialmente los riesgos asociados. Sin embargo, también puede plantear desafíos en términos de mantener niveles terapéuticos adecuados, especialmente si el intervalo de dosificación es amplio. La observación de un fenómeno no lineal en el aumento del área bajo la curva de concentración-tiempo con dosis más altas es interesante. Este comportamiento sugiere que la farmacocinética del SY-007 puede estar influenciada por mecanismos de saturación o interacciones a dosis más altas (39).

Es importante destacar que se necesitarían más investigaciones y estudios farmacocinéticos para validar y comprender completamente este modelo (39).

El Protopanaxatriol (PPT) tiene efectos regulatorios significativos en varios factores y vías metabólicas en estudios *in vitro* e *in vivo*. El estudio indica que la PPT puede regular los niveles de factores como la LDH (lactato deshidrogenasa), MDA (malondialdehído), SOD (superóxido dismutasa), TNF- $\alpha$  (factor de necrosis tumoral alfa) e IL-6 (interleucina-6) en células OGD-PC12 *in vitro*. Estos factores están relacionados con el estrés oxidativo, la inflamación y la lesión cerebral. En estudios con ratas, la PPT redujo la puntuación del déficit neurológico y el volumen de infarto del tejido cerebral (40).

SE sugiere que la PPT puede tener un efecto neuroprotector y promover la recuperación neurológica después de una lesión cerebral. Además, se encontró que la PPT restaura la integridad de la barrera hematoencefálica, lo que es crucial para prevenir el daño cerebral y mantener un ambiente cerebral adecuado. La PPT también mostró efectos regulatorios en los factores TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, MDA y SOD. Estos factores están relacionados con la respuesta inflamatoria y el estrés oxidativo, que son procesos implicados en la lesión

cerebral. Al regular estos factores, la PPT puede ayudar a reducir el daño patológico y promover la recuperación cerebral (40).

Se realizaron estudios de metabolómica que revelaron que la PPT puede regular 19 biomarcadores que involucran cinco vías metabólicas, incluido los metabolismos de: los aminoácidos, del ácido araquidónico, de los esfingolípidos y de los glicerofosfolípidos. Estas vías metabólicas desempeñan un papel crucial en la función cerebral y la homeostasis (40).

El Edaravone Dexborneol, en comparación con el edaravona sola, fue seguro y bien tolerado en todas las dosis evaluadas. Esto es importante ya que la seguridad y tolerabilidad son consideraciones cruciales al evaluar la efectividad de cualquier tratamiento. Sin embargo, es importante destacar que no se observó una mejora significativa en los resultados funcionales a los 90 días (41).

Esto puede ser un resultado decepcionante, ya que el principal objetivo del tratamiento en esta población de pacientes es mejorar la función y la calidad de vida a largo plazo. La falta de diferencias significativas entre los grupos puede sugerir que el Edaravone Dexborneol no proporciona un beneficio adicional en términos de recuperación funcional en comparación con la terapia estándar con edaravona (41).

Es importante tener en cuenta que este estudio tiene ciertas limitaciones. Por ejemplo, el tamaño de la muestra podría no ser lo suficientemente grande como para detectar diferencias significativas en los resultados funcionales. Además, el período de seguimiento de 90 días puede ser insuficiente para evaluar completamente la recuperación a largo plazo en pacientes con la condición estudiada (41).

Dado que los productos naturales han sido utilizados durante siglos en la medicina tradicional y se consideran seguros, existe un interés creciente en investigar su potencial en el tratamiento del accidente cerebrovascular. Estos compuestos naturales tienen la ventaja de ser accesibles, económicos y, en muchos casos, bien tolerados por el organismo. La puerarina es un compuesto natural que se encuentra en la planta *Pueraria lobata* y se ha demostrado que tiene propiedades antioxidantes y antiinflamatorias. Estudios preclínicos han sugerido que la puerarina puede proteger contra el daño cerebral isquémico al reducir el estrés oxidativo y suprimir la inflamación en el cerebro (42).

Se ha observado que mejora la función neurológica y reduce el tamaño del infarto en modelos animales de accidente cerebrovascular. La pinocembrina es un flavonoide que se encuentra en propóleos y varias plantas medicinales. Se ha demostrado que tiene propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y neuroprotectoras. Estudios en modelos animales han encontrado que la pinocembrina puede reducir el daño cerebral, mejorar la función neurológica y disminuir la neuro inflamación después de un accidente cerebrovascular isquémico (42).

La quercetina es otro flavonoide con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias. Varios estudios han demostrado que la quercetina puede proteger contra el daño cerebral isquémico al inhibir el estrés oxidativo, reducir la inflamación y modular la apoptosis neuronal. Además, se ha observado que mejora la función neurológica y reduce el tamaño del infarto en modelos animales de accidente cerebrovascular. El epigallocatequina-3-galato (EGCG) es un compuesto polifenólico que se encuentra en el té verde. Se ha demostrado que tiene propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y neuro protectoras (42).

Estudios preclínicos han sugerido que el EGCG puede reducir el daño cerebral isquémico al inhibir el estrés oxidativo, suprimir la respuesta inflamatoria y promover la supervivencia neuronal. Además, se ha observado que mejora la función neurológica y reduce el tamaño del infarto cerebral en modelos animales (42).

El resveratrol es un polifenol presente en varias plantas, como la uva y el vino tinto. Tiene propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y neuroprotectoras. Estudios en modelos animales han encontrado que el resveratrol puede proteger contra el daño cerebral isquémico al reducir el estrés oxidativo, modular la inflamación y promover la supervivencia neuronal. Además, se ha observado que mejora la función neurológica y reduce el tamaño del infarto cerebral (42).

También se ha estudiado sobre el gránulo de Qingda (QDG) ha demostrado tener efectos significativos en la reducción del volumen del infarto isquémico, así como en la mejora de los déficits neuroconductuales en ratas lesionadas con MCAO/R (oclusión de la arteria cerebral media/reperfusión). Además, se ha observado que QDG también mejora los cambios histopatológicos cerebrales y reduce la pérdida de neuronas en estas ratas (43).

En estudios in vitro utilizando células HT22 dañadas por OGD/R (deprivación de oxígeno y glucosa/reperfusión), se ha observado que QDG también promueve el crecimiento celular y previene la apoptosis de estas células. Estos resultados sugieren que QDG tiene propiedades neuroprotectoras tanto in vivo como in vitro (43).

Se ha evaluado la expresión de varios genes y moléculas relacionadas con la lesión cerebral y la muerte celular. Se ha observado que QDG disminuye significativamente la expresión de lncRNA GAS5, Bax y caspasa-3 escindida, que son moléculas asociadas con la apoptosis y la muerte celular. Por otro lado, se ha observado un aumento en la expresión de miR-137 y Bcl-2, que están asociadas con la supervivencia celular y la protección contra la muerte celular (43).

En conjunto, estos hallazgos indican que QDG tiene un efecto neuroprotector significativo en modelos de lesión cerebral isquémica. Reduce el tamaño del infarto, mejora los déficits neuroconductuales, preserva la integridad histopatológica cerebral y previene la pérdida de neuronas. Además, promueve el crecimiento celular y previene la apoptosis en células dañadas por isquemia/reperfusión. Sin embargo, es importante tener en cuenta que estos hallazgos se basan en estudios en ratas y en células de laboratorio. Se necesitan más investigaciones, incluyendo estudios clínicos en humanos, para confirmar y ampliar resultados (43).

Es necesario comprender los mecanismos moleculares exactos mediante los cuales QDG ejerce sus efectos neuroprotectores (43).

Los hallazgos del estudio sobre las células del líquido amniótico respaldan la idea de que tienen un potencial terapéutico en el tratamiento de los accidentes cerebrovasculares. La capacidad del secretoma para activar vías de supervivencia y antiapoptóticas sugiere que podría promover la supervivencia de las células cerebrales dañadas durante el ACV y reducir la muerte celular neuronal (44). Esto es de particular importancia en el contexto de la isquemia/reperfusión, donde la restauración del flujo sanguíneo después de un período de privación puede causar daño adicional a las células cerebrales.

El análisis de los miARN en la fracción exosomal proporciona información adicional sobre los posibles mecanismos de acción de las células del líquido amniótico. La sobreexpresión de miARN específicos relacionados con la señalización de neurotrofinas y la neuro protección sugiere que estas células podrían modular estas vías para promover

la recuperación y proteger las células cerebrales del daño adicional. Sin embargo, es importante reconocer algunas limitaciones de este estudio. En primer lugar, se utilizó un modelo in vitro de isquemia/reperfusión, lo que puede no reflejar completamente la complejidad de los eventos que ocurren en el cerebro durante un accidente cerebrovascular humano (44).

Aunque se identificaron miARN sobre expresados, se necesitarían estudios adicionales para comprender completamente su función y cómo se regulan estas vías de señalización en el contexto del ACV (44).

El análisis de los resultados experimentales actuales muestra que el tratamiento con cloruro de litio (LiCl) tiene un efecto significativo en la mejora de la capacidad de memoria y aprendizaje espacial deteriorado. Cabe recalcar que este tratamiento también suprime el estrés oxidativo, la reacción inflamatoria y la apoptosis neuronal, lo que resulta en una disminución del daño neuronal (45).

Estos efectos beneficiosos también se reflejan en la reducción del edema cerebral, el volumen del infarto y el déficit neurológico. Un hallazgo interesante de otro tratamiento alternativo es que el Cloruro de litio (LiCl) activa la vía de señalización Wnt que es importante porque participa en el desarrollo y la plasticidad neuronal. La activación de esta vía puede tener efectos positivos en la función cerebral y la recuperación neuronal (45).

Para respaldar aún más la implicación de la vía de señalización Wnt en los efectos observados del tratamiento con LiCl, se llevó a cabo un experimento adicional donde se administró DKK1, un inhibidor de la vía de señalización Wnt encontrándose una reversión notable de los efectos siendo beneficioso este tratamiento. Esto sugiere que la vía de señalización Wnt desempeña un papel crucial en los efectos protectores del LiCl sobre la función cerebral y la neuro protección (45).

## **CONCLUSIONES:**

En cuanto a la identificación de las formas clínicas más frecuentes de presentación del ictus según las condiciones sociodemográficas, los datos actuales no son suficientes. Sin embargo, se ha notado un aumento en la prevalencia del ictus en Europa, Latinoamérica y el área caribeña. Para entender mejor estas tendencias, se requieren más investigaciones

que consideren factores como la edad, el sexo, la procedencia y la ocupación de los pacientes.

En relación a la respuesta de los pacientes a las diversas FN y su grado de discapacidad, se ha observado que varios fármacos como la edaravona, el dabigatrán, el rivaroxabán, el tirofiban, la quercetina, el Nelonemdaz, el Cerebrolysin, la vinpocetina, el SY-007, el Protopanaxatriol (PPT), el Edaravone Dexborneol y la puerarina poseen un potencial para mejorar los resultados neurológicos y de supervivencia. Los resultados varían y se requiere más investigación para confirmar su eficacia y seguridad. Específicamente, se ha sugerido que la vinpocetina puede tener un efecto positivo en la reducción del grado de discapacidad y en la mejora de la función cognitiva en los pacientes.

En cuanto a la comparación de la respuesta de TN con el tipo de evento cerebrovascular, los resultados son mixtos. Por ejemplo, el Cerebrolysin ha mostrado resultados contradictorios en diferentes estudios, lo que sugiere que podría haber una variabilidad en la eficacia de los tratamientos dependiendo del tipo específico de evento cerebrovascular.

Además, la búsqueda de tratamientos innovadores para el ictus está en plena vigencia. Las medicinas naturales y los compuestos como la quercetina, el Protopanaxatriol (PPT), y el cloruro de litio (LiCl) han demostrado propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y neuroprotectoras en estudios preclínicos. Además, terapias alternativas como el uso de células del líquido amniótico y la activación de la vía de señalización Wnt a través del LiCl también se están explorando. Sin embargo, se requieren más estudios en humanos para confirmar estos resultados prometedores.

## BIBLIOGRAFIA.

1. Choreño-Parra JA, Carnalla-Cortés M, Guadarrama-Ortíz P, Choreño-Parra JA, Carnalla-Cortés M, Guadarrama-Ortíz P. Enfermedad vascular cerebral isquémica: revisión extensa de la bibliografía para el médico de primer contacto. *Med Interna México* [Internet]. febrero de 2019 [citado 10 de septiembre de 2023];35(1):61-79. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0186-48662019000100061&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0186-48662019000100061&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
2. Medicina AN de. Actualización en diagnóstico y tratamiento del ataque cerebrovascular isquémico agudo | Academia Nacional de Medicina [Internet]. 2022 [citado 10 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://academianacionaldemedicina.org/publicaciones/div/actualizacion-en-diagnostico-y-tratamiento-del-ataque-cerebrovascular-isquemico-agudo/>
3. Bernabé-Ortiz A, Carrillo-Larco RM, Bernabé-Ortiz A, Carrillo-Larco RM. Tasa de incidencia del accidente cerebrovascular en el Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. julio de 2021;38(3):399-405.
4. Soto A, Guillén-Grima F, Morales G, Muñoz S, Aguinaga-Ontoso I, Fuentes-Aspe R. Prevalencia e incidencia de ictus en Europa: revisión sistemática y metaanálisis. *An Sist Sanit Navar*. 28 de abril de 2022;45(1):e0979-e0979.
5. Moreno Zambrano D, Santa María D, Ludeña C, Barco A, Vasquez D, Rocío S. Enfermedad Cerebrovascular en el Ecuador: Análisis de los Últimos 25 Años de Mortalidad, Realidad Actual y Recomendaciones [Internet]. *revecuatneurol - Revista Ecuatoriana de Neurología - Publicación Oficial de la Sociedad Ecuatoriana de Neurología*. 2017 [citado 21 de noviembre de 2023]. Disponible en: [https://revecuatneurol.com/magazine\\_issue\\_article/enfermedad-cerebrovascular-ecuador-analisis-mortalidad-realidad-actual-recomendaciones/](https://revecuatneurol.com/magazine_issue_article/enfermedad-cerebrovascular-ecuador-analisis-mortalidad-realidad-actual-recomendaciones/)
6. Alessandro L, Olmos LE, Bonamico L, Muzio DM, Ahumada MH, Russo MJ, et al. Rehabilitación multidisciplinaria para pacientes adultos con accidente cerebrovascular. *Med B Aires* [Internet]. febrero de 2020 [citado 21 de noviembre de 2023];80(1):54-68. Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0025-76802020000100008&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0025-76802020000100008&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
7. Shi L, Rocha M, Leak RK, Zhao J, Bhatia TN, Mu H, et al. A new era for stroke therapy: Integrating neurovascular protection with optimal reperfusion. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. diciembre de 2018;38(12):2073-91.
8. Rigual R, Fuentes B, Díez-Tejedor E. Abordaje y tratamiento del ictus isquémico en la fase aguda. *Med Clínica* [Internet]. 31 de julio de 2023 [citado 10 de septiembre de 2023]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775323003974>

9. García Alfonso C, Martínez Reyes AE, García V, Ricaurte Fajardo A, Torres I, Coral Casas J. Actualización en diagnóstico y tratamiento del ataque cerebrovascular isquémico agudo. *Univ Médica* [Internet]. 25 de junio de 2019 [citado 10 de septiembre de 2023];60(3):1-17. Disponible en: <https://revistas.javeriana.edu.co/index.php/vnimedica/article/view/24640>
10. Peng J, Ghosh D, Zhang F, Yang L, Wu J, Pang J, et al. Advancement of epigenetics in stroke. *Front Neurosci*. 2022;16:981726.
11. Wang J, Chen X, Yuan B, Wang W, Xu C, Zhao W, et al. Bioavailability of Edaravone Sublingual Tablet Versus Intravenous Infusion in Healthy Male Volunteers. *Clin Ther*. octubre de 2018;40(10):1683-91.
12. González-Nieto D, Fernández-Serra R, Pérez-Rigueiro J, Panetsos F, Martínez-Murillo R, Guinea GV. Biomaterials to Neuroprotect the Stroke Brain: A Large Opportunity for Narrow Time Windows. *Cells*. 26 de abril de 2020;9(5):1074.
13. Nilles KL, Williams EI, Betterton RD, Davis TP, Ronaldson PT. Blood-Brain Barrier Transporters: Opportunities for Therapeutic Development in Ischemic Stroke. *Int J Mol Sci*. 8 de febrero de 2022;23(3):1898.
14. Zamproni LN, Teixeira D, Alliegro AA, Maugéri IL, des Rieux A, Porcionatto MA. Decreased viability and neurite length in neural cells treated with chitosan-dextran sulfate nanocomplexes. *Neurotoxicology*. enero de 2020;76:33-43.
15. Pradillo JM, García-Culebras A, Cuartero MI, Peña-Martínez C, Moro MÁ, Lizasoain I, et al. Del laboratorio a la clínica en el ictus isquémico agudo. Modelos experimentales in vitro e in vivo. *Rev Neurol* [Internet]. 1 de noviembre de 2022 [citado 10 de septiembre de 2023];75(9):283-93. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10280710/>
16. Kaviarasi S, Yuba E, Harada A, Krishnan UM. Emerging paradigms in nanotechnology for imaging and treatment of cerebral ischemia. *J Control Release Off J Control Release Soc*. 28 de abril de 2019;300:22-45.
17. Choreño-Parra JA, Carnalla-Cortés M, Guadarrama-Ortíz P, Choreño-Parra JA, Carnalla-Cortés M, Guadarrama-Ortíz P. Enfermedad vascular cerebral isquémica: revisión extensa de la bibliografía para el médico de primer contacto. *Med Interna México* [Internet]. febrero de 2019 [citado 10 de septiembre de 2023];35(1):61-79. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0186-48662019000100061&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0186-48662019000100061&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
18. Grotta JC. Fifty Years of Acute Ischemic Stroke Treatment: A Personal History. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2021;50(6):666-80.
19. Guo C, Wang WJ, Liao YC, Zhao C, Yin Y, Yao MN, et al. Effect and Mechanisms of Quercetin for Experimental Focal Cerebral Ischemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oxid Med Cell Longev*. 2022;2022:9749461.
20. Mosconi MG, Paciaroni M. Treatments in Ischemic Stroke: Current and Future. *Eur Neurol*. 2022;85(5):349-66.

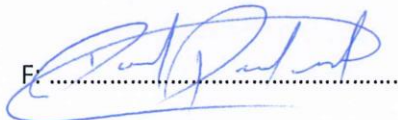
21. Ronaldson PT, Davis TP. Transport Mechanisms at the Blood-Brain Barrier and in Cellular Compartments of the Neurovascular Unit: Focus on CNS Delivery of Small Molecule Drugs. *Pharmaceutics*. 20 de julio de 2022;14(7):1501.
22. Yang JL, Yang YR, Chen SD. The potential of drug repurposing combined with reperfusion therapy in cerebral ischemic stroke: A supplementary strategy to endovascular thrombectomy. *Life Sci*. 1 de noviembre de 2019;236:116889.
23. Alonso JM, Escobar-Peso A, Palomino-Antolín A, Diez-Iriepa D, Chioua M, Martínez-Alonso E, et al. Privileged Quinolyl-nitrones for the Combined Therapy of Ischemic Stroke and Alzheimer's Disease. *Pharm Basel Switz*. 27 de agosto de 2021;14(9):861.
24. Kumar A, Kitago T. Pharmacological Enhancement of Stroke Recovery. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 30 de mayo de 2019;19(7):43.
25. Li C, Sun T, Jiang C. Recent advances in nanomedicines for the treatment of ischemic stroke. *Acta Pharm Sin B*. julio de 2021;11(7):1767-88.
26. Mu XM, Mi N, Zu XP, Ye J, Yang PM, Zhang WD. [Research advance in chemical compounds, pharmacological action and clinical application of Dengzhan Shengmai Capsules]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi Zhongguo Zhongyao Zazhi China J Chin Mater Medica*. septiembre de 2019;44(18):3917-23.
27. Yu Q, Jian Z, Yang D, Zhu T. Perspective insights into hydrogels and nanomaterials for ischemic stroke. *Front Cell Neurosci*. 2022;16:1058753.
28. Klionsky DJ, Abdel-Aziz AK, Abdelfatah S, Abdellatif M, Abdoli A, Abel S, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (4th edition)1. *Autophagy*. enero de 2021;17(1):1-382.
29. Hong JM, Lee JS, Lee YB, Shin DH, Shin DI, Hwang YH, et al. Nelonemdaz for Patients With Acute Ischemic Stroke Undergoing Endovascular Reperfusion Therapy: A Randomized Phase II Trial. *Stroke*. noviembre de 2022;53(11):3250-9.
30. Muresanu DF, Strilciuc S, Stan A. Current Drug Treatment of Acute Ischemic Stroke: Challenges and Opportunities. *CNS Drugs*. septiembre de 2019;33(9):841-7.
31. Fiani B, Covarrubias C, Wong A, Doan T, Reardon T, Nikolaidis D, et al. Cerebrolysin for stroke, neurodegeneration, and traumatic brain injury: review of the literature and outcomes. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. abril de 2021;42(4):1345-53.
32. Mureșanu DF, Livinț Popa L, Chira D, Dăbală V, Hapca E, Vlad I, et al. Role and Impact of Cerebrolysin for Ischemic Stroke Care. *J Clin Med*. 25 de febrero de 2022;11(5):1273.
33. Ziganshina LE, Abakumova T, Hoyle CH. Cerebrolysin for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 14 de julio de 2020;7(7):CD007026.
34. Khasanova DR, Kalinin MN. Cerebrolysin as an Early Add-on to Reperfusion Therapy: Risk of Hemorrhagic Transformation after Ischemic Stroke (CEREHETIS),

- a prospective, randomized, multicenter pilot study. *BMC Neurol.* 27 de marzo de 2023;23(1):121.
35. Liu Y, Yin Y, Lu QL, Dan Y, Xu MS, Song G, et al. Vinpocetine in the treatment of poststroke cognitive dysfunction: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. febrero de 2019;98(6):e13685.
  36. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Naji MT, Al-Mamorry F. Role of vinpocetine in ischemic stroke and poststroke outcomes: A critical review. *Brain Circ.* 2020;6(1):1-10.
  37. New insights on the potential effect of vinpocetine in Parkinson's disease: one of the neglected warden and baffling topics - PubMed [Internet]. [citado 14 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37335452/>
  38. Panda PK, Ramachandran A, Panda P, Sharawat IK. Safety and Efficacy of Vinpocetine as a Neuroprotective Agent in Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurocrit Care.* agosto de 2022;37(1):314-25.
  39. Wang Z, Jin Y, Shen Q, Zhuo L, Liu R, Di X, et al. First-in-human safety, tolerability, and pharmacokinetics of SY-007, a prolonged action neuroprotective drug for ischemic stroke, in healthy Chinese subjects. *Eur J Pharm Sci Off J Eur Fed Pharm Sci.* 1 de marzo de 2022;170:106104.
  40. Wu F, Lai S, Fu D, Liu J, Wang C, Feng H, et al. Neuroprotective Effects and Metabolomics Study of Protopanaxatriol (PPT) on Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury In Vitro and In Vivo. *Int J Mol Sci.* 16 de enero de 2023;24(2):1789.
  41. Xu J, Wang Y, Wang A, Gao Z, Gao X, Chen H, et al. Safety and efficacy of Edaravone Dexborneol versus edaravone for patients with acute ischaemic stroke: a phase II, multicentre, randomised, double-blind, multiple-dose, active-controlled clinical trial. *Stroke Vasc Neurol.* septiembre de 2019;4(3):109-14.
  42. Li J, Zhao T, Qiao H, Li Y, Xia M, Wang X, et al. Research progress of natural products for the treatment of ischemic stroke. *J Integr Neurosci.* 28 de enero de 2022;21(1):14.
  43. Zhang L, Cai Q, Lin S, Chen B, Jia B, Ye R, et al. Qingda granule exerts neuroprotective effects against ischemia/reperfusion-induced cerebral injury via lncRNA GAS5/miR-137 signaling pathway. *Int J Med Sci.* 2021;18(7):1687-98.
  44. Castelli V, Antonucci I, d'Angelo M, Tessitore A, Zelli V, Benedetti E, et al. Neuroprotective effects of human amniotic fluid stem cells-derived secretome in an ischemia/reperfusion model. *Stem Cells Transl Med.* febrero de 2021;10(2):251-66.
  45. Junde Z, Tingting L, Lu Z, Shan C, Dan Y, Yizhen Z. Lithium chloride promotes neural functional recovery after local cerebral ischaemia injury in rats through Wnt signalling pathway activation. *Folia Morphol.* 2023;82(3):519-32.



**Paulo David Peñafiel Reinoso** portador de la cédula de ciudadanía N° **0350127171**. En calidad de autor y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación “**Avances en la investigación de nuevos fármacos y terapias neuroprotectoras para el ICTUS**” de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Azogues, **22 de noviembre de 2023**

F. 

**Paulo David Peñafiel Reinoso**

**C.I. 0350127171**