

# Neuromodulación farmacológica en la enfermedad cerebrovascular.

## Actualización de un tema

Rodríguez Mutuberría L,<sup>1</sup> Serra Valdés Y<sup>2</sup>

### RESUMEN

La enfermedad cerebrovascular representa la tercera causa de muerte en países desarrollados y en vías de desarrollo y sus secuelas se comportan como la primera causa de invalidez en adultos. La orientación terapéutica consiste en medidas que incrementen el flujo sanguíneo cerebral y que bloqueen las consecuencias metabólicas a nivel celular y subcelular. Los 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 expectativas reales de tratamiento y el rechazo de actitudes nihilistas. Teniendo en cuenta lo anterior, realizamos una revisión del concepto de plasticidad neuronal y la influencia que ejercen un grupo de fármacos sobre este proceso, donde se profundizará en el campo de fármacos neuroprotectores, antioxidantes, reguladores de la noradrenalina en el sistema nervioso central, evaluando la existencia de un grupo de fármacos de uso común que constituyen un freno para la recuperación de funciones neurológicas perdidas por enfermedad cerebrovascular.

**Palabras clave:** enfermedad cerebrovascular, plasticidad neuronal, neuroprotección, noradrenalina.

Rev Mex Neuroci 2004; 5(6): 609-618

Pharmacologic neuromodulation in stroke. An update.

### ABSTRACTS

Stroke is the third cause of death in developed and in developing countries and its sequelae behave as the first cause of disability in adults. The therapeutic orientate consists in measures that increase blood cerebral flow and block the metabolic consequence on a cellular and sub cellular level. Advances produced in last years, in the knowledge of psychopathologic mechanisms of cerebral ischemia and in development of new drugs, have passed real expectations, for the treatment and rejection of nihilistic attitudes. Keeping the above mentioned in mind, a review of the concept of neuronal plasticity was conducted, as well as the influence groups of drugs exert on this process. This issue will go deeper in the field of neuroprotection drugs, antioxidants, noradrenalin regulators in the central nervous system and in this way, to evaluate the existence of group of common use drugs, that constitute a hindrance for the recovery of lost neurologic functions done to stroke.

**Key words:** Stroke, neuronal plasticity, neuroprotection, noradrenalin.

Rev Mex Neuroci 2004; 5(6): 609-618

### INTRODUCCIÓN

La asistencia de los pacientes con enfermedad cerebrovascular (ECV) está cambiando rápidamente. Existen novedosos aportes de la ciencia en lo referente a prevención y tratamiento del ictus. Existe un notable desarrollo en el campo de la investigación

de fármacos neuroprotectores con los que se intenta determinar la eficacia de estas nuevas clases de medicamentos que, se espera, reduzcan la lesión cerebral tardía o secundaria que puede producirse tras la isquemia cerebral focal o global. En la actualidad, la ECV continúa siendo un importante problema de salud pública, lo que constituye la tercera causa de muerte en el mundo desarrollado y la principal causa de discapacidad en el adulto.<sup>1</sup> La mayor parte de los costes económicos crecientes no se deben a hospitalizaciones agudas, sino a la rehabilitación postaguda y la asistencia a largo plazo de estos enfermos. En consecuencia, junto con los nuevos avances en la prevención y el desarrollo de nuevas estrategias para el tratamiento agudo, los nuevos medios de tratamiento diseñados para potenciar la recuperación después del ictus, son de gran impor-

1. Especialista de 1er. grado en Medicina Interna. Clínica de Lesiones Estáticas Encefálicas del Adulto. Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN), Cuba.

2. Licenciada en Enfermería. Clínica de Trastornos del Movimiento. Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN), Cuba

Correspondencia: Dr. Liván Rodríguez Mutuberría. Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN). Av. 25 No. 15805, e/ 158 y 160. Cubanacán, Playa. Ciudad de la Habana, Cuba. Correo electrónico: livan.rodriguez@infomed.sld.cu

tancia clínica y económica, y en este campo queda incluido el apoyo farmacológico de estos enfermos.<sup>2</sup>

La rehabilitación de funciones cerebrales es un campo relativamente nuevo. Hasta los años 50 existía un profundo escepticismo en cuanto a la capacidad de división de la neurona y la recuperación de funciones neurológicas perdidas, considerando el sistema nervioso central como una estructura funcionalmente inmutable y anatómicamente estática.<sup>3</sup> 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, constituye la noción fundamental para comprender sus extraordinarias 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>4</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. Pareciera un concepto simplista, si antes no se considera que la definición de neuromodulador (NM) no es aceptada de manera universal. Algunos autores definen el NM como los transmisores que utilizan segundos mensajeros. Otros proponen que los NM son transmisores que no transmiten una información específica, sino que potencian la capacidad de respuesta neuronal a los estímulos de activación o inhibición mediante la mejoría de la detección de señales.<sup>5-7</sup> Estas sustancias pueden modificar las características de procesamiento de las redes neuronales de diversas formas, por ejemplo, influyendo en la transmisión sináptica activadora e inhibidora, en la adaptación de las células piramidales corticales, o en los cambios del potencial de membrana y en la rapidez de modificación sináptica.<sup>7</sup>

Las secuelas invalidantes posterior al ictus están constituidas por grados variables de déficit motor, sensorial, trastornos mentales, epilepsia, compromiso visual y espasticidad. Todos son 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 farmacológico, 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, hacemos una revisión sobre el campo de la neuroprotección, antioxidantes, uso de la citicolina y evaluación sobre los estudios más recientes en relación con fármacos moduladores de la noradrenalina.

## NEUROPROTECCIÓN

### Bases

En los ictus isquémicos, el área de infarto se hace evidente morfológicamente entre las cuatro y seis horas después de la oclusión arterial y queda bien establecido a las 24 horas. Tras la isquemia, existe un periodo en el que si se restaura la circulación, puede conseguirse una recuperación completa. A esto se le denomina ventana de reperfusión. 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 reperfusión y la de neuroprotección.<sup>8-10</sup> Hoy en día se está intentando desestimar un poco el tiempo previsto para cada ventana, individualizando esto para cada paciente y hacer uso de una tecnología de avanzada (la resonancia magnética nuclear [RMN] con técnicas 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 éste es el objetivo.<sup>11,12</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>13,14</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, po-

tencialmente recuperable con tratamiento, con el cual se evita la muerte neuronal, con recuperación de funciones deprimidas y se garantiza un mínimo de secuelas neurológicas.<sup>15</sup>

### **Nimodipino (Npo)**

Ha sido, dentro de los antagonistas de los canales lentos del calcio, la dihidropiridina más estudiada, que además es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica. Se han postulado como hipótesis para el manejo de la isquemia cerebral, que este fármaco inactivaría los canales tipo L, disminuyendo la entrada de calcio a la célula y por ende evitando la muerte neuronal. Desde el punto de vista experimental, se demostró que en áreas encefálicas con disminución severa del flujo sanguíneo, el Npo producía una activación precoz y más corta de los canales del calcio, y en áreas de penumbra isquémica tendría una activación más lenta y prolongada. Reduce la acumulación de calcio intracelular (estudio en ratas) y edema en zonas de penumbra, no siendo de igual manera en áreas infartadas. Es capaz de incrementar los niveles de glucosa en áreas de penumbra, con lo que reduce los niveles de ácido láctico y carece de efecto sobre pruebas de coagulación y plaquetas.<sup>16,17</sup>

El primer estudio, doblemente ciego controlado con placebo, fue publicado en 1988 por Gelmers y cols. 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 horas con una dosis oral de 120 mg al día.<sup>18</sup> A partir de aquí se han realizado múltiples estudios serios, pero poco esperanzadores y que han suscitado controversia en cuanto al uso del Npo en el ictus isquémico. Incluso, se han llevado a cabo estudios en grande con Npo parenteral (estudio de Norris y otros y el de Bridger y otros), haciendo uso del mismo en las primeras 48 horas 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>19,22</sup> Existen igualmente estudios relacionados con el manejo terapéutico de la ECV crónica y el uso de Npo. Esteban Poni y cols. demostraron en un ensayo clínico randomizado, que el uso de este fármaco en dosis de 120 mg diarios era capaz de mejorar la función neuromuscular y los estados depresivos, en aquellas formas de depresión dependiente del calcio intracelular.<sup>23</sup> En otro estudio realizado por el mismo autor, mostró resultados compatibles con reducción de la mortalidad, aunque ha de te-

nerse en cuenta en este trabajo lo escaso de la muestra (28 pacientes), por lo que no se considera totalmente representativo para la evaluación de la mortalidad.<sup>24</sup>

A la luz de conocimientos actuales, el uso de este fármaco tanto en el ictus isquémico, como en la ECV crónica, es controversial, existiendo una tendencia casi general a su no utilización. Los textos modernos no lo contemplan como fármaco dentro del manejo de la ECV, tanto aguda como crónica y hasta se llega a proscribir, considerado por algunos autores como un fármaco productor de apoptosis cerebral cuando su uso se efectúa después de cuatro horas de ocurrido el ictus. Estudios más recientes sugieren la participación de los canales del calcio dependiente de voltaje, en la generación de sinapsis en el hipocampo (plasticidad sináptica funcional), por lo que su bloqueo podría conducir a un retardo en este proceso.<sup>25</sup> A pesar de no ser esto ciencia constituida, por ser un hecho en investigación, sí constituye un elemento más para su desuso en la ECV isquémica.

### **Acción sobre la toxicidad de aminoácidos excitadores**

Existe un número elevado de fármacos que ejercen una acción neutralizadora sobre los aminoácidos excitadores (AAS), especialmente el glutamato, a través del antagonismo con los receptores NMDA. Eso está en relación con el conocimiento del papel que desempeñan los AAS en la fisiopatología del infarto cerebral, promoviendo la entrada de calcio a la neurona, desencadenando la cascada enzimática que inevitablemente ocasiona muerte neuronal.<sup>26-28</sup> El glutamato constituye el neurotransmisor excitatorio más abundante en el sistema nervioso central. Se almacena en vesículas presinápticas y se libera en respuesta a la despolarización de la membrana presináptica. Existen dos tipos de receptores posinápticos para esta sustancia, los metabotrópicos y los ionotrópicos. Los subtipos de receptores ionotrópicos vienen definidos por su afinidad a ligandos específicos: NMDA, AMPA o AMPA/KA. El más caracterizado y estudiado es el NMDA (N-metil-D- aspartato), cuyo papel en la excitotoxicidad es crucial.<sup>29</sup> Las posibilidades de intervención farmacológica sobre estos receptores son numerosas, centrandose las investigaciones en inhibir la liberación del glutamato y antagonizar los canales NMDA y no NMDA. Actualmente están en curso varios ensayos clínicos con antagonistas de los receptores NMDA, estando los antagonistas de los receptores no NMDA del glutamato en fase de investigación preclínica.<sup>30,31</sup>

Los fármacos investigados se pueden clasificar de la siguiente manera:

Inhibidores de la liberación presináptica del glutamato:

1. Lamotrigina
2. Lubelozol
3. Fosfenitoína
4. Propentofilina
5. Lifaricina

Antagonistas no competitivos del receptor NMDA:

1. Dextrometorfán
2. Magnesio
3. Dizolcipina
4. Aptiganel

Antagonista competitivo del receptor NMDA:

1. Selfotel

La capacidad neuroprotectora de estos fármacos ha quedado demostrada en la experimentación animal y en la experimentación *in vitro*. Sin embargo, no se puede decir lo mismo de la investigación clínica donde los efectos adversos y la pobre eficacia han motivado la suspensión de diferentes protocolos de investigación.

## Antioxidantes

La presencia de radicales libres representa uno de los factores más importantes durante la reperfusión postisquémica. 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>32,33</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>34,35</sup> Los trabajos realizados por Gariballa y WS Waring muestran el comportamiento de los antioxidantes en la ECV, demostrando el efecto protector del ácido úrico y la reducción de los niveles de vitamina C desde los inicios de ocurrencia del ictus, así como una reducción notable de la capacidad total antioxidante, todo lo cual incide sobre el fenómeno de muerte celular.<sup>36</sup> La literatura recoge igualmente el efecto estabilizador sobre la placa de ateroma, ejercido por la vitamina C,<sup>37</sup> y según D

Giugliano la vitamina C debe ser indicada en el paciente con ECV.<sup>38</sup> Pese a lo singular de estos estudios, no existen recomendaciones del uso de antioxidantes afines para intentar corregir este fenómeno y la escasez de estudios clínicos es muy contrastante. En nuestra práctica médica diaria hacemos uso de este fármaco, sin la existencia de protocolos terapéuticos sólidos, más por la inocuidad del mismo y por la aceptación en general de los pacientes, que por la existencia de evidencias en lo referente a recuperación de funciones neurológicas.

Dentro del campo de los antioxidantes, han sido los 21 aminoesteroides los más estudiados en la ECV. Éstos derivan de la metilprednisolona, aunque sin sus reacciones adversas, actúan inhibiendo la peroxidación lipídica y reduciendo la producción de moléculas tóxicas de oxígeno por los polimorfonucleares estimulados.<sup>39</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 horas 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>40</sup> La literatura actual no muestra su utilización en el tratamiento de la ECV. 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 estudios, lo que motivó la suspensión de las investigaciones.<sup>41-43</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).

## CDP-colina

Se considera que muchos de los procesos patológicos que siguen a la isquemia dan lugar a una lesión de las membranas celulares, no sólo en el núcleo del infarto sino también en áreas de penumbra, una estrategia útil para la recuperación tras la isquemia podría ser la aplicación de medidas destinadas a proteger las membranas neuronales.<sup>44,45</sup> En estas circunstancias, la administración de CDP-colina puede mejorar la función cerebral de

varias formas, es decir, mediante un aumento de la producción del neurotransmisor acetilcolina que puede tener efectos neuroprotectores durante la hipoxia isquémica; mediante la inhibición de la acumulación en el cerebro de ácidos grasos libres que tienen su origen en las acciones de las fosforilasas y son convertidos en parte en productos de oxidación neurotóxicos; y mediante el aporte de la colina y la histidina que son necesarias para la síntesis de fosfatidilcolina adicional.<sup>46</sup> Varios estudios experimentales han observado que la CDP-colina protege las neuronas en general frente a la hipoxia y mejora la función postisquémica, lo que justifica su uso en la ECV.<sup>47</sup> Algunos le han conferido propiedades como antiagregante plaquetario y como fármaco antiparkinsoniano debido al incremento en la síntesis de dopamina.<sup>47,48</sup>

Muy al contrario de lo que sucede con otros grupos farmacológicos, en el caso de la CDP-colina existen importantes estudios clínicos que han demostrado su eficacia en la ECV, tanto en su forma aguda como para el manejo de las secuelas, muy especialmente las de carácter cognitivo. Esto ha permitido que actualmente dicho medicamento forme parte de protocolos sólidos de tratamiento en la entidad en cuestión. En Europa y Japón se utiliza ampliamente bajo la denominación de citicolina (el

nombre genérico internacional) para el tratamiento de la ECV isquémica y el traumatismo craneal.<sup>48</sup> La tabla 1 expone de forma resumida los principales ensayos clínicos en la ECV aguda.

De todos los estudios realizados, fue el de Clark y cols., publicado en 1997, el de mayor calidad metodológica. En éste se usaron varias dosis de citicolina y se estableció que con 500 y 2,000 mg del medicamento, por vía oral, en un periodo de seis semanas, en pacientes con ictus isquémico de territorio carotídeo, se lograba una recuperación funcional completa en 42% de los pacientes estudiados a los tres meses de ocurrido el ictus, haciendo uso del índice de Barthel. En 12 pacientes de este estudio (cuatro que recibieron placebo y ocho tratados con citicolina 500 o 2,000 mg/d) se determinó el volumen del infarto con técnica de resonancia magnética de difusión ponderada, en el momento del infarto y un tiempo medio de nueve semanas después. Mientras que en tres de los cuatro pacientes que recibieron placebo se observó un aumento de la lesión, en siete de los ocho enfermos que recibieron citicolina el volumen de la lesión disminuyó.<sup>49,50</sup> Aunque este estudio no permite llegar a conclusiones precipitadas, dado que no se trata de una muestra significativa, ha sido tenido en cuenta para posteriores estudios, donde se consideraría la capa-

**Tabla 1**  
**Eficacia de la citicolina. Principales ensayos clínicos**

Referencias	Tratamiento	Muestra	Tipo de paciente	Resultados
<i>Boudoureques y Mitchel, 1980</i>	750 mg ev por 10 d	27 – citicolina 25 – placebo	< 48 h	Mejoría del EEG y el déficit neurológico
<i>Goas y otros, 1980</i>	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, 1982</i>	1 000 mg ev por 30 d	17 – citicolina	< 7 – 10 d	Mejoría del síndrome deficitario, memoria, EEG y potenciales evocados
<i>Trazaki y otros, 1988</i>	1,000 mg por 14 d	16 – placebo 133 – citicolina	< 14 d	Mejoría de los parámetros neurológicos evaluados
<i>Clark y otros, 1997</i>	500 mg vo 1,000 mg vo 2,000 mg vo por 42 d	139 – placebo 62 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, 1998</i>		267 citicolina 127 placebo	< 24 h	Mejor recuperación a los tres meses de los pacientes con ictus moderado o grave

cidad trófica del fármaco. En el año 2000 fueron presentados los resultados preliminares del estudio ECCO 2000, en 899 pacientes con ictus en arteria cerebral media, en 125 hospitales norteamericanos, ventana terapéutica < 24 horas y dosis de 2,000 mg/día, por seis semanas. Se obtuvo una recuperación significativa ( $p < 0.025$ ) evaluada con la escala de Rankin. Paralelamente se obtuvo una reducción significativa, frente al grupo con placebo, del volumen del infarto en los enfermos con tamaño inicial del mismo entre 1 y 120 cc.<sup>51</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 de atención y de memoria.<sup>52</sup> Al valorar 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>52,53</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 dos meses de ocurrido el ictus. Con las dosis administradas se obtuvieron los resultados siguientes:

1. Mejoría en la recuperación de la hemiplejía, con reducción incluso de la espasticidad.
2. Mejoría de la capacidad de atención y de memoria, demostrada mediante tests neuropsicológicos específicos para estos fines.
3. Mejoría de los síntomas depresivos, del comportamiento y la inteligencia.
4. Mejoría notable en la capacidad perceptiva motora.
5. Mejoría del electroencefalograma y tests neuropsicológicos.

La citicolina constituye un tratamiento eficaz y seguro en la entidad tratada, tanto en su forma aguda como crónica. Es bien tolerada por los pacientes y no se han reportado en la literatura reacciones adversas graves con su uso. Los estudios realizados hasta la fecha avalan su seguridad con un mínimo de efectos adversos (cefalea, mareo, vértigo, etc.) y sin que se reporte un solo fallecido debido a su uso.<sup>54</sup>

### **Modulación noradrenérgica y efectos neuroplásticos**

Los datos clínicos y de laboratorio indican que la administración tardía y de corta duración de fármacos que aumentan la liberación de noradrenalina (NA), cuando se combina con la fisioterapia, fomenta la recuperación funcional de secuelas

neurológicas. Uno de los aspectos interesantes de esta modalidad terapéutica es que puede obtenerse una potenciación de la recuperación funcional a pesar de que el tratamiento se inicie semanas después de producido el daño cerebral, aun fuera de un periodo de ventana terapéutica, hecho que se ha mostrado de forma experimental en gatos con hemiplejía y también en pacientes con ECV que presentan hemiplejía o afasia.<sup>55,56</sup> El alivio transitorio mediante el uso de anfetaminas de algunos de los síntomas de la lesión cortical fue descrito por primera vez en 1946 por Mailing y Achaeson y reproducido con posterioridad por Meyers, Feeney y Hovda y más recientemente por Irish y cols., considerándose a grosso modo que el efecto de la NA consiste en capacitar al cerebro dañado para responder y cambiar en respuesta a una experiencia sintomática o a la fisioterapia.<sup>56,57</sup>

Si consideramos el concepto de NM expuesto al inicio de esta revisión, podemos considerar la NA como un ejemplo, pues contribuye a mejorar el procesamiento de la información que llega al cerebro, con efecto selectivo sobre la estimulación aferente, potenciando la influencia de las sinapsis de fibras aferentes procedentes de fuera de la corteza en relación con las sinapsis de fibras intrínsecas y de asociación procedentes de otras células piramidales corticales.<sup>58</sup> Aunque la función neuromoduladora de la NA se conoce mal, existen datos que sugieren su papel en diversas formas de neuroplasticidad, así como un importante papel en la modulación de la función en las tareas clásicas de aprendizaje y memoria.<sup>59</sup> Estudios experimentales realizados en ratas con reproducción de diferentes manifestaciones neurológicas inducidas por lesión cerebral (compromiso del recuerdo, déficit motor variable, etc.), que fueron sometidas a tratamiento con dosis calculadas de anfetamina, mostraron mejoras funcionales apreciables y reducción del área de lesión cortical, lo que hace probable que los efectos de la anfetamina se produzcan a través de la liberación de NA, considerándose por algunos autores que la anfetamina potencia la recuperación de los déficit cognitivos.<sup>60</sup> Plenger y cols. mostraron una disminución de los déficit cognitivos mediante el aumento de la NA con tratamiento con metilfenidato en pacientes con una lesión cerebral traumática moderada o grave, aunque el estudio no recabó mucha atención, pues no se observaron efectos persistentes, lo que se adjudicó al hecho de no asociar terapia física después de administrar el fármaco.<sup>61</sup>

Los mecanismos moleculares que facilitan los efectos de la NA no son bien conocidos, aunque se intenta explicar de acuerdo con el conocimiento de los mecanismos de lesión neuronal una vez inicia-

da la injuria cerebral. Se considera que la NA reduce la excitotoxicidad y la diasquisis cerebral, mecanismos moleculares implicados en los diferentes síndromes neurológicos secundarios a una lesión cerebral.<sup>55,56</sup> Ha sido planteada la capacidad neuroprotectora de la NA, pues el aumento de la liberación de esta sustancia dentro del SNC, promovido por fármacos, reduce la toxicidad por AAS. Se ha llegado a plantear que esta sustancia puede generar radicales libres, sin embargo, es improbable que ello sea una causa de citotoxicidad. En las neuronas, la NA actúa a través de receptores adrenérgicos alfa 1 y alfa 2, esencialmente como neurotransmisor inhibitor que bloquea la entrada de calcio inducida por la liberación de glutamato y la despolarización.<sup>56,62,63</sup>

De forma tardía y una vez superada la fase aguda de daño cerebral, la NA logra incrementar el metabolismo cerebral, mostrándose experimentalmente un incremento de la glucogenólisis en los cultivos de astrocitos primarios, lo que intensifica notablemente la captación de glucosa y la fosforilación con la consiguiente obtención de energía. La anfetamina actúa a través de la NA aumentando el metabolismo cerebral, con lo que podría permitir a las neuronas comprometidas mantener una homeostasis frente a gradientes iónicos que pueden ser nocivos.<sup>64,65</sup> Varios estudios han descrito un aumento del metabolismo cerebral mediante la administración sistémica de anfetaminas en los animales normales. Es reconocida, en cierta forma, la influencia que ejerce la NA sobre la recuperación en fase muy tardía de la evolución posterior a una injuria cerebral. Los mecanismos propuestos consisten en modular la expresión de factor de crecimiento nervioso y factor neurotrófico de origen cerebral, mediante la estimulación de receptores alfa y/o beta.<sup>66,67</sup>

De acuerdo con la valoración anterior y en concordancia con los estudios de laboratorio y en animales realizados con el uso de fármacos estimulantes de NA, consideramos que la dosis del fármaco y el empleo de entrenamiento físico simultáneo contribuyen a la recuperación funcional de lesiones neurológicas. Sin embargo, el efecto de estas variables no ha sido evaluado de manera rigurosa en los ensayos clínicos realizados, existiendo abandono prematuro de los ensayos, sin evaluar adecuadamente su utilidad. Por otro lado, la preocupación existente sobre los efectos adversos de estos medicamentos en pacientes que acaban por sufrir una ECV, hace que los estudios clínicos sean muy escasos.<sup>65,66</sup> A pesar de esto, en la literatura se registran estudios con estos fármacos. En relación con el uso de anfetaminas, existen varios estudios, algunos combinados con terapia física y otros no, reportándose una recuperación notablemente superior en aquellos grupos de pacientes que estuvieron sometidos a una terapia combinada (farmacoterapia física), lo que en cierta medida apoya los resultados de laboratorio.<sup>66</sup> Estos estudios deben ser evaluados con reserva, pues han tenido limitaciones de carácter estadístico, exceptuando el realizado por D. Walter Bastón y cols., quienes tuvieron en cuenta una dosis adecuada de fármaco, la combinación de terapia farmacológica y terapia física y la valoración a largo plazo del efecto de este tratamiento. El metilfenidato es un fármaco ampliamente conocido y utilizado en pacientes con deterioro cognitivo. Muy frecuente su uso en el tratamiento de la depresión aparecida después de un ictus en los pacientes a los que se aplica un tratamiento de rehabilitación. Se dispone de datos muy limitados respecto al efecto del fármaco en la recuperación del déficit neurológico debido a una ECV. A pesar de esto su uso se

**Tabla 2**  
**Fármacos con efectos nocivos sobre la recuperación neurológica**

Fármacos	Acción
Clonidina	Agonista alfa 2
Haloperidol	Antagonista alfa 1 y dopaminérgico
Prazosín	Antagonista alfa 1
Diacepan	Agonista GABA
Muscínol	Agonista GABA
Fenitoína	Modulador gabaérgico
Fenobarbital	Modulador gabaérgico
Trazodona	Bloqueante de la recaptación de 5HT
Amitriptilina	Bloqueante de la recaptación de 5HT y NA
Espiroperidol	Antagonista dopaminérgico

NA: Noradrenalina; 5 HT: Serotonina

extiende, pues incrementa la capacidad de trabajo frente a la terapia de rehabilitación.<sup>66,68-70</sup>

En la tabla 2 mostramos un grupo de fármacos, que con frecuencia son utilizados en pacientes con ECV para tratar problemas médicos simultáneos, pero que han demostrado en experimentación animal tener un efecto nocivo sobre la recuperación de funciones neurológicas perdidas. Tal es el caso de hipotensores, ansiolíticos, anticonvulsivantes y tranquilizantes mayores, cuyo uso, sólo en ocasiones, es justificado.<sup>71</sup> Todos los clínicos nos enfrentamos con regularidad al control difícil de las cifras de tensión arterial en determinados pacientes con secuelas de ECV y sólo el uso de bloqueadores alfa (Ej: prazosín) permite el control. Esto constituye un ejemplo de uso justificado del fármaco, a pesar del efecto deletéreo que podría producir sobre la recuperación neurológica, según la literatura consultada. Está bien definido que el no control de la hipertensión arterial como factor de riesgo, incrementa la mortalidad y morbilidad en la población en general, por lo que su control debe formar parte del tratamiento de primera línea. Sin embargo, también la literatura médica muestra datos del uso indiscriminado de medicamentos en humanos, como los mostrados en la tabla 2. En nuestro centro recibimos con frecuencia a pacientes, portadores de secuelas neurológicas por ECV, que sin ser epilépticos consumen fenitoína y en no pocas ocasiones y sin una evidente justificación consumen varios tipos de benzodiacepinas. Esto nos obliga a ejecutar reajustes farmacológicos en aras de no entorpecer una adecuada recuperación neurológica. LB Goldstein y cols. realizaron un estudio en el que demostraron que más de 80% de los pacientes estaban tomando al menos un fármaco en el momento de ocurrido el ictus, 65% recibían múltiples fármacos. La clonidina, el prazosín y las benzodiacepinas resultaron los fármacos más prescritos.<sup>72</sup> Aunque aún no está bien definido el efecto nocivo de estos grupos de medicamentos sobre el hombre enfermo, vale la pena recapacitar y hacer uso de criterios firmes que justifiquen su aplicación en pacientes con ECV en recuperación. Todos los médicos que nos ocupamos de la recuperación neurológica y que creemos en la neuroplasticidad, debemos ser consecuentes con estos preceptos.

A pesar de que el terreno de la neuromodulación farmacológica 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 instituciones 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.

## REFERENCIAS

1. Goldstein LB. Potential impact of drugs on post-stroke motor recovery. En: Goldstein LB. *Restorative Neurology: Advances in pharmacotherapy for recovery after stroke*. Armonk, NY: Futura Publishing Co.; 1998.
2. Bonita R. Epidemiology of stroke. *Lancet* 1992; 339: 342-4.
3. Von Steinbuchel N, Poppel E. Domains of rehabilitation: A theoretical perspective. *Behav Brain Res* 1993; 56: 1-10.
4. 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.
5. Shepard GM. *Neurobiology*. 2<sup>nd</sup> ed. Oxford: Oxford University Press; 1990.
6. Servan-Schriber D, Printz H, Cohen JD. A network model of catecholamine effects: Gating, signal-to-noise ratio and behavior. *Science* 1990; 249: 249-51.
7. Hasselmo ME. Neuromodulation and cortical function: Modeling the physiological basis of behavior. *Behav Brain Res* 1995; 67: 1-27.
8. Pulsinelle WA. Pathophysiology of acute ischemic stroke. *Lancet* 1992; 339: 533.
9. 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.
10. Dávalos A, Castillo J, Martínez-Vila E. Delay in neurological attention and stroke outcome. *Stroke* 1995; 26: 2233-7.
11. 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.
12. 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.
13. Raichle ME. The pathophysiology of brain ischemia. *Ann Neurol* 1983; 13: 2-10.
14. Hass WK. The cerebral ischemic cascade. *Neurol Clin* 1983; 1: 345-53.
15. Onal MZ, Fisher M. Acute ischemic stroke therapy. A clinical overview. *Eur Neurol* 1997; 38: 141-54.
16. Ortiz P. ¿Tiene indicación el nimodipino en la isquemia cerebral? *Cuad Neurol* 1994; 21: 77-9.
17. Quintana L, Yolota P, Campos M y col. Acción de la nimodipina en el déficit isquémico retardado de la hemorragia Subaracnoidea. *Rev Chil Neurocir* 1988; 2(3): 239-50.
18. 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.
19. Norris JW, LeBrun LH, Anderson BA (the Canwin Study Group). Intravenous nimodipine in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1994; 4: 194-6.



20. 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.
21. Bridgers S, Koch G, Munera C, Karwon M, Kurtz N. Intravenous nimodipine in acute stroke: interim analysis of randomized trial. *Stroke* 1991; 22: 29.
22. Ahmed N, Wahlgren NG. Effects of blood pressure lowering in the acute phase of total anterior circulation infarcts and other stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis* 2003; 15(4): 235-43.
23. Poni E, Granero R, Escobar B. Cambios de la función neuromuscular y de las manifestaciones depresivas en pacientes sobrevivientes al infarto cerebral luego de seis meses de tratamiento con nimodipina. *Arch Venez Farmacol Ter* 1995; 14(2): 74-80.
24. Poni E, Granero R, Escobar B. Tratamiento crónico con nimodipina en el accidente cerebrovascular (ACV). *Med Interna (Caracas)* 1994; 10(4): 149-55.
25. Gall CM, Pinkstaff JK, Lauterborn JC, Xie Y, Lynch G. Integrins regulate neuronal neurotrophin gene expression through effects on voltage-sensitive calcium channels. *Neuroscience* 2003; 118(4): 925-40.
26. García JH. The evolution of brain infarcts. A review. *J Neuropathol Exp Neurol* 1992; 51: 387-93.
27. Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Threshold in cerebral ischemia. The ischemic penumbra. *Stroke* 1981; 12: 723-7.
28. Matías-Guiu J, Martínez-Vila E. Isquemia cerebral y neuroprotección. Barcelona: Sintex Latino; 1988.
29. Albers GW, Goldstein LB, Hall D, Lesko LM. Aptiganel hydrochloride in acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286(21): 2673-82.
30. Goldstein LB. Medical therapy for acute ischemic stroke. *Curr Atheroscler Rep* 2001; 3(4): 299-306.
31. Goldstein LB. Novel risk factors for stroke: homocysteine, inflammation, and infection. *Curr Atheroscler Rep* 2000; 2(2): 110-4.
32. Li J, Su J, Li W, Liu W, Altura BT, Altura BM. Peroxynitrite induces apoptosis in canine cerebral vascular muscle cells: possible relation to neurodegenerative diseases and strokes. *Neurosci Lett* 2003; 350(3): 173-7.
33. Hoehn B, Yenari MA, Sapolsky RM, Steinberg GK. Glutathione peroxidase overexpression inhibits cytochrome C release and proapoptotic mediators to protect neurons from experimental stroke. *Stroke* 2003; 34(10): 2489-94. *Epub* 2003, Sep 18.
34. Alexandrova ML, Bochev PG, Markova VI, y col. Oxidative stress in the chronic phase after stroke. *Redox Rep* 2003; 8(3): 169-76.
35. Evers S, Koch HG, Grottemeyer KH, Lange B, y col. Features, symptoms, and neurophysiological findings in stroke associated with hyperhomocysteinemia. *Arch Neurol* 1997; 54(10): 1276-82.
36. Anon. Evidencias de la acción protectora de la vitamina C ante la placa ateromatosa y la apoptosis en la insuficiencia cardiaca congestiva. *Antioxid Calid Vida* 2002; 9(38): 9-11.
37. Giugliano D. Dietary antioxidants for cardiovascular prevention. *Nutr Metab Cardiovasc* 2000; 10(1): 38-44.
38. Schmidley JW. Free radicals in central nervous system ischemia. *Stroke* 1990; 21: 1086-90.
39. 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.
40. Haley EC, for the STIPS investigators: safety study of tirilazad mesylate in patients with acute ischemic stroke (STIPAS). *Stroke* 1994; 25: 418-23.
41. The RANTTAS investigators. A randomized trial of tirilazad mesylate in patients with acute stroke (RANTTAS). *Stroke* 1996; 27: 1453-7.
42. Haley EC on behalf of the RANTTAS II investigators. High dose tirilazad for acute stroke (RANTTAS II). *Stroke* 1998; 29: 1256-7.
43. Feeney DM, Sutton RL. Pharmacotherapy for recovery of function after brain injury. *CRC Crit Rev Neurobiol* 1987; 3: 135-97.
44. De Ryck M, Duytschaever H, Janssen PAJ. Ionic channels, cholinergic mechanisms, and recovery of sensorimotor function after neocortical infarcts in rats. *Stroke* 1990; (Suppl. III): III, 158-III, 163.
45. McDaniel MA, Maier SF, Einstein GO. "Brain-specific" nutrients: a memory cure? *Nutrition* 2003; 19(11-12): 957-75.
46. Ovbiagele B, Kidwell CS, Starkman S, Saver JL. Potential Role of Neuroprotective Agents in the treatment of patients with acute ischemic stroke. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2003; 5(6): 441-9.
47. Cohen RA, Browndyke JN, Moser DJ, y col. Long-term citicoline (cytidine diphosphate choline) use in patients with vascular dementia: neuroimaging and neuropsychological outcomes. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16(3): 199-204.
48. Davalos A, Castillo J, Alvarez-Sabin J, y col. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke* 2002; 33(12): 2850-7.
49. 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.
50. Warach S, Pettigrew LC, Dashe JF, y col. Effect of citicoline on ischemic lesions as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Citicoline 010 Investigators. Ann Neurol* 2000; 48(5): 713-22.
51. 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.
52. Rossi M, Zanardi M. Studio in aperto sull' efficacia clinica della citicolina in pazienti affetti da cerebrovasculopatia cronica. *Clin Ter* 1993; 142: 141-4.
53. Clark WM, Williams BJ, Selzer KA, Zweifler RM, Sabounjian LA, Gammans RE. A randomized efficacy trial of citicoline in patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 1999; 30(12): 2592-7.
54. Goldstein LB. Neuropharmacology of TBI-induced plasticity. *Brain Inj* 2003; 17(8): 685-94.

56. Goldstein LB. *Pharmacotherapy in stroke rehabilitation.* *Adv Neurol* 2003; 92: 447-50.
57. Queen SA, Chen MJ, Feeney DM. *d-Amphetamine attenuates decreased cerebral glucose utilization after unilateral sensorimotor cortex contusion in rats.* *Brain Res* 1997; 777(1-2): 42-50.
58. Sutton RL, Hovda DA, Chen MJ, y col. *Alleviation of brain injury-induced cerebral metabolic depression by amphetamine: a cytochrome oxidase histochemistry study.* *Neural Plast* 2000; 7(1-2): 109-25.
59. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, y col. *AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 Update: Consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases.* *American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. Circulation* 2002; 106(3): 388-91.
60. Feeney DM. *From laboratory to clinic: noradrenergic enhancement of physical therapy for stroke or trauma patients.* *Adv Neurol* 1997; 73: 383-94.
61. Plenger PM, Dixon CE, Castillo RM, y col. *Subacute methylphenidate treatment for moderate to moderately severe traumatic brain injury: a preliminary double-blind placebo-controlled study.* *Arch Phys Med Rehabil* 1996; 77(6): 536-40.
62. Kline AE, Chen MJ, Tso-Olivas DY, y col. *Methylphenidate treatment following ablation-induced hemiplegia in rat: experience during drug action alters effects on recovery of function.* *Pharmacol Biochem Behav* 1994; 48(3): 773-9.
63. Camilo O, Goldstein LB. *Statewide assessment of hospital-based stroke prevention and treatment services in North Carolina: changes over the last 5 years.* *Stroke* 2003; 34(12): 2945-50. Epub 2003 Nov 13.
64. Goldstein LB, Albers GW. *Patient safety in trials of therapy for acute ischemic stroke.* *JAMA* 2002; 287(8): 987.
65. Goldstein LB. *Novel risk factors for stroke: homocysteine, inflammation, and infection.* *Curr Atheroscler Rep* 2000; 2(2): 110-4.
66. Goldstein LB. *Amphetamines and related drugs in motor recovery after stroke.* *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2003; 14(1 Suppl): S125-34, x.
67. Abou-Donia MB, Dechkovskaia AM, Goldstein LB, y col. *Uranyl acetate-induced sensorimotor deficit and increased nitric oxide generation in the central nervous system in rats.* *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 72(4): 881-90.
68. Martinsson L, Yang X, Beck O, y col. *Pharmacokinetics of dexamphetamine in acute stroke.* *Clin Neuropharmacol* 2003; 26(5): 270-6.
69. Martinsson L, Hardemark HG, Wahlgren NG. *Amphetamines for improving stroke recovery: a systematic cochrane review.* *Stroke.* 2003; 34(11): 2766. Epub 2003 Oct 16.
70. Wang YC, Hsiao S. *Amphetamine sensitization: nonassociative and associative components.* *Behav Neurosci* 2003; 117(5): 961-9.
71. Goldstein LB, Matchar DB, Morgenlander JC, y col. *Influence of drugs on the recovery of sensorimotor function after stroke.* *J Neuro Rehab* 1990; 4: 137-44.
72. Goldstein LB, Davis JN. *Physician prescribing patterns alter ischemic Stroke.* *Neurology* 1988; 38: 1806-9.

