



Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), septiembre-octubre 2025,
Volumen 9, Número 5.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i5

NEUROPROTECCIÓN FARMACOLÓGICA EN LA FASE AGUDA DEL ACCIDENTE CEREBROVASCULAR: UNA REVISIÓN INTEGRATIVE

**PHARMACOLOGICAL NEUROPROTECTION IN THE ACUTE PHASE OF
STROKE: AN INTEGRATIVE REVIEW**

Dennis Moreno - Palacios

Estudiantes Universidad Técnica de Machala. Machala - El Oro – Ecuador

Leodan Macas - Gonzales

Estudiantes Universidad Técnica de Machala. Machala - El Oro – Ecuador

Roberto Aguirre - Fernández

Estudiantes Universidad Técnica de Machala. Machala - El Oro – Ecuador

Neuroprotección farmacológica en la fase aguda del accidente cerebrovascular: una revisión integrativa

Dennis Moreno - Palacios¹dmoreno5@utmachala.edu.ec<https://orcid.org/0009-0001-7034-0209>Estudiantes Universidad Técnica de Machala.
Machala - El Oro - Ecuador**Leodan Macas - Gonzales**lmacas4@utmachala.edu.ec<https://orcid.org/0009-0007-8500-2951>Estudiantes Universidad Técnica de Machala.
Machala - El Oro - Ecuador**Roberto Aguirre - Fernández**reaguirre@utmachala.edu.ec<https://orcid.org/0000-0001-5289-6687>Docente Universidad Técnica de Machala.
Machala - El Oro - Ecuador

RESUMEN

El accidente cerebrovascular (ACV) continúa siendo una de las principales causas de discapacidad y mortalidad a nivel global. En la fase aguda del evento, el tejido cerebral afectado (particularmente en la zona de penumbra) representa una ventana terapéutica crítica para aplicar intervenciones farmacológicas dirigidas a limitar el daño neuronal. En este contexto, se han desarrollado diversas estrategias neuroprotectoras que buscan modular mecanismos como el estrés oxidativo, la excitotoxicidad, la inflamación y la apoptosis. Esta revisión integrativa analiza la literatura reciente sobre el uso de agentes neuroprotectores en el ACV isquémico y hemorrágico, considerando tanto estudios preclínicos como clínicos. Se destaca el potencial de fármacos como la citicolina, edaravona, minociclina y NA-1, cuyo efecto terapéutico parece estar influenciado por el momento de administración, el tipo de ACV y la posibilidad de combinación con terapias de reperfusión. Aunque algunas de estas intervenciones han mostrado beneficios en ensayos clínicos, su implementación en la práctica médica enfrenta desafíos como la estrecha ventana terapéutica, la heterogeneidad de los pacientes y la necesidad de mayor evidencia de alta calidad. La neuroprotección representa un enfoque emergente con aplicaciones clínicas prometedoras, pero su integración efectiva requerirá estudios futuros que permitan definir perfiles de respuesta y establecer protocolos estandarizados.

Palabras clave: accidente cerebrovascular, neuroprotección, agentes neuroprotectores, isquemia cerebral, farmacología, citicolina.

¹ Autor principal

Correspondencia: dmoreno5@utmachala.edu.ec

Pharmacological Neuroprotection in the Acute Phase of Stroke: An Integrative Review

ABSTRACT

Stroke remains one of the leading causes of disability and mortality worldwide. During the acute phase, the affected brain tissue—particularly the ischemic penumbra—offers a critical therapeutic window in which pharmacological interventions can potentially limit neuronal injury. In this context, various neuroprotective strategies have been proposed to modulate key pathophysiological processes such as oxidative stress, excitotoxicity, inflammation, and apoptosis. This integrative review examines recent evidence on the use of pharmacological neuroprotective agents in both ischemic and hemorrhagic stroke, encompassing findings from preclinical studies and clinical trials. Agents such as citicoline, edaravone, minocycline, and NA-1 have demonstrated neuroprotective effects, which appear to be influenced by the timing of administration, stroke subtype, and their use in combination with reperfusion therapies. Although some of these interventions have shown promising results in clinical settings, their translation into routine practice remains limited by factors such as narrow therapeutic windows, patient heterogeneity, and the need for more robust clinical evidence. Neuroprotection represents a promising adjunctive approach in acute stroke care, but its successful integration into standard protocols will depend on future studies that identify predictive response profiles and define standardized treatment strategies.

Keywords: stroke, neuroprotection, neuroprotective agents, brain ischemia, pharmacology, citicoline.

Artículo recibido 02 setiembre 2025

Aceptado para publicación: 29 setiembre 2025



INTRODUCCIÓN

El accidente cerebrovascular (ACV) continúa siendo una de las principales causas de muerte y discapacidad en el mundo.¹ De acuerdo con datos recientes de la World Stroke Organization, más de 13 millones de personas experimentan un ACV cada año, y aproximadamente 5.5 millones de ellas fallecen.¹ Esta entidad nosológica se presenta de forma súbita y puede adoptar dos formas principales: La variante isquémica, que constituye aproximadamente el 80 % de los casos, se origina por la oclusión de una arteria cerebral, lo que compromete el suministro de oxígeno y nutrientes al tejido nervioso.¹ En contraste, el ACV hemorrágico, menos frecuente pero generalmente más grave, se caracteriza por la ruptura de un vaso sanguíneo intracraneal, con hemorragia en el parénquima cerebral o en los espacios meníngeos, lo que conlleva un rápido deterioro neurológico.¹ Ambos subtipos comparten un denominador común: la rapidez con que se actúe desde el inicio del evento determina la magnitud de las secuelas neurológicas.² En la actualidad, la fase aguda del ACV (que comprende las primeras horas desde el inicio de los síntomas) es reconocida como una ventana crítica en la que se definen las posibilidades de recuperación funcional.² La evidencia ha demostrado que cada minuto de isquemia cerebral implica la pérdida de 1.9 millones de neuronas, lo que justifica la necesidad de intervenciones precoces y coordinadas. La atención en esta etapa debe enfocarse tanto en estabilizar al paciente como en minimizar la progresión del daño cerebral.²

El tratamiento estándar del ACV isquémico se basa actualmente en dos pilares: la administración de fibrinolíticos intravenosos (como el activador tisular del plasminógeno, rt-PA) dentro de una ventana de hasta 4.5 horas, y la trombectomía mecánica en pacientes seleccionados con oclusión de grandes vasos, incluso hasta 24 horas posterior al inicio del evento.³ En el caso del ACV hemorrágico, las estrategias terapéuticas incluyen control estricto de la presión arterial, neurocirugía en casos específicos y manejo intensivo en unidades especializadas de ictus.³ Sin embargo, a pesar del progreso alcanzado, estas intervenciones están condicionadas por limitaciones clínicas y logísticas: acceso limitado, ventanas terapéuticas estrechas y riesgo de complicaciones.⁴ Por ello, se ha intensificado el interés en el desarrollo de estrategias farmacológicas complementarias orientadas a la neuroprotección, capaces de preservar el tejido cerebral viable (la llamada “zona de penumbra”) y reducir la cascada de daño secundario que sigue al evento isquémico o hemorrágico.⁴ Estas estrategias incluyen fármacos antioxidantes,



antiinflamatorios, moduladores de canales iónicos, agentes con acción antiapoptótica, y neuroprotectores clásicos como la citicolina, minociclina y estatinas, entre otros. Aunque varias de estas moléculas han demostrado eficacia en modelos experimentales, su validación clínica definitiva sigue siendo un desafío abierto.⁴ El objetivo de esta revisión integrativa es identificar, sintetizar y analizar críticamente las principales estrategias farmacológicas dirigidas a la preservación neuronal en la fase aguda del accidente cerebrovascular, tanto isquémico como hemorrágico, basándose en la literatura científica publicada en los últimos cinco años. Se busca con ello contribuir a una comprensión actualizada del potencial terapéutico de la neuroprotección y su eventual integración en la práctica clínica.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión integrativa de la literatura centrada en estrategias farmacológicas de neuroprotección aplicables en la fase aguda del accidente cerebrovascular (ACV). Este tipo de revisión permite integrar evidencia proveniente de estudios preclínicos, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas previas y guías clínicas, proporcionando una visión holística y crítica sobre el tema. Para ello, se consultaron las siguientes bases de datos biomédicas reconocidas por su rigurosidad y alcance: PubMed, SCOPUS, MEDLINE, SciELO, Elsevier, Cochrane Library, y Dimensions AI, además de artículos seleccionados de revistas especializadas en neurología clínica y neurociencias.

La búsqueda se estructuró empleando descriptores controlados y términos libres en inglés y español. Se utilizaron combinaciones de palabras clave como: neuroprotección, accidente cerebrovascular agudo, ACV isquémico, fase aguda del ACV, citicolina, edaravona, cerebrolisin, estrés oxidativo, excitotoxicidad, fingolimod, minociclina, perfusión cerebral, stroke, acute stroke, neuroprotection, ischemic stroke, oxidative stress, NMDA antagonists, calcium regulation, microglial activation y antiapoptotic agents. Se incluyeron artículos originales, revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados, estudios preclínicos relevantes y guías de práctica clínica que abordaran mecanismos fisiopatológicos del daño cerebral agudo y estrategias de neuroprotección aplicables en el contexto del ACV, tanto isquémico como hemorrágico. Se consideraron estudios en idioma inglés o español con acceso a texto completo. Se excluyeron artículos duplicados, comunicaciones breves sin validación científica, revisiones narrativas sin metodología explícita, estudios centrados exclusivamente



en prevención secundaria o rehabilitación post-ACV, y aquellos con población exclusivamente crónica o subaguda.

La revisión abarcó literatura publicada en los últimos 5 años, con énfasis en estudios recientes que aportaran evidencia relevante y actualizada sobre los mecanismos celulares del daño neuronal agudo y los enfoques terapéuticos emergentes en neuroprotección.

Fisiopatología del daño neuronal agudo en el acv

El accidente cerebrovascular (ACV), tanto isquémico como hemorrágico, desencadena una serie de eventos patológicos que culminan en daño neuronal agudo.⁵ En el caso del ACV isquémico, la interrupción súbita del flujo sanguíneo cerebral da inicio a una compleja cascada bioquímica.⁵ La hipoxia resultante conlleva un déficit energético severo por la disminución de la producción de ATP, lo que a su vez provoca la inactivación de bombas iónicas dependientes de energía y una subsecuente despolarización neuronal.⁶ Esta despolarización favorece la liberación masiva de glutamato en el espacio sináptico, lo que activa receptores ionotrópicos como NMDA y AMPA, facilitando la entrada descontrolada de calcio y sodio al interior celular. Este fenómeno, conocido como excitotoxicidad, induce edema citotóxico y contribuye a la muerte neuronal.⁶ Paralelamente, se genera un exceso de especies reactivas de oxígeno (ROS) que dañan estructuras celulares esenciales como lípidos de membrana, proteínas estructurales y ADN nuclear, exacerbando la disfunción mitocondrial y perpetuando el daño celular.⁷ La respuesta inflamatoria se activa rápidamente a través de la microglía, que libera mediadores proinflamatorios como interleucinas y factores de necrosis tumoral, los cuales aumentan la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y amplifican la lesión tisular.⁸ Esta secuencia de eventos también promueve la vía intrínseca de la apoptosis, en la que se activan caspasas y proteínas proapoptóticas mitocondriales, conduciendo a la muerte celular programada.⁸

En el contexto del ACV hemorrágico, el daño neuronal se ve potenciado por la formación de hematomas intracraneales, los cuales ejercen un efecto mecánico directo al comprimir el parénquima cerebral, elevando la presión intracraneal y favoreciendo la herniación cerebral.⁹ Además, la descomposición de los productos hemáticos como la hemoglobina y el hierro intracelular contribuye al estrés oxidativo y promueve una respuesta inflamatoria secundaria.⁹ Estos efectos se agravan por la alteración de la



microcirculación cerebral, que impide una adecuada perfusión en las zonas perilesionales, incrementando la magnitud del daño isquémico.

El conocimiento detallado de estos mecanismos patofisiológicos es fundamental para el desarrollo de estrategias terapéuticas que limiten la progresión del daño neurológico y optimicen la recuperación funcional del paciente con ACV.

Mecanismos de la neuroprotección.

La neuroprotección en el contexto del accidente cerebrovascular (ACV) busca interrumpir las cascadas moleculares responsables del daño neuronal y favorecer la recuperación funcional del tejido cerebral.¹⁰

Diversos mecanismos han sido explorados con el objetivo de mitigar la lesión tanto en eventos isquémicos como hemorrágicos, abarcando desde la inhibición de procesos neurotóxicos hasta la promoción de la neuroregeneración.¹⁰

Modulación del glutamato y excitotoxicidad

Uno de los blancos terapéuticos primarios es la excitotoxicidad inducida por la liberación excesiva de glutamato, que activa receptores NMDA y AMPA favoreciendo la entrada masiva de calcio a la neurona.¹¹ Agentes como la memantina, modulador no competitivo de NMDA, y el perampanel, antagonista de AMPA, han demostrado en modelos preclínicos una reducción significativa del volumen del infarto cerebral.¹² No obstante, su aplicación clínica ha sido limitada debido a efectos adversos sobre la función cognitiva.¹¹

Inhibición del estrés oxidativo

El estrés oxidativo constituye un mecanismo central en el daño neuronal agudo. En este contexto, la edaravona ha mostrado eficacia al neutralizar especies reactivas de oxígeno (ROS), preservando tanto neuronas como células endoteliales, especialmente cuando se administra junto a terapias trombolíticas.¹³ De manera complementaria, la N-acetilcisteína actúa como precursor del glutatión, antioxidante endógeno que contribuye a mantener la homeostasis redox intracelular y disminuir el daño oxidativo.¹³

Regulación del calcio intracelular y protección mitocondrial

La homeostasis del calcio es crítica para la viabilidad neuronal.¹⁴ Fármacos como la nimodipina, un bloqueador de los canales de calcio, han sido empleados para mejorar el flujo sanguíneo cerebral, aunque sus beneficios en ACV son aún discutidos.¹⁵ Por otro lado, la citicolina ha demostrado efectos



neuroprotectores al estabilizar las membranas neuronales, restaurar fosfolípidos y reducir la producción de ROS, con evidencia clínica que respalda su uso en el ACV agudo.¹⁶

Inflamación neurovascular y microglía

La inflamación es un componente clave en la progresión del daño cerebral post-ACV.¹⁷ La minociclina, con propiedades antiinflamatorias, ha demostrado capacidad para inhibir la activación microglial y reducir la producción de citoquinas como la IL-1 β . Estudios clínicos han mostrado mejorías funcionales mediante escalas como la NIHSS y la Rankin modificada. El fingolimod,¹⁸ por su parte, ha evidenciado efectos beneficiosos en modelos preclínicos de ACV hemorrágico, al reducir la infiltración de linfocitos y el edema cerebral mediante la modulación del eje inmunoinflamatorio.¹⁹

Apoptosis y señalización celular

Los eventos apoptóticos son responsables de una proporción significativa de la muerte neuronal en el ACV.²⁰ Inhibidores de caspasas como el Z-VAD-FMK han mostrado eficacia en modelos animales al reducir la apoptosis neuronal, aunque su viabilidad clínica aún presenta desafíos.²¹ La proteína chaperona HSP27 también ha sido estudiada por su capacidad para interferir con proteínas proapoptóticas como Bim, actuando como un regulador endógeno de la muerte celular programada.²²

Plasticidad sináptica y regeneración axonal

La fase de recuperación neurológica tras un ACV requiere de procesos activos de neuroplasticidad y regeneración.²³ El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) ha sido identificado como un modulador clave en la supervivencia neuronal y la reorganización sináptica, aunque su aplicación clínica todavía se encuentra en investigación mediante vectores virales.²⁴ En contraste, la cerebrolisina, una mezcla de péptidos neurotróficos, ha mostrado eficacia en ensayos clínicos de fase III al mejorar la recuperación funcional en la etapa subaguda del ACV.²⁵

Aplicación clínica de la neuroprotección en el acv.

La implementación de estrategias neuroprotectoras en pacientes con accidente cerebrovascular (ACV) ha sido objeto de intensa investigación, con resultados variables según el momento de la intervención, el tipo de terapia combinada y las características individuales del paciente.²⁶ Aunque múltiples compuestos han demostrado eficacia en modelos preclínicos, su traslación a la práctica clínica enfrenta importantes desafíos metodológicos y logísticos.²⁷



Momento de inicio y ventana terapéutica

La eficacia de los neuroprotectores depende críticamente del tiempo de inicio de la intervención.²⁸ La ventana terapéutica óptima se sitúa entre las 3 y 6 horas posteriores al evento, periodo que coincide con la fase de penumbra isquémica, en la que el tejido cerebral aún es potencialmente recuperable.²⁹ En estudios experimentales, la administración temprana de citicolina o edaravona ha logrado reducir el volumen del infarto entre un 20% y un 30%. En el entorno clínico, la administración de fármacos neuroprotectores durante las primeras 72 horas ha mostrado beneficios funcionales significativos, con mejorías observadas a los 90 días post-ACV.³⁰

Sinergia con terapias de perfusión

El efecto neuroprotector se potencia cuando se combina con intervenciones de perfusión, como la trombólisis con activador tisular del plasminógeno recombinante (rtPA) o la trombectomía mecánica.³¹ La combinación de citicolina con rtPA ha demostrado reducir la peroxidación lipídica y el daño oxidativo asociado a la perfusión. De igual manera, la combinación de edaravona o citicolina con trombectomía, evaluada en el estudio CERECAP, mostró una mayor probabilidad de alcanzar independencia funcional (escala de Rankin modificada ≤ 2) en comparación con la trombectomía aislada.³² Asimismo, edaravona ha evidenciado beneficios al mejorar la integridad de la microcirculación cerebral y disminuir el edema en el contexto del ACV isquémico cuando se administra junto con trombólisis.³²

Limitaciones para la aplicación clínica

Pese al potencial terapéutico, la implementación clínica de neuroprotectores se ve limitada por varios factores.³¹ La principal barrera es la estrecha ventana terapéutica: solo entre el 8% y el 12% de los pacientes con ACV acceden a atención especializada dentro del intervalo crítico de 3 a 6 horas. Además, la heterogeneidad etiológica de los ACV (como los eventos cardioembólicos versus aterotrombóticos) condiciona la respuesta a los agentes neuroprotectores, dificultando la generalización de los resultados. Finalmente, la eficacia observada en modelos preclínicos no siempre se ha replicado en humanos.¹¹ Fármacos como la nimodipina, con buenos resultados experimentales, no han demostrado beneficio significativo en ensayos clínicos de fase III, en parte por deficiencias en el diseño metodológico, la selección de pacientes y la estandarización de las intervenciones.³³



El abordaje neuroprotector en el accidente cerebrovascular (ACV) requiere consideraciones particulares según la población afectada.³⁴ Diferencias en la fisiología cerebral, comorbilidades y farmacocinética influyen significativamente en la respuesta terapéutica. A continuación, se describen los principales hallazgos en poblaciones especiales como niños, adultos mayores y pacientes con enfermedades crónicas.³⁵

Accidente cerebrovascular en población pediátrica

Aunque el ACV en niños es menos frecuente que en adultos, representa una causa importante de discapacidad neurológica en la infancia.³⁶ La Cerebrolysin®[®], una mezcla de péptidos neurotróficos ha mostrado resultados preliminares alentadores en estudios piloto, mejorando la recuperación motora en pacientes pediátricos con eventos isquémicos.³⁷ Las dosis utilizadas en este contexto oscilan entre 0.1 y 0.2 mL/kg/día. Sin embargo, la evidencia aún es limitada, debido a la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados y a las preocupaciones sobre los posibles efectos a largo plazo en el neurodesarrollo.³⁷

Pacientes de edad avanzada

En individuos mayores de 80 años, la neuroprotección debe abordarse con cautela debido a la mayor carga de comorbilidades y alteraciones farmacodinámicas.³⁸ La edaravona ha demostrado ser segura en dosis ajustadas (30 mg cada 12 horas), aunque su eficacia es inferior en comparación con pacientes más jóvenes. Por otro lado, la citicolina ha mostrado beneficios moderados en la recuperación cognitiva post-ACV, de acuerdo con metaanálisis recientes. No obstante, en esta población existe un mayor riesgo de interacciones farmacológicas, lo cual limita su uso indiscriminado.³⁹

Neuroprotección en pacientes con comorbilidades

En pacientes con enfermedades crónicas como diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial, el entorno neuroinflamatorio y metabólico altera la evolución del ACV y condiciona la eficacia de las estrategias neuroprotectoras.⁴⁰ En el contexto de hiperglucemia, la administración de insulina no solo tiene un efecto glucorregulador, sino que también ejerce una acción neuroprotectora indirecta al mitigar el estrés glucolítico y reducir la producción de radicales libres.⁴¹ En modelos de ACV hemorrágico en pacientes hipertensos, el fingolimod ha demostrado reducir el edema perihematomal y mejorar la viabilidad tisular, lo cual lo posiciona como un candidato terapéutico prometedor en este subgrupo de pacientes.⁴²



ESTRATEGIAS FARMACOLÓGICAS NEUROPROTECTORAS

Fármacos utilizados en ACV isquémico

Edaravona

La edaravona se destaca por su capacidad antioxidante, neutralizando los radicales libres y reduciendo el daño ocasionado por el estrés oxidativo en el tejido cerebral comprometido por isquemia.⁴³ Al combinarse con dexborneol, su acción se ve potenciada gracias a la regulación de las respuestas inflamatorias, lo que favorece la protección y estabilidad de la barrera hematoencefálica.^{43,44} Este fármaco ha sido aprobado en Japón para el tratamiento del ACV isquémico agudo y se posiciona como uno de los neuroprotectores con mayor evidencia clínica disponible en la práctica hospitalaria asiática.^{43,44}

Citicolina

La citicolina actúa estabilizando las membranas neuronales mediante el aumento de la síntesis de fosfolípidos, reduciendo los niveles de ácidos grasos libres y limitando el daño oxidativo en el tejido cerebral isquémico.¹³ Además, mejora la síntesis de acetilcolina y tiene efectos antiplaquetarios y antiinflamatorios, que contribuyen a la neuroprotección y a la recuperación funcional.^{31,45} Aunque su eficacia ha mostrado variabilidad en los ensayos clínicos, su amplio margen de seguridad y bajo costo han consolidado su uso como coadyuvante terapéutico en múltiples protocolos internacionales.²⁶

NA-1 (nerinetide)

NA-1 (nerinetide) es un eicosapéptido que impide la unión entre la proteína postsináptica PSD-95 y los receptores NMDA, lo que bloquea la señal neurotóxica mediada por la óxido nítrico sintasa neuronal (nNOS) y contribuye a reducir el daño neuronal en la región de penumbra isquémica.⁴⁶ Su eficacia fue resaltada en el estudio ESCAPE-NA1, donde mostró beneficios en pacientes con tromboectomía sin exposición a alteplasa, abriendo un nuevo horizonte en neuroprotección dirigida.⁴⁶

Ácido úrico

El ácido úrico es el antioxidante endógeno más importante presente en el plasma humano, con la capacidad de neutralizar radicales libres como el hidroxilo y el peroxinitrito, lo que ayuda a disminuir el estrés oxidativo y proteger las neuronas durante episodios de isquemia cerebral. Además, influye en el transporte de glutamato en las células gliales, contribuyendo así a disminuir la excitotoxicidad



neuronal.⁴⁷ Evaluado en el ensayo URICO-ICTUS como complemento a la trombólisis, mostró efectos beneficiosos particularmente en mujeres, y continúa en estudio como antioxidante coadyuvante en la reperusión.⁴⁸

Fármacos utilizados en ACV hemorrágico

Deferoxamina

La deferoxamina es un quelante de hierro que actúa inhibiendo la toxicidad mediada por radicales libres derivados del hierro liberado tras la degradación de la hemoglobina en el parénquima cerebral.³² Esta acción mitiga la peroxidación lipídica y la activación de microglía, limitando el daño secundario posthemorrágico.³¹ Su capacidad de reducir el edema perilesional y preservar la integridad neuronal la posiciona como un candidato de interés para estrategias neuroprotectoras en hemorragias intracerebrales espontáneas.⁴⁹

Estudios clínicos como el i-DEF (Intracerebral Hemorrhage Deferoxamine Trial) han demostrado su seguridad en humanos y sugieren beneficios en funcionalidad neurológica, aunque se requieren ensayos de fase III para confirmar su eficacia terapéutica.⁵⁰

Estatinas (Atorvastatina y Simvastatina)

Más allá de su efecto hipolipemiante, las estatinas poseen propiedades pleiotrópicas con implicancia neuroprotectora, como la modulación de la inflamación, reducción del estrés oxidativo y mejora de la función endotelial.²⁴ En el contexto de hemorragia intracerebral, se ha observado que su administración temprana podría limitar la expansión del hematoma y favorecer la plasticidad sináptica y la angiogénesis.⁴⁰ Datos derivados de estudios observacionales y subanálisis de cohortes sugieren una asociación entre el uso precoz de estatinas y una mejor recuperación funcional posthemorrágica, lo cual ha motivado nuevas investigaciones controladas para validar estos hallazgos.⁴⁰

Candesartán (antagonista de los receptores de angiotensina II tipo 1)

El candesartán, al bloquear los efectos neurotóxicos mediados por la angiotensina II, ha mostrado propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y antiapoptóticas en modelos experimentales de hemorragia cerebral.³³ Este antagonismo reduce la ruptura de la barrera hematoencefálica, limita el edema cerebral y mejora la perfusión regional, contribuyendo a la preservación neuronal. Estudios preclínicos han evidenciado su efecto neuroprotector, y aunque su aplicación en humanos en el contexto



de ACV hemorrágico es aún exploratoria, su perfil farmacológico lo convierte en un blanco prometedor para futuras terapias combinadas.³⁰

Fármacos de aplicación dual (isquémico y hemorrágico)

Minociclina

La minociclina es un antibiótico tetracíclico con propiedades neuroprotectoras ampliamente documentadas en modelos experimentales de isquemia y hemorragia cerebral.⁵¹ Actúa inhibiendo la activación de la microglía, reduciendo la expresión de metaloproteinasas, citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 β), óxido nítrico y caspasas implicadas en la apoptosis neuronal. Estas acciones permiten atenuar el daño celular en la zona de penumbra isquémica y limitar el edema perihematoma en hemorragias.⁵²

Estudios clínicos como el MASH y otros ensayos de fase II han reportado seguridad y tolerabilidad, con resultados preliminares que sugieren mejoría funcional, posicionándola como una molécula candidata para estrategias neuroprotectoras combinadas.⁵³

Melatonina

La melatonina, una hormona endógena con potentes propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, ha demostrado capacidad para reducir el daño neuronal en ambos tipos de ACV.³² Su acción se vincula a la inhibición de especies reactivas de oxígeno, modulación de la microglía, regulación del metabolismo mitocondrial y preservación de la barrera hematoencefálica.³⁴ En la fase aguda del evento cerebrovascular, contribuye a limitar el volumen de lesión y favorecer la plasticidad neuronal.³⁴ Diversos modelos preclínicos han evidenciado sus efectos neuroprotectores, y aunque los estudios clínicos en humanos son aún limitados, su perfil de seguridad y la posibilidad de administración temprana la convierten en un agente prometedor para estudios traslacionales.³⁴

Fingolimod

Fingolimod es un modulador de los receptores de esfingosina-1-fosfato (S1P), que ha mostrado efectos inmunomoduladores y neuroprotectores al reducir la infiltración de linfocitos al tejido cerebral lesionado.⁵⁴ Su uso en ACV isquémico y hemorrágico ha sido vinculado a una menor disrupción de la barrera hematoencefálica, reducción del edema y modulación de las vías inflamatorias centrales. Ensayos clínicos como el FAMIS y otros estudios piloto han demostrado que su administración



temprana es segura y puede reducir el volumen lesional y mejorar el pronóstico funcional, aunque se requieren estudios a gran escala para establecer recomendaciones definitivas.⁵⁴

Estrategias avanzadas para la protección neuronal

Nanotecnología en neuroprotección

En las últimas décadas, la nanotecnología ha emergido como una herramienta revolucionaria en el campo de la neuroprotección, al posibilitar el diseño de plataformas terapéuticas con capacidad para superar una de las principales barreras anatómico-funcionales del sistema nervioso central: la barrera hematoencefálica (BHE). Esta estructura, altamente selectiva, constituye un obstáculo crítico en la administración de agentes neuroactivos, limitando significativamente la eficacia terapéutica de múltiples compuestos con potencial acción sobre el tejido cerebral.^{5,21}

En este contexto, las nanopartículas (estructuras submicrométricas con dimensiones que oscilan entre 1 y 100 nanómetros) han demostrado una versatilidad notable como vehículos farmacológicos. Su modulación estructural permite una administración dirigida, una liberación controlada y una mejora sustancial en la biodisponibilidad de fármacos que, de otro modo, serían incapaces de alcanzar concentraciones terapéuticas en el parénquima cerebral. Estas características las han posicionado como herramientas de gran interés en el abordaje de patologías neurológicas agudas y crónicas.^{7,21}

Uno de los desarrollos más prometedores ha sido el empleo de nanopartículas recubiertas con polisorbato 80, un surfactante no iónico que facilita su translocación a través de la BHE mediante mecanismos mediados por endocitosis en las células endoteliales de los capilares cerebrales. Este proceso se ve favorecido por la adsorción de apolipoproteínas séricas en la superficie de las nanopartículas, las cuales son reconocidas por receptores endoteliales, mimetizando el transporte de lipoproteínas endógenas hacia el tejido nervioso.⁸

Asimismo, estas nanopartículas pueden ser funcionalizadas mediante la conjugación de ligandos específicos o anticuerpos monoclonales dirigidos contra dianas moleculares de expresión preferencial en estados patológicos. Tal es el caso de la molécula de adhesión intercelular tipo 1 (ICAM-1), cuya sobreexpresión en las células endoteliales cerebrales bajo condiciones de estrés inflamatorio permite un direccionamiento selectivo hacia regiones vulnerables del encéfalo. Esta aproximación no solo mejora

la especificidad del tratamiento, sino que amplía las posibilidades de intervención farmacológica en fases tempranas del daño neuronal.²⁶

Fármacos modificadores de la respuesta biológica

Los factores neurotróficos constituyen una familia de proteínas esenciales para el mantenimiento de la viabilidad, diferenciación funcional y plasticidad de las neuronas. Su implicación en los mecanismos de neuroprotección ha sido ampliamente documentada, especialmente en condiciones de injuria isquémica o neurodegenerativa, donde actúan modulando vías de señalización intracelular clave para la supervivencia celular.²⁵

Entre ellos, el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) es uno de los más estudiados. Esta neuroquina ejerce un efecto protector particularmente sobre las neuronas hipocampales, atenuando el daño inducido por glutamato y reduciendo la vulnerabilidad a la isquemia. Su acción se canaliza principalmente a través del receptor tirosina-quinasa TrkB, cuya activación desencadena cascadas intracelulares como Ras-ERK, PI3K/AKT y PLC γ , todas asociadas con la supervivencia neuronal y la plasticidad sináptica.²⁵

Por su parte, el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) cumple funciones críticas en la homeostasis vascular cerebral del adulto. Este péptido regula la angiogénesis a través de la activación de la vía HIF-1 α /VEGF, incrementando la densidad capilar y mejorando la oxigenación tisular en zonas de hipoperfusión. La administración sistémica de IGF-1 ha demostrado favorecer la recuperación funcional tras eventos isquémicos cerebrales mediante el fortalecimiento del soporte vascular.²²

Finalmente, el factor neurotrófico derivado de células gliales (GDNF) se ha identificado como un potente agente trófico para neuronas motoras postnatales. En modelos experimentales, la administración conjunta de GDNF e IGF-1 ha mostrado un efecto sinérgico, logrando una protección significativa frente a la neurotoxicidad glutamatérgica crónica y promoviendo la actividad de la colina acetiltransferasa (ChAT), enzima clave en la neurotransmisión colinérgica.²⁰

Estos hallazgos posicionan a los factores neurotróficos como blancos terapéuticos prometedores en el diseño de estrategias neuroprotectoras en la fase aguda del ictus isquémico, particularmente por su capacidad para modular tanto la microvasculatura cerebral como los mecanismos intracelulares de muerte celular.²²



Ozonoterapia

La ozonoterapia, basada en el uso terapéutico del ozono médico (O_3), ha emergido como una estrategia prometedora en la neuroprotección del accidente cerebrovascular (ACV) gracias a su capacidad para inducir un estrés oxidativo controlado que desencadena respuestas celulares adaptativas.¹⁹ A dosis terapéuticas, el ozono genera segundos mensajeros intracelulares que estimulan la actividad de enzimas antioxidantes, antiinflamatorias y reguladoras del sistema inmune, con efectos sistémicos favorables en el contexto de daño neurológico agudo. Uno de los mecanismos centrales de acción es el preconditionamiento oxidativo, mediante el cual se activa la expresión de sistemas enzimáticos encargados de neutralizar especies reactivas de oxígeno, favoreciendo la restauración de la homeostasis redox cerebral en escenarios de isquemia-reperusión.¹⁸ Asimismo, la ozonoterapia modula la biodisponibilidad de óxido nítrico, un mediador fundamental en la regulación del flujo sanguíneo cerebral, la neurotransmisión y la respuesta inflamatoria, todos ellos procesos alterados tras un evento vascular cerebral. Además, se ha documentado que el ozono influye directamente sobre el sistema de transporte mitocondrial, optimiza la oxigenación tisular al mejorar las propiedades reológicas de la sangre y favorece la liberación de oxígeno desde los eritrocitos hacia los tejidos hipoperfundidos³⁹. En el ámbito clínico, un estudio descriptivo longitudinal realizado en pacientes con comorbilidades inflamatorias y osteoarticulares reportó que un protocolo de veinte sesiones de ozonoterapia por vía rectal produjo una disminución significativa del estrés oxidativo y redujo los niveles de presión arterial sistólica y diastólica, en correlación con el grado de oxidación basal, sugiriendo un efecto modulador sobre factores de riesgo directamente vinculados al desarrollo y recurrencia del ACV. Estos hallazgos preliminares respaldan el potencial de la ozonoterapia como intervención coadyuvante en el manejo del daño neurológico isquémico, aunque su implementación clínica aún requiere mayor respaldo experimental y la estandarización de sus parámetros terapéuticos.⁴¹

Oxigenación Hiperbárica

La oxigenación hiperbárica (TOHB), mediante la administración de oxígeno al 100% en ambientes presurizados por encima de una atmósfera, ha sido propuesta como una intervención neuroprotectora eficaz en el contexto del accidente cerebrovascular (ACV) debido a su capacidad para inducir estados de hiperoxia tisular.²² Esta condición permite una mayor difusión de oxígeno desde los capilares hacia



zonas hipóxicas del parénquima cerebral, incluyendo la penumbra isquémica, donde aún es viable rescatar tejido neuronal. Entre sus mecanismos de acción más relevantes se destacan la reactivación mitocondrial, que optimiza el metabolismo energético en neuronas isquémicas, y su efecto antiinflamatorio, mediado por vasoconstricción selectiva y reducción del edema cerebral, lo cual contribuye a preservar la viabilidad del tejido infartado.²⁶ Adicionalmente, la TOHB estimula procesos de neuroplasticidad, como la neurogénesis y sinaptogénesis, favoreciendo la recuperación funcional post-ictus, y modula la biodisponibilidad de óxido nítrico, con implicaciones en la autorregulación del flujo cerebral y la transmisión sináptica. La evidencia clínica respalda su efectividad tanto en fases agudas como tardías del ACV.⁵⁵ Un estudio prospectivo en pacientes con secuelas neurológicas crónicas, con intervalos de hasta 36 meses post-evento, demostró mejoras significativas tras 40 sesiones de TOHB, con reducción del área de lesión, restauración del flujo cerebral y recuperación de funciones motoras y cognitivas. Estos beneficios se atribuyen a la disminución sostenida del edema, la modulación de la inflamación y el estímulo de redes neuronales compensatorias.⁵⁵ Además, se ha reportado que la TOHB podría mitigar el deterioro cognitivo acelerado que suele desarrollarse en el periodo post-ictus, en el cual los pacientes presentan un riesgo incrementado de pérdida funcional progresiva. En conjunto, estos hallazgos posicionan a la oxigenación hiperbárica como una herramienta terapéutica complementaria con potencial para mejorar los desenlaces neurológicos en el ACV isquémico, aunque su implementación clínica debe guiarse por criterios de selección rigurosos y protocolos terapéuticos estandarizados.⁵⁵

DISCUSIÓN

La eficacia de los agentes neuroprotectores en el contexto del accidente cerebrovascular (ACV) agudo ha sido evaluada ampliamente en estudios preclínicos y ensayos clínicos, con resultados heterogéneos. Dentro de los fármacos mejor posicionados en términos de respaldo científico, la citicolina, la edaravona y el NA-1 (nerinetide) han mostrado una eficacia prometedora, particularmente cuando se administran en las primeras horas del evento isquémico. En modelos animales, la combinación de estos agentes con terapias de reperfusión ha logrado reducir significativamente el volumen de infarto y mejorar los desenlaces funcionales. Sin embargo, estas evidencias no siempre se traducen con igual contundencia en la práctica clínica, lo que ha limitado su implementación sistemática.



Uno de los principales obstáculos en la traslación clínica de estas terapias es la estrechez de la ventana terapéutica. La mayoría de los neuroprotectores requieren ser administrados en las primeras 3 a 6 horas del evento, una condición difícil de cumplir en contextos asistenciales con retrasos en el acceso a diagnóstico por imágenes o atención especializada. Además, factores como la edad avanzada, las comorbilidades (hipertensión, diabetes) y las variaciones en la fisiopatología del ACV según su etiología (aterotrombótico vs. cardioembólico) afectan de manera considerable la respuesta a estos tratamientos. Las diferencias metodológicas entre los estudios preclínicos y los ensayos clínicos en humanos representan otra barrera significativa. Mientras que los modelos animales permiten condiciones experimentales controladas —incluyendo la homogeneidad genética y la precisión temporal en la administración farmacológica—, los ensayos en humanos enfrentan una gran variabilidad interindividual, dificultad para estandarizar tiempos de tratamiento, y limitaciones éticas en la asignación de terapias. Esta brecha ha resultado en la discrepancia entre la alta eficacia observada en modelos animales y los beneficios marginales, o incluso ausentes, en estudios clínicos de fase III.

La combinación ideal de terapias neuroprotectoras parece depender tanto del tipo de ACV como de la posibilidad de integrarlas con tratamientos de reperfusión. Por ejemplo, la citicolina ha demostrado sinergia con el activador tisular del plasminógeno (rtPA), al reducir el estrés oxidativo y mejorar la integridad de la barrera hematoencefálica. Asimismo, el uso de edaravona junto a trombectomía mecánica ha evidenciado mejores resultados funcionales que el procedimiento aislado. En el ACV hemorrágico, compuestos como la deferoxamina, minociclina y estatinas han sido destacados por su capacidad para atenuar el edema perihematomal y modular la inflamación secundaria.

En cuanto a las consideraciones prácticas, la selección del fármaco debe tener en cuenta tanto la cinética de acción como las posibles interacciones con los tratamientos estándar. Por ejemplo, nerinetide pierde eficacia en presencia de alteplasa, lo que obliga a ajustar su uso al tipo de intervención prevista. La tolerancia y el perfil de seguridad también son factores clave: mientras que la citicolina presenta un amplio margen terapéutico, fármacos como la nimodipina han sido descartados clínicamente por efectos adversos sin beneficio comprobado. La evaluación del contexto clínico (incluyendo disponibilidad de imagenología rápida, recursos hospitalarios y características del paciente) es determinante para la implementación exitosa de estas estrategias.



CONCLUSIONES

La presente revisión integrativa permite identificar un conjunto de estrategias farmacológicas con potencial neuroprotector en la fase aguda del ACV, particularmente en lo que respecta a la reducción del daño neuronal secundario y la mejora de los desenlaces funcionales. Agentes como la citicolina, la edaravona y el NA-1 se perfilan como los más prometedores, especialmente cuando se integran dentro de un enfoque terapéutico combinado que contemple la recanalización vascular y el manejo intensivo temprano. Su acción sobre mecanismos clave como el estrés oxidativo, la excitotoxicidad y la apoptosis respalda su inclusión como adyuvantes terapéuticos en contextos clínicos seleccionados.

Desde una perspectiva clínica, estas intervenciones representan una oportunidad para optimizar la recuperación neurológica en pacientes con ACV, en particular en aquellos que no califican para terapias de perfusión o en quienes éstas no han sido completamente efectivas. No obstante, su incorporación sistemática en la práctica asistencial requiere superar importantes limitaciones, entre ellas, la identificación precoz del paciente candidato, la necesidad de administración en tiempo restringido y la validación definitiva de su beneficio en ensayos clínicos de alta calidad.

Las líneas futuras de investigación deben orientarse hacia el diseño de estudios multicéntricos con criterios de inclusión más específicos, evaluación de biomarcadores predictivos de respuesta, y una mejor comprensión de las interacciones farmacodinámicas en escenarios clínicos complejos. Asimismo, se necesita mayor exploración del uso de estos agentes en poblaciones especiales, como niños, adultos mayores y pacientes con patologías crónicas, cuya fisiología cerebral y respuesta terapéutica pueden diferir sustancialmente del perfil estándar.

La consolidación de la neuroprotección como pilar terapéutico en el ACV dependerá de la capacidad para integrar la evidencia biomédica emergente con criterios clínicos de aplicabilidad, seguridad y costo-efectividad. Solo así se logrará traducir el conocimiento experimental acumulado en beneficios tangibles para los pacientes.



Cuadro 1: Comparación de fármacos neuroprotectores según mecanismo, evidencia y aplicabilidad clínica

Fármaco	Tipo de ACV	Mecanismo principal	Evidencia clínica	Ventajas	Limitaciones
Citicolina	Isquémico	Estabiliza membranas, antioxidante	Metaanálisis muestran beneficios funcionales	Seguro, accesible, económico	Variabilidad de resultados
Edaravona	Isquémico	Captura ROS, protege microvasculatura	Aprobado en Japón, estudios positivos	Rápido inicio de acción	Uso restringido fuera de Asia
NA-1 (nerinetide)	Isquémico	Inhibe señal tóxica NMDA/PSD-95	Beneficio solo sin rtPA	Acción dirigida, innovador	Interacción con alteplasa
Deferoxamina	Hemorrágico	Quelación de hierro, antiinflamatorio	Seguridad demostrada, eficacia en estudio	Prometedor para edema	En evaluación en fase III
Minociclina	Ambos	Antiinflamatorio, antiapoptótico	Ensayos fase II con buenos resultados	Doble aplicabilidad	Requiere estudios multicéntricos
Fingolimod	Ambos	Inmunomodulación S1P	Estudios piloto positivos	Reduce edema, seguro	Costo, falta de estudios a gran escala

Esta tabla resume los principales agentes neuroprotectores utilizados en el contexto del ACV agudo, diferenciando su tipo de acción, nivel de evidencia, ventajas terapéuticas y limitaciones. Su objetivo es facilitar la comparación crítica entre moléculas con potencial traslacional y destacar aquellas con mejor respaldo para uso clínico o experimental.

Cuadro 2: Dosis, vía de administración de fármacos neuroprotectores

Fármaco	Dosis comúnmente empleada	Vía de administración	Momento de uso
Citicolina	500–2000 mg/día	Oral o IV	Dentro de las primeras 24–72 h
Edaravona	30 mg cada 12 h durante 14 días	IV	Idealmente <24 h
NA-1 (nerinetide)	2.6 mg/kg en bolo único	IV	Previo a trombectomía
Minociclina	200 mg/día o 3–10 mg/kg/día	Oral o IV	Dentro de las primeras 6–24 h
Deferoxamina	32 mg/kg/día por 3 días	IV	<24 h tras hemorragia
Melatonina	3–10 mg/día	Oral	Fase aguda (<6–12 h)
Fingolimod	0.5–1.25 mg/día durante 3 días	Oral	<48 h
Uric acid	1000 mg en infusión única	IV	Durante o tras rtPA
Cerebrolysin	30 mL/día (aprox. 0.1–0.2 mL/kg)	IV	Subagudo (día 2–5)

En esta tabla se detallan las dosis comúnmente reportadas en la literatura científica, la vía de administración y el momento ideal de uso durante la fase aguda del ACV. Se orienta a médicos e investigadores que evalúan la viabilidad de implementar o estudiar estos agentes en entornos reales.



Cuadro 3: Combinaciones terapéuticas en neuroprotección durante el ACV agudo

Neuroprotector + Terapia	Tipo de ACV	Comentarios clínicos clave
Citicolina + rtPA	Isquémico	Mejora funcional en seguimiento a 90 días; buena tolerancia.
Edaravona + rtPA	Isquémico	Mejora la perfusión, reduce edema; usada en combinación estándar en Asia.
NA-1 + Trombectomía (sin rtPA)	Isquémico	Beneficio observado solo sin administración previa de alteplasa.
Fingolimod + Trombectomía	Isquémico/ hemorrágico	Potencial en pacientes con ACV extenso y edema severo.
Minociclina + rtPA	Isquémico	Mejora la recuperación funcional; bien tolerada en combinación.
Deferoxamina + cuidados intensivos	Hemorrágico	Uso hospitalario bajo vigilancia; potencial para limitar daño perihematomal.
Citicolina + Edaravona	Isquémico	Combinación prometedora para centros con ventana de tratamiento extendida.
Uric acid + rtPA	Isquémico	Mayor beneficio en mujeres; bajo riesgo; útil en unidades con reperusión activa.
Cerebrolysin + terapia de soporte	Isquémico/ subagudo	Mejora cognitiva y motora en fase tardía; no interfiere con tratamientos agudos.

Esta tabla integra datos sobre combinaciones farmacológicas y terapias de reperusión, resaltando la sinergia observada, tipo de ACV abordado, y comentarios clínicos. Está diseñada para ilustrar cómo los agentes neuroprotectores pueden potenciar la efectividad de intervenciones estándar como trombólisis o trombectomía.



Lista de abreviaturas utilizadas en la revisión

Abreviatura	Significado completo
ACV	Accidente cerebrovascular
rtPA	Activador tisular del plasminógeno recombinante
NMDA	N-metil-D-aspartato (receptor de glutamato)
AMPA	Ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (receptor de glutamato)
ROS	Especies reactivas de oxígeno (Reactive Oxygen Species)
ATP	Adenosín trifosfato
IL-1 β	Interleucina 1 beta
TNF- α	Factor de necrosis tumoral alfa
BHE	Barrera hematoencefálica
BDNF	Factor neurotrófico derivado del cerebro (Brain-Derived Neurotrophic Factor)
nNOS	Óxido nítrico sintasa neuronal (neuronal Nitric Oxide Synthase)
PSD-95	Proteína de densidad postsináptica 95 (Postsynaptic Density Protein 95)
ESCAPE-NA1	Ensayo clínico: Endovascular Treatment Guided by Perfusion Imaging with NA-1
URICO- ICTUS	Ensayo clínico sobre ácido úrico como coadyuvante de rtPA en ictus agudo
i-DEF	Intracerebral Hemorrhage Deferoxamine Trial
S1P	Esfingosina-1-fosfato (Sphingosine-1-phosphate)
FAMIS	Ensayo clínico: Fingolimod Activation in Stroke
NIHSS	Escala de Stroke del National Institutes of Health (National Institutes of Health Stroke Scale)
BHE	Barrera hematoencefálica

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Barrera-Ocampo AA, Céspedes-Rubio AE, Cardona-Gómez GP. Mecanismo potencial de neuroprotección y plasticidad sináptica inducidas por el estradiol a través de PI3K/GSK3beta en la isquemia cerebral. *Revista de Neurología* 2008, 46(1), 32-39 [Internet]. 2008 [cited 2025 May 17];46(1):32–9. Available from: <https://www.neurologia.com/46/1/10.33588/rn.4601.2007094>.
- Díaz-Hung ML, González Fragueta ME. El estrés oxidativo en las enfermedades neurológicas: ¿causa o consecuencia? *Neurología* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2025 May 17];29(8):451–2. Available



from: <https://www.elsevier.es/es-revistaneurologia-295-articulo-el-estres-oxidativo-enfermedades-neurológicasS0213485313002090>

Carvalho P, Astudillo P. Efecto Terapéutico de los Exosomas en el ACV Isquémico en Animales de Experimentación. International Journal of Morphology [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2025 May 17];34(4):1300–7. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022016000400020&lng=es&nrm=iso&tlng=es

Quintá HR, Pasquini 1# JM, 2# GAR, Pasquini LA. Regeneración axonal posterior a lesiones traumáticas de médula espinal: Papel crítico de galectina-1. Medicina (Buenos Aires) [Internet]. 2014 [cited 2025 May 17];74(4):321–5. Available from: https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802014000400011&lng=es&nrm=iso&tlng=es

Gaitan ES, San H, De Paúl V, Heredia CR. Fisiopatología de la cascada isquémica y su influencia en la isquemia cerebral. Revista Médica Sinergia, ISSN 2215-4523, ISSN-e 2215-5279, Vol 5, No 8, 2020 [Internet]. 2020 [cited 2025 May 17];5(8):9. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7605023&info=resumen&idioma=SPA>

Daniel QY, Edgardo AS, Karol R, Jaime FT, Andrea MG. Artículo de Revisión The role of microglia in the neuroinflammatory signaling and neuroimmune response Contenido [Internet]. Vol. 1, Revista eNeurobiología. 2016. Available from: www.uv.mx/eneurobiologia/vols/2016/16/16.html

Bribiesca Velázquez BE. Nuevas terapias antioxidantes en daño miocárdico por isquemia-reperfusión. Medicina Crítica [Internet]. 2024;38(4):289–93. Available from: <https://www.medigraphic.com/cgibin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=11822>

A.G. Caicoya. Búsqueda de innovación: antagonistas selectivos del receptor AMPA. ELSEIVER [Internet]. 2016 [cited 2025 May 18];31:9–13. Available from: <file:///C:/Users/PERSONAL/Downloads/X0213485316600018.pdf>



- Castro Freire ES, Cedeño Patiño AA, Cedeño Párraga SX, García Zambrano LC, García Muguerza ME, Ponce Alencastro JA. Revisión actualizada de los beneficios de la Citicolina como neuroprotector en el post evento cerebro vascular. *Reincisol*. 2024 Jul 30;3(6):207–307.
- Nelissen E, Schepers M, Ponsaerts L, Foulquier S, Bronckaers A, Vanmierlo T, et al. Soluble guanylyl cyclase: A novel target for the treatment of vascular cognitive impairment? *Pharmacol Res* [Internet]. 2023 Nov 1 [cited 2025 Jun 12];197. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661823003262> 11
- Wang Y, Yang J. ER-organelle contacts: A signaling hub for neurological diseases. *Pharmacol Res* [Internet]. 2024 May 1 [cited 2025 Jun 12];203. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661824000938>
- Das B, Somkuwar BG, Chaudhary SK, Kharlyngdoh E, Pakyntein CL, Basor K, et al. Therapeutics of bitter plants from Northeast region of India and their pharmacological and phytochemical perspectives. *Pharmacol Res* [Internet]. 2025 Feb 1 [cited 2025 Jun 12];212. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661825000519>
- Van der Loo LE, Aquarius R, Teernstra O, Klijn CJM, Menovsky T, van Dijk JMC, et al. Iron chelators for acute stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020 Nov 25;2020(11).
- Alvarez Campano CG, Macleod MJ, Aucott L, Thies F. Marine-derived n-3 fatty acids therapy for stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022 Jun 29;2022(6).
- Reyes-Corral M, Sola-Idígora N, de la Puerta R, Montaner J, Ybot-González P. Nutraceuticals in the prevention of neonatal hypoxia–ischemia: A comprehensive review of their neuroprotective properties, mechanisms of action and future directions. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 1;22(5):1–37.
- Esmaceli S, Valencia J, Buhl LK, Bastos AB, Goudarzi S, Eikermann M, et al. Anesthetic management of unruptured intracranial aneurysms: a qualitative systematic review. *Neurosurg Rev*. 2021 Oct 1;44(5):2477–92.
- Figueroa EG, González-Candia A, Caballero-Román A, Fornaguera C, EscribanoFerrer E, García-Celma MJ, et al. Blood-brain barrier dysfunction in hemorrhagic transformation: A therapeutic opportunity for nanoparticles and melatonin. *J Neurophysiol*. 2021 May 29;126(6):2025–33.



- Imai T, Matsubara H, Hara H. Potential therapeutic effects of Nrf2 activators on intracranial hemorrhage. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2021 Jul 1;41(7):1483–500.
- Meher BK, Das L, Mohanty AK. Metabolic Stroke in Biotinidase Deficiency: A Case Report. *Asian Journal of Clinical Pediatrics and Neonatology* [Internet]. 2014 [cited 2025 Jun 12];2(3):1–2. Available from: <https://ajjournals.com/index.php/ajcpn/article/view/184>
- Hölscher C. Protective properties of GLP-1 and associated peptide hormones in neurodegenerative disorders. *Br J Pharmacol*. 2022 Feb 1;179(4):695–714.
- Mahjoubin-Tehran M, Rezaei S, Jesmani A, Birang N, Morshedi K, Khanbabaei H, et al. New epigenetic players in stroke pathogenesis: From non-coding RNAs to exosomal non-coding RNAs. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2021 Aug 1;140.
- Łukasik P, Załuski M, Gutowska I. Cyclin-dependent kinases (Cdk) and their role in diseases development—review. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 2;22(6):1–33.
- Shlobin NA, Har-Even M, Itsekson-Hayosh Z, Harnof S, Pick CG. Role of thrombin in central nervous system injury and disease. *Biomolecules*. 2021 Apr 1;11(4).
- Naseh M, Vatanparast J, Rafati A, Bayat M, Haghani M. The emerging role of FTY720 as a sphingosine 1-phosphate analog for the treatment of ischemic stroke: The cellular and molecular mechanisms. *Brain Behav*. 2021 Jun 1;11(6).
- Meher BK, Das L, Mohanty AK. Metabolic Stroke in Biotinidase Deficiency: A Case Report. *Asian Journal of Clinical Pediatrics and Neonatology* [Internet]. 2014 [cited 2025 Jun 12];2(3):1–2. Available from: <https://ajjournals.com/index.php/ajcpn/article/view/184>
- Shekhar S, Liu Y, Wang S, Zhang H, Fang X, Zhang J, et al. Novel mechanistic insights and potential therapeutic impact of trpc6 in neurovascular coupling and ischemic stroke. *Int J Mol Sci*. 2021 Feb 2;22(4):1–15.
- Paul S, Candelario-Jalil E. Emerging neuroprotective strategies for the treatment of ischemic stroke: An overview of clinical and preclinical studies. *Exp Neurol*. 2021 Jan 1;335.
- Josiah SS, Azlan NFM, Zhang J. Targeting the wnk-spak/osr1 pathway and cation/chloride cotransporters for the therapy of stroke. *Int J Mol Sci*. 2021 Feb 1;22(3):1–22.



- Battle CE, Abdul-Rahim AH, Shenkin SD, Hewitt J, Quinn TJ. Cholinesterase inhibitors for vascular dementia and other vascular cognitive impairments: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021 Feb 22;2021(2).
- Zhang R, Ni L, Di X, Ma B, Niu S, Rong Z, et al. Potential role of melatonin as an adjuvant for atherosclerotic carotid arterial stenosis. *Molecules*. 2021 Feb 2;26(4).
- Zhang LY, Zhang SY, Wen R, Zhang TN, Yang N. Role of histone deacetylases and their inhibitors in neurological diseases. *Pharmacol Res [Internet]*. 2024 Oct 1 [cited 2025 Jun 12];208. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661824003554>
- Zhao C, Bai X, Wen A, Wang J, Ding Y. The therapeutic effects of salvianolic acids on ischemic stroke: From molecular mechanisms to clinical applications. *Pharmacol Res [Internet]*. 2024 Dec 1 [cited 2025 Jun 12];210. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661824004729>
- Ziganshina LE, Abakumova T, Nurkhametova D, Ivanchenko K. Cerebrolysin for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2023 Oct 11;2023(10).
- Ceci C, Lacal PM, Barbaccia ML, Mercuri NB, Graziani G, Ledonne A. The VEGFs/VEGFRs system in Alzheimer's and Parkinson's diseases: Pathophysiological roles and therapeutic implications. *Pharmacol Res [Internet]*. 2024 Mar 1 [cited 2025 Jun 12];201. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661824000458>
- Zhang Z, Zhang Y, Peng H, Yu Q, Kang X, Liu Y, et al. Decoding TGR5: A comprehensive review of its impact on cerebral diseases. *Pharmacol Res [Internet]*. 2025 Mar 1 [cited 2025 Jun 12];213. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661825000969>
- Kopp KO, Glotfelty EJ, Li Y, Greig NH. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and neuroinflammation: Implications for neurodegenerative disease treatment. *Pharmacol Res [Internet]*. 2022 Dec 1 [cited 2025 Jun 12];186. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661822004960>
- Wang XP, Yan D, Jin XP, Zhang WY, Shi T, Wang X, et al. The role of amino acid metabolism alterations in acute ischemic stroke: From mechanism to application. *Pharmacol Res [Internet]*.



- 2024 Sep 1 [cited 2025 Jun 12];207. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661824002585>
- Barbieri M, Chiodini P, Di Gennaro P, Hafez G, Liabeuf S, Malyszko J, et al. Efficacy of erythropoietin as a neuroprotective agent in CKD-associated cognitive dysfunction: A literature systematic review. *Pharmacol Res* [Internet]. 2024 May 1 [cited 2025 Jun 12];203. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661824000902>
- Enomoto M, Endo A, Yatsushige H, Fushimi K, Otomo Y. Clinical effects of early edaravone use in acute ischemic stroke patients treated by endovascular reperfusion therapy. *Stroke* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2025 Jun 2];50(3):652–8. Available from: [/doi/pdf/10.1161/STROKEAHA.118.023815?download=true](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.023815?download=true)
- Fu Y, Wang A, Tang R, Li S, Tian X, Xia X, et al. Sublingual Edaravone Dexborneol for the Treatment of Acute Ischemic Stroke: The TASTE-SL Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* [Internet]. 2024 Apr 1 [cited 2025 Jun 2];81(4):319–26. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2815107>
- Agarwal A, Vishnu VY, Sharma J, Bhatia R, Garg A, Dwivedi S, et al. Citicoline in acute ischemic stroke: A randomized controlled trial. *PLoS One* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2025 Jun 2];17(5 May). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35639720/>
- Hill MD, Goyal M, Menon BK, Nogueira RG, McTaggart RA, Demchuk AM, et al. Efficacy and safety of nerinetide for the treatment of acute ischaemic stroke (ESCAPE-NA1): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet* [Internet]. 2020 Mar 14 [cited 2025 Jun 2];395(10227):878–87. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S0140673620302580>
- Chamorro Á, Amaro S, Castellanos M, Segura T, Arenillas J, Martí-Fàbregas J, et al. Safety and efficacy of uric acid in patients with acute stroke (URICO-ICTUS): A randomised, double-blind phase 2b/3 trial. *Lancet Neurol* [Internet]. 2014 [cited 2025 Jun 2];13(5):453–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24703208/>
- Patel RB, Kumskova M, Kodali H, Budnik I, Kuznetsov V, Jain A, et al. Uric Acid Stroke Cerebroprotection Transcended Sex, Age, and Comorbidities in a Multicenter Preclinical Trial.



- Stroke [Internet]. 2025 Apr 1 [cited 2025 Jun 2];56(4):965–73. Available from: <https://neurology.medicine.uiowa.edu/news/2025/04/uric-acid-may-protect-brainfunction-and-improve-stroke-outcomes>
- Chavda V, Madhwani K. Coding and non-coding nucleotides’: The future of stroke gene therapeutics. *Genomics*. 2021 May 1;113(3):1291–307.
- Foster L, Robinson L, Yeatts SD, Conwit RA, Shehadeh A, Lioutas V, et al. Effect of Deferoxamine on Trajectory of Recovery after Intracerebral Hemorrhage: A Post Hoc Analysis of the i-DEF Trial. *Stroke* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2025 Jun 20];53(7):2204–10. Available from: [/doi/pdf/10.1161/STROKEAHA.121.037298?download=true](https://doi/pdf/10.1161/STROKEAHA.121.037298?download=true)
- Malhotra K, Chang JJ, Khunger A, Blacker D, Switzer JA, Goyal N, et al. Minocycline for acute stroke treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Neurol* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2025 Jun 2];265(8):1871–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29948247/> 4
- Sheng Z, Liu Y, Li H, Zheng W, Xia B, Zhang X, et al. Efficacy of Minocycline in Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis of Rodent and Clinical Studies. *Front Neurol* [Internet]. 2018 Dec 20 [cited 2025 Jun 2];9:416342. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2018.01103/full>
- Garrido-Mesa N, Zarzuelo A, Gálvez J. Minocycline: far beyond an antibiotic. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2013 [cited 2025 Jun 20];169(2):337. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3651660/>
- Bushnell C, Kernan WN, Sharrief AZ, Chaturvedi S, Cole JW, Cornwell WK, et al. 2024 Guideline for the Primary Prevention of Stroke: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* [Internet]. 2024 Oct 21 [cited 2025 Jun 20];55(12):344–424. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39429201>
- Bennett MH, Weibel S, Wasiak J, Schnabel A, French C, Kranke P. Hyperbaric oxygen therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014 Nov 12;2014(11).

