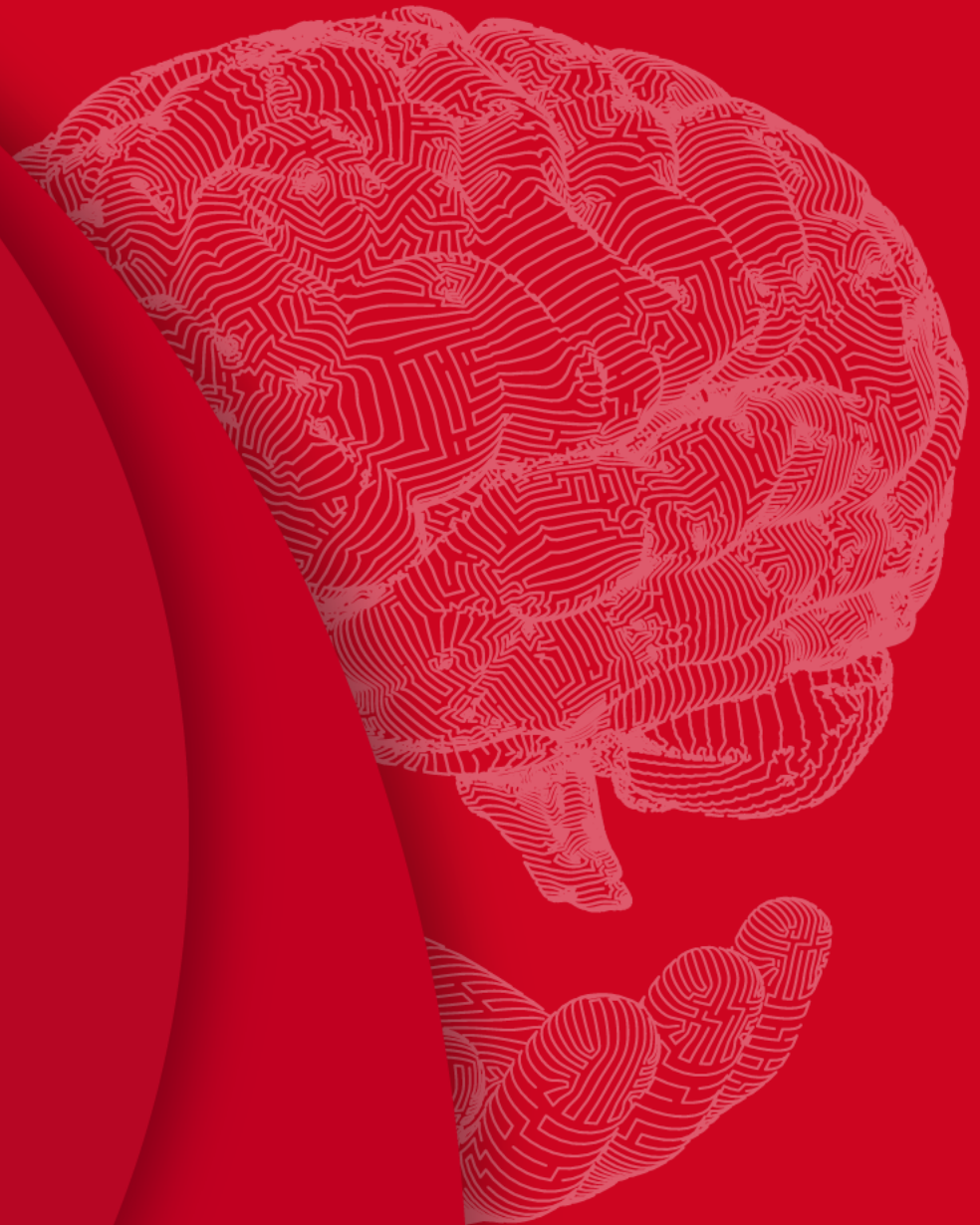


Tratamiento multimodal en la atención de la Enfermedad Vascular Cerebral

Su atención multidisciplinaria bajo un esquema de terapia multimodal.

Dr. Nikos Christo Secchi Nicolás

Médico Internista posgraduado Hospital General de México
Investigador clínico en estudios Cardiovasculares y de Síndrome Metabólico.
Director general del Centro de Investigación Médica y Atención Especializada CIMAE.
Médico adscrito al servicio de Medicina Interna IMSS Coatzacoalcos Veracruz.



Corolario

- Educación, Comunicación, Diagnóstico diferencial
- TRIAGE

Trombólisis o Intervención quirúrgica

Trombólisis

2% DEL TOTAL DE LOS PACIENTES

Cirugía

MENOR AL 1%

Atención del proceso patológico

Daño

Secuelas

Muerte

¿ATENCIÓN INTEGRAL?

CEREBRO PROTECCIÓN

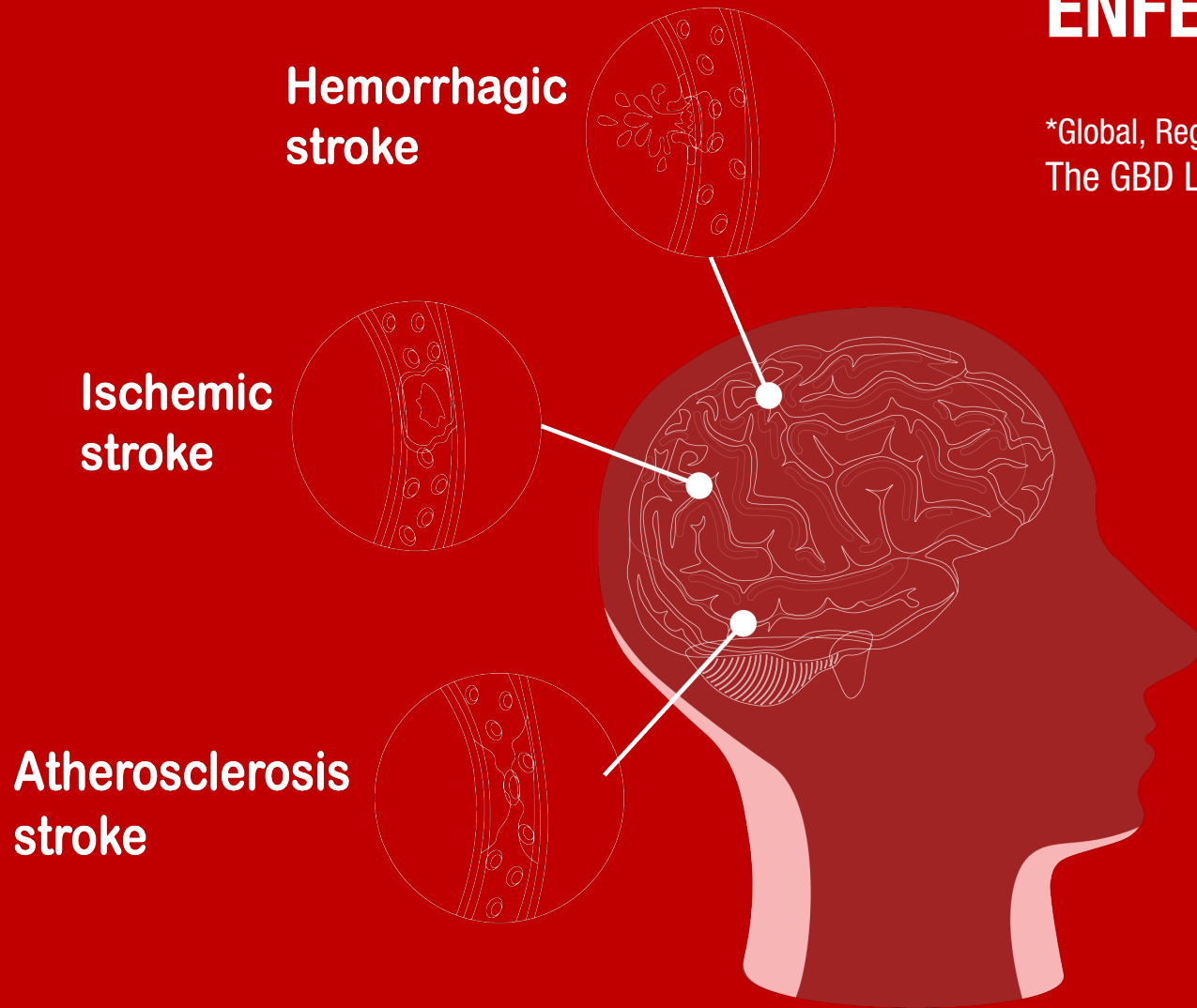
REHABILITACIÓN TEMPRANA

REHABILITACIÓN FÍSICO FARMACOLÓGICA

Un modelo de atención con opción terapéutica para el 100% de los pacientes (isquémicos y hemorrágicos)

ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL

*Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risk of Stroke, 1990 and 2016.
The GBD Lifetime Risk of Stroke Collaborators.



- Un nuevo evento cada 40 segundos
- Una muerte cada 4 minutos
- Segunda causa de muerte mundial
- Primera causa de discapacidad
- Riesgo de sufrir un EVC a partir de los 25 años de edad

Limitación en el alcance de la **perfusión trombolítica y quirúrgica.**

Día a día se trabaja en nuevos modelos de atención trombolítica, considerando de forma relevante la acotación de tiempo, pero aún falta mucho.

- **Solamente el 2%** de los pacientes tienen acceso a ser trombolizados.
- **Únicamente un 0.06%** reciben terapia quirúrgica (trombectomía).

¿Qué atención se lleva a cabo en el resto porcentual de los pacientes en consideración del desarrollo de la enfermedad vascular?



La Recuperación Vascul ar Cerebral,
una realidad de consideración relevante.

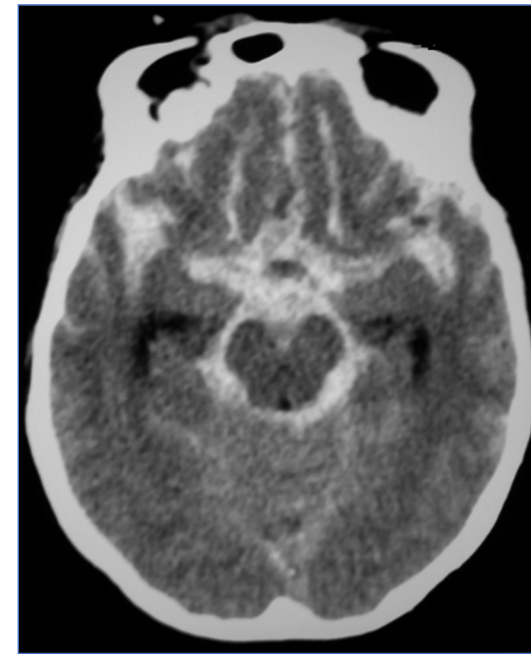
Recuperación natural ante Padecimientos Vasculares Cerebrales agudos.



Infarto Cerebral



Hemorragia Intracerebral



Hemorragia Subaracnoidea

Alguna vez se consideró que no había capacidad regenerativa cerebral y que no se podían generar nuevas células ni formar nuevas conexiones; limitando así el potencial de recuperación funcional después de una lesión cerebral.

Este dogma se ha abandonado y ha sido reemplazado por un modelo de neuroplasticidad mediante el ejercicio activo.



Santiago Ramón y Cajal's concept of neuronal plasticity: the ambiguity lives on

Frank W. Stahnisch and Robert Nitsch

Dimyan MA, Cohen LG. Neuroplasticity in the context of motor rehabilitation after stroke. Nat Rev Neurol. 2011; 7: 76-85

Tras el daño cerebral, nuestro organismo activa ciertos mecanismos de plasticidad neuronal, encargados de compensar o recuperar la pérdida de funcionalidad. Estos mecanismos abarcan desde cambios moleculares hasta grandes modificaciones morfológicas a nivel cerebral.

Evidencia en la recuperación del evento Enfermedad Vasculat Cerebral

La mayoría de los déficits de Eventos Vasculat Cerebral mostrarán la máxima tasa de recuperación espontánea entre los 3 y 6 meses

La deglución, el movimiento facial y la marcha tienden a demostrar una mejor recuperación que otros déficits, probablemente porque estos déficits tienen representación cortical bihemisférica (desde punto de vista anatómico).

Las funciones corticales, como el lenguaje y la atención espacial, así como el movimiento dominante de la mano, están más lateralizados en la anatomía funcional y, en consecuencia, se recuperan más lentamente.

Etapas de la recuperación

- **Hiperaguda**
 - 0-24 hs
- **Aguda**
 - 1-7 días
- **Subaguda temprana**
 - 7 días- 3 meses
- **Subaguda tardía**
 - 3-6 meses
- **Crónica**
 - > 6 meses

Recuperación post Evento Vascular Cerebral

El cerebro humano se recupera del Evento Vascular Cerebral de tres formas principales:
(1) adaptación, (2) regeneración y (3) neuro plasticidad.

Las técnicas de rehabilitación más exitosas incorporan al menos uno de estos procesos.

La adaptación es la dependencia de movimientos o dispositivos físicos alternativos para compensar los déficits posteriores al accidente Enfermedad Vascular Cerebral.

(1) Adaptación

Un ejemplo sería el uso de la mano no dominante para alimentarse después de una hemiplejía que afecta la función de la mano dominante.

Los dispositivos de asistencia incluyen un andador para la disfunción de la marcha y el equilibrio después de un Evento Vascular Cerebral.

(2) Regeneración

La regeneración es el crecimiento de neuronas y células y circuitos asociados para reemplazar el Daño Vascular Cerebral.

Históricamente, este enfoque se ha considerado menos útil en la rehabilitación de Enfermedad Vascular Cerebral, ya que se creía que el tejido del SNC no tenía la capacidad de regeneración.

Sin embargo, la regeneración es el foco de atención los últimos años.

(3) Neuro plasticidad

Se considera el principal proceso de recuperación.

Poco después de un Evento Vascular Cerebral, la activación disminuye en áreas corticales directamente afectadas por la lesión vascular, lo que genera un cambio en la localización de ciertas tareas como el movimiento.

A medida que transcurren el período agudo y subagudo, las redes neuronales que habían sido interrumpidas por el Evento Vascular Cerebral se vuelven a conectar en áreas adyacentes y coinciden con la recuperación clínica.

La atención del Síndrome Vascular Cerebral se debe fundamentar en la totalidad de su proceso patológico.

¡Requiere un planteamiento de atención integral en su estadio global y su proceso de recuperación!

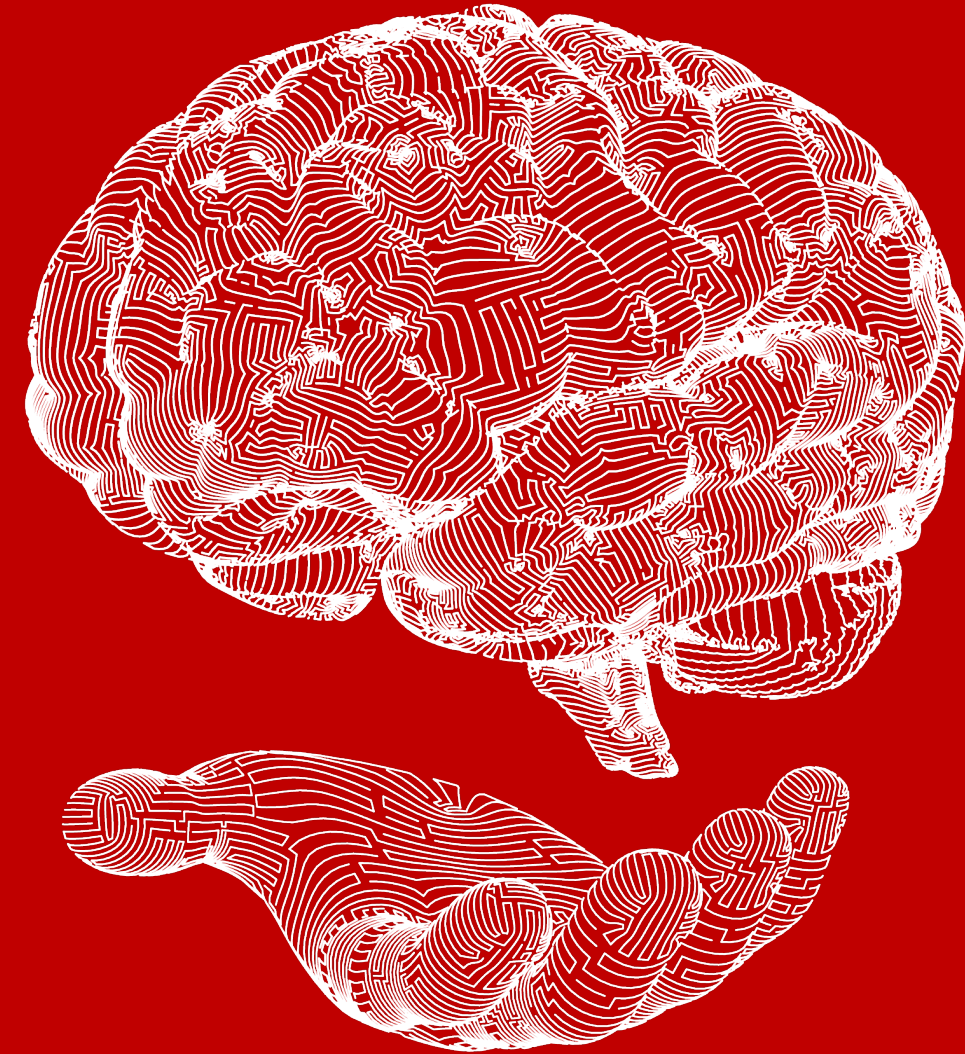
- Adaptación
- Regeneración
- Neuro plasticidad

CEREBRO PROTECCIÓN

El término neuro protección debe ser reemplazado, ya que se ha vuelto ambiguo: La protección de toda la unidad neurovascular puede denominarse cito protección cerebral o cerebro protección.

La cerebro protección, ya sea como complemento de la recanalización o como tratamiento independiente, requerirá nuevas definiciones que reconozcan la importancia de la **vulnerabilidad diferencial en la unidad neurovascular**.

Con estas nuevas definiciones, nuevos enfoques y la atención renovada, la perspectiva de una terapia cerebro protectora exitosa representa beneficios.



Recomendaciones Comité STAIR* -Terminologías de Accidentes Vasculares Cerebrales

Neur **NO** nion

Propuesto para ser reemplazado por términos más específicos y más apropiados.

**Citoproteccion cerebral /
Cerebro proteccción**

Los participantes propusieron cambiar el nombre del proceso de protección del cerebro durante un Accidente Vascular Cerebral.



Unidad Neurovascular

Propuesta para indicar que el cerebro consta de varios tipos de células diferentes, ¡cada una desempeña un papel único! Neuronas, astrocitos, células endoteliales, pericitos y otros subtipos de glía, cada elemento juega un papel diferente y existe una considerable comunicación entre ellas.

Recomendaciones Comité STAIR* -Terminologías de Accidentes Vasculares Cerebrales

Neuro protección

Investigaciones preclínicas y clínicas dirigidas a las neuronas

Glioprotección

Investigaciones preclínicas y clínicas dirigidas a los astrocitos

Vasculoprotección

Investigaciones preclínicas y clínicas dirigidas a la barrera hematoencefálica

**Citoprotección cerebral /
Cerebro protección**

Investigación preclínica y clínica dirigida al tratamiento destinado a beneficiar el cerebro y la función neurológica

LESIÓN POR REPERFUSIÓN EN LA UNIDAD NEUROVASCULAR



La Unidad Neurovascular (NVU) incluye neuronas, astrocitos, células endoteliales, pericitos, entre otros tipos de células.

Durante la lesión por reperfusión, se producen varios procesos que impiden el reflujo microvascular y abren la barrera hematoencefálica. Durante la reperfusión, las mitocondrias dañadas generan radicales libres de oxígeno y nitrógeno que median las vías de lesión celular en toda la NVU.

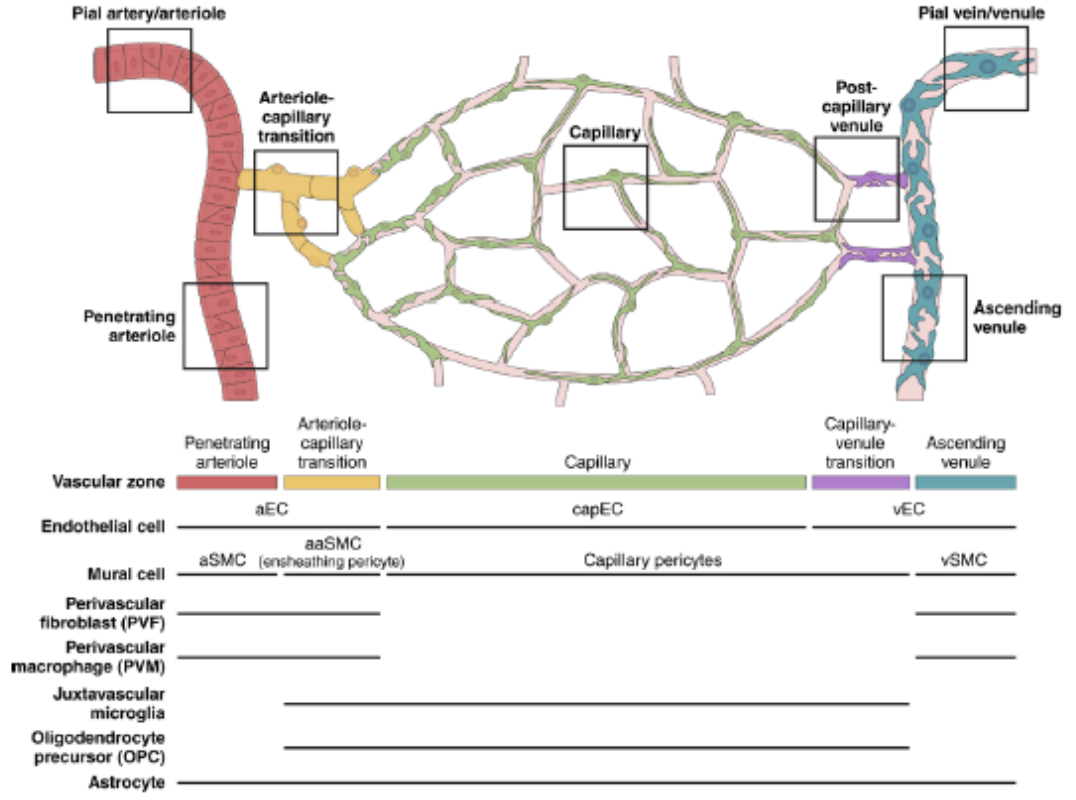
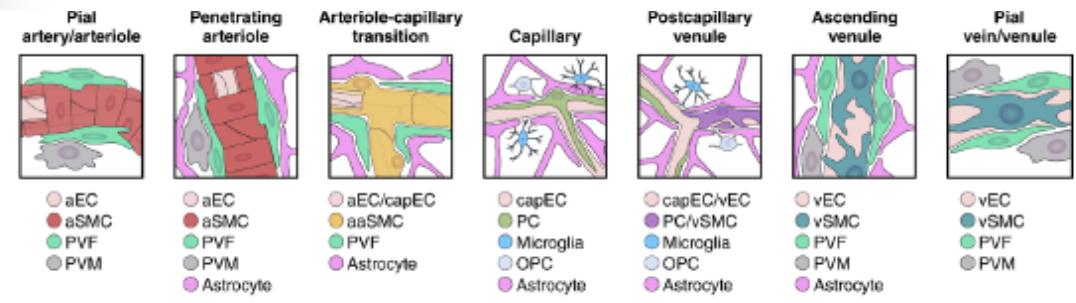
La lesión de las células endoteliales desencadena la agregación plaquetaria y la microtrombosis que pueden exacerbar la falla de perfusión.

Stroke

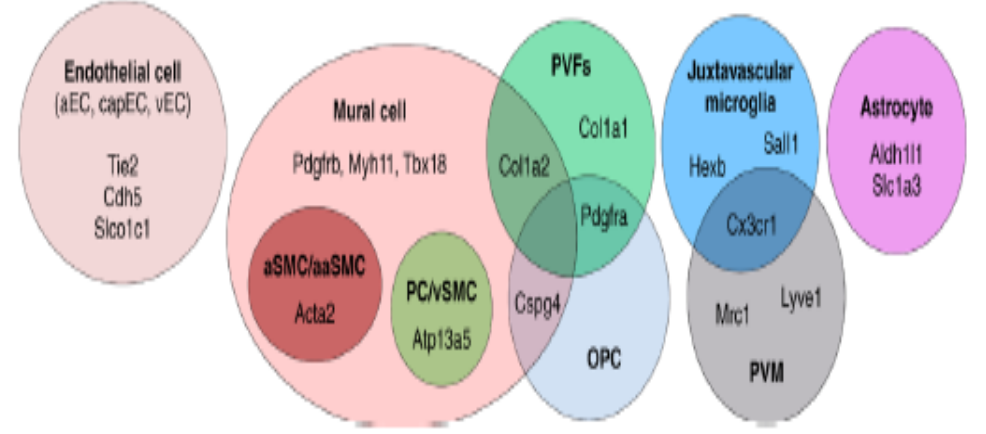
AHA/ASA SCIENTIFIC STATEMENT

The Neurovasculome: Key Roles in Brain Health and Cognitive Impairment: A Scientific Statement From the American Heart Association/American Stroke Association

Costantino Iadecola, MD, Chair; Eric E. Smith, MD, FAHA, Vice Chair; Josef Anrather, VMD; Chenghua Gu, PhD; Anusha Mishra, PhD; Sanjay Misra, MD, FAHA; Miguel A. Perez-Pinzon, PhD, FAHA; Andy Y. Shih, PhD; Farzaneh A. Sorond, MD; Susanne J. van Veluw, PhD; Cheryl L. Wellington, PhD; on behalf of the American Heart Association Stroke Council; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Hypertension; and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health



Commonly used and emerging markers for cell-specific genetic targeting in mice



THE NEUROVASCULOME IN STROKE, AD, AND RELATED DEMENTIAS

Abundant epidemiological evidence implicates neurovascular dysfunction as a risk factor for age-related cognitive decline, vascular cognitive impairment, AD, and related dementias. Of the 12 modifiable risk factors identified by the Lancet Commission with the strongest evidence for potential prevention of dementia, 9 are also risk factors for cardiovascular disease.¹⁷¹ Hypertension, diabetes, smoking, obesity, and hypercholesterolemia alter neurovascular regulation^{172,173} and increase the risk for dementia.¹¹ It is likely that neurovascular dysfunction mediates at least some of the associations of these risk factors with dementia. For many of these risk factors, the elevation in risk can be detected in midlife,¹⁷⁴ suggesting that early neurovascular dysfunction begins several decades before clinical symptoms.

Stroke

Symptomatic stroke is a major cause of VCID.¹⁷⁵ Cerebrovascular disease can, in addition to stroke, cause covert vascular damage to the brain, detectable on neuroimaging as lacunar infarcts, WMLs, cortical microinfarcts, and cerebral microbleeds. In patients with cerebral small-vessel disease, damage to the cerebral WM may begin with increased BBB permeability, followed by suppression of cerebrovascular responses to CO₂ and then ischemia,¹⁷⁵ although other studies suggest that ischemia in watershed areas between cortical and subcortical arterial territories is the initial pathogenic event.^{172,173}

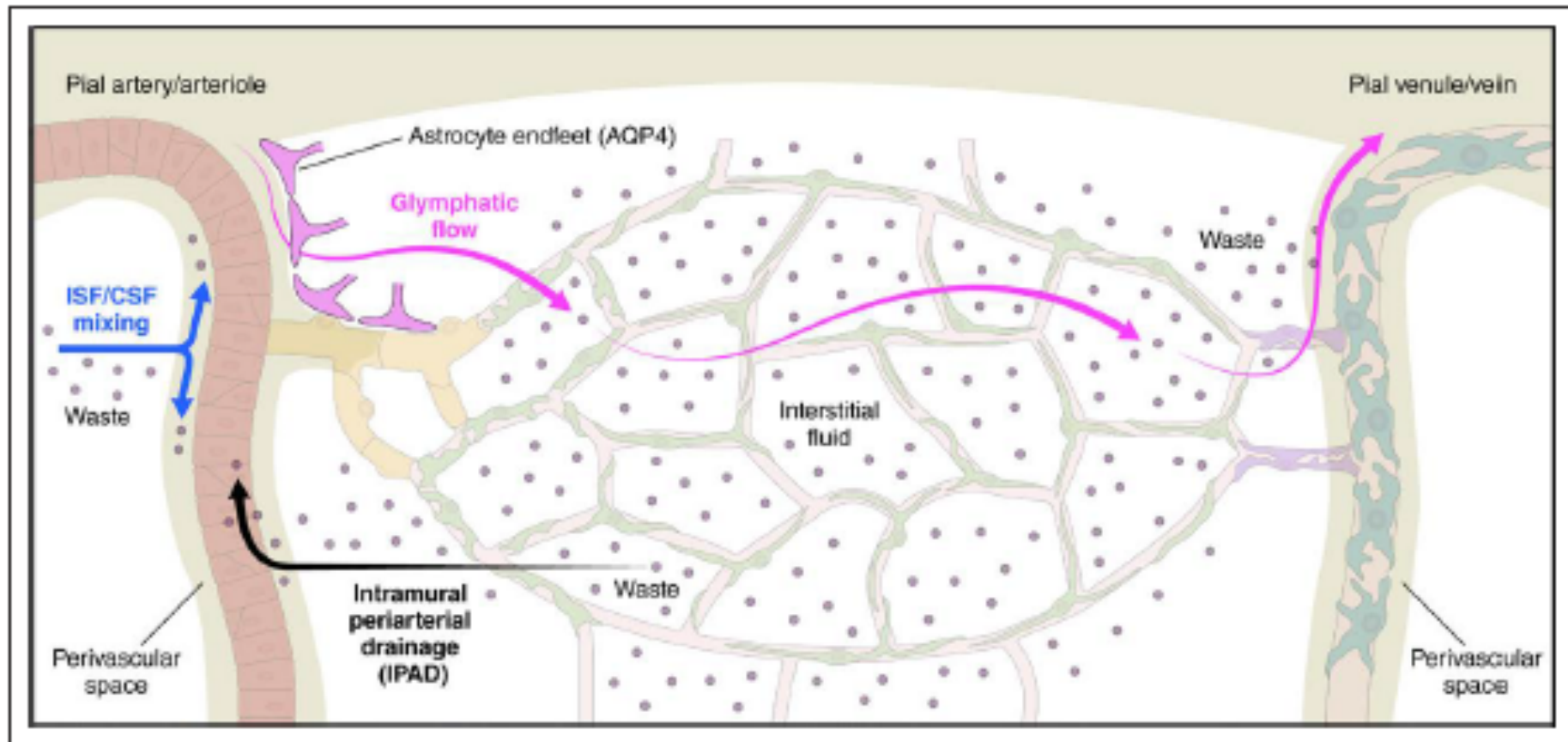


Figure 2. Schematic representation of neurovascular clearance pathways from the brain.

Simplified depiction of the major clearance pathways operating through the neurovasculature. These include intramural periarterial drainage, mixing between cerebrospinal fluid (CSF) and interstitial fluid (ISF) and glymphatic flow. See text for details and references.

Enfoque en la unidad neurovascular como objetivo principal, Cerebro protección tratamiento multimodal

Emerging Therapies

Section Editors: Marc Fisher, MD, and Antoni Dávalos, MD

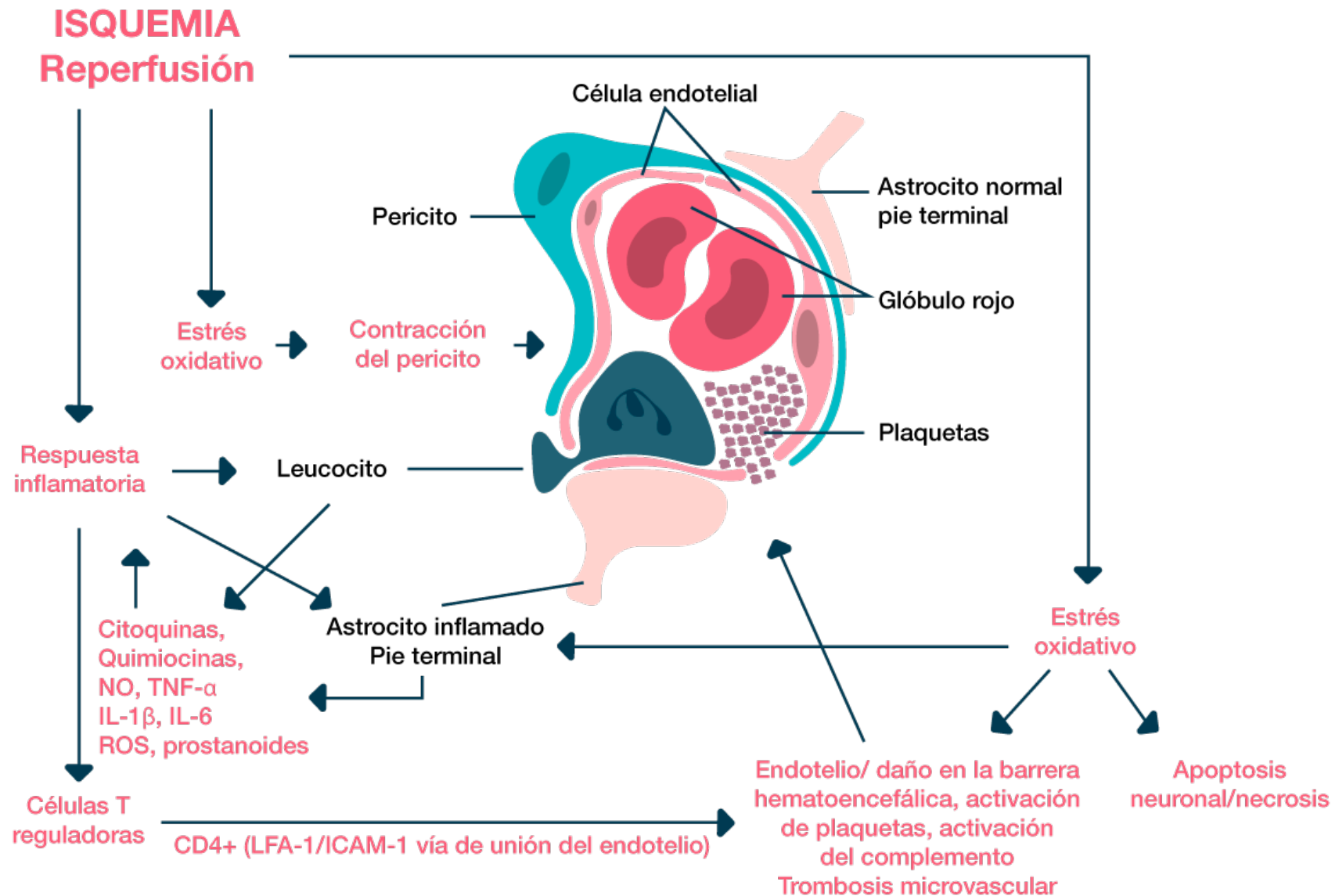
Toward a Multimodal Neuroprotective Treatment of Stroke

Andreas Rogalewski, MD; Armin Schneider, MD; E. Bernd Ringelstein, MD; Wolf-Rüdiger Schäbitz, MD

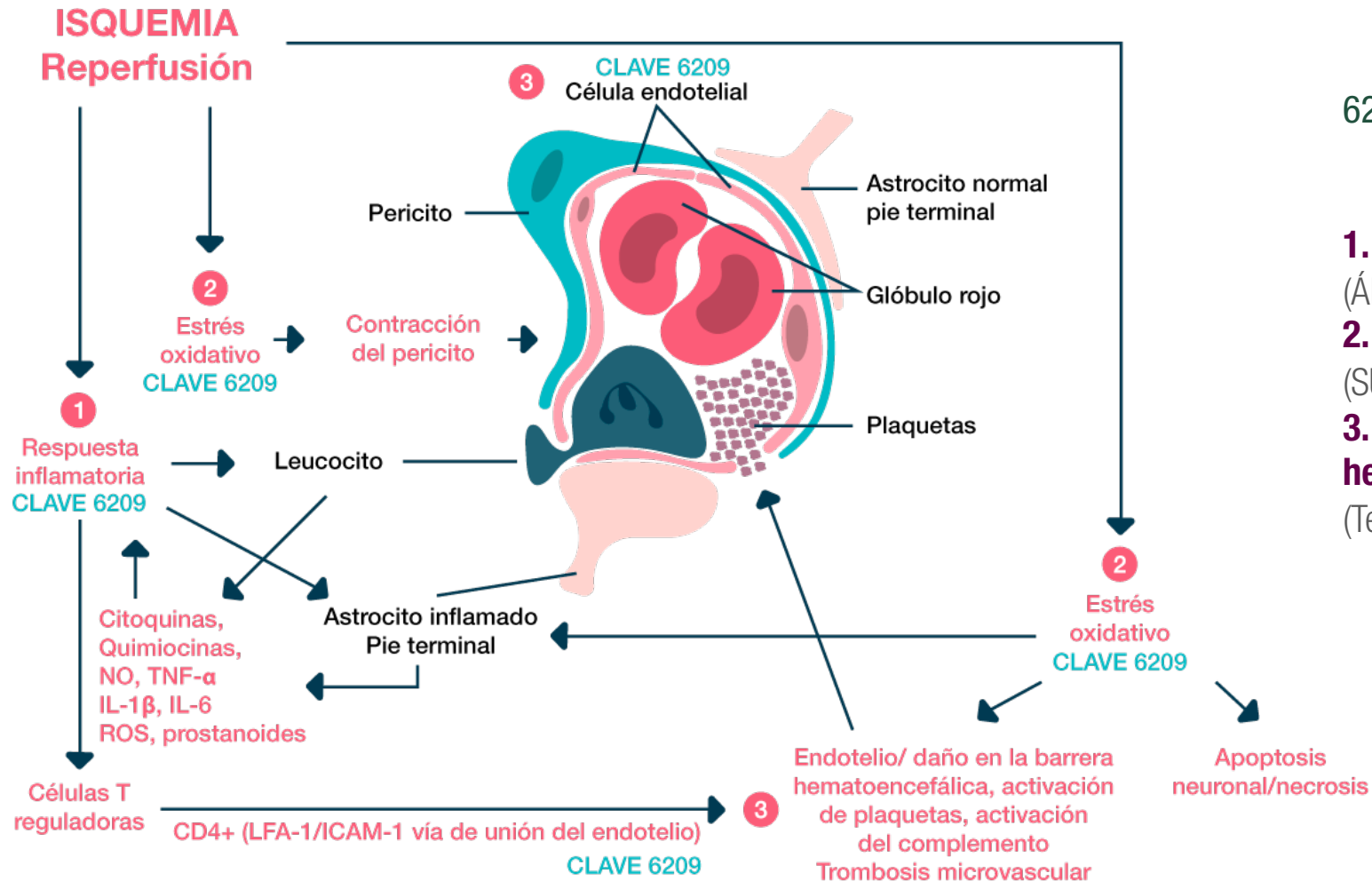
“Based on the complex pathophysiological cascade associated with acute ischemic stroke, a **multimodal approach** targeting an array of key mechanisms appears to be a **key future approach** to enhance therapy.”

“Perfect candidates are **drugs with trophic and regenerative effects**”

Lesión por reperfusión en la unidad neurovascular



Enfoque en la unidad neurovascular como objetivo principal, con rehabilitación temprana y cerebro protección



6209 Clave de Cerebrolysin

1. Efecto Antiinflamatorio

(Álvarez et al. 2000, Teng et al, 2021)

2. Efecto antioxidante

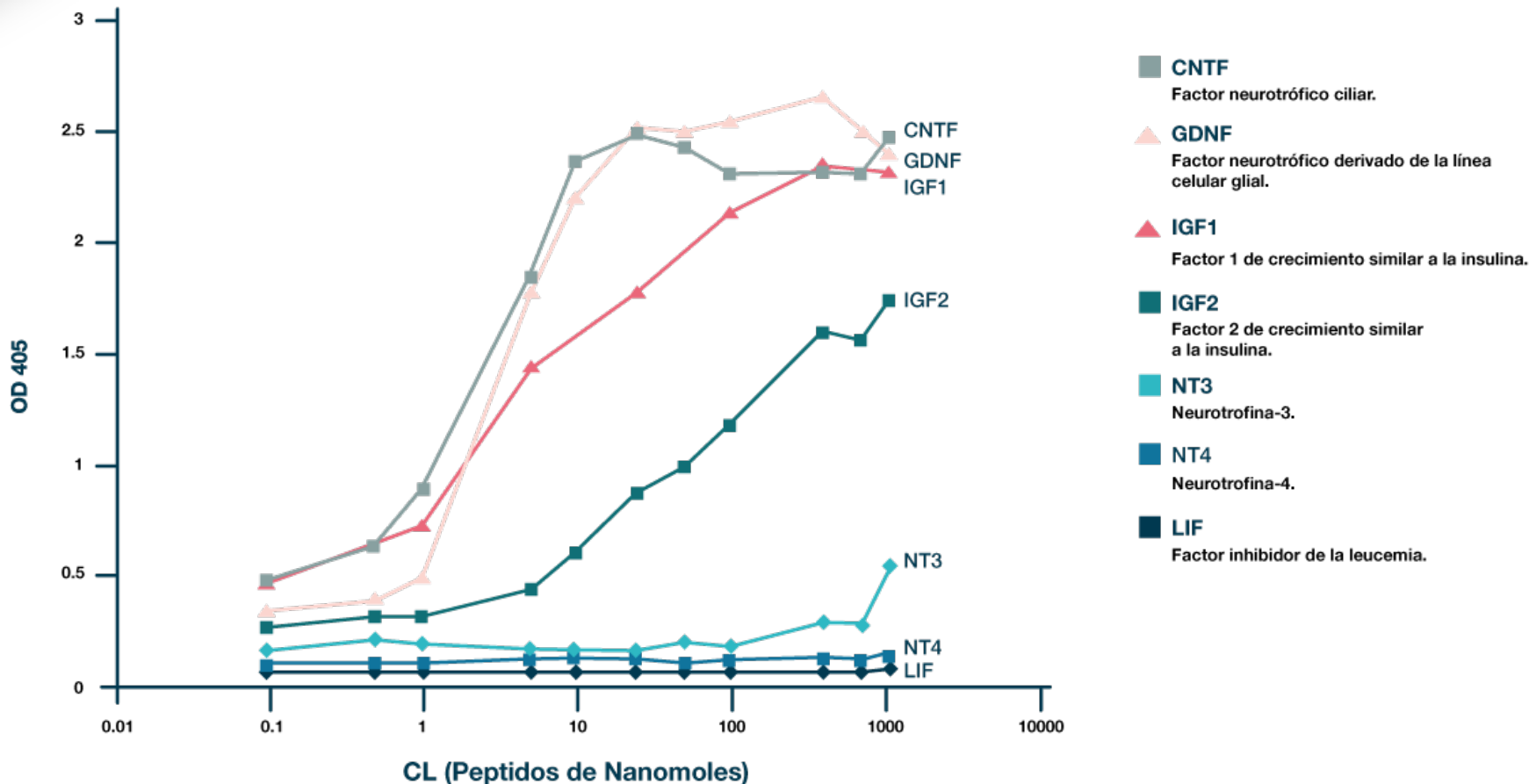
(SUGITA, et al. 1993)

3. Mejora la integridad de la barrera hematoencefálica

(Teng et al, 2021)

Cerebro protección Cerebrolysin

Fragmentos de NTF en Cerebrolysin



- Principio activo basado en neuropéptidos producidos mediante proceso biotecnológico de purificación de proteínas derivadas de encéfalos de porcino.
- La fracción del péptido proteolítico del encéfalo de porcino se compone en si de péptidos biológicos cortos equivalentes a los que se producen de forma endógena en el cerebro humano.
- Estimula la diferenciación celular, activa la función de las células nerviosas e induce los mecanismos de protección y reparación. Influyendo directamente sobre la plasticidad neuronal y sináptica.

**Procesos biológicos
fundamentales**

Neuro protección

Neurotrofismo

Neuro plasticidad

Neurogénesis

Neuroregeneración

**Actividad de defensa
endógena**

Mecanismo fisiopatológicos

Exitoxidad

Radicales libres

Disfunción metabólica

Inflamación

Procesos similares a la apoptosis

Plegamiento de proteínas

Características genéticas del individuo

Mecanismo de daño

Uso de Cerebrolysin

1- Indicación para su aplicación conjunta con trombólisis (Alteplasa):

1 h después de trombolizar o practicar trombectomía 50 mL cada 24 h. Por 21 días. No es necesario interrumpir los protocolos de atención trombolítica, la terapia de rehabilitación temprana deberá ser iniciada 24 h. Posteriores al evento.

2- Indicación en pacientes fuera de ventana trombolítica:

Cerebrolysin debe ser aplicado lo antes posible 50 mL cada 24 h durante 21 días. Conjuntamente con terapia de rehabilitación temprana, la cual deberá ser iniciada 24 h. Posteriores al evento.

3- En el caso de diagnóstico de ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL hemorrágica, la aplicación de Cerebrolysin debe ser lo antes posible 50 mL cada 24 h por 21 días.

¿POR QUÉ DESTACAR LA DISCAPACIDAD DE LAS EXTREMIDADES SUPERIORES?

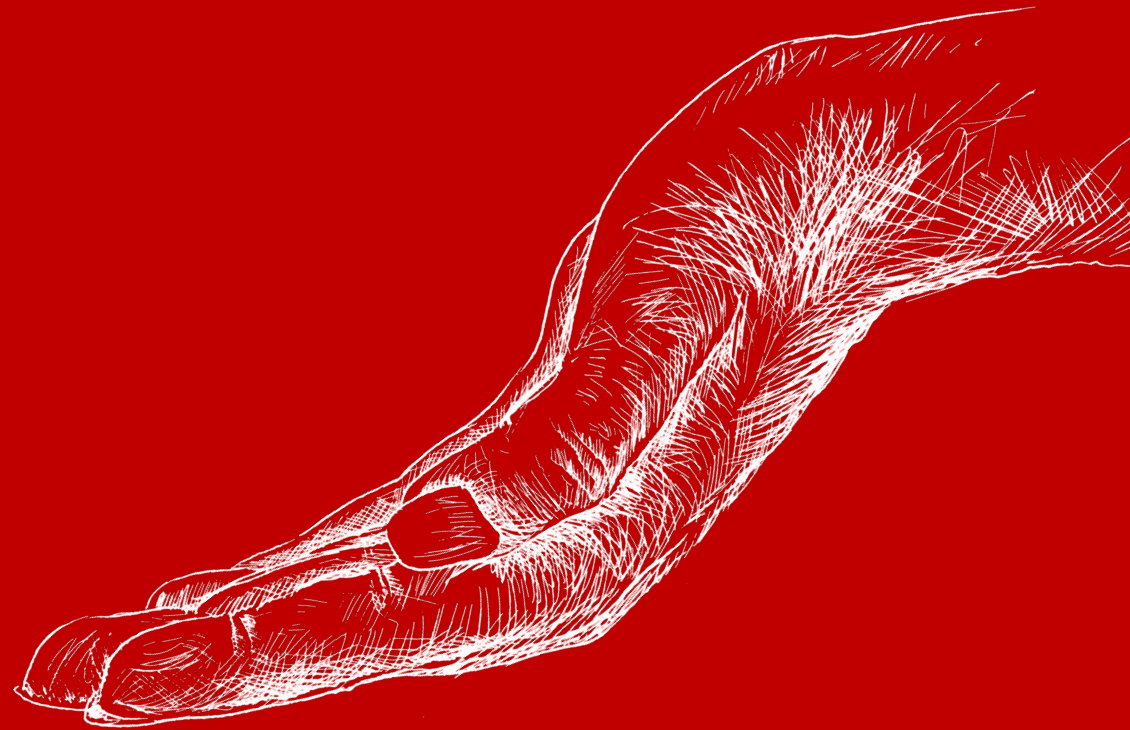
El brazo es afectado con mayor frecuencia en la ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL del territorio de la arteria cerebral media.

Alrededor del 80% de los pacientes con ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL experimentan algún grado de deterioro de las extremidades superiores.

La función del brazo es fundamental para la independencia en el funcionamiento diario.

La discapacidad severa es más difícil de rehabilitar y se asocia con cambios sensoriales y no uso aprendido del brazo que afecta negativamente la recuperación.

La terapia endovascular /terapia trombolítica temprana tiene el potencial de reducir la gravedad de LA ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL, lo que da como resultado menos brazos paréticos y más individuos con funciones en los brazos susceptibles de rehabilitación.



Efectos relevantes de la rehabilitación temprana y Cerebrolysin en el tratamiento de la Síndrome Vascular Cerebral

Rendimiento motor temprano
(1 mes, 3 meses)



Función neurológica
(1 mes, 3 meses)



Resultado funcional global
(1 mes, 3 meses)



- ¡Cerebrolysin muestra efectos benéficos en todos los dominios!
- ¡Los ensayos CARS, ECOMPASS, el metaanálisis de Bornstein y algunos otros estudios impulsaron la inclusión en la guía EAN!

Beneficios del tratamiento con Cerebrolysin (prioridad) para el tratamiento con Cerebrolysin y rehabilitación temprana

Pacientes con **NIHSS de > 8** (consulte las guías)

Pacientes con un índice de **Barthel por debajo de 30** (para mejorar sus posibilidades de unirse a programas de rehabilitación)

Los pacientes con paresia del brazo manifestada clínicamente

Pacientes con oclusión de grandes vasos (**LVO**) confirmada

Pacientes elegibles para terapia de recanalización

DOSIS DIARIA

50 ml diluidos en 150 ml de solución salina al 0.9%

PASAR DE 20 A 25 MINUTOS
durante 21 días

Stroke

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION



American
Heart
Association | American
Stroke
Association®

Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARs): A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Trial

Dafin F. Muresanu, Wolf-Dieter Heiss, Volker Hoemberg, Ovidiu Bajenaru, Cristian Dinu Popescu, Johannes C. Vester, Volker W. Rahlfs, Edith Doppler, Dieter Meier, Herbert Moessler and Alla Guekht

Stroke. 2016;47:151-159; originally published online November 12, 2015;
doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009416

Stroke is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231
Copyright © 2015 American Heart Association, Inc. All rights reserved.
Print ISSN: 0039-2499. Online ISSN: 1524-4628

¡Lancet llegó a la misma conclusión!

Cerebro protección y rehabilitación temprana

Advances and challenges in stroke rehabilitation

Cathy M Stinear, Catherine E Lang, Steven Zeiler, Winston D Byblow



Motor rehabilitation after stroke

Table 1 highlights the key features and findings of the 15 trials discussed in this Review, which are grouped according to type of intervention (panel 1). Most trials recruited participants at the acute and subacute stage (panel 1, table 2), and all reported improvements in both the intervention and control groups. However, 14 of the 15 trials were neutral in that there were no statistically significant differences between groups in the primary endpoint (panel 1). The only positive trial, CARS, initiated intravenous cerebrolysin within 72 h after stroke.¹³ Cerebrolysin is a porcine neuropeptide preparation that was beneficial for upper limb motor capacity (panel 2). Mean Action Research Arm Test score was higher 90 days after stroke in the treatment group than the control group. Although a subsequent similar trial²⁸ was unable to replicate this finding, a meta-analysis has reported beneficial effects of cerebrolysin treatment on modified Rankin Score 90 days after stroke.²⁹ This result indicates that cerebrolysin might have potential for improving outcomes after ischaemic stroke.

Four RCTs assessed the effects of training interventions at the acute and early subacute stages of stroke (table 1).

Cerebrolysin ... Representa beneficios para la capacidad motora de las extremidades superiores.

La puntuación media del test Action Research Arm, fue más alta, 90 días después del Accidente Vascular Cerebral, en el grupo de tratamiento que en el grupo de control.

Estudio: ECOMPASS

Chang et al. BMC Neurology (2016) 16:31
DOI 10.1186/s12883-016-0553-z

BMC Neurology

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

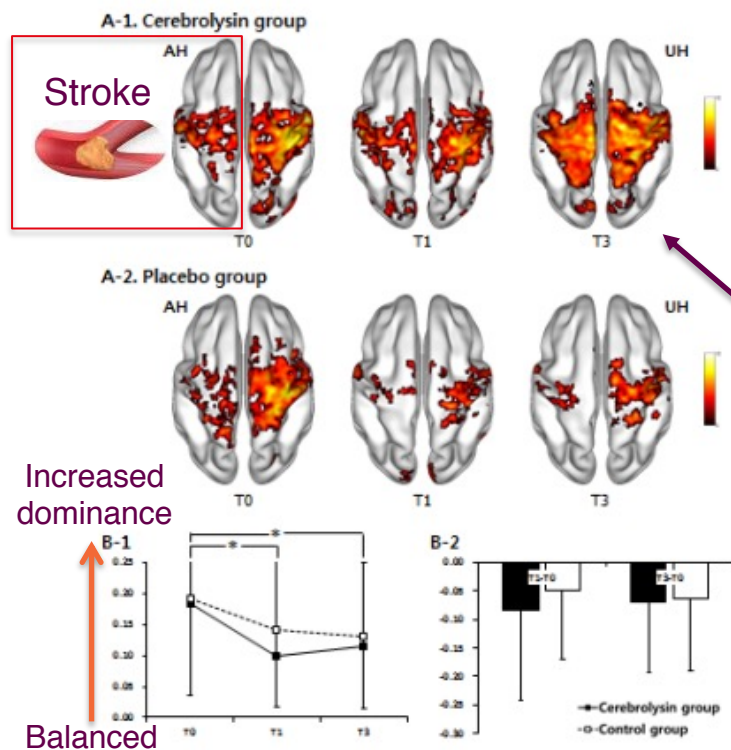
Acceso Libre

Cerebrolisina combinada con rehabilitación favorece la recuperación motora en pacientes con defecto motor grave tras un ictus.

WonHyukChang^{1†}, Chang-hyunPark^{1†}, DeogYoungKim², Yong-IlShin³, Myoung-HwanKo⁴, AheeLee⁵, ShinYiJang⁶ and Yun-HeeKim^{1,5*}

Monitoreo de la neuroplasticidad : rsfMRI

- rsfMRI muestra alteraciones en la conectividad cerebral resultantes de la neuroplasticidad después del accidente cerebrovascular



La conectividad funcional simétrica fue más pronunciada con Cerebrolysin -> mejor recuperación de la función cortical motora

En estado de reposo de la red sensor motora por resonancia magnética funcional (rsfMRI). Hemisferios afectados (AH) y no afectados (UH) al inicio (Día 8, T0), inmediatamente después del tratamiento (Día 29, T1) y tres (Día 90, T3) meses después del inicio del accidente cerebrovascular.

La población incluyó un total de 66 pacientes (Cerebrolysin N=34, placebo N=32). El curso de tiempo (B1) y los cambios desde la línea de base (B2) se dan para el índice de lateralización. * $p < 0,05$ entre puntos temporales en cada grupo.

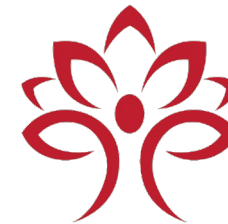
Confirmado por multiples guías de Tratamiento

Cerebrolysin - Tratamiento incluido en la recuperación del la ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL

Un resumen de las recomendaciones en las guías de rehabilitación del Accidente Vascular Cerebral.



Deutsche Gesellschaft für
Neurorehabilitation e.V.



HEART & STROKE FOUNDATION
**Canadian Partnership
for Stroke Recovery**

Conclusiones

Los principales desafíos y retos deberán estar dirigidos a la implementación, y mejora en el acceso a los servicios de atención médica integral, con el propósito de obtener resultado en todos aquellos pacientes que desarrollan SÍNDROME VASCULAR CEREBRAL.

Un programa de Cerebro protección más rehabilitación integral es esencial para la continuidad de la atención del paciente con SÍNDROME VASCULAR CEREBRAL y así optimizar resultados favorables. La rehabilitación combinada con Cerebro protección es un proceso que utiliza tres principios recuperación: adaptación, restitución y neuro plasticidad.

Sobre la base de estos principios, se combinan enfoques farmacológicos como no farmacológicos, para optimizar la rehabilitación del paciente.

Diversos profesionales de la salud participan en un enfoque multidisciplinario para lograr una recuperación exitosa en pacientes que sufren SÍNDROME VASCULAR CEREBRAL.