



Terapias Neuroprotectoras y Fármacos Emergentes en el Tratamiento del Ictus: Avances Recientes.

Cristóbal Lenin Fajardo Menoscal ¹, Israel Andrés Bermudez Intriago ², Diana Karina López Quiñonez ³, Loreley Vanessa Calvas Cisneros ⁴, Nicole Lissette Vásquez Zambrano ⁵, Laura Stefany Barrera Rivera ⁶, Evelin Zulime Asencio De La A ⁷, Fernando Alexander Bravo Calderón ⁸, Félix Jossue Solano Honores ⁹, Kristy Madelaine Arriciaga Nieto ¹⁰, Ronald Jonathan Cañarte Sigüencia ¹¹, Bismarck Stiven Pazmiño Antepara ¹².

ARTICULO DE REVISIÓN

RESUMEN

Introducción: El ictus, también llamado accidente cerebrovascular (ACV), es una afección cerebrovascular aguda que interrumpe el flujo sanguíneo al cerebro, lo que conduce a daños neuronales y disfunción cerebral, siendo una de las principales causas de discapacidad y mortalidad a nivel mundial. A pesar de los esfuerzos en prevención y tratamiento, sigue siendo un desafío médico debido a la falta de terapias efectivas y seguras. **Objetivo:** Analizar avances recientes en terapias neuroprotectoras y fármacos emergentes para el ictus. **Metodología:** Se realizó una búsqueda exhaustiva en bases de datos como PubMed, Scopus y Google Académico. Se seleccionaron estudios publicados en inglés y español desde 2018 hasta la fecha actual, incluyendo revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos y estudios observacionales relevantes. **Resultados:** Se destacan varios fármacos y productos naturales con potencial terapéutico para el tratamiento del ictus. Por ejemplo, la quercetina ha mostrado efectos beneficiosos en modelos animales de isquemia cerebral, reduciendo la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y mejorando la función neurológica. Otros compuestos como la vinpocetina, el SY-007, y el Protopanaxatriol (PPT) también muestran promesas, aunque se necesitan más investigaciones clínicas para confirmar su eficacia y seguridad. Los productos naturales como la puerarina, la pinocembrina, el EGCG y el resveratrol han demostrado propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y neuroprotectoras, mostrando efectos positivos en la reducción del daño cerebral isquémico y la mejora de la función neurológica en modelos animales. **Conclusiones:** Los avances en terapias neuroprotectoras y fármacos emergentes para el tratamiento del ictus son prometedores, pero se necesita más investigación para traducir estos hallazgos en beneficios clínicos tangibles para los pacientes.

Palabras clave: Ictus, accidente cerebrovascular, terapias neuroprotectoras, fármacos emergentes.

Neuroprotective Therapies and Emerging Drugs in the Treatment of Stroke: Recent Advances.

ABSTRACT

Introduction: Stroke, also called cerebrovascular accident (CVA), is an acute cerebrovascular condition that interrupts blood flow to the brain, leading to neuronal damage and brain dysfunction, being one of the main causes of disability and mortality worldwide. Despite efforts in prevention and treatment, it remains a medical challenge due to the lack of effective and safe therapies. **Objective:** Analyze recent advances in neuroprotective therapies and emerging drugs for stroke. **Methodology:** An exhaustive search was carried out in databases such as PubMed, Scopus and Google Scholar. Studies published in English and Spanish from 2018 to the current date were selected, including systematic reviews, meta-analyses, clinical trials and relevant observational studies. **Results:** Several drugs and natural products with therapeutic potential for the treatment of stroke are highlighted. For example, quercetin has shown beneficial effects in animal models of cerebral ischemia, reducing the permeability of the blood-brain barrier and improving neurological function. Other compounds such as vinpocetine, SY-007, and Protopanaxatriol (PPT) also show promise, although more clinical research is needed to confirm their efficacy and safety. Natural products such as puerarin, pinocembrin, EGCG and resveratrol have demonstrated antioxidant, anti-inflammatory and neuroprotective properties, showing positive effects in reducing ischemic brain damage and improving neurological function in animal models. **Conclusions:** Advances in neuroprotective therapies and emerging drugs for the treatment of stroke are promising, but more research is needed to translate these findings into tangible clinical benefits for patients.

Keywords: Stroke, cerebrovascular accident, neuroprotective therapies, emerging drugs.

Instituição afiliada: Universidad de Guayaquil <https://orcid.org/0000-0003-0226-3595>¹, Universidad de Especialidades Espíritu Santo <https://orcid.org/0009-0008-1274-9242>², Universidad de Guayaquil <https://orcid.org/0009-0001-1008-969X>³, Universidad César Vallejo <https://orcid.org/0000-0002-6161-8176>⁴, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil <https://orcid.org/0009-0005-8561-0215>⁵, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil <https://orcid.org/0009-0009-2680-9629>⁶, Universidad de Guayaquil <https://orcid.org/0009-0002-8511-624X>⁷, Universidad de Guayaquil <https://orcid.org/0009-0003-2762-6249>⁸, Universidad de Guayaquil <https://orcid.org/0000-0002-1203-369X>⁹, Universidad de Guayaquil <https://orcid.org/0009-0007-4055-3514>¹⁰, Universidad de Guayaquil <https://orcid.org/0000-0002-4501-1614>¹¹, Universidad Espíritu Santo <https://orcid.org/0009-0005-1076-9467>¹².

Dados da publicação: Artigo recebido em 13 de Junho e publicado em 03 de Agosto de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n8p-346-358>

Autor correspondente: Cristóbal Lenin Fajardo Menoscal cristo_crm@hotmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUCCIÓN.

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

A nivel global, se estima que la incidencia de esta patología es de alrededor de 200 casos por cada 100,000 personas al año(3). En Latinoamérica y el área caribeña, se ha observado un incremento significativo en la cantidad de nuevos casos de ictus entre los años 1990 y 2019(4). Respecto a Europa, la prevalencia de ictus alcanza el 9.2%, con una incidencia de 191.9 por cada 100,000 personas al año. Mientras que en Arabia Saudita, Nigeria y Grecia, las tasas de ictus son de 60, 31 y 474 casos por cada 100,000 habitantes, respectivamente(3,4).

El manejo terapéutico del ictus es crucial para mejorar los resultados y reducir las secuelas, sin embargo, las terapias actuales, como la trombólisis y la rehabilitación, presentan limitaciones en términos de eficacia y seguridad. Además, no existen terapias específicas para proteger y promover la recuperación neuronal después de un ictus.

En este contexto, la investigación de nuevos fármacos neuroprotectores y terapias neuroprotectoras para el ictus ha cobrado una relevancia creciente. A pesar de los avances recientes, aún se requiere explorar nuevas opciones terapéuticas para mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes con ictus. Esta revisión bibliográfica se enfoca en los avances más recientes en este campo, con el propósito de ofrecer una visión actualizada de las terapias neuroprotectoras y los fármacos emergentes en el tratamiento del ictus.

METODOLOGIA.

Para llevar a cabo la revisión bibliográfica sobre "Terapias Neuroprotectoras y Fármacos Emergentes en el Tratamiento del Ictus: Avances Recientes", se siguió un protocolo metodológico riguroso. Inicialmente, se realizó una búsqueda exhaustiva en bases de datos como PubMed, Scopus y Google Académico, utilizando palabras clave como "ictus", "accidente cerebrovascular", "neuroprotección", "fármacos neuroprotectores", "terapias neuroprotectoras" y "avances

recientes". Se seleccionaron estudios publicados en inglés y español desde el año 2018 hasta la fecha actual, incluyendo revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos y estudios observacionales relevantes.

Los estudios obtenidos fueron evaluados críticamente para determinar su calidad metodológica y la relevancia de los resultados para la revisión. Se extrajeron datos relevantes. Posteriormente, se agruparon los estudios según los fármacos y terapias neuroprotectoras evaluadas, así como los resultados obtenidos. El análisis de los datos permitió identificar los fármacos y terapias neuroprotectoras más prometedores en el tratamiento del ictus, así como analizar los avances más recientes en el desarrollo de nuevos fármacos y terapias para esta enfermedad.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Fármacos neuroprotectores en el tratamiento del ictus:

Quercetina:

La quercetina, un flavonoide presente en diversas frutas, verduras y granos, ha sido reconocida por sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y neuroprotectoras. Su potencial terapéutico en el tratamiento del ictus ha sido objeto de investigación, con efectos beneficiosos observados en modelos animales de isquemia cerebral(5,6).

Estudios en animales han demostrado que la quercetina podría reducir la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, disminuir el edema cerebral y mejorar la función neurológica en casos de isquemia cerebral aguda(7,8). Estos hallazgos sugieren un mecanismo de acción potencialmente complejo en el tratamiento del ictus, incluyendo la protección de la barrera hematoencefálica y la reducción del edema cerebral, dos aspectos clave en la isquemia cerebral(9).

Aunque los resultados prometedores de los estudios preclínicos son alentadores, es importante tener en cuenta que la mayoría de ellos son observacionales y no ensayos clínicos controlados aleatorios. Por lo tanto, se requieren más investigaciones clínicas para confirmar la eficacia de la quercetina en el tratamiento del ictus y para comprender mejor los mecanismos subyacentes(8,10).

Cerebrolysin:

Dos investigaciones han arrojado resultados opuestos sobre los efectos del tratamiento

con Cerebrolysin en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo(11,12).

El primer estudio reveló resultados alentadores, destacando una reducción significativa en la tasa de transformación hemorrágica sintomática y mejoras en parámetros avanzados de imágenes cerebrales. Además, no se reportaron eventos adversos graves relacionados con el fármaco(11).

Por otro lado, el segundo estudio concluyó que Cerebrolysin probablemente tenga un impacto limitado o nulo en la prevención de la mortalidad por todas las causas en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo. Además, sugirió un posible aumento en la incidencia de eventos adversos graves no fatales asociados con su uso(12).

La discrepancia entre los estudios podría deberse a diferencias en los criterios de inclusión y exclusión de pacientes, así como en los tratamientos concomitantes. La falta de un estudio de mayor envergadura y diseño robusto limita la capacidad de obtener conclusiones definitivas sobre los efectos de Cerebrolysin en el accidente cerebrovascular isquémico agudo(11,12).

Vinpocetina:

La vinpocetina podría ser beneficiosa para los pacientes al reducir el riesgo de muerte o discapacidad significativa, así como al mejorar la función cognitiva y disminuir el grado de discapacidad(13). Estos resultados concuerdan con investigaciones anteriores que han sugerido que la vinpocetina, un derivado semisintético del alcaloide vincamina, tiene propiedades neuroprotectoras y vasodilatadoras Petric. No obstante, es crucial considerar algunas limitaciones de este análisis. A pesar de basarse en cuatro ensayos clínicos controlados con placebo, lo que proporciona una base sólida para los resultados, es necesario evaluar la calidad y el diseño de estos estudios, así como posibles sesgos y limitaciones metodológicas(14–16).

A pesar de los resultados alentadores, es importante señalar que este análisis se fundamenta en un número limitado de estudios y pacientes. Se requeriría más investigación con un tamaño de muestra más grande y diseños de estudio más sólidos para confirmar estos hallazgos y establecer conclusiones más robustas(16).

SY-007:

El análisis destaca el perfil de tolerancia favorable del SY-007, ya que todos los eventos adversos fueron de intensidad leve o moderada y se resolvieron sin intervención, lo que sugiere un buen perfil de seguridad en el rango de dosis evaluado. Sin embargo, es importante considerar que la información es limitada y se necesitarían estudios clínicos más amplios para confirmar

estos hallazgos(3,9).

En cuanto a la farmacocinética, la rápida disminución de las concentraciones plasmáticas de SY-007 y una vida media terminal media inferior a 0,78 h indican una eliminación rápida del fármaco. Esto puede ser beneficioso en términos de seguridad al reducir la exposición prolongada al fármaco y, potencialmente, los riesgos asociados. Sin embargo, también puede plantear desafíos para mantener niveles terapéuticos adecuados, especialmente si el intervalo de dosificación es amplio(9).

La observación de un fenómeno no lineal en el aumento del área bajo la curva de concentración-tiempo con dosis más altas es interesante, ya que sugiere que la farmacocinética del SY-007 puede estar influenciada por mecanismos de saturación o interacciones a dosis más altas. Es importante destacar que se necesitarían más investigaciones y estudios farmacocinéticos para validar y comprender completamente este modelo(3,9).

Protopanaxatriol (PPT):

El PPT muestra efectos regulatorios significativos en diversos factores y vías metabólicas tanto en estudios in vitro como in vivo. En células OGD-PC12 in vitro, la PPT puede regular los niveles de factores como LDH, MDA, SOD, TNF- α e IL-6, relacionados con el estrés oxidativo, la inflamación y la lesión cerebral. En estudios con ratas, la PPT reduce la puntuación del déficit neurológico y el volumen de infarto del tejido cerebral(17).

Se sugiere que la PPT tiene un efecto neuroprotector y promueve la recuperación neurológica después de una lesión cerebral. Además, se ha observado que la PPT restaura la integridad de la barrera hematoencefálica, lo que es crucial para prevenir el daño cerebral y mantener un ambiente cerebral adecuado. La PPT también regula los factores TNF- α , IL-1 β , IL-6, MDA y SOD, relacionados con la respuesta inflamatoria y el estrés oxidativo en la lesión cerebral, lo que podría ayudar a reducir el daño patológico y promover la recuperación cerebral (17).

Estudios de metabolómica han revelado que la PPT puede regular 19 biomarcadores que involucran cinco vías metabólicas, incluidos los metabolismos de aminoácidos, ácido araquidónico, esfingolípidos y glicerofosfolípidos, que desempeñan un papel crucial en la función cerebral y la homeostasis (17).

Edaravone Dexborneol:

En contraste con el uso exclusivo de edaravona, el Edaravone Dexborneol demostró ser seguro y bien tolerado en todas las dosis evaluadas. Este aspecto es crucial al evaluar la eficacia

de cualquier tratamiento. Sin embargo, no se observó una mejora significativa en los resultados funcionales a los 90 días(18).

Esta falta de mejoría podría resultar desalentadora, dado que el objetivo principal del tratamiento en esta población de pacientes es mejorar la función y la calidad de vida a largo plazo. La ausencia de diferencias significativas entre los grupos sugiere que el Edaravone Dexborneol podría no ofrecer un beneficio adicional en términos de recuperación funcional en comparación con la terapia estándar con edaravona (18).

Es importante destacar que este estudio presenta ciertas limitaciones. Por ejemplo, el tamaño de la muestra podría no ser lo suficientemente grande como para detectar diferencias significativas en los resultados funcionales. Además, el período de seguimiento de 90 días podría ser insuficiente para evaluar completamente la recuperación a largo plazo en pacientes con la condición estudiada (18).

Productos Naturales en el Tratamiento del Ictus:

Los productos naturales, utilizados durante siglos en la medicina tradicional por considerarse seguros, han despertado un creciente interés en la investigación sobre su potencial para tratar el accidente cerebrovascular(19). Estos compuestos son accesibles, económicos y, en muchos casos, bien tolerados por el organismo.

La puerarina, un compuesto natural presente en la planta Pueraria lobata, ha demostrado tener propiedades antioxidantes y antiinflamatorias. Estudios en modelos animales y de cultivos celulares sugieren que la puerarina puede proteger contra el daño cerebral isquémico al reducir el estrés oxidativo y suprimir la inflamación en el cerebro Zhou(19).

Otro compuesto natural, la pinocembrina, encontrado en propóleos y diversas plantas medicinales, ha mostrado propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y neuroprotectoras. Estudios en modelos animales sugieren que la pinocembrina puede reducir el daño cerebral, mejorar la función neurológica y disminuir la neuroinflamación después de un accidente cerebrovascular isquémico(19,20).

El epigallocatequina-3-galato (EGCG), presente en el té verde, ha demostrado propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y neuroprotectoras. Estudios preclínicos sugieren que el EGCG puede reducir el daño cerebral isquémico al inhibir el estrés oxidativo, suprimir la respuesta inflamatoria y promover la supervivencia neuronal (19,21)

El resveratrol, un polifenol presente en la uva y el vino tinto, también muestra

propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y neuroprotectoras. Estudios en modelos animales sugieren que el resveratrol puede proteger contra el daño cerebral isquémico al reducir el estrés oxidativo, modular la inflamación y promover la supervivencia neuronal (14,22)

El gránulo de Qingda (QDG) ha demostrado efectos significativos en la reducción del volumen del infarto isquémico y en la mejora de los déficits neuroconductuales en ratas lesionadas con oclusión de la arteria cerebral media/reperfusión. Estudios in vitro sugieren que el QDG también promueve el crecimiento celular y previene la apoptosis de células dañadas por isquemia/reperfusión(10,22,23).

Células del Líquido Amniótico en el Tratamiento del Ictus:

Los resultados del estudio sugieren que las células del líquido amniótico podrían tener un potencial terapéutico en el tratamiento de los accidentes cerebrovasculares. El secretoma de estas células podría activar vías de supervivencia y antiapoptóticas, lo que podría promover la supervivencia de las células cerebrales dañadas durante un ACV y reducir la muerte celular neuronal(24).

Este hallazgo es relevante en el contexto de la isquemia/reperfusión, donde la restauración del flujo sanguíneo después de un período de privación puede causar daño adicional a las células cerebrales. El análisis de los miARN en la fracción exosomal proporciona información adicional sobre los posibles mecanismos de acción de las células del líquido amniótico Guedes. La sobreexpresión de miARN específicos relacionados con la señalización de neurotrofinas y la neuroprotección sugiere que estas células podrían modular estas vías para promover la recuperación y proteger las células cerebrales del daño adicional (24).

Sin embargo, es importante reconocer algunas limitaciones de este estudio. En primer lugar, se utilizó un modelo in vitro de isquemia/reperfusión, lo que puede no reflejar completamente la complejidad de los eventos que ocurren en el cerebro durante un accidente cerebrovascular humano. Aunque se identificaron miARN sobreexpresados, se necesitarían estudios adicionales para comprender completamente su función y cómo se regulan estas vías de señalización en el contexto del ACV (24).

Cloruro de Litio (LiCl) como Tratamiento para el Ictus:

El tratamiento con cloruro de litio (LiCl) mejora significativamente la capacidad de memoria y aprendizaje espacial deteriorado, al tiempo que suprime el estrés oxidativo, la

reacción inflamatoria y la apoptosis neuronal, lo que resulta en una disminución del daño neuronal. Además, este tratamiento reduce el edema cerebral, el volumen del infarto y el déficit neurológico(25).

Un aspecto interesante es que el LiCl activa la vía de señalización Wnt, que es crucial para el desarrollo y la plasticidad neuronal. Esta activación puede tener efectos positivos en la función cerebral y la recuperación neuronal. Para respaldar la implicación de la vía de señalización Wnt en los efectos observados, se administró DKK1, un inhibidor de esta vía, lo que revirtió notablemente los efectos beneficiosos del LiCl. Esto sugiere que la vía de señalización Wnt desempeña un papel crucial en los efectos protectores del LiCl sobre la función cerebral y la neuroprotección(26).

CONCLUSIÓN.

Los avances en terapias neuroprotectoras y fármacos emergentes para el tratamiento del ictus muestran resultados prometedores, pero también plantean desafíos y limitaciones importantes. Mientras que algunos compuestos naturales y fármacos como la quercetina, la vinpocetina, la puerarina, y el SY-007 muestran potencial terapéutico, otros como el Cerebrolysin y el Edaravone Dexborneol presentan resultados contradictorios o limitados en ensayos clínicos.

Además, productos naturales como la pinocembrina, el EGCG, y el resveratrol también muestran promesas, pero se necesita más investigación clínica para confirmar su eficacia y seguridad. Por último, las células del líquido amniótico muestran un potencial terapéutico al activar vías de supervivencia y antiapoptóticas, aunque se requieren más estudios para comprender completamente su mecanismo de acción y eficacia clínica.

Estos avances proporcionan nuevas perspectivas en el tratamiento del ictus, pero se necesita más investigación para traducir estos hallazgos en beneficios clínicos tangibles para los pacientes.

REFERENCIAS.

1. Khaku AS, Tadi P. Cerebrovascular Disease. En: StatPearls [Internet] [Internet]. StatPearls Publishing; 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430927/>
2. Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, Roth GA, Bisignano C, Abady GG, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Neurology* [Internet]. 1 de octubre de 2021;20(10):795-820. Disponible en: [https://www.thelancet.com/article/S1474-4422\(21\)00252-0/fulltext](https://www.thelancet.com/article/S1474-4422(21)00252-0/fulltext)



3. Peñafiel Reinoso PD. Avances en la investigación de nuevos fármacos y terapias neuroprotectoras para el ICTUS. 2023; Disponible en: <https://dspace.ucacue.edu.ec/handle/ucacue/16487>
4. Bernabé-Ortiz A, Carrillo-Larco RM, Bernabé-Ortiz A, Carrillo-Larco RM. Tasa de incidencia del accidente cerebrovascular en el Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica* [Internet]. julio de 2021;38(3):399-405. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1726-46342021000300399&lng=es&nrm=iso&tlng=es
5. Aghababaei F, Hadidi M. Recent Advances in Potential Health Benefits of Quercetin. *Pharmaceuticals (Basel)* [Internet]. 18 de julio de 2023;16(7):1020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10384403/>
6. Ullah A, Munir S, Badshah SL, Khan N, Ghani L, Poulson BG, et al. Important Flavonoids and Their Role as a Therapeutic Agent. *Molecules* [Internet]. 11 de noviembre de 2020;25(22):5243. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7697716/>
7. Guo C, Wang WJ, Liao YC, Zhao C, Yin Y, Yao MN, et al. Effect and Mechanisms of Quercetin for Experimental Focal Cerebral Ischemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 25 de febrero de 2022;2022:9749461. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8896934/>
8. Chiang MC, Tsai TY, Wang CJ. The Potential Benefits of Quercetin for Brain Health: A Review of Anti-Inflammatory and Neuroprotective Mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. enero de 2023;24(7):6328. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/7/6328>
9. Wang Z, Jin Y, Shen Q, Zhuo L, Liu R, Di X, et al. First-in-human safety, tolerability, and pharmacokinetics of SY-007, a prolonged action neuroprotective drug for ischemic stroke, in healthy Chinese subjects. *Eur J Pharm Sci*. 1 de marzo de 2022;170:106104.
10. Zhang L, Ma J, Yang F, Li S, Ma W, Chang X, et al. Neuroprotective Effects of Quercetin on Ischemic Stroke: A Literature Review. *Front Pharmacol* [Internet]. 18 de mayo de 2022;13:854249. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9158527/>
11. Ziganshina LE, Abakumova T, Hoyle CH. Cerebrolysin for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2020;(7). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007026.pub6/full>
12. Khasanova DR, Kalinin MN. Cerebrolysin as an Early Add-on to Reperfusion Therapy: Risk of Hemorrhagic Transformation after Ischemic Stroke (CEREHETIS), a prospective, randomized, multicenter pilot study. *BMC Neurol*. 27 de marzo de 2023;23(1):121.
13. Abdallah AE. Review on anti-alzheimer drug development: approaches, challenges and perspectives. *RSC Adv* [Internet]. 15 de abril de 2024;14(16):11057-88. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10995770/>

14. Liu Y, Yin Y, Lu Q li, Dan Y, Xu M song, Song G, et al. Vinpocetine in the treatment of poststroke cognitive dysfunction. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 8 de febrero de 2019;98(6):e13685. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6380872/>
15. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Naji MT, Al-Mamorry F. Role of vinpocetine in ischemic stroke and poststroke outcomes: A critical review. *Brain Circ* [Internet]. 18 de febrero de 2020;6(1):1-10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7045535/>
16. Panda PK, Ramachandran A, Panda P, Sharawat IK. Safety and Efficacy of Vinpocetine as a Neuroprotective Agent in Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurocrit Care*. agosto de 2022;37(1):314-25.
17. Wu F, Lai S, Fu D, Liu J, Wang C, Feng H, et al. Neuroprotective Effects and Metabolomics Study of Protopanaxatriol (PPT) on Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury In Vitro and In Vivo. *Int J Mol Sci*. 16 de enero de 2023;24(2):1789.
18. Xu J, Wang Y, Wang A, Gao Z, Gao X, Chen H, et al. Safety and efficacy of Edaravone Dexborneol versus edaravone for patients with acute ischaemic stroke: a phase II, multicentre, randomised, double-blind, multiple-dose, active-controlled clinical trial. *Stroke Vasc Neurol* [Internet]. 1 de septiembre de 2019;4(3). Disponible en: <https://svn.bmj.com/content/4/3/109>
19. Li J, Zhao T, Qiao H, Li Y, Xia M, Wang X, et al. Research progress of natural products for the treatment of ischemic stroke. *J Integr Neurosci*. 28 de enero de 2022;21(1):14.
20. Shen X, Liu Y, Luo X, Yang Z. Advances in Biosynthesis, Pharmacology, and Pharmacokinetics of Pinocembrin, a Promising Natural Small-Molecule Drug. *Molecules* [Internet]. 24 de junio de 2019;24(12):2323. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6631290/>
21. PARK DJ, KANG JB, KOH PO. Epigallocatechin gallate alleviates neuronal cell damage against focal cerebral ischemia in rats. *J Vet Med Sci* [Internet]. mayo de 2020;82(5):639-45. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7273602/>
22. Liu J, He J, Huang Y, Hu Z. Resveratrol has an Overall Neuroprotective Role in Ischemic Stroke: A Meta-Analysis in Rodents. *Front Pharmacol* [Internet]. 20 de diciembre de 2021;12:795409. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8721173/>
23. Zhou YX, Zhang H, Peng C. Effects of Puerarin on the Prevention and Treatment of Cardiovascular Diseases. *Front Pharmacol* [Internet]. 7 de diciembre de 2021;12:771793. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8689134/>
24. Castelli V, Antonucci I, d'Angelo M, Tessitore A, Zelli V, Benedetti E, et al. Neuroprotective effects of human amniotic fluid stem cells-derived secretome in an ischemia/reperfusion model. *Stem Cells Transl Med*. febrero de 2021;10(2):251-66.



25. Chen B, Zhang M, Ji M, Zhang D, Chen B, Gong W, et al. The neuroprotective mechanism of lithium after ischaemic stroke. *Commun Biol* [Internet]. 3 de febrero de 2022;5:105. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8814028/>
26. Junde Z, Tingting L, Lu Z, Shan C, Dan Y, Yizhen Z. Lithium chloride promotes neural functional recovery after local cerebral ischaemia injury in rats through Wnt signalling pathway activation. *Folia Morphol (Warsz)*. 2023;82(3):519-32.