

# Soporte y evidencia clínica

**CEREBROLYSIN**



MEDICALADVISER

# Introducción sobre el mecanismo de acción de **Cerebrolysin**

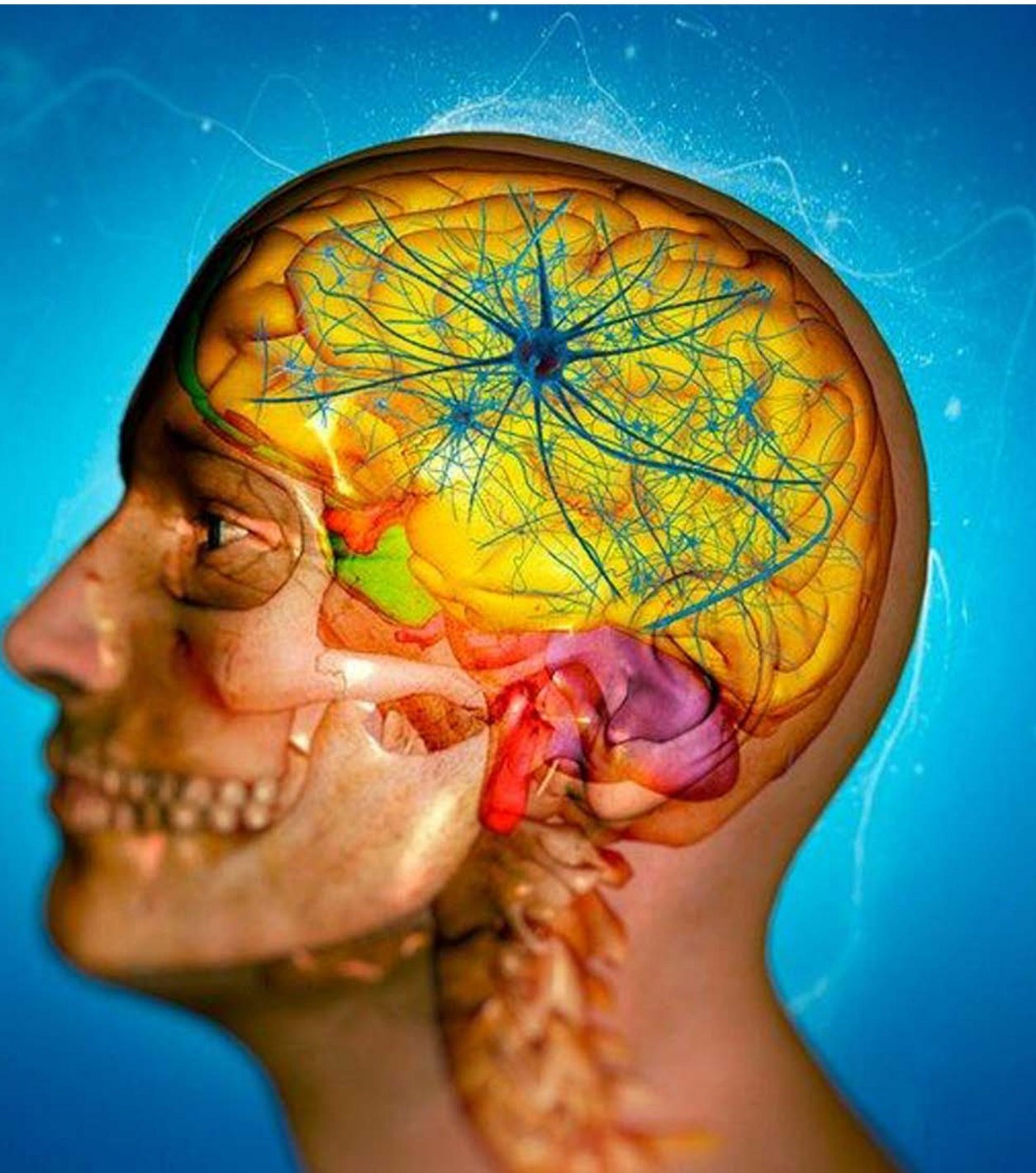


MEDICALADVISER

# Cerebrolysin

Principio activo basado en neuropéptidos por 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



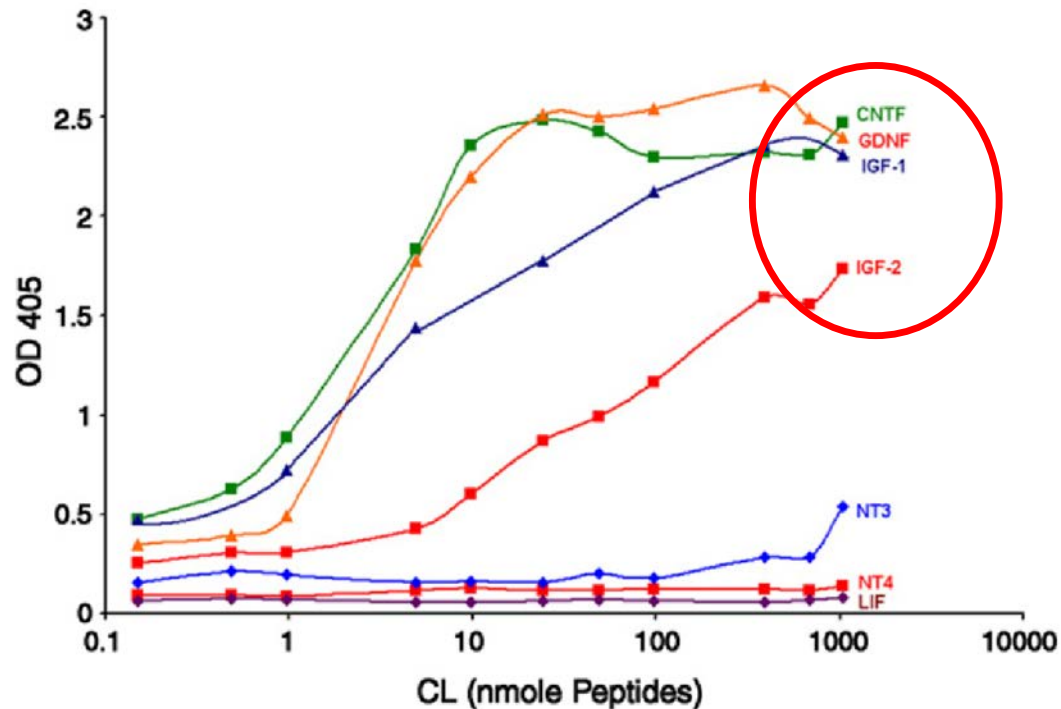
# Cerebrolysin

## Evidencia directa e indirecta de la actividad en el sistema nervioso central:

- La farmacocinética de Cerebrolysin demostró que su composición péptida cruza la barrera hematoencefálica.
- Los efectos mediados por Cerebrolysin demostraron actividad en el sistema nervioso central después de la administración periférica

# Cerebrolysin

Cerebrolysin es hasta este momento el único fármaco considerado como neuroprotector y neurotrófico con disponibilidad para uso clínico.



- Péptidos inmunorreactivos detectados en Cerebrolysin por ELISA.
- El efecto puede ser bloqueado mediante la adición de anticuerpos contra varios NTF.
- Presencia de fragmentos de péptidos activos que son idénticos o imitan la actividad de los NTF.

**Cerebrolysin se clasifica como fármaco neurotrófico por sus características equivalentes a los factores neurotróficos (NTFs) endógenos.**

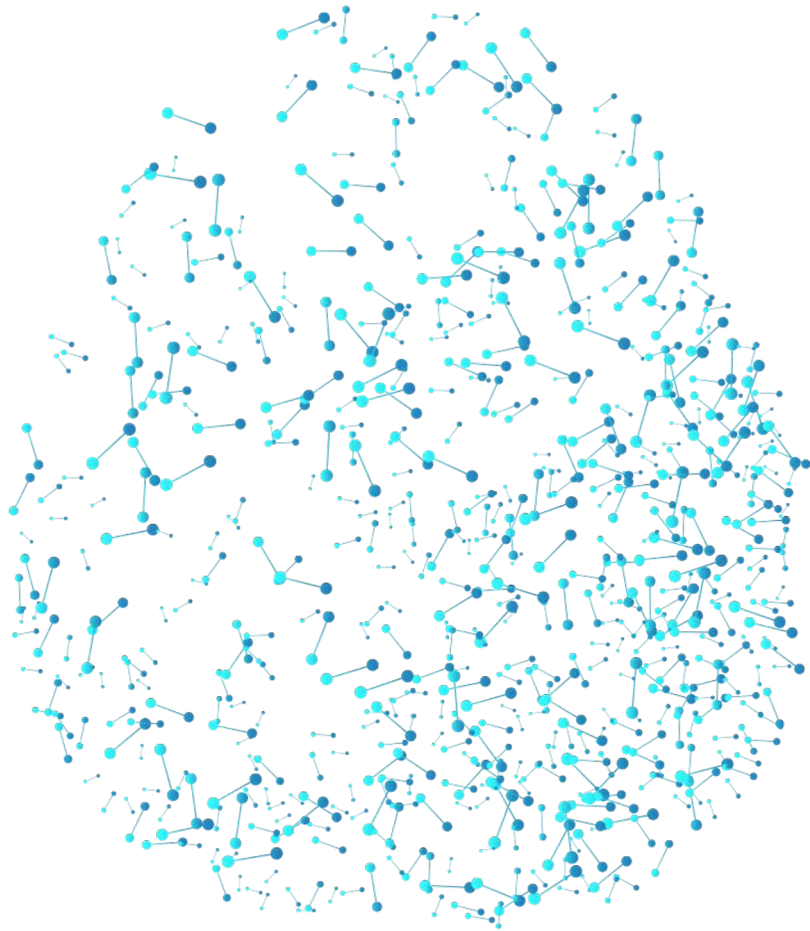


# Rita Levi-Montalcini: el descubrimiento del factor de crecimiento nervioso (NGF)

- El trabajo de Levi-Montalcini y Stanley Cohen en el descubrimiento del primer factor trófico, recibieron el Premio Nobel en Medicina el 13 de octubre de 1986.
- Los factores de crecimiento son mediadores biológicos esenciales de origen natural que promueven el crecimiento celular, la diferenciación, la supervivencia y la función en poblaciones específicas de células nerviosas.
- NGF fue el primer factor de crecimiento identificado, por su acción sobre la diferenciación morfológica del nervio derivado de las células de la cresta neural.



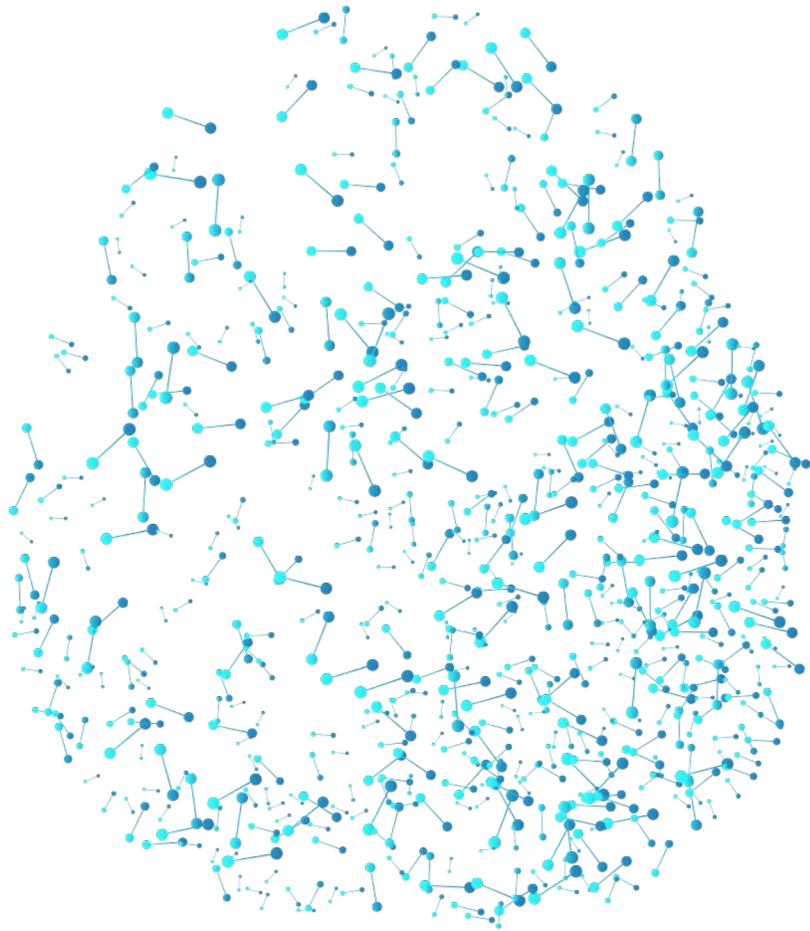
Aloe, L. (2004). *Rita Levi-Montalcini: the discovery of nerve growth factor and modern neurobiology*. *Trends in Cell Biology*, 14(7), 395–399.



## FACTORES NEUROTRÓFICOS

Los factores tróficos, son familias de polipéptidos clasificados según su similitud aminoacídica en su función. La característica general de estos factores indica, que cada familia participa en los procesos de migración, crecimiento, diferenciación y sobrevivencia de distintos tipos celulares. Los factores tróficos que regulan dichos procesos en las células nerviosas se denominan factores neurotróficos.



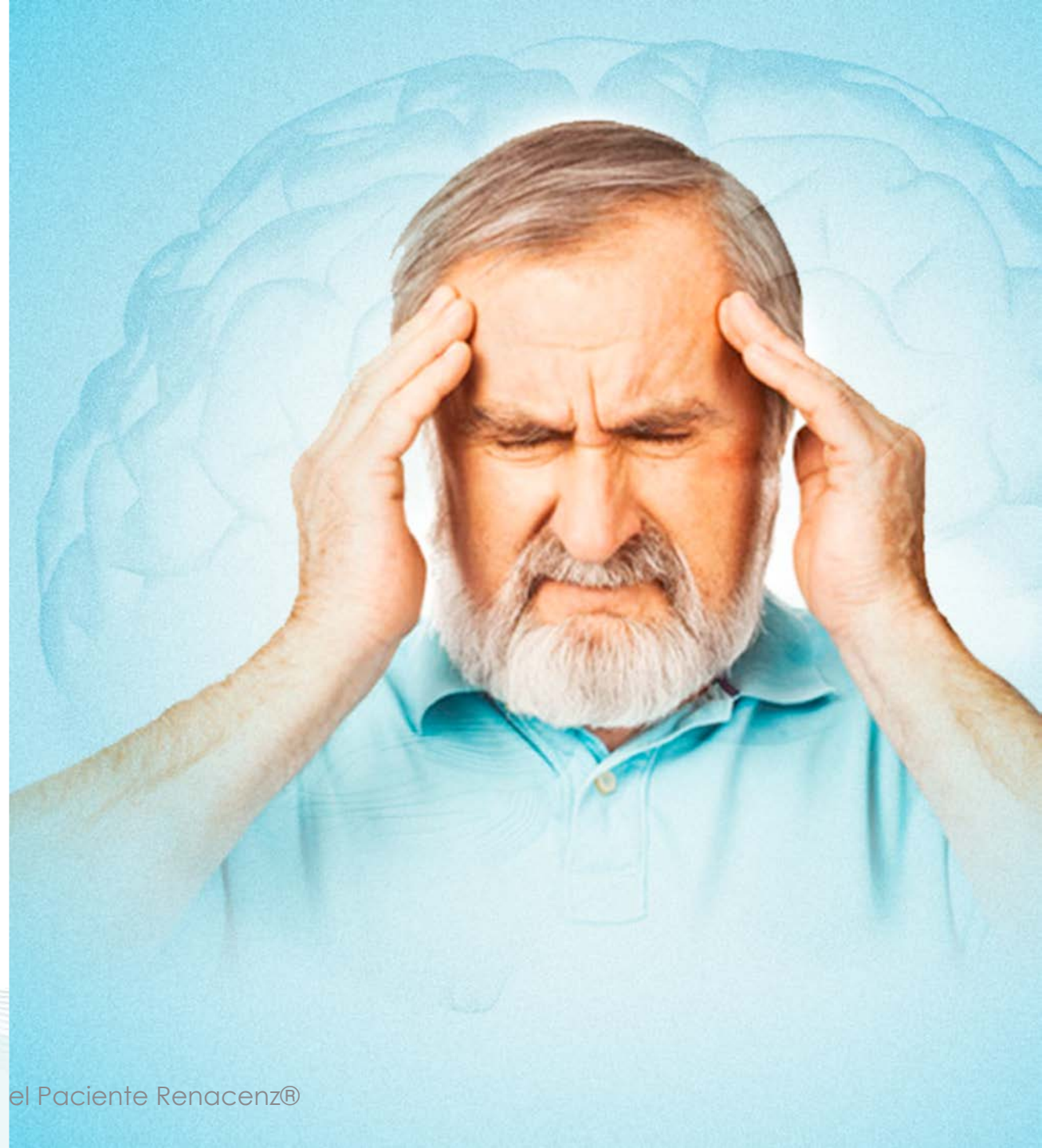


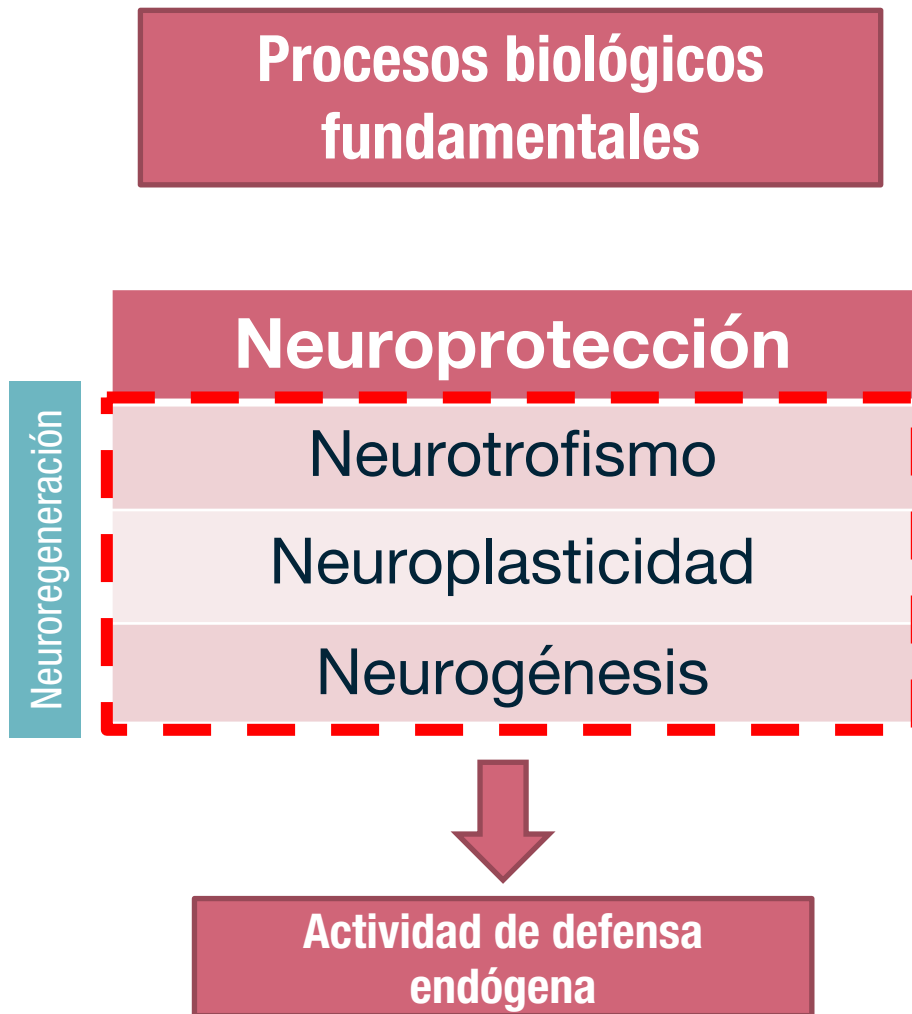
## FACTORES NEUROTRÓFICOS

- El primer grupo de factores neurotróficos descubierto fue la familia de las neurotrofinas; sin embargo, se han descrito otros factores de crecimiento que son capaces de regular la sobrevivencia neuronal y que, por lo tanto, también se han considerado factores neurotróficos.
- Entre estos factores se encuentran el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) y la familia de los factores de crecimiento similar a la insulina (IGF) (Lindsay,1993). Algunos factores neurotróficos actúan, tanto en el desarrollo del sistema nervioso, así como, en plasticidad y mantenimiento de la integridad anatómica del sistema nervioso adulto (Hefti,1997).

# INDICACIONES TERAPÉUTICAS

- ✓ Tratamiento de complicaciones postapopléjicas (postinfarto cerebral)
- ✓ Traumatismos Craneoencefálicos
- ✓ Trauma postoperatorio
- ✓ Contusión cerebral







# La neurobiología de la recuperación post-lesión del Evento Vascular Cerebral.

Después de una lesión cerebral aguda, siempre hay una respuesta endógena continua de defensa cerebral, que consta de 2 secuencias principales:

1. Inmediato, con el objetivo de reducir el daño por el daño cerebral (Neuroprotección)
2. Durante el evento: reparación del daño cerebral (Neurorreparación= neurotrofismo + neuroplasticidad + neurogénesis = Recuperación Neurológica) → Discapacidad la menor posible

# Emerging Therapies

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

## Toward a Multimodal Neuroprotective Treatment of Stroke

Andreas Rogalewski, MD; Armin Schneider, MD; L. Bernd Ringelstein, MD; Wolf-Rüdiger Schabitz MD.

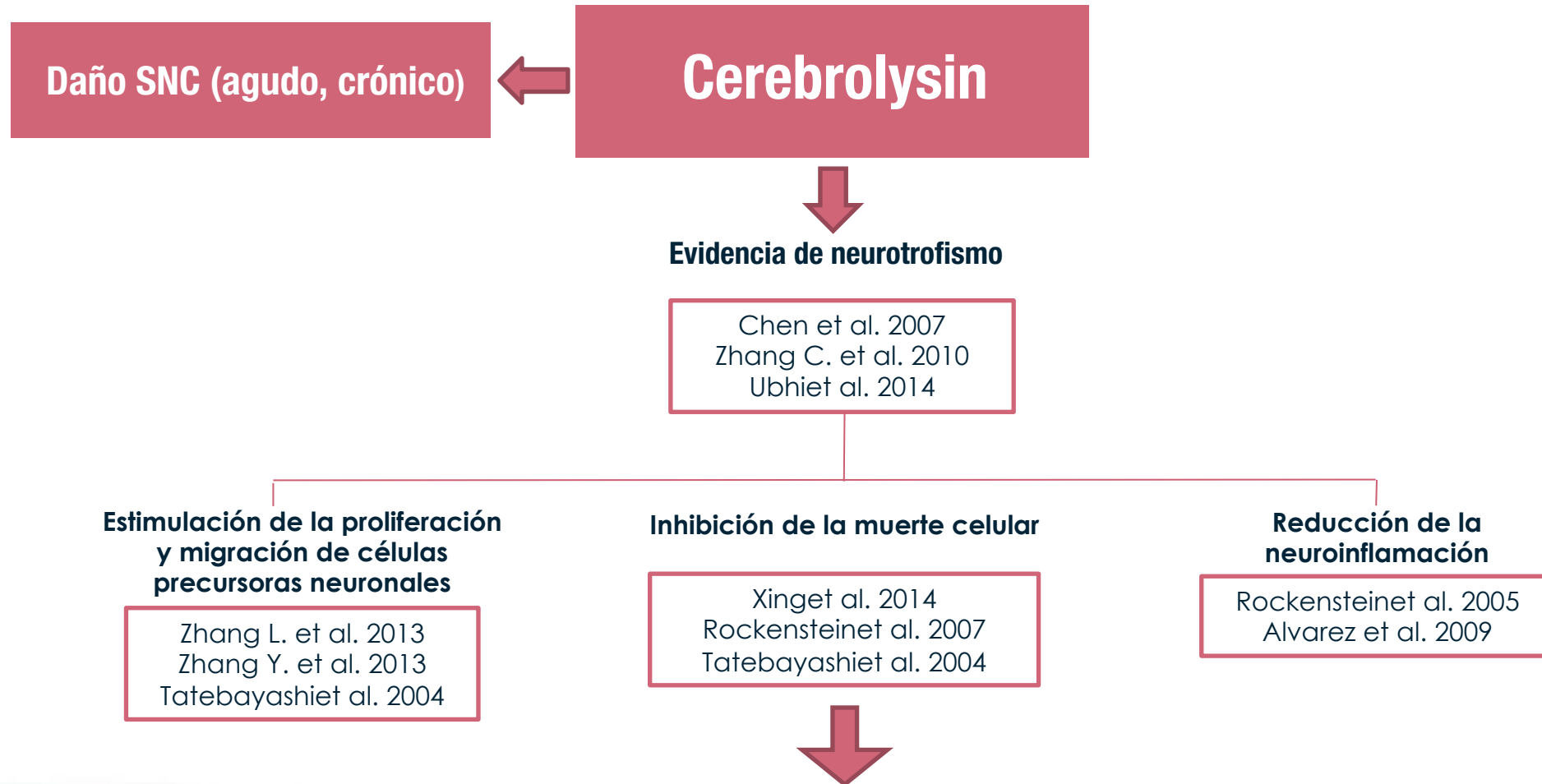
Background and Purpose - Stroke remains a common medical problem with importance attributable to the demographic changes in industrialized societies.

"Basado en la complejidad de la cascada fisiopatológica asociada con el EVC isquémico agudo, un enfoque multimodal dirigido a una serie de mecanismos clave parece ser un enfoque futuro clave para mejorar la terapia ".

"Existe una sólida evidencia preclínica que indica que las combinaciones de agentes neuroprotectores disminuyen sinérgicamente el volumen del infarto, mejoran el resultado neurológico y extienden la ventana de tiempo terapéutico.

"Los candidatos perfectos son **medicamentos con efectos tróficos y regenerativos**"

# Acción multimodal de Cerebrolysin



**Aumento de la  
plasticidad cerebral y  
neuroregeneración**

Gschanes et al. 1997  
Windholzet al. 2000  
Juarez et al. 2011

**Protección a  
tejido cerebral**

Wronskiet al. 2000  
Zhang Y. et al. 2013  
Hartwig et al 2014

**Aumento de la integridad  
de la barrera  
hematoencefálica**

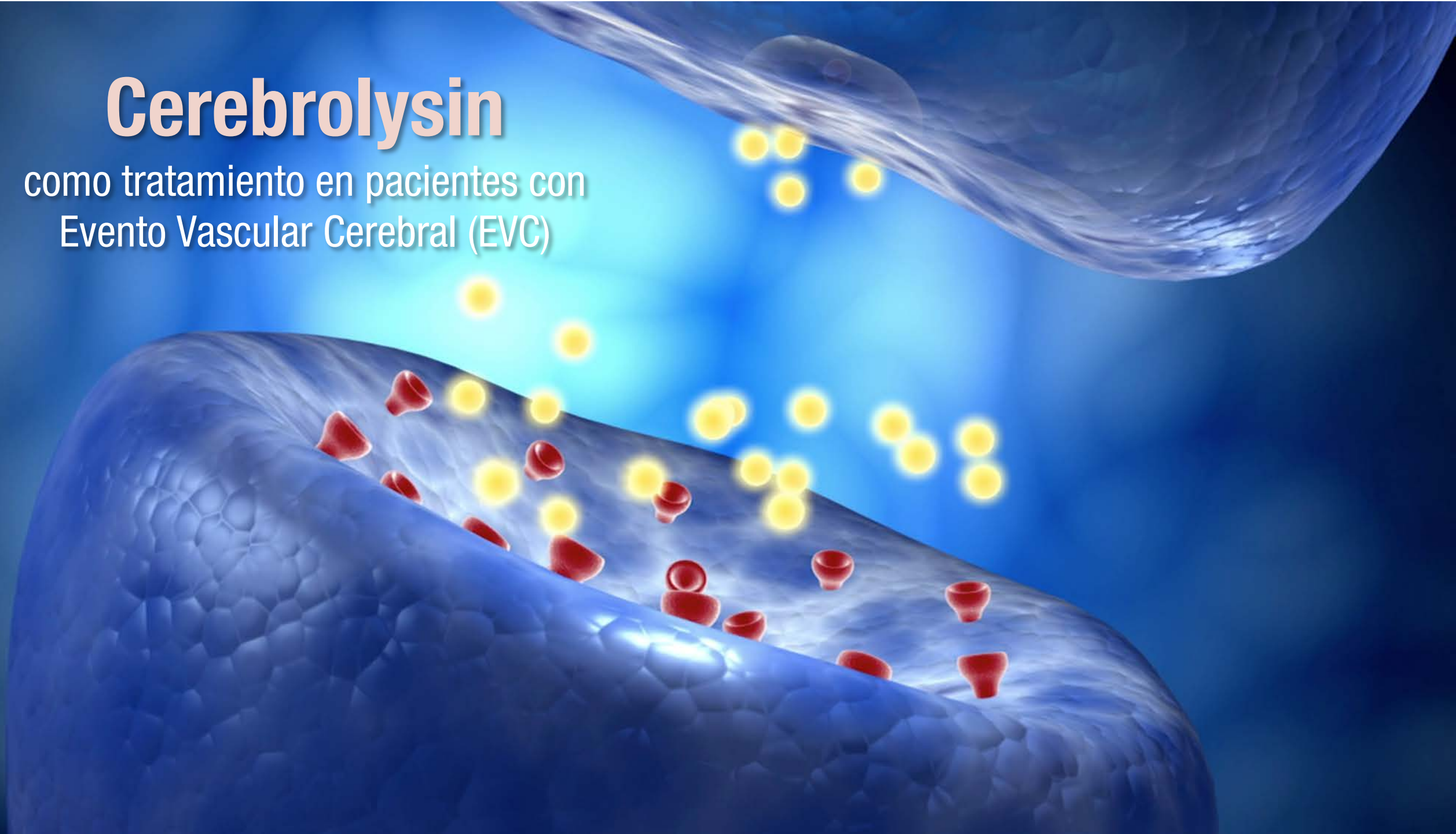
Sharma et al. 2010  
Zhang Y. et al. 2013

**AUMENTO DEL RENDIMIENTO COGNITIVO Y MOTOR.**

Zhang L. et al. 2013  
Zhang Y. et al. 2013

# Cerebrolysin

como tratamiento en pacientes con  
Evento Vascular Cerebral (EVC)





# Clinical Trials for Cytoprotection in Stroke

Enfoques multimodales en el tratamiento del accidente cerebrovascular agudo

Labiche, L. A., & Grotta, J. C. (2004). Clinical trials for cytoprotection in stroke. *NeuroRx : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 1(1), 46–70.



MEDICALADVISER

Droga (estabilizador de membrana/factores neurotróficos)	Fase	Tiempo de ventana	Potencia	Dosis	Límite de dosis por EAs	Población de pacientes homogéneos	Vinculado a TPA	Marcadores de imágenes biológicas	Resultados
GM1	3	72 h	+	?	No				Neutral
Cerebrolysin	2	72 h	+	+	No		Si		Tendencia positiva
Citicolina	3	24 h	+	?	No	+		+	Post hoc positivo
EPO	2 <sup>a</sup>								
Bfgf	2 y 3	6 h	+	?	Hipotensión	+			Negativo

**Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists.**

Harold P. Adams, Jr, Gregory del Zoppo, Mark J. Alberts, Deepak L. Bhatt, Lawrence Brass, Anthony Furlan, Robert L. Grubb, Randall T. Higashida, Edward C. Jauch, Chelsea Kidwell, Patrick D. Lyden, Lewis B. Morgenstern, Adnan I. Qureshi, Robert H. Rosenwasser, Phillip A. Scott and Eelco F.M. Wijdicks

*Circulation*. 2007;115:e478-e534

doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.181486

*Circulation* is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231

Copyright © 2007 American Heart Association, Inc. All rights reserved.

Print ISSN: 0009-7322. Online ISSN: 1524-4539

Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists

[published correction appears in *Circulation*. 2007 Oct 30;116(18):e515]. *Circulation*. 2007;115(20):e478-e534.

"Un estudio que utilizó Cerebrolysin, un agente que tiene acciones neurotróficas y neuroprotectoras, se encontró que el medicamento era seguro y podría mejorar los resultados"

**Nivel de evidencia 2b**

# Neuroprotective treatment with Cerebrolysin in patients with acute stroke: A randomised controlled trial

Ladurner, G., Kalvach, P., & Moessler, H. (2004). Neuroprotective treatment with Cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomised controlled trial. *Journal of Neural Transmission*, 112(3), 415–428.



MEDICAL ADVISER

# Ladurner et al – Diseño del estudio

<b>Diseño</b>	<b>Aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, grupo paralelo, multicéntrico</b>
<b>Sujetos</b>	146 pacientes
<b>Criterios de inclusión</b>	Primer EVC isquémico agudo, edad 45-85 años, hombres y mujeres
<b>Criterios de exclusión</b>	EVC hemorrágico, TIA, enfermedades concomitantes graves
<b>Dosis</b>	50 ml, Placebo
<b>Tratamiento</b>	Infusión IV, 1 vez al día por 21 días
<b>WOO</b>	24 hrs

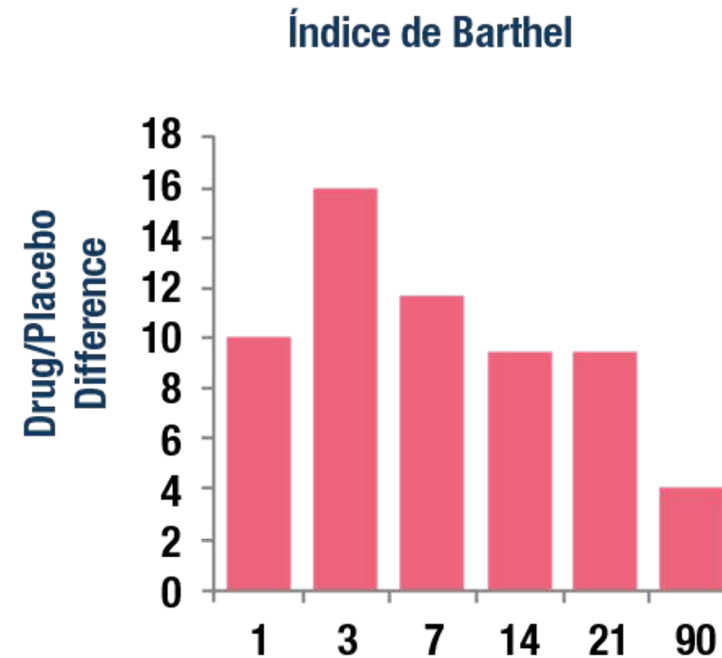
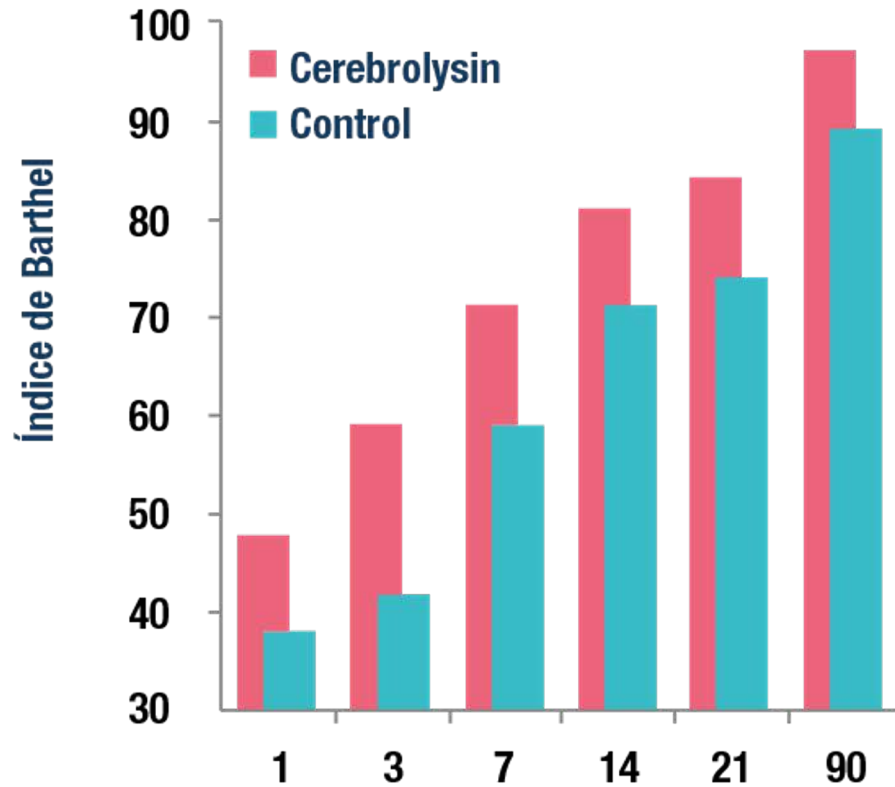
# Resultados

- ✓ **146 pacientes fueron asignados al azar a dos grupos de tratamiento y constituyeron la población ITT:** 78 pacientes al grupo Cerebrolysin y 68 pacientes al grupo placebo. De estos pacientes, 67 del grupo Cerebrolysin y 52 del grupo placebo completaron el estudio. Las razones para las que 25 casos tuvieron interrupción del estudio fueron: muerte (6 Cerebrolysin, 6 placebo), evento adverso grave (1 placebo) y consentimiento retirado (3 Cerebrolysin; 9 placebo).
- ✓ **Cerebrolysin 50 ml o placebo se administró una vez al día durante 21 días por infusión intravenosa en una vena periférica durante un período de 20 minutos.** Además del tratamiento del estudio, tanto el grupo activo como el grupo de control recibieron pentoxifilina (300 mg = día, IV) y ácido acetilsalicílico (250 mg = día, VO) durante los primeros 21 días y pentoxifilina (2400 mg = día, VO) y Ácido acetilsalicílico (250 mg = día, VO) desde el día 22 hasta el final del estudio en el día 90.



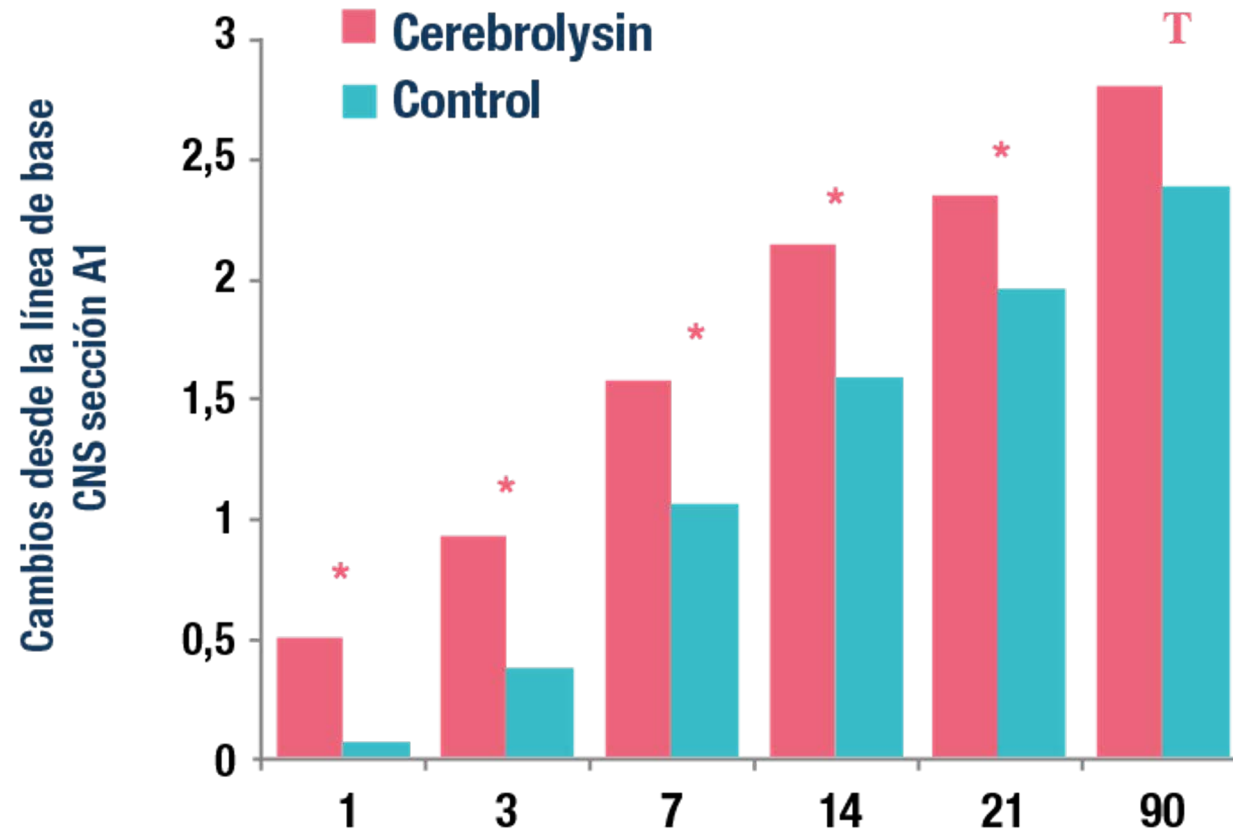
# Resultados del estudio- ADL

ADL con mejoría en el grupo de Cerebrolysin



$P < 0,001$ ; subgrupo del lado derecho

# Resultados del estudio - Funciones neurológicas

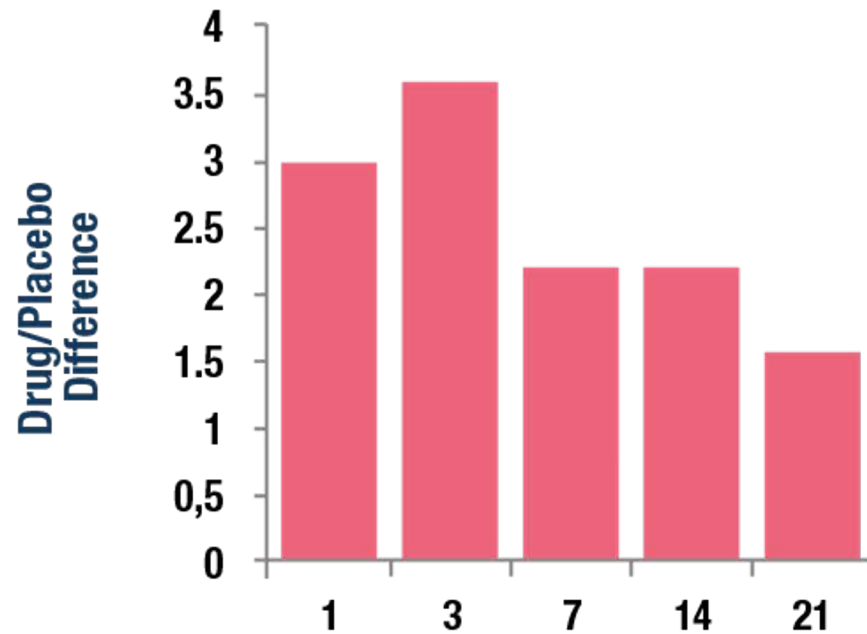




# Resultados del estudio: Funciones cognitivas

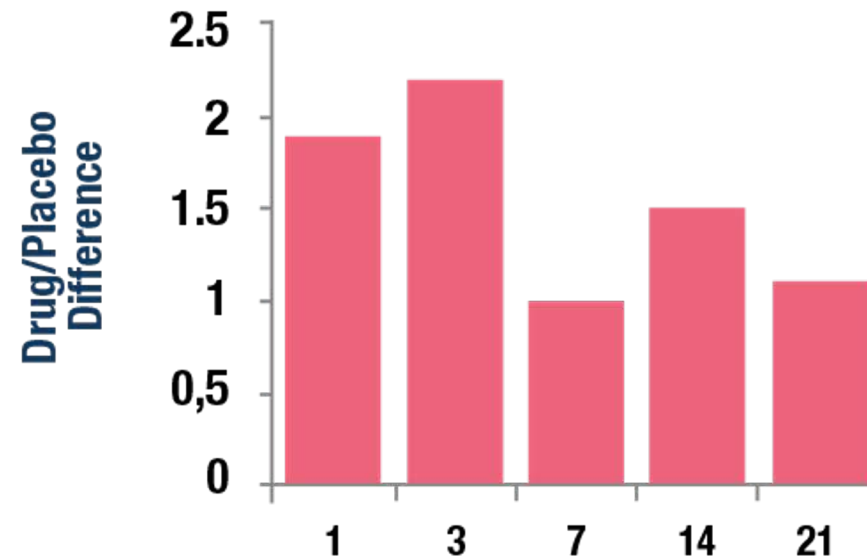
Cerebrolysin ayuda a mejorar la función cognitiva

## MMSE



P <0,001; subgrupo del lado derecho  
(d1: Cere 25.2, Control 22.2)

## Syndrome Short Test



P <0,05; muestra de paciente  
completa

# Resumen del estudio- Ladurner

- Mejora significativa ( $p < 0.05$ ) de las funciones motoras (SNC, Sección A1)
- Mejora significativa ( $p < 0.001$ ) de las actividades diarias (BI) en el subgrupo del lado derecho
- Mejora significativa ( $p < 0.05$ ) de rendimiento cognitivo (MMSE, SST)
- Cerebrolysin fue bien tolerado sin tener diferencia con el placebo, con respecto a la naturaleza y frecuencia de los EA's.

# Cerebrolysin in Patients With Acute Ischemic Stroke in Asia

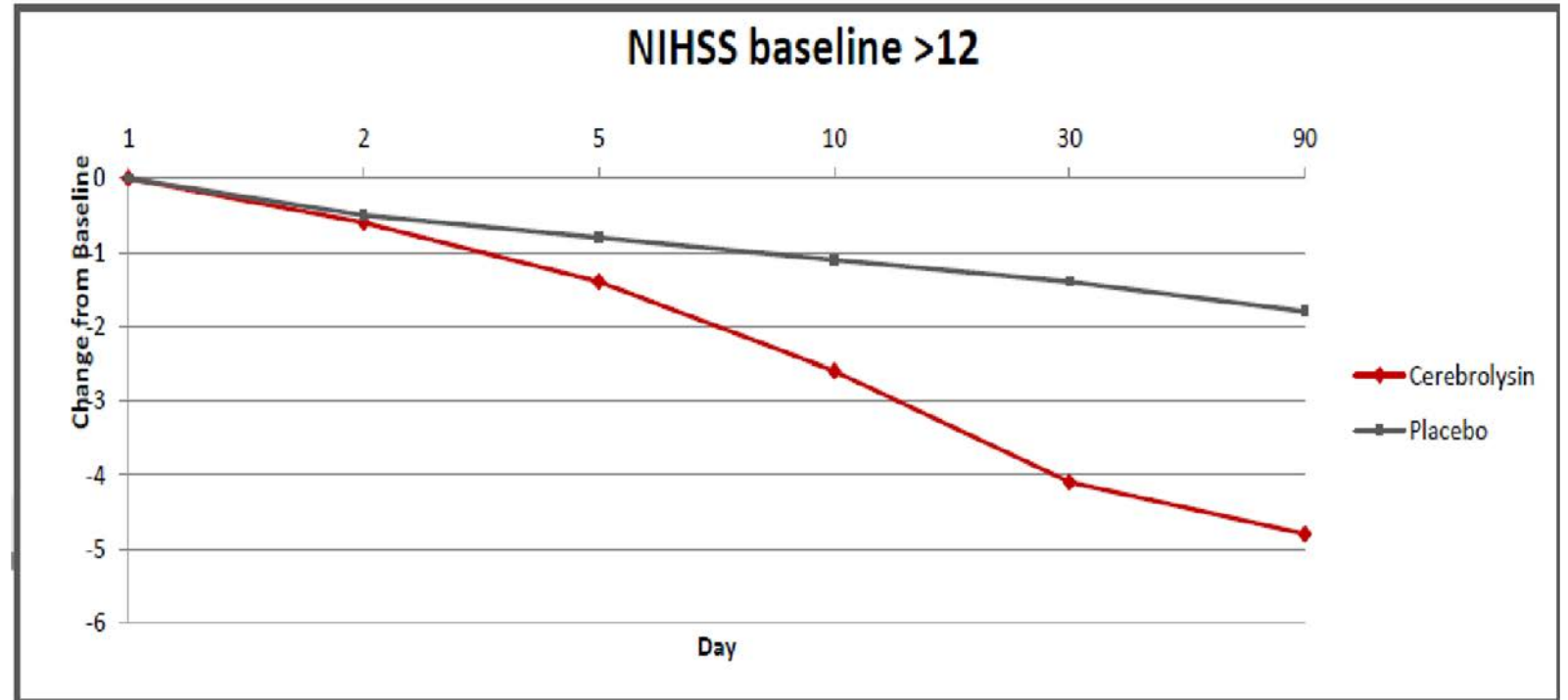
Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Trial

Wolf-Dieter Heiss, MD\*; Michael Brainin, MD, MD; Natan M. Bornstein, MD; Jaakko Tuomilehto, MD; MPOlSc, PhD; Zhen Hong, MD\*; for the Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia (CASTA) Investigators

<b>Diseño</b>	<b>Prospectivo, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego</b>
<b>Análisis estadísticos</b>	Prueba global direccional (prueba de superioridad de 1 lado, IC del 97,5%); Procedimiento de Wei Lachin de la prueba de Wilcoxon Mann Whitney; = 2.5% (un lado), potencia = 90%; LOCF ITT
<b>N aleatorizado</b>	1070 Cerebrolysin : 529; Placebo: 541
<b>Tratamiento</b>	30 ml de infusión IV OD, por 10 días + tratamiento estándar ( 100mg/ días, ASA VO por 90 días)
<b>Inicio de tratamiento</b>	12 horas después de presentar el EVC
<b>Población de pacientes</b>	IC: 18-85 años, NIHSS 6-22 ⇒ NIHSS en BL: Cerebrolysin: media 10,2, mediana 9, rango 6 -33; Placebo: malo 10.1, mediana 9, rango: 6- 26
<b>Punto final de estudio</b>	Compuesto de mRS, NIHSS, BI en el día 90

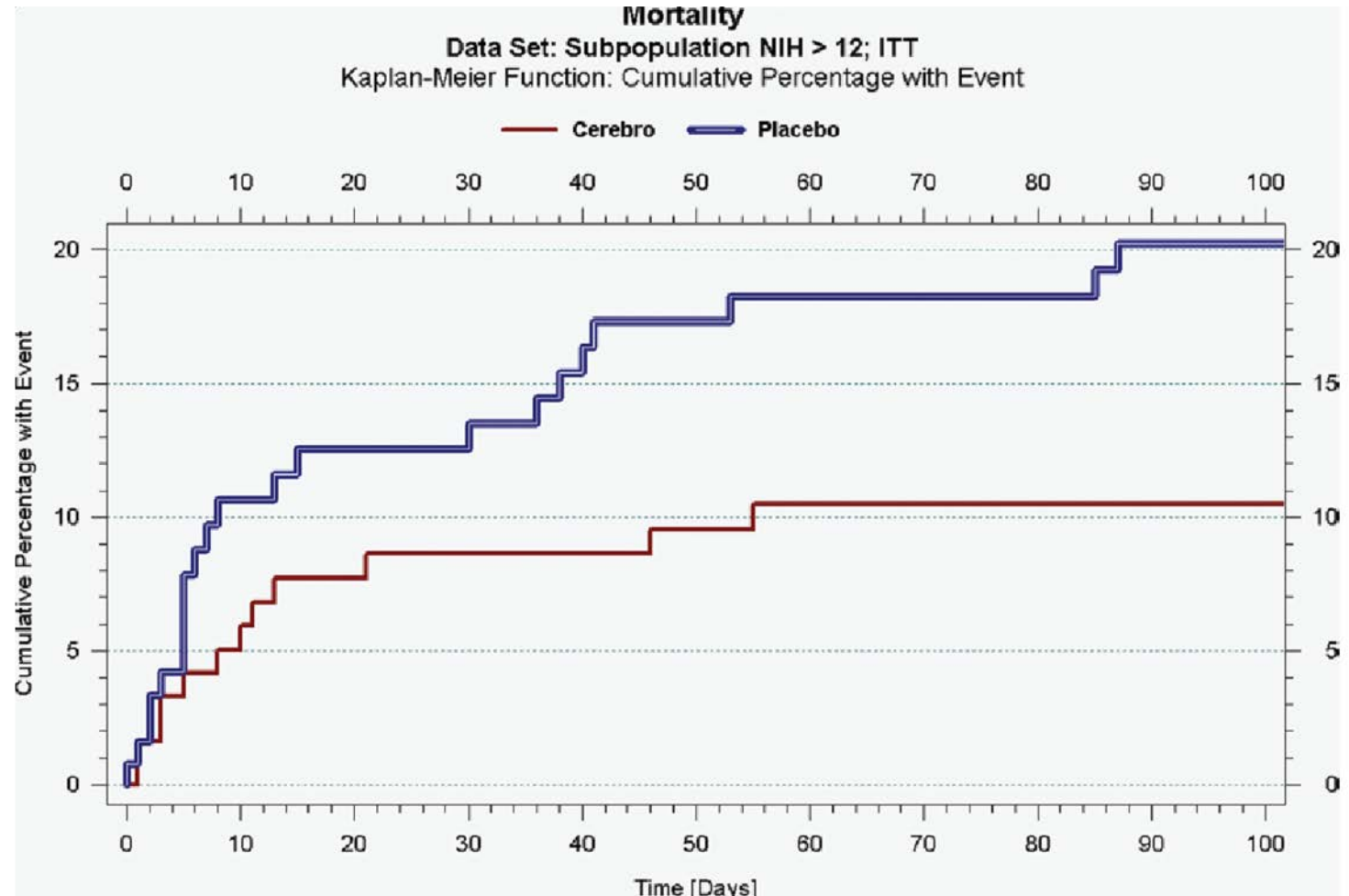
# Resultados de eficacia al día 90

- Análisis de subgrupos: NIHSS > 12 al inicio del estudio (N = 252)
- Prueba global: MW = 0.53 (CI LB = 0.47; p = 0.16)
- mRS: MW = 0.54 (CI LB = 0.46; p = 0.17), OR = 1.27 (CI LB = 0.90; p = 0.09)
- NIHSS: MW = 0.54 (CI LB = 0.46; p = 0.17), OR = 1.27 (CI LB = 0.97; p = 0.02)
- ❖ **Fuerte tendencia de un efecto beneficioso de Cerebrolysin en el subgrupo más afectado**



# Mortalidad al día 90

- El subgrupo analiza NIHSS > 12 al inicio del estudio (N = 252)
  - Cerebrolysin: 12 casos de 126 (porcentaje acumulado: 10,5%)
  - Placebo: 22 casos de 126 (porcentaje acumulado: 20,2%)
  - Curva de supervivencia de Kaplan Meier: razón de riesgo = 1.97 (IC LB = 1.00; p = 0.02 Mortalidad en el día 90)
- ❖ **Efecto significativo sobre la supervivencia con reducción de la mortalidad del 20,2% al 10,5% en el grupo más gravemente afectado**



# Resultados

- ✓ A pesar de los resultados previos promisorios, este gran estudio doble ciego, placebo controlado (CASTA) no mostró una diferencia significativa entre los grupos de Cerebrolysin y placebo en el objetivo principal. Sin embargo, en el análisis post hoc hubo una tendencia benéfica a favor de Cerebrolysin.
- ✓ El resultado de CASTA pudo ser afectado por diversas peculiaridades de la población de pacientes incluidos. Uno de ellos y probablemente el factor más importantes, fue el gran número de accidentes cerebrovasculares leves incluidos en el estudio. En el estudio CASTA, la media de NIHSS basal fue de 9 puntos en ambos grupos, por lo que aun dentro del rango permitido, el paciente típico admitido en el estudio tuvo un valor bajo en NIHSS basal lo que indica que él o ella solamente padecían un accidente cerebrovascular leve, el cual, en muchos casos se espera un buen pronóstico.

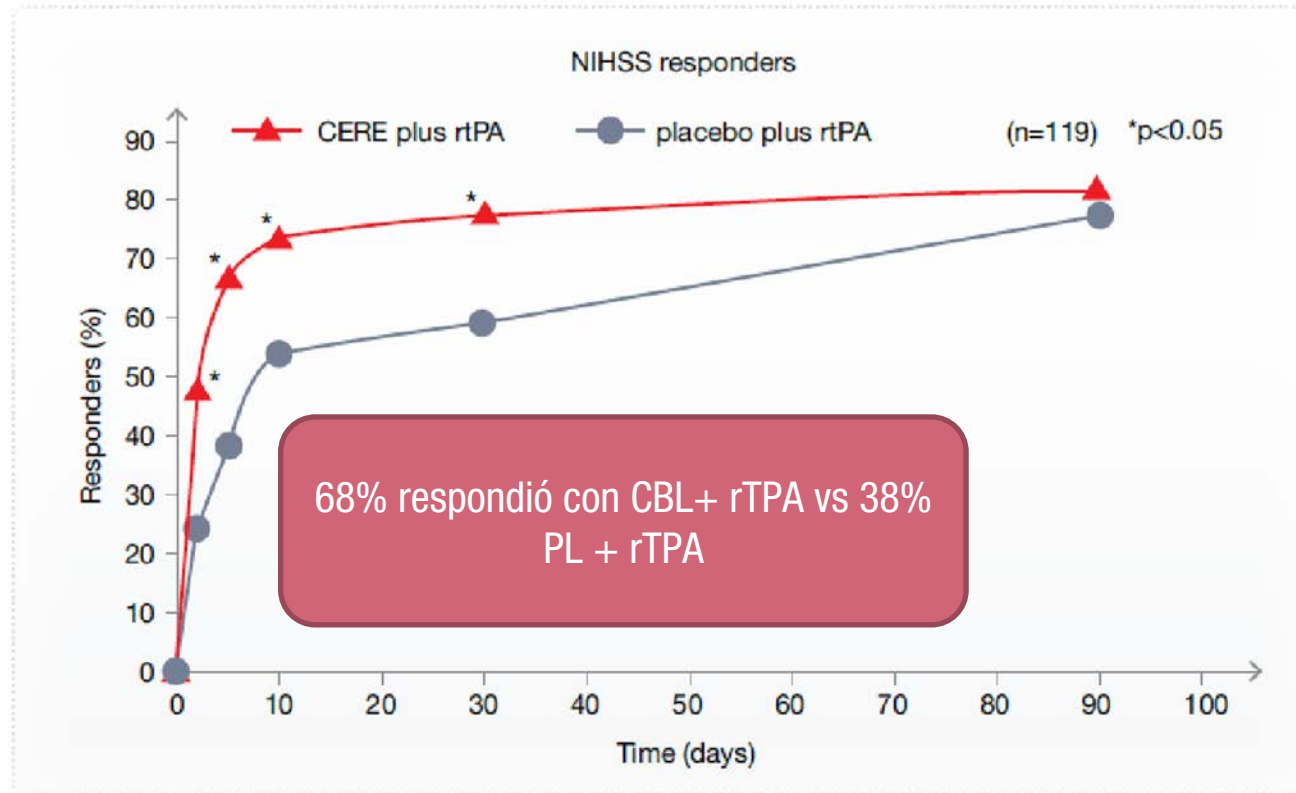
# A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial about safety and efficacy of combined treatment with alteplase (rt-PA) and Cerebrolysin in acute ischaemic hemispheric stroke.

Wilfried Lang<sup>1</sup>, Christian H. Stadler<sup>2</sup>, Zdravka Poljakovic<sup>3</sup>, David Fleet<sup>4</sup>, and the Lyse Study Group<sup>5</sup>.

<b>Publicado en</b>	<b>International Journal of Stroke 2013</b>
<b>Investigador principal</b>	Wilfried Lang – Lyse Study group
<b>Pacientes aleatorizados</b>	Total: 119 ; Cerebrolysin: 60; Placebo: 59
<b>Dosis y tiempo</b>	Cerebrolysin 30 ml + rTPA por 10 días, vs Placebo + rTPA
<b>Tiempo del estudio</b>	Inicio del tratamiento después de 1 hora de rTPA. Análisis de punto final en el día 90
<b>Parámetros de eficacia</b>	Deterioro neurológico en la Escala de Ictus del Instituto Nacional de Salud (NIHSS), grado de discapacidad en la Escala de Rankin Modificada (mRS)

# Lang W., 2013 –EVC Isquémico agudo

Evolución de los pacientes, de la Escala de Accidentes Cerebrovasculares de los Institutos Nacionales de Salud (NIHSS) para el grupo Cerebrolysin y placebo

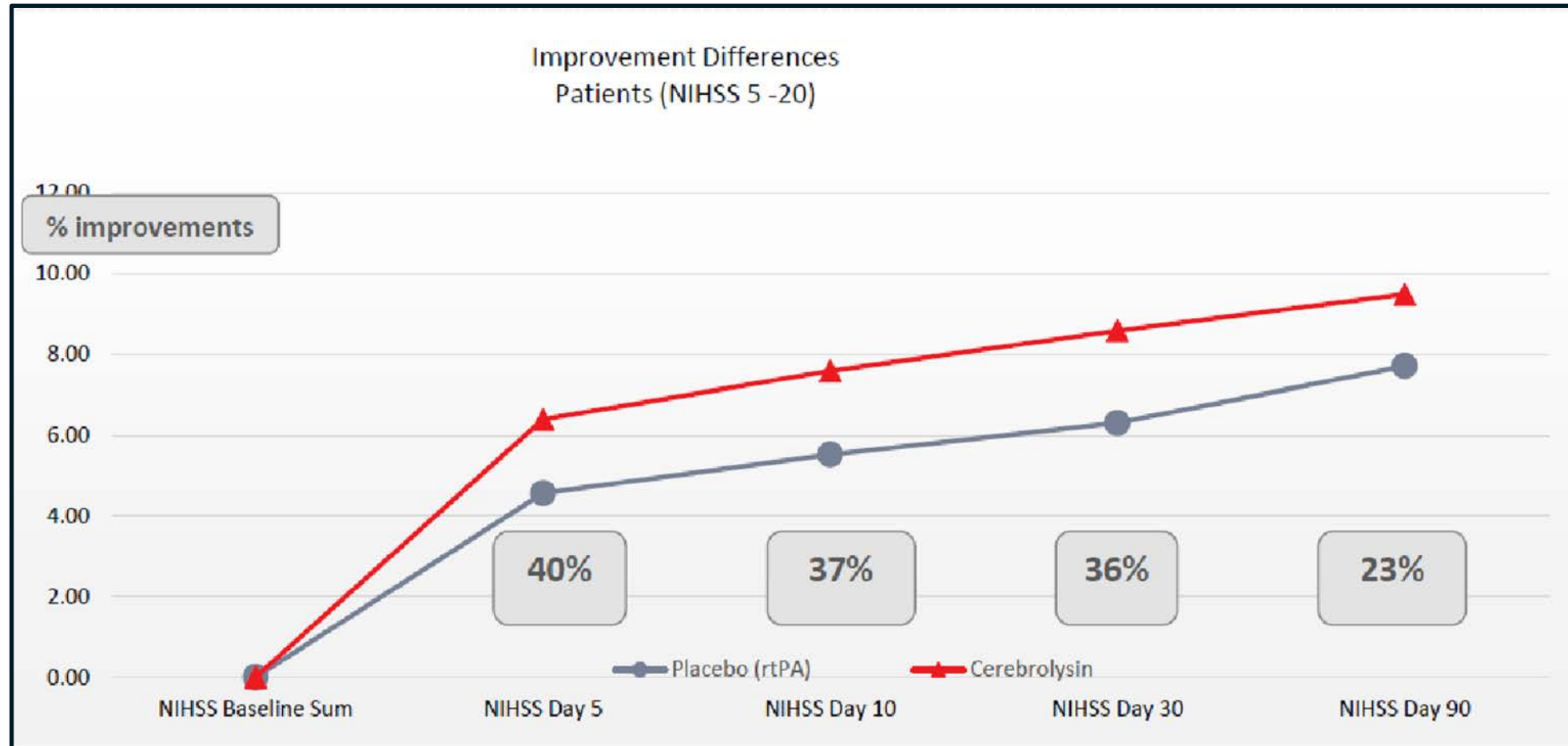


En el día 90 se ve un beneficio del 7% con Cerebrolysin en los parámetros de mRS

La combinación de CBL+rTPA dio resultados más rápidos que la terapia sola con rTPA



# Mejoría en la escala NIHSS



# Conclusiones del estudio Lang et al.

- ✓ La combinación de Cerebrolysin con rtPA recombinante es segura para el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico agudo.
- ✓ Cerebrolysin produjo una mejora más rápida, en todas las escalas de eficacia, en comparación con rtPA solo.
- ✓ Las diferencias de grupo más pronunciadas se observaron en el día 10.
- ✓ Cuanto más grave sea el accidente cerebrovascular, mejor será el resultado del tratamiento combinado.

Lang, W., Stadler, C. H., Poljakovic, Z., & Fleet, D. (2012). A Prospective, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial about Safety and Efficacy of Combined Treatment with Alteplase (rt-PA) and Cerebrolysin in Acute Ischaemic Hemispheric Stroke. *International Journal of Stroke*, 8(2), 95–104.

# **Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke:**

## **A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association**

Jauch, E. C., Saver, J. L., Adams, H. P., Bruno, A., Connors, J. J., ... Demaerschalk, B. M. (2013). Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 44(3), 870–947.



MEDICALADVISER

status at 90 days or on rates of intracranial hemorrhage.<sup>769</sup> A trial of tirilazad, a free radical scavenger agent that inhibits lipid peroxidation, was halted prematurely when an interim analysis failed to detect efficacy.<sup>770,771</sup> A review of all trials testing tirilazad, including in the treatment of subarachnoid hemorrhage, concluded that it did not improve outcomes.<sup>772</sup> A dose-escalation study of ebselen, an antioxidant, suggested that it might be safe and effective in improving outcomes after stroke.<sup>773</sup> A phase III trial completed enrollment in 2002, but no results were reported.<sup>774</sup> A small clinical trial found that edaravone, a free radical scavenger and antioxidant, might improve outcomes.<sup>775</sup> To date, none of these agents have sufficient data to support their use.

Trials of neuroprotective agents continue. A pilot study testing the combination of caffeine and alcohol when started within 6 hours of stroke found the intervention to be relatively safe.<sup>776</sup> Further evaluation of this intervention in combination with intravenous rtPA and with intravenous rtPA plus hypothermia is under way. Magnesium, an excitatory amino acid blocker, calcium channel blocker, and cerebral vasodilator, has been tested in a series of clinical studies. Although preliminary studies showed that magnesium was well tolerated and might improve outcomes, a subsequent larger clinical trial was negative.<sup>777-780</sup> One criticism of these early trials was that the agent was given up to 12 hours after onset of stroke. Subsequently, a study tested the safety and feasibility of very early magnesium sulfate administration by paramedics in the field to suspected stroke patients after informed consent was obtained by telephone. Of 20 patients enrolled (80% of whom had ischemic strokes), 70% received magnesium infusion within 2 hours of symptom onset.<sup>781</sup> A larger, phase III pre-hospital magnesium trial is currently under way.

therapy. Among enrolled patients, median time from onset to inclusion was 6 hours. Brief withdrawal of statins during the acute period was associated with increased odds of death or dependency at 3 months.<sup>795</sup> Further study on the utility of early statin administration is needed.

Hematopoietic growth factors, in addition to regulating bone marrow, exert multiple potentially neuroprotective effects in the human brain. In a small pilot trial, erythropoietin was associated with a nonsignificant reduction in combined death and dependency<sup>796</sup>; however, preliminary data from a pivotal trial suggested that treatment with erythropoietin increased mortality.<sup>797</sup> Another phase I trial of erythropoietin in acute stroke is under way. Granulocyte colony-stimulating factor has been associated with a nonsignificant reduction in combined death and dependency in 2 small trials.<sup>798</sup>

Medications that reduce the inflammatory response to ischemia have also been evaluated. A randomized trial of enlimomab (an intercellular adhesion molecule-1 antagonist) found that the rates of poor outcomes, including death, were increased among patients who received the agent.<sup>799</sup> Another trial tested a neutrophil inhibitory factor, although the medication was safe, it did not improve outcomes.<sup>800</sup> A small study of cerebrolysin, with potential neurotrophic and neuroprotective actions, found that it was safe and might improve outcomes.<sup>801</sup> Preliminary studies of trafermin (basic fibroblast growth factor) showed that it was well tolerated but that there was a higher death rate among treated patients.<sup>728,802</sup> Other potentially neuroprotective therapies that are being tested include interferon- $\beta$ , adenosine A1 receptor agonists, and nitric oxide synthase inhibitors.

Considerable experimental and clinical research is required before a pharmaceutical agent with identified neuroprotective

En la guía se comenta las acciones neurotróficas y neuroprotectoras que tiene Cerebrolysin, tiene una buena seguridad y mejora los resultados en pacientes que han sufrido un EVC.

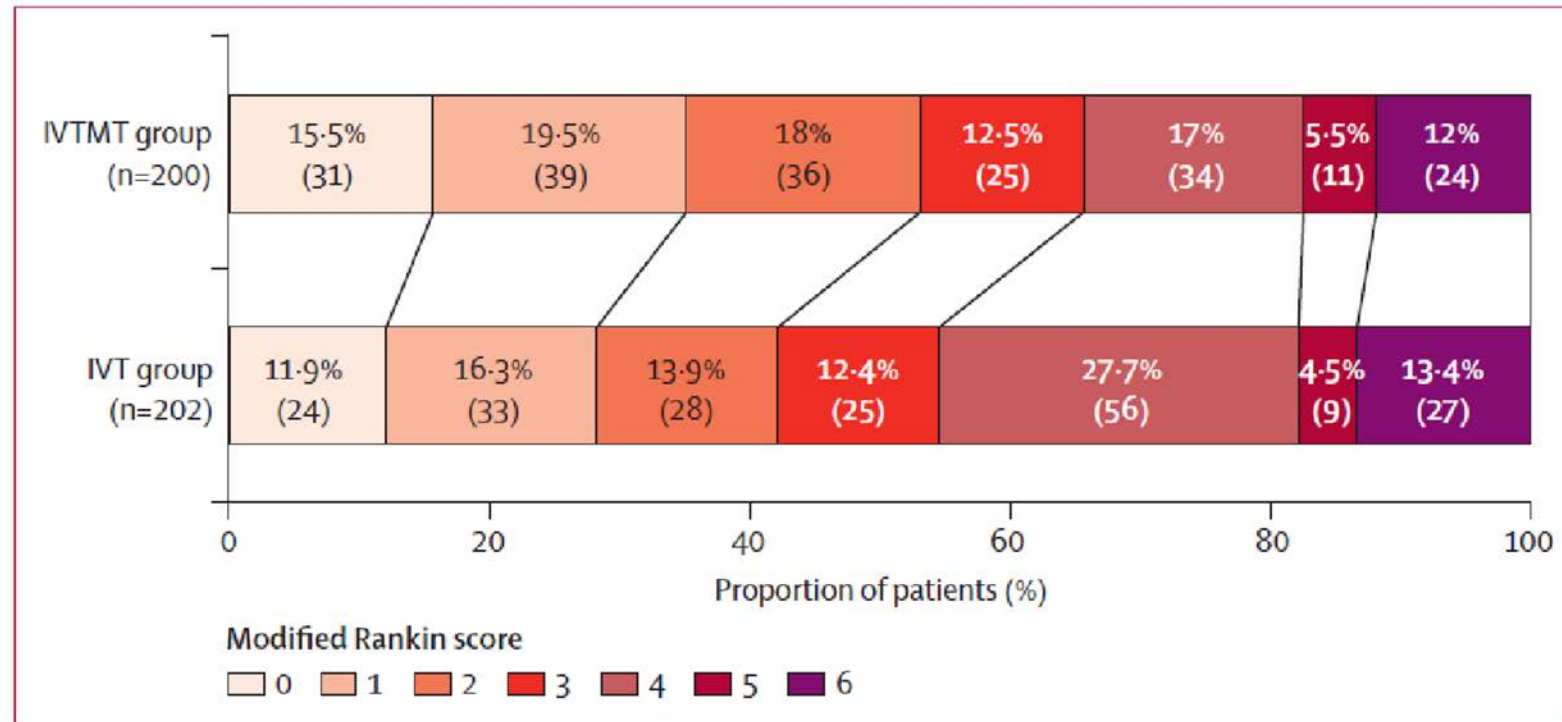
# Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): A randomised controlled trial

La trombólisis intravenosa con alteplasa sola no puede reperfundir la mayoría de los accidentes cerebrovasculares de arterias grandes. El objetivo fue determinar si la trombectomía mecánica además de la trombólisis intravenosa mejora el resultado clínico en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo.

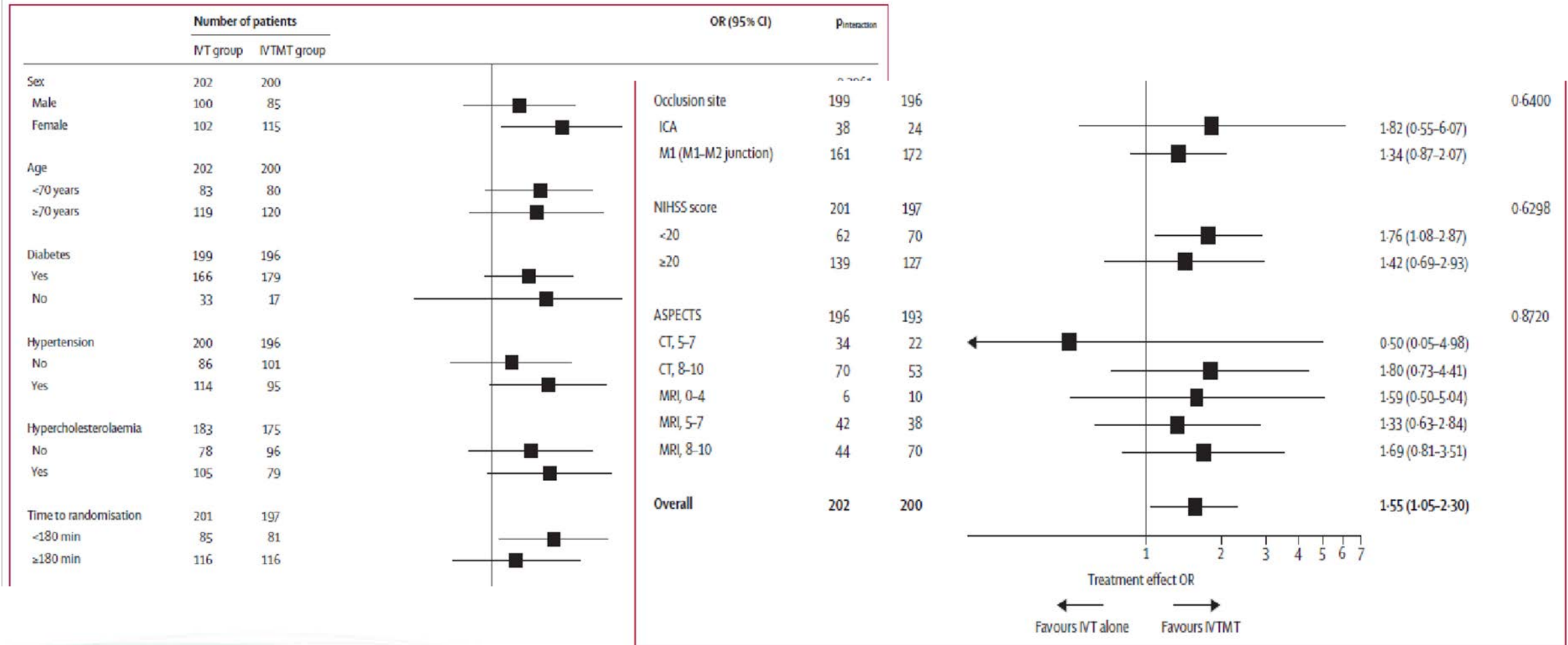
# Métodos

- **THRACE** es un ensayo aleatorizado controlado realizado en 26 centros en Francia.
- Los pacientes de 18 a 80 años con accidente cerebrovascular isquémico agudo y oclusión de la arteria cerebral proximal fueron asignados aleatoriamente para recibir trombólisis intravenosa sola (grupo IVT) o trombólisis intravenosa más trombectomía mecánica (grupo IVTMT).
- La trombólisis intravenosa (alteplasa 0,9 mg / kg [máximo 90 mg], con un bolo inicial del 10% de la dosis total seguida de la infusión de la dosis restante durante 60 minutos) tuvo que iniciarse dentro de las 4 h y la trombectomía dentro de las 5 h de inicio de síntomas.
- Las oclusiones tuvieron que ser confirmadas por CT o angiografía por resonancia magnética. La aleatorización se realizó centralmente con un método de minimización secuencial generado por computadora y se estratificó por centro.
- El resultado primario fue la proporción de pacientes que lograron la independencia funcional a los 3 meses, definida por un puntaje de 0-2 en la escala de Rankin modificada, evaluada en la población de intención de tratar modificada (es decir, pacientes perdidos durante el seguimiento y aquellos con datos faltantes fueron excluidos).

# Capacidad funcional (puntaje de Rankin modificado) a los 3 meses



# Tratamiento eficaz de la trombectomía en la puntuación de Rankin modificada a los 3 meses, según las características del paciente.





# Conclusiones

- Los resultados del ensayo THRACE mostraron que, en pacientes que presentaron un accidente cerebrovascular (moderado a severo) causado por la oclusión de una arteria grande de la circulación anterior y que no se seleccionan en base a criterios basados en imágenes, un enfoque que combina la trombectomía mecánica con trombólisis intravenosa estándar, proporciona una tasa significativamente mayor de independencia funcional a los 3 meses sin evidencia de una mayor mortalidad que la trombólisis intravenosa sola.
- La terapia parece ser beneficiosa y debe considerarse para pacientes con oclusiones de grandes vasos de la circulación anterior, independientemente de su edad, sexo, gravedad clínica o ubicación intracraneal de la oclusión.

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

Muresanu, D. F., Heiss, W.-D., Hoemberg, V., Bajenaru, O., Popescu, C. D., Vester, J. C., ... Guekht, A. (2015). Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARs). *Stroke*, 47(1), 151–159.



MEDICALADVISER

## **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

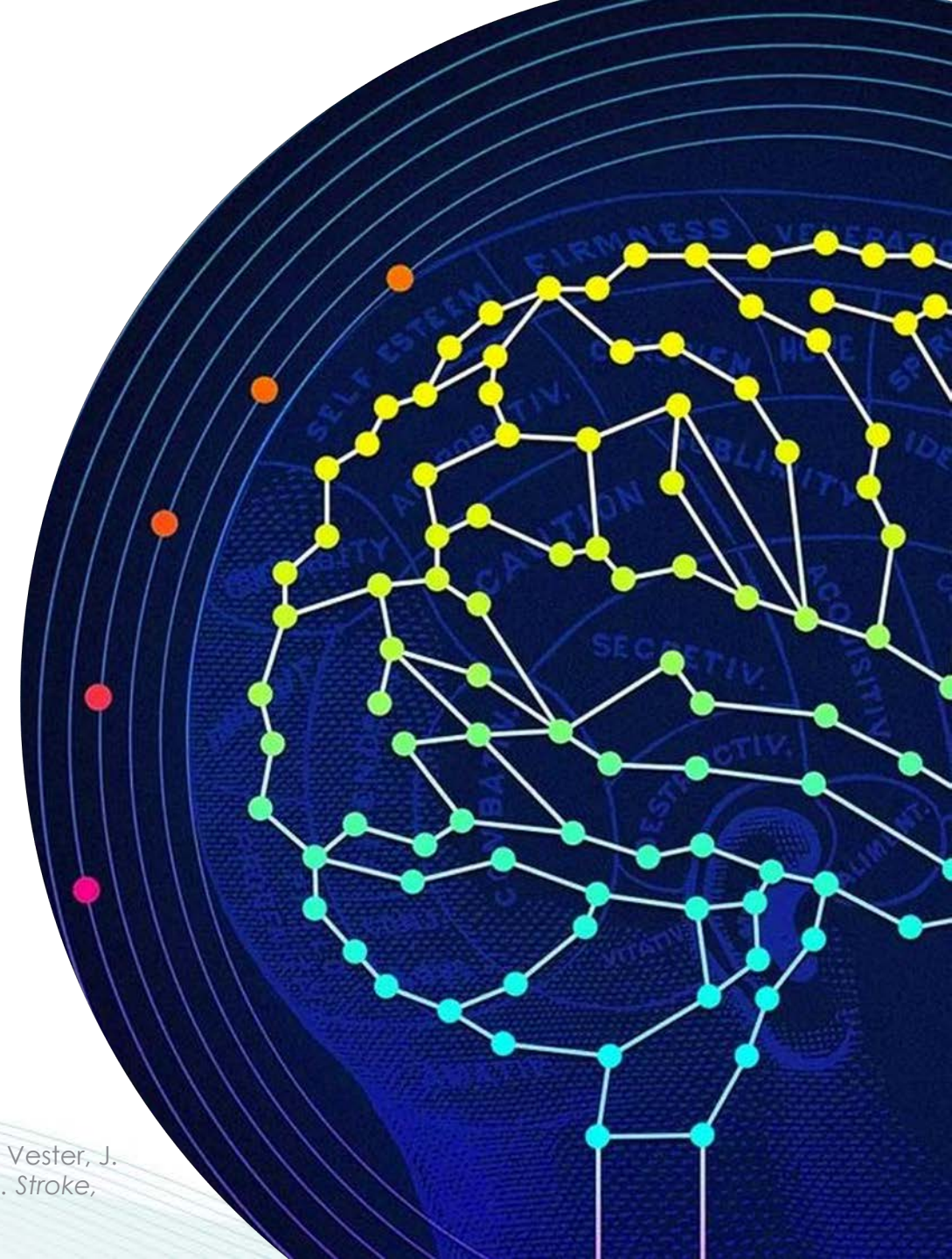
Stroke is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231

Copyright 2015 American Heart Association, Inc. All rights reserved.

Print ISSN: 0039-2499. Online ISSN: 1524-4628

# Diseño de estudio

- ✓ **Objetivo:** investigar si los pacientes con accidente cerebrovascular que reciben Cerebrolysin muestran una función motora mejorada en las extremidades superiores en el día 90 en comparación con los pacientes que reciben un placebo.
- ✓ **Métodos:** fue un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, de grupos paralelos.



# Diseño de estudio

## ✓ Tratamiento: Cerebrolysin / placebo:

- Los pacientes fueron tratados con Cerebrolysin (30 ml / día) y placebo (solución salina) una vez al día durante 21 días.
- Comenzando a las 24- 72 h después del inicio del accidente cerebrovascular; una vez al día durante 21 días como infusión intravenosa durante 20 minutos

## ✓ Programa de rehabilitación estandarizado:

- comenzando dentro de las 48 - 72 h después del inicio del accidente cerebrovascular durante 21 días (5 días / 1 semana durante 2 h / día)
- Este programa incluyó masajes y movimientos pasivos y activos de las extremidades superiores e inferiores.
- Los pacientes continuaron con 2 x 15 min de movimiento activo durante tres días por semana, después del alta.



# El punto final primario fue el puntaje de Action Research Arm Test (ARAT) en el día 90

	Investigación	Inicio	En tratamiento			Seguimiento	
Visita de estudio	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7
Día	1-3	1-3	7	14	21	42	90
	Posterior al EVC		Posterior al inicio			Posterior al EVC	

## Criterios de resultado

**Objetivos principales:** Cambio desde la línea de base en los puntajes ARAT en el día 90 (mITT LOCF)

**Objetivos secundarios:** velocidad de marcha, 9 Hole Peg Test, escala de NIH, índice de Barthel, escala de Rankin modificada, Escala de comunicación de Goodglass y Kaplan, prueba de cancelación de línea, prueba de detección de brecha, SF 36, escala de depresión geriátrica

**Seguridad:** eventos adversos, signos vitales, pruebas de laboratorio

# ARAT

- ❖ **La prueba de brazo de investigación de acción (ARAT)** evalúa la recuperación de función motora de la extremidad superior en la capacidad del paciente para manejar objetos que difieren en tamaño, peso y forma.
  - ❖ Lyle RC. Int J Rehabil Res. 1981; 4: 483-492;
  - ❖ Platz T y col. Clin Rehabil. 2005; 19: 404-411
- ❖ El **ARAT es una medida de 19 ítems dividida en 4 subpruebas** (agarrar, apretar, pellizco y movimiento brusco del brazo). El rendimiento en cada elemento se clasifica en una escala ordinal de 4 puntos que varía de 3 (realiza la prueba normalmente) 0 (no puede realizar ninguna parte de la prueba)
- ❖ El paciente maneja objetos de diferente tamaño, peso y forma:
- ❖ **El puntaje ARAT varía de 0 (sin función) a 57 (sin limitación funcional)**



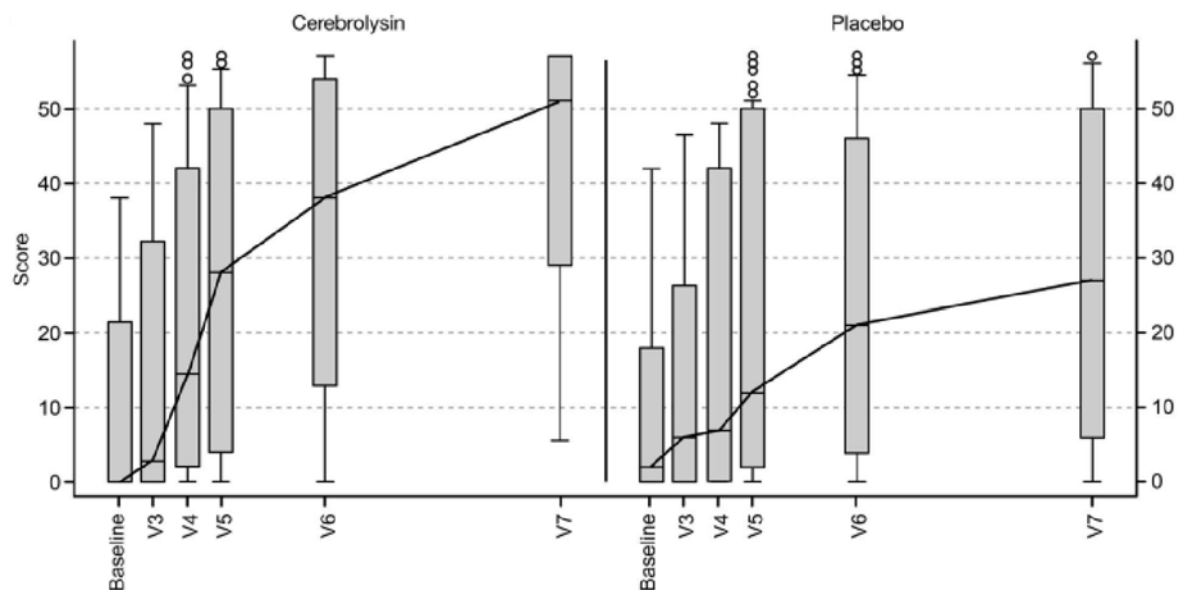
# Comparación de las características principales

Crterios de eficacia basales (ITT): media $\pm$ SD	Total N=208	Cerebrolysin N=104	Placebo N=104
ARAT		10.1 $\pm$ 15.9	10.7 $\pm$ 16.5
NIHSS		9.1 $\pm$ 3.2	9.2 $\pm$ 3.2
Índice de Barthel		35.5 $\pm$ 24.9	35.4 $\pm$ 24.6
Escala de Rankin Modificada		3.9 $\pm$ 0.8	3.9 $\pm$ 0.8



# ARAT: tiempo transcurrido y cambio desde la línea de base

población mITT, LOCF; análisis no paramétricos



Visitas de estudio

V1: Cribado

V2: línea de base

V3: 7 días después de la línea de base

V4: 14 días después de la línea de base

V5: 21 días después de la línea de base ( final del tratamiento con Cerebrolysin)

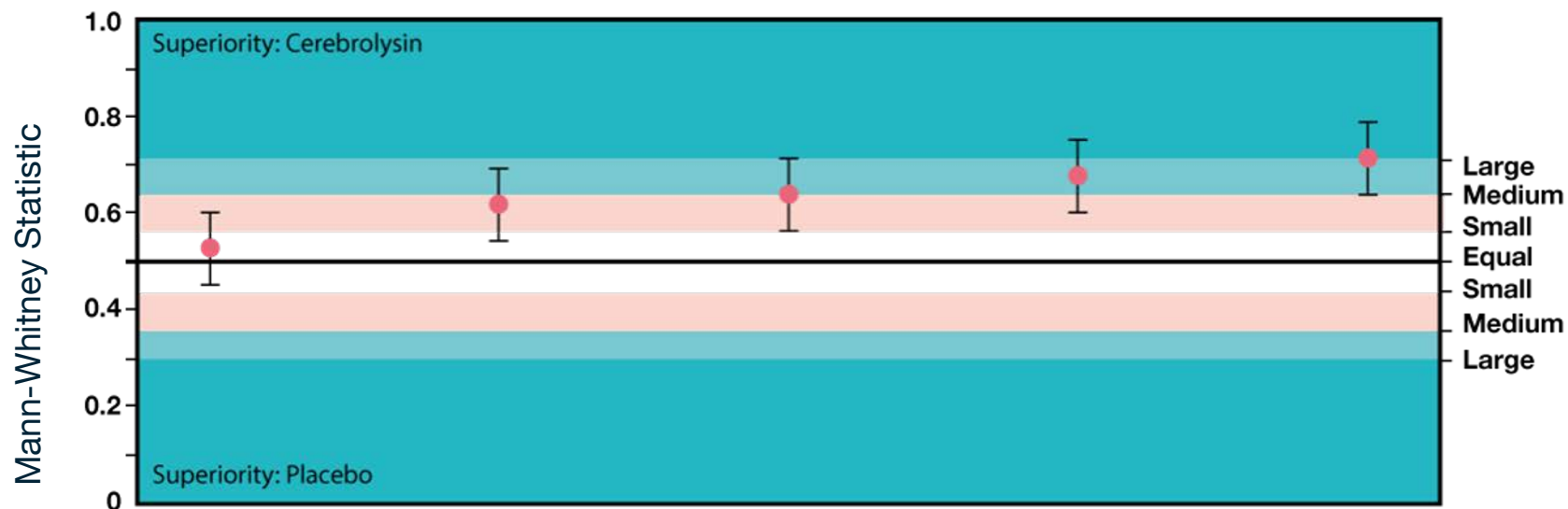
V6: 42 días después del accidente cerebrovascular

V7: 90 días después del accidente cerebrovascular ( punto final del estudio ARAT)

ARAT	Baseline	D 90 (V7)	Cambios a partir de la base
Cerebrolysin N=104			
Media ±SD	10.1±15.9	40.7±20.2	30.7±19.9
Mediana	0.0	51.0	32.0
IQR	21.5	28.0	36.5
Placebo N=101			
Media ±SD	10.7±16.5	26.5±21.0	15.9±16.8
Mediana	2.0	27.0	11.0
IQR	18.0	44.0	22.0

# Los tamaños del efecto (Mann Whitney) de la puntuación ARAT cambian desde el inicio

mITT - población LOCF; Prueba de Wilcoxon Mann Whitney



ARA-I CB3	ARA-I CB4	ARA-I CB5	ARA-I CB6	ARA-I CB7
MW = 0.5280	MW = 0.6191	MW = 0.6391	MW = 0.6778	MW = 0.7118
LB = 0.4540	LB = 0.5407	LB = 0.5598	LB = 0.5976	LB = 0.6307
UB = 0.6019	UB = 0.6975	UB = 0.7185	UB = 0.7580	UB = 0.7928
P = 0.4610	P = 0.0030	P = 0.0006	P = 0.0000	P = 0.0000
T:102/R:101	T:102/R:101	T:102/R:101	T:102/R:101	T:104/R:101

	En tratamiento			Seguimiento	
	V3	V4	V5	V6	V7
Visita de estudio					
Día	7	14	21	42	90
	Posterior a día de base			Posterior al EVC	

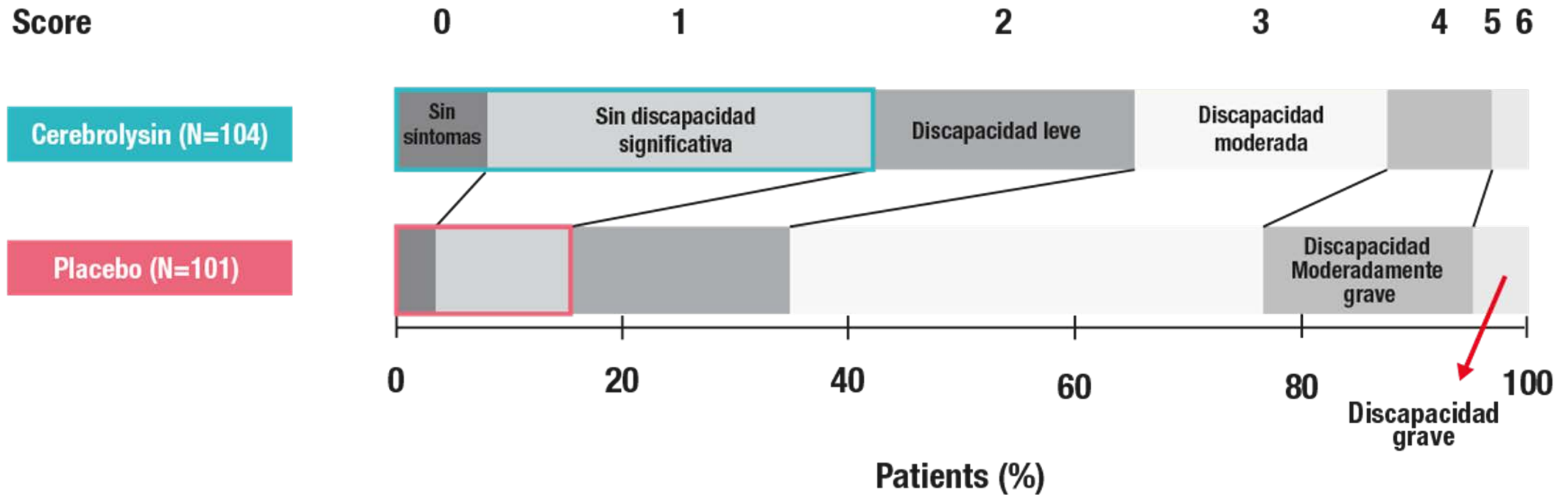


Muresanu, D. F., Heiss, W.-D., Hoemberg, V., Bajenaru, O., Popescu, C. D., Vester, J. C., ... Guekht, A. (2015). Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARs). *Stroke*, 47(1), 151–159.

# Distribución de puntajes mRS en el día 90

población mITT, LOCF; análisis no paramétricos

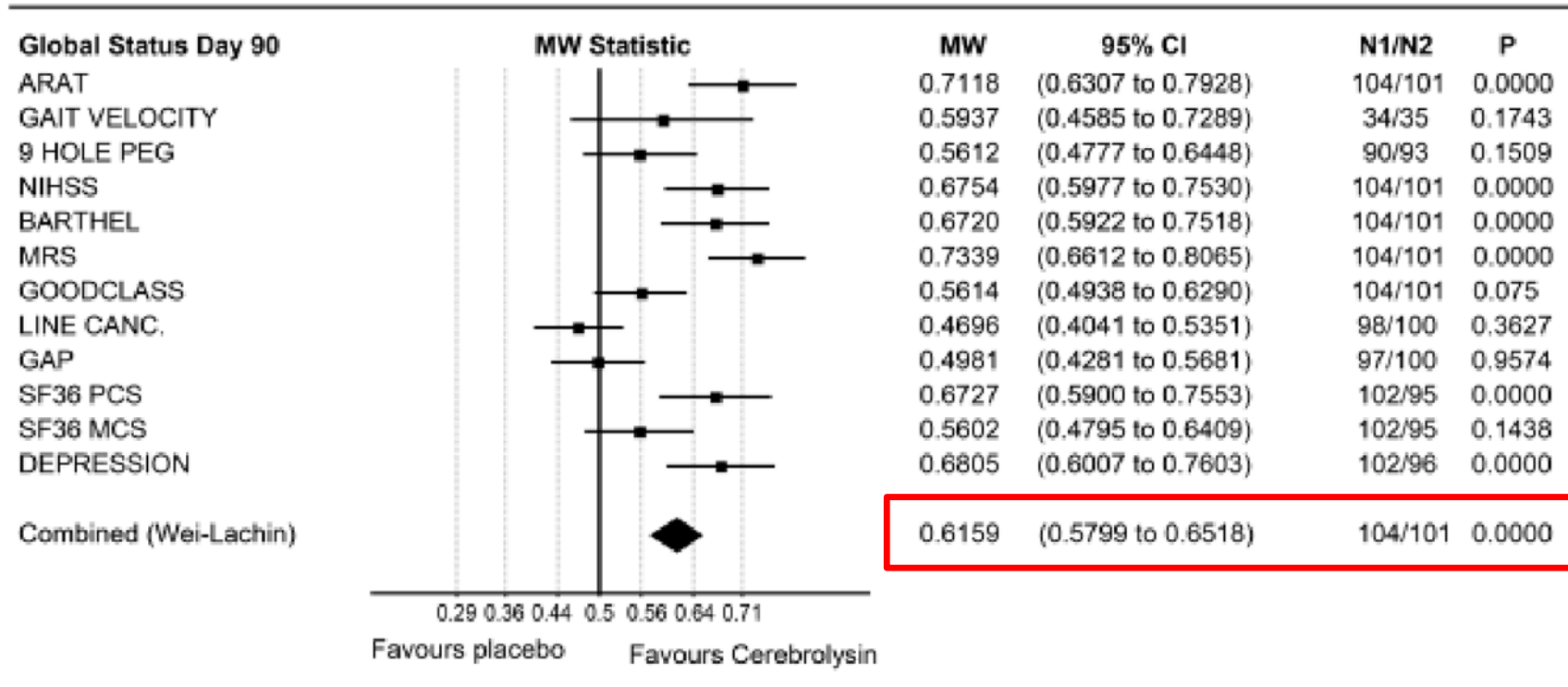
**42.3% de pacientes sin síntomas o discapacidad significativa**



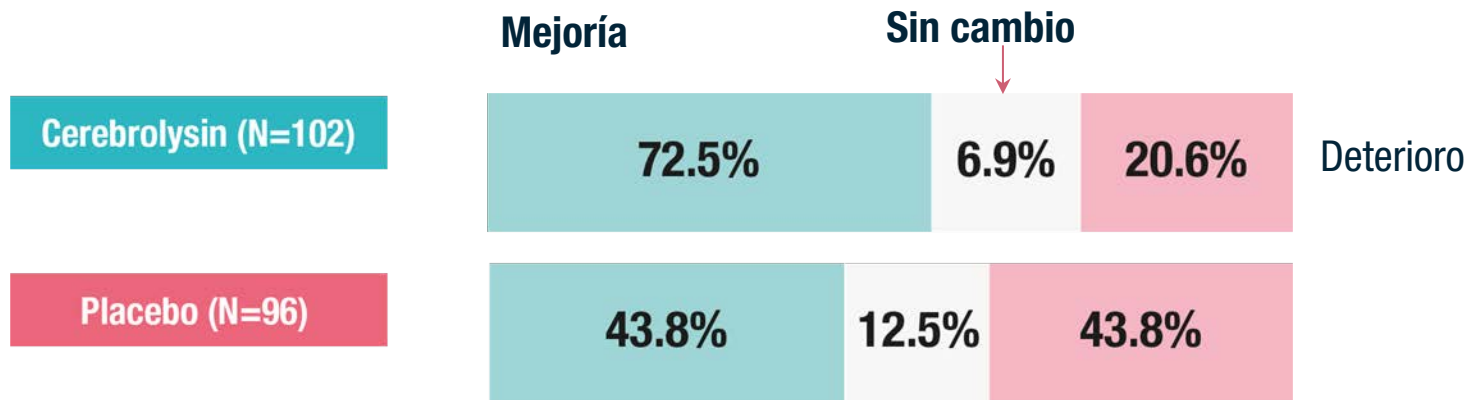
**14.9% de pacientes sin síntomas o discapacidad significativa**

# Estado global en el día 90

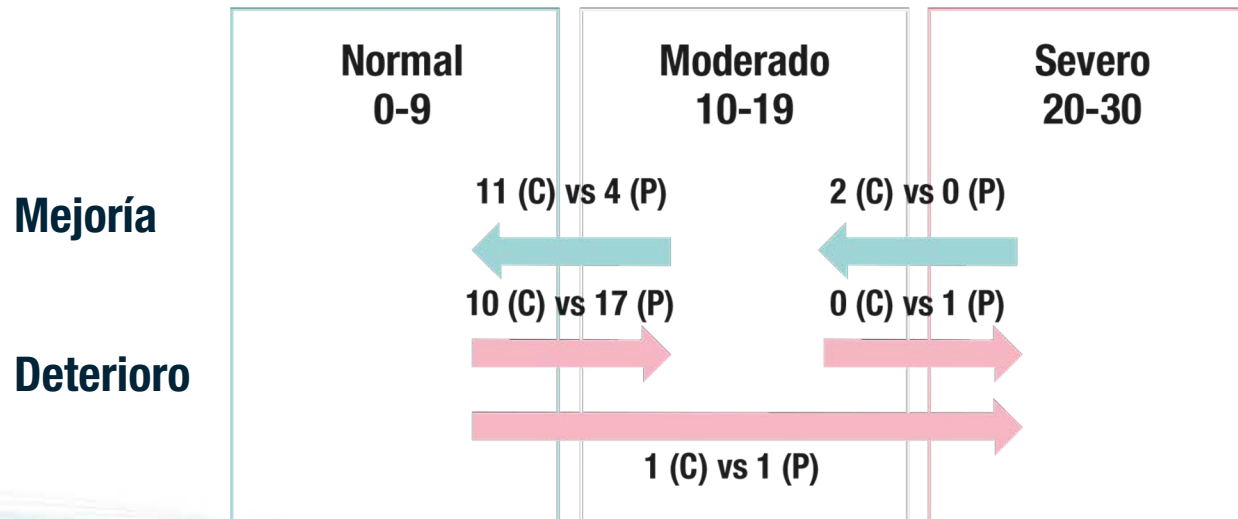
Prueba de Wilcoxon direccional y multivariante (procedimiento de Wei Lachin)  
 La población de ITT, LOCF, cambia desde la línea de base



# Cambios de BL en GDS en el día 90



## Cambios entre categorías [N]



# Conclusiones

**Cerebrolysin** tuvo un efecto beneficioso sobre la función y el resultado global en pacientes de rehabilitación temprana después de un accidente cerebrovascular. Su seguridad era comparable con la del placebo, lo que sugiere una relación beneficio / riesgo favorable.



Muresanu, D. F., Heiss, W.-D., Hoemberg, V., Bajenaru, O., Popescu, C. D., Vester, J. C., ... Guekht, A. (2015). Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARs). *Stroke*, 47(1), 151-159.



# AHA/ASA Guideline

## Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery A Guideline for Healthcare Professional From the American Heart Association/American Stroke Association

Endorsed by the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation and the American Society of Neurorehabilitation

La movilización temprana después del accidente cerebrovascular se recomienda en muchas guías de práctica clínica en todo el mundo. Los hallazgos de AVERT deberían afectar la práctica clínica al refinar las guías actuales, pero las recomendaciones clínicas deberían ser informadas por futuros análisis de asociaciones de dosis-respuesta.

Recommendations: Rehabilitation Interventions in the Inpatient Hospital Setting	Class	Level of Evidence
It is recommended that early rehabilitation for hospitalized stroke patients be provided in environments with organized, interprofessional stroke care.	I	A
It is recommended that stroke survivors receive rehabilitation at an intensity commensurate with anticipated benefit and tolerance.	I	B
High-dose, very early mobilization within 24 hours of stroke onset can reduce the odds of a favorable outcome at 3 months and is not recommended.	III	A

# **Safety and efficacy of Cerebrolysin in motor function recovery after stroke:**

## **A meta-analysis of the CARS trials**

Guekht, A., Vester, J., Heiss, W.-D., Gusev, E., Hoemberg, V., Rahlfs, V. W., ... Muresanu, D. (2017). Safety and efficacy of Cerebrolysin in motor function recovery after stroke: a meta-analysis of the CARS trials. *Neurological Sciences*, 38(10), 1761–1769. doi:10.1007/s10072-017-



MEDICALADVISER



# Diseño de estudio

- Este metaanálisis combina los resultados de dos estudios de EVC (CARS-1 y CARS-2) que evalúan la eficacia de Cerebrolysin en la recuperación motora durante la rehabilitación temprana.
- Cerebrolysin es un neuropéptido administrado por vía parenteral
- Ambos estudios tuvieron un diseño prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.
- El tratamiento con 30 ml de Cerebrolysin administrado una vez al día durante 3 semanas se inició 24–72 h después del inicio del EVC.
- Los pacientes participaron en un programa de rehabilitación estandarizado durante 21 días que se inició dentro de las 72 h posteriores al inicio del EVC.



# Características basales (Placebo CARS 1 vs Placebo CARS 2.)

## Características basales CARS I vs II Comparación de grupos placebo

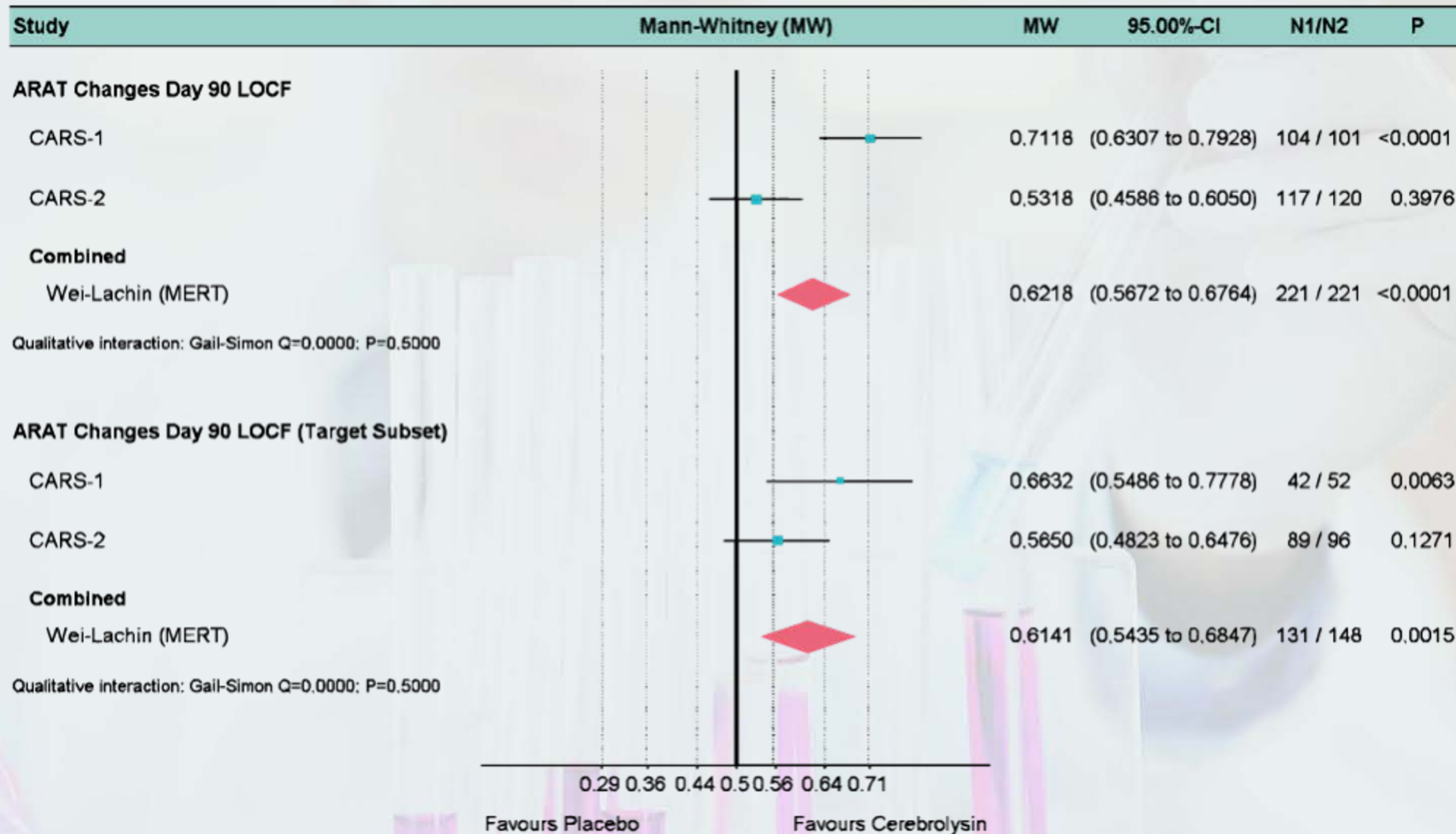
PUNTAJE ARAT			
Basal	Media	ARAT $\leq$ 33	ARAT 0
CARS I	10.7	84.2%	48.5%
CARS II	26.6	50.0%	20.0%

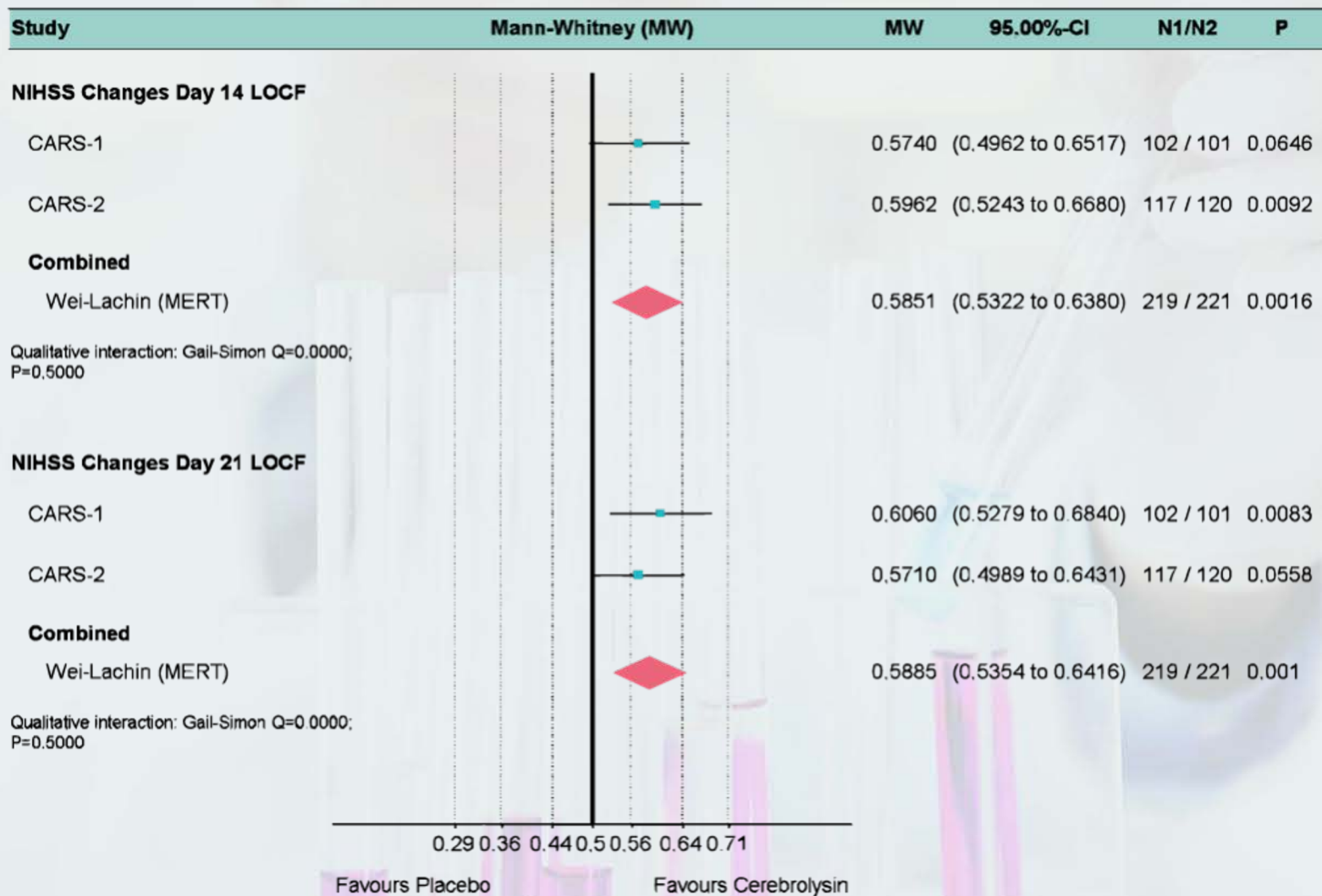
PUNTAJE DE NIHSS		
Basal	Media	NIHSS $\leq$ 7
CARS I	9.2	29.7%
CARS II	6.8	70.0%

CARS-1 se realizó en USA y Ucrania y el estudio CARS-2 se realizó en Rusia.

# Metaanálisis de los cambios ARAT desde la línea base de CARS 1 y CARS 2.



# Metaanálisis de los primeros cambios de NIHSS desde la línea de base de CARS 1 y CARS 2



# Conclusiones

- El primer resultado del metaanálisis (ARAT en el día 90) fue estadísticamente significativo en la población mITT completa ( $P < 0,0001$ ), así como en el subconjunto planificado previamente ( $P = 0,0015$ ).
- Los análisis de sensibilidad para pacientes dentro de los puntos de referencia ARAT floor-ceiling según Nijland redujo la heterogeneidad a 0% ( $I^2$ ), mostrando significancia estadística consistente en todos los modelos analíticos.
- El análisis del beneficio temprano en el día 14 y el día 21 por medio de la escala de accidente cerebrovascular NIH (NIHSS), que se considera como más sensible a las primeras mejorías, mostró estadísticas importante en todos los enfoques analíticos.
- El número necesario para tratar (NNT) con cambios clínicamente relevantes en los primeros NIHSS fue de 7,1 (IC del 95%: 4 a 22), con una tasa del 17,3% a diferencia en CARS-1 y una diferencia de tasa del 11.0% en CARS-2.
- Las características de seguridad de Cerebrolysin fueron comparables al placebo, lo que sugiere una relación beneficio-riesgo favorable.

# Cerebrolysin combined with rehabilitation promotes motor recovery in patients with severe motor impairment after stroke

Chang, W. H., Park, C., Kim, D. Y., Shin, Y.-I., Ko, M.-H., Lee, A., ... Kim, Y.-H. (2016). Cerebrolysin combined with rehabilitation promotes motor recovery in patients with severe motor impairment after stroke. *BMC Neurology*, 16(1)



MEDICALADVISER

# ECOMPASS

RESEARCH ARTICLE

Open Access

## Cerebrolysin combined with rehabilitation promotes motor recovery in patients with severe motor impairment after stroke

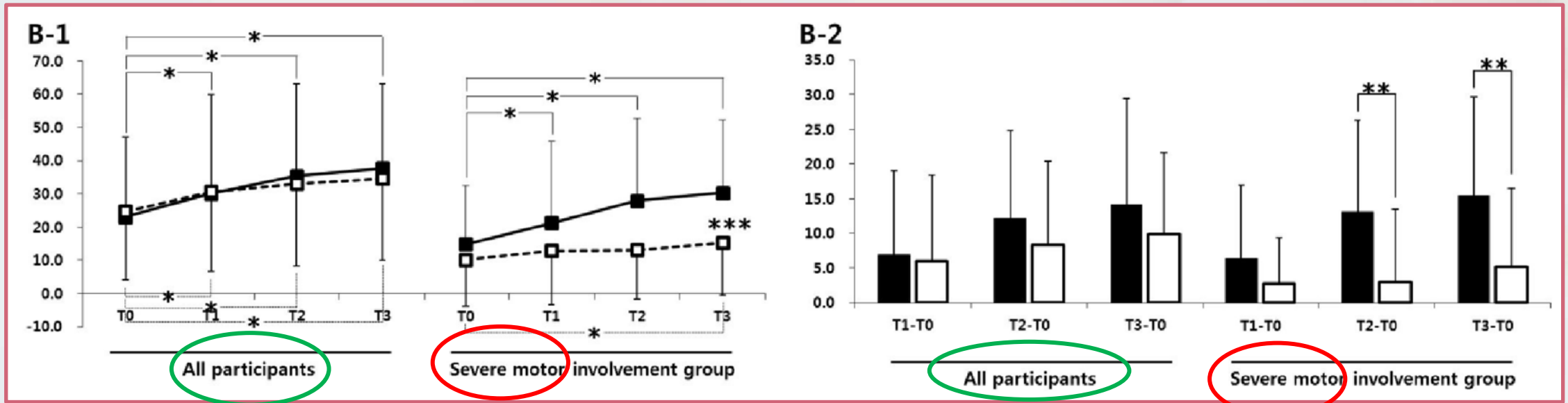


Won Hyuk Chang<sup>1†</sup>, Chang-hyun Park<sup>1†</sup>, Deog Young Kim<sup>2</sup>, Yong-Il Shin<sup>3</sup>, Myoung-Hwan Ko<sup>4</sup>, Ahee Lee<sup>5</sup>, Shin Yi Jang<sup>6</sup> and Yun-Hee Kim<sup>1,5\*</sup>

- ✓ El objetivo de este estudio fue investigar la eficacia y seguridad de Cerebrolysin que apoya la rehabilitación de la función motora.
- ✓ Es un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, multicéntrico.
- ✓ Número de pacientes: 70 pacientes aleatorizados (35 Cerebrolysin vs. 35 Placebo)
- ✓ Todos los pacientes participaron en un programa de rehabilitación estandarizado durante 21 días.
- ✓ El objetivo primario del estudio fue el día 29, los pacientes fueron seguidos hasta el día 90

# Recuperación de la función motora FMA UL (ITT LOCF)

Los mismos hallazgos en la recuperación del brazo superior (UL): diferencias significativas de grupo en el subgrupo más severo en los días 60 y 90 y con el tiempo:



T0: al inicio (día 8)  
 T1: inmediatamente después del tratamiento (día 29)  
 T2: dos meses después del inicio del accidente cerebrovascular (día 60)  
 T3: tres meses después del inicio del accidente cerebrovascular (día 90)

\*  $p < 0.05$  entre puntos de tiempo en cada grupo  
 \*\*  $p < 0.05$  entre ambos grupos  
 \*\*\*  $p < 0.05$  entre grupos a lo largo del tiempo

■ Cerebrolysin group  
 □ Control group





# Conclusiones

- Ha demostrado que el tratamiento con Cerebrolysin durante 3 semanas en combinación con la terapia de rehabilitación en la fase subaguda del EVC es seguro y proporciona un efecto beneficioso sobre la recuperación motora en pacientes con discapacidad motora grave. Además, los datos de neuroimagen han demostrado que el tratamiento con Cerebrolysin tuvo una influencia beneficiosa tanto en la materia gris como en la blanca relacionada con el motor.
- Se necesitarán más estudios también con un tamaño de muestra mayor para aclarar el impacto y el intervalo de tiempo apropiado para el tratamiento con Cerebrolysin a fin de optimizar la recuperación motora después del accidente cerebrovascular isquémico al mejorar la plasticidad de la red motora.
- A partir de este estudio, el tratamiento con Cerebrolysin como complemento de un programa de rehabilitación podría considerarse como un enfoque farmacológico para la recuperación motora en pacientes con EVC isquémico con afectación motora grave en la etapa subaguda.

# Effects of Cerebrolysin in Patients with minimally Conscious state after stroke:

## An observational retrospective clinical study

Kim, J. Y., Kim, H. J., Choi, H. S., Park, S. Y., & Kim, D. Y. (2019). Effects of Cerebrolysin® in Patients With Minimally Conscious State After Stroke: An Observational Retrospective Clinical Study. *Frontiers in Neurology*, 10.

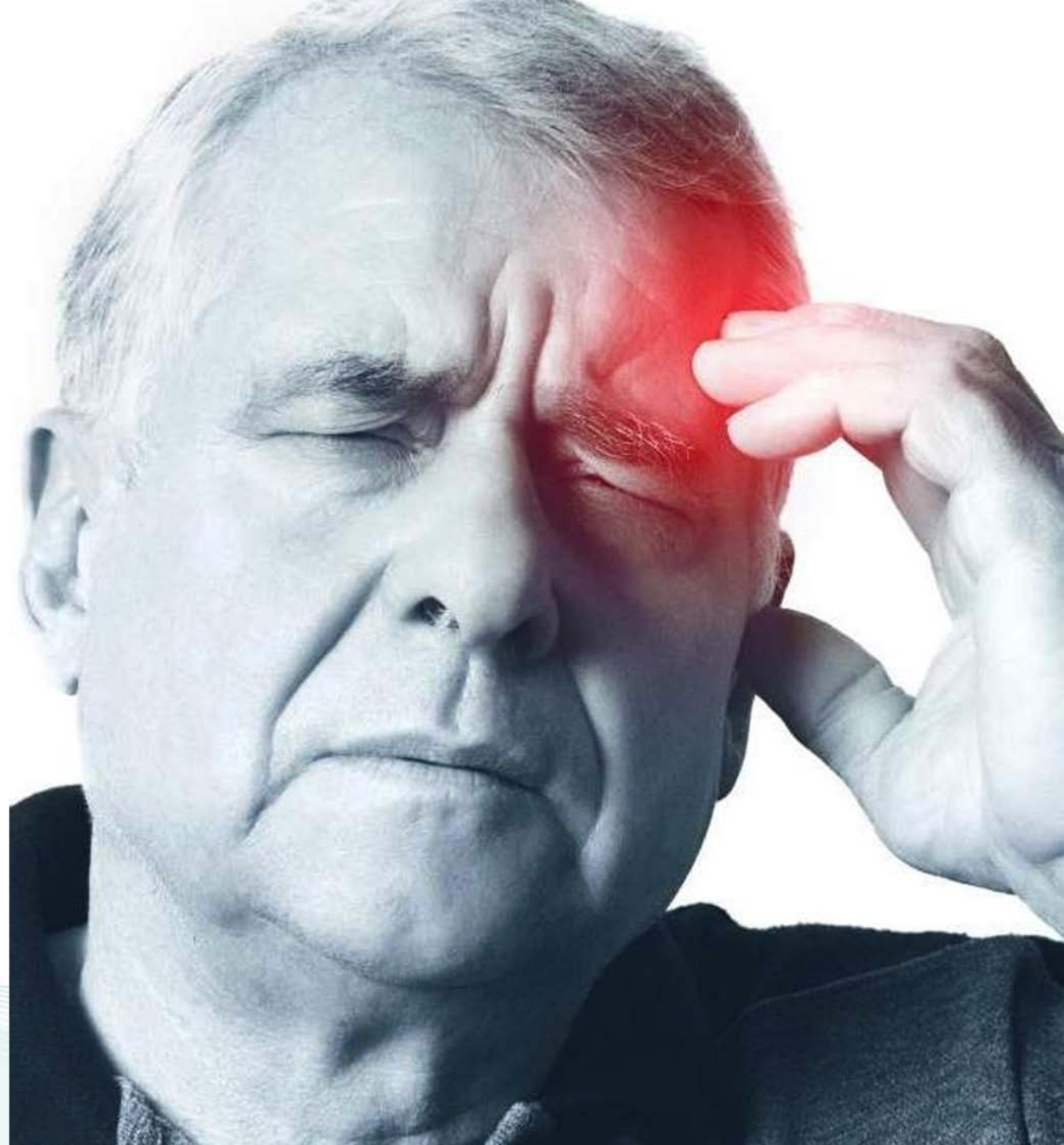


MEDICALADVISER

# Materiales y métodos:

En este estudio retrospectivo, incluimos pacientes con accidente cerebrovascular isquémico y / o hemorrágico con MCS según el Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R), que ingresaron en nuestro hospital entre 2014 y 2017.

Todos los pacientes recibieron terapia de rehabilitación integral, incluyendo fisioterapia y terapia ocupacional. Comparamos pacientes tratados con Cerebrolysin con pacientes que no recibieron Cerebrolysin. Los pacientes se incluyeron en el grupo verum si recibieron 10 ml de Cerebrolysin IV durante al menos 20 días. Las puntuaciones de CRS-R se evaluaron al ingreso y al alta.



Kim, J. Y., Kim, H. J., Choi, H. S., Park, S. Y., & Kim, D. Y. (2019). Effects of Cerebrolysin® in Patients With Minimally Conscious State After Stroke: An Observational Retrospective Clinical Study. *Frontiers in Neurology*, 10.

**Resultados:** De 1,531 pacientes seleccionados, 75 fueron incluidos en el estudio (Cerebrolysin, n = 43; control, n = 32). Las características basales fueron similares entre los grupos. Al alta, 2 meses después del inicio del accidente cerebrovascular, los pacientes tratados con Cerebrolysin mejoraron significativamente en el CRS-R ( $p = 0.010$ ) después del ajuste por factores de confusión utilizando el modelo lineal mixto (LMM), especialmente en las subescalas Oromotor ( $p = 0.003$ ) y Arousal ( $p = 0,038$ ).

No se observaron problemas de seguridad.

## **Conclusión:**

Este estudio retrospectivo sugiere que Cerebrolysin puede mejorar el nivel de conciencia en pacientes con accidente cerebrovascular con MCS, lo que debería investigarse más a fondo en un ensayo aleatorio, doble ciego, controlado con placebo.

# Safety and efficacy of Cerebrolysin in early post-stroke recovery

A meta-analysis of nine randomized clinical trials

Bornstein, N. M., Guekht, A., Vester, J., Heiss, W.-D., Gusev, E., Hömberg, V., ...  
Muresanu, D. (2017). *Safety and efficacy of Cerebrolysin in early post-stroke recovery: a meta-analysis of nine randomized clinical trials. Neurological Sciences, 39(4), 629–640.*



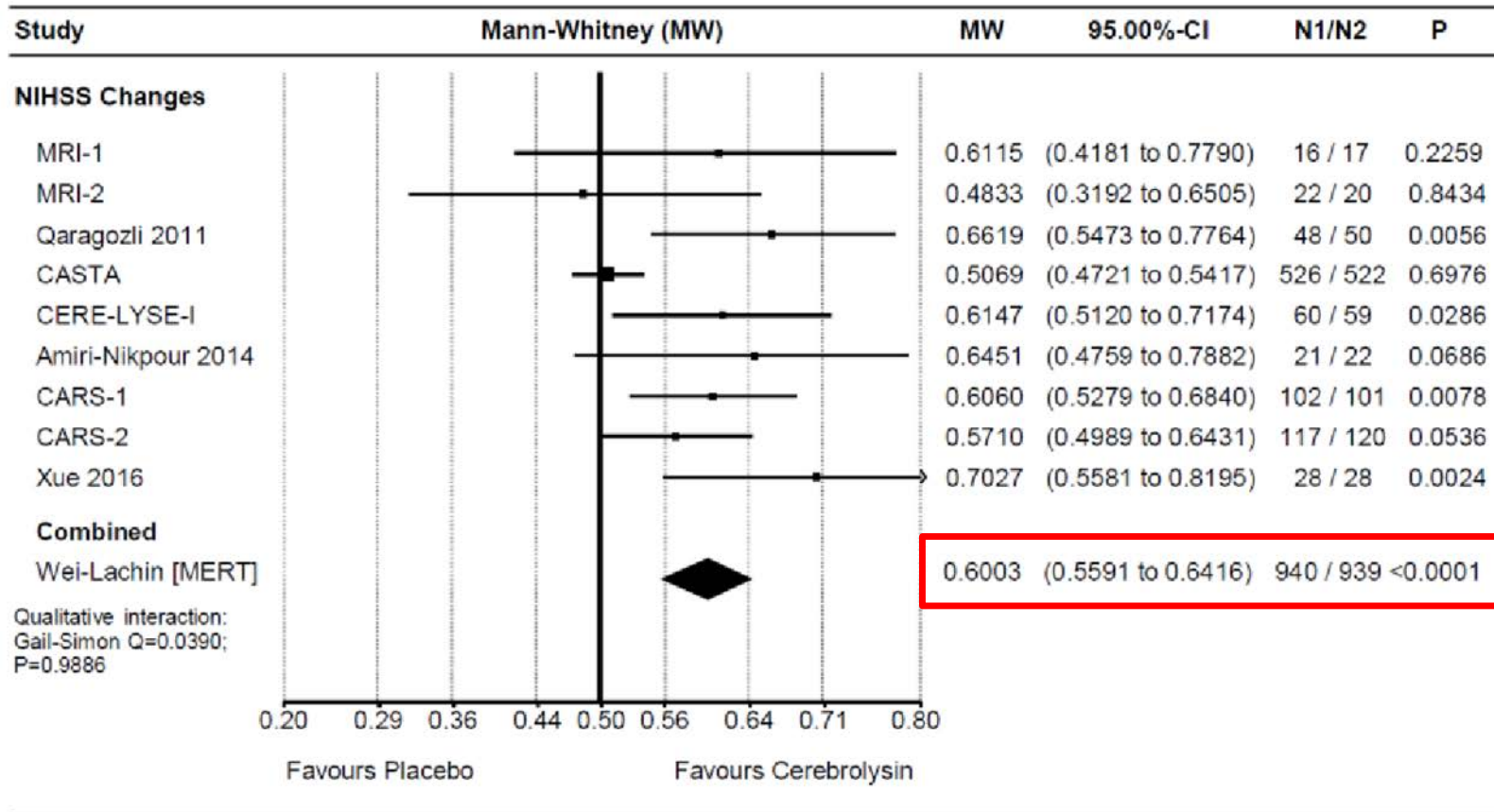
MEDICALADVISER

# Metodología del metaanálisis



# Recuperación temprana después del análisis primario de accidente cerebrovascular

Superioridad significativa de Cerebrolysin en NIHSS el día 30 (21) (Wei Lachin)

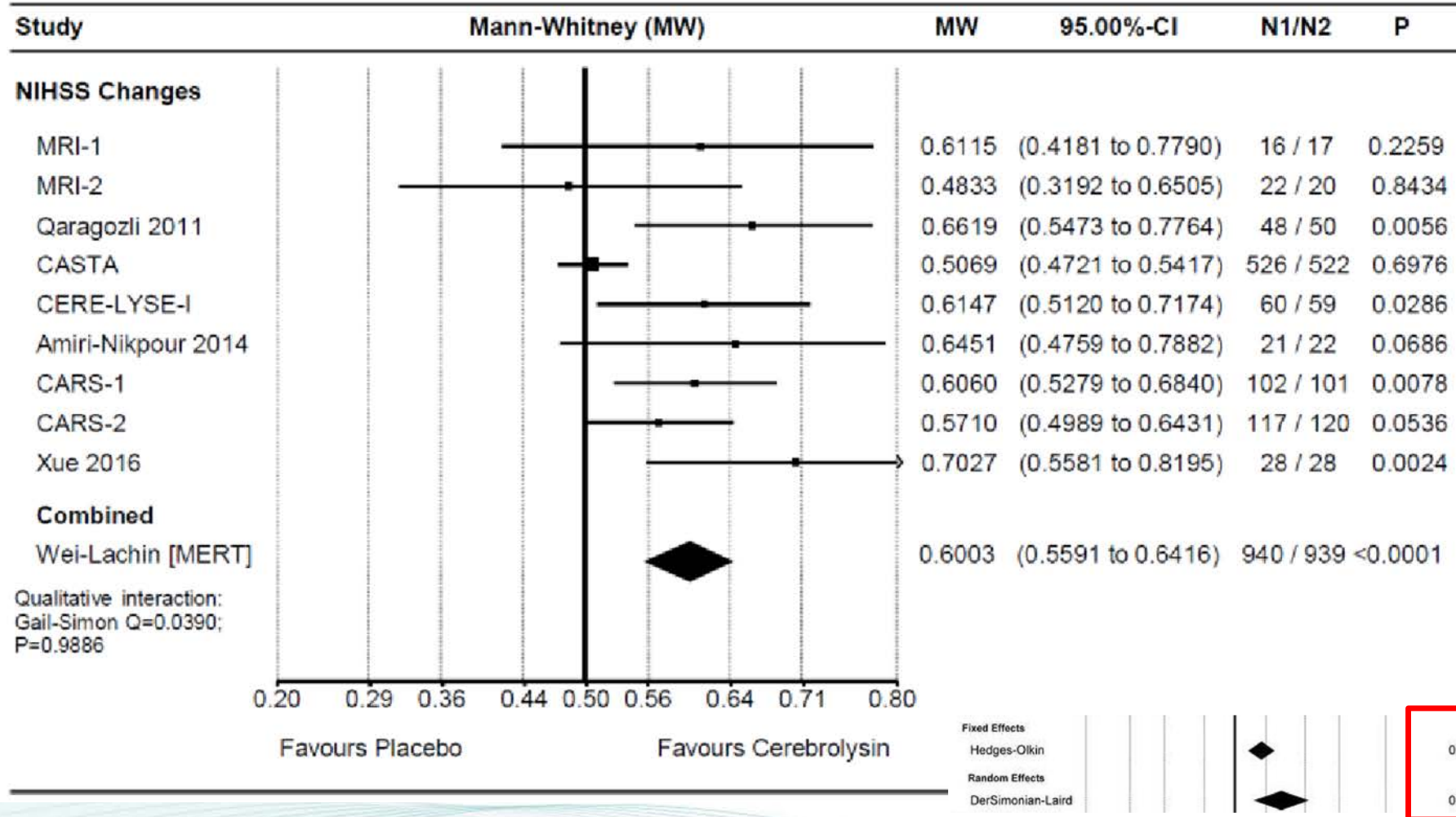


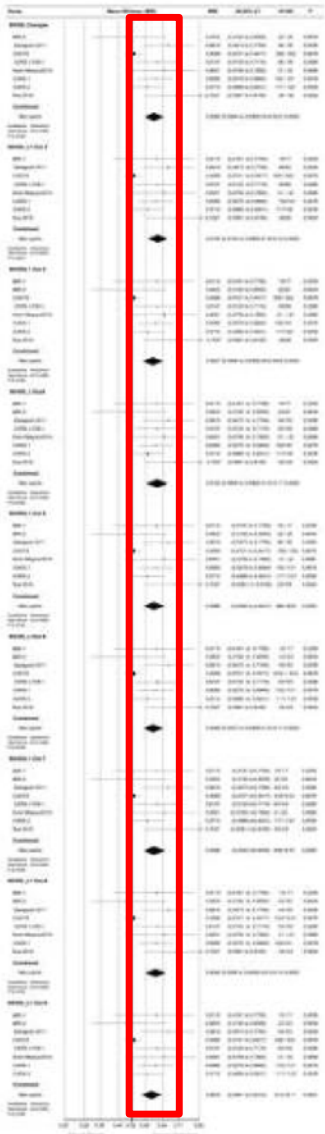
Los pacientes tienen un **60% de posibilidades** de obtener un mejor resultado cuando reciben tratamiento con **Cerebrolysin**.



# Modelos clásicos (efectos fijos y aleatorios)

se muestran resultados similares





# Metaanálisis confirman resultados NIHSS en el día 30 (21)

## Resultados consistentes

Resultados similares en todos los metaanálisis de exclusión

- ✓ Fuerte signo de solidez en general de los resultados
- ✓ Los resultados del metaanálisis no son desencadenados por un estudio específico

	Main Analyses	Sensitivity Analyses
Efficacy Analyses	NIHSS at day 30 (21)	Leave-one-out meta analyses NIHSS
	NNT NIHSS	Classic analyses (fixed effects, random effects)
	mRS at day 90	
Safety Analyses	Death	
	TEAEs, TESA	

# Impresionante NNT para Cerebrolysin

Mayor probabilidad de mejoras con Cerebrolysin

## Cerebrolysin

**NNT** (número necesario para tratar para beneficio)= 7.7  
(95% CI 5.2 to 15.0).

	Main Analyses	Sensitivity Analyses
Efficacy Analyses	NIHSS at day 30 (21)	Leave-one-out meta analyses NIHSS
	<b>NNT NIHSS</b>	
	mRS at day 90	Classic analyses (fixed effects, random effects)
Safety Analyses	Death	
	TEAEs, TESAE	

Tratar a 8 pacientes con Cerebrolysin y 1 paciente adicional mostrará cambios clínicamente relevantes en NIHSS en el día 30



## Definición "clínicamente relevante":

Cambio de  $\geq 4$  puntos o resolución de síntomas (Definición según NINDS)

Para comparar:

rt-PA mRS día 90 NNT = 8 (<3h, NINDS 2), 15 (3 4.5 h, ECASS 3)

# Datos clave Resultados del NIHSS el día 30 (21)

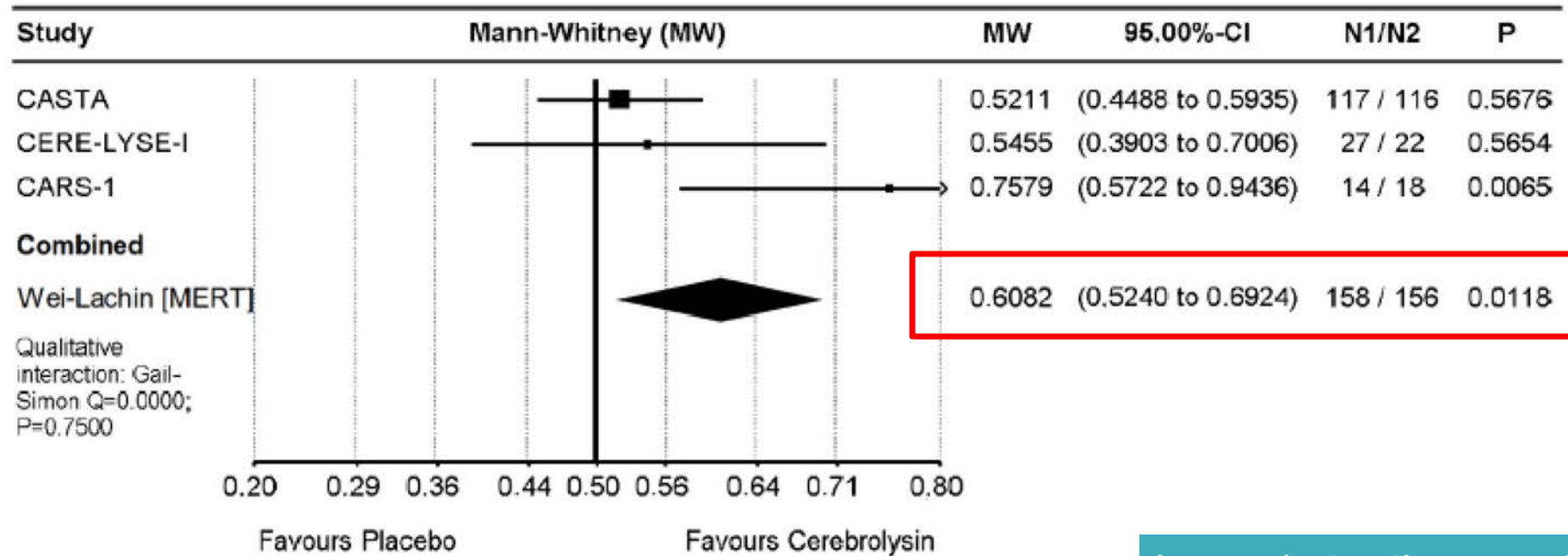
- ✓ Una superioridad significativa confirma el beneficio temprano de Cerebrolysin
- ✓ Los pacientes tienen un 60% de posibilidades de una mejor recuperación.
- ✓ NNT impresionante para Cerebrolysin (7.7)
- ✓ Wei Lachin, los efectos fijos y los efectos aleatorios son consistentes
- ✓ Los datos del metaanálisis son muy sólidos.

	Main Analyses	Sensitivity Analyses
Efficacy Analyses	NIHSS at day 30 (21)	Leave-one-out meta analyses NIHSS
	NNT NIHSS	
	mRS at day 90	Classic analyses (fixed effects, random effects)
Safety Analyses	Death	
	TEAEs, TESAE	

# Recuperar la independencia total

## Superioridad significativa de Cerebrolysin en mRS el día 90

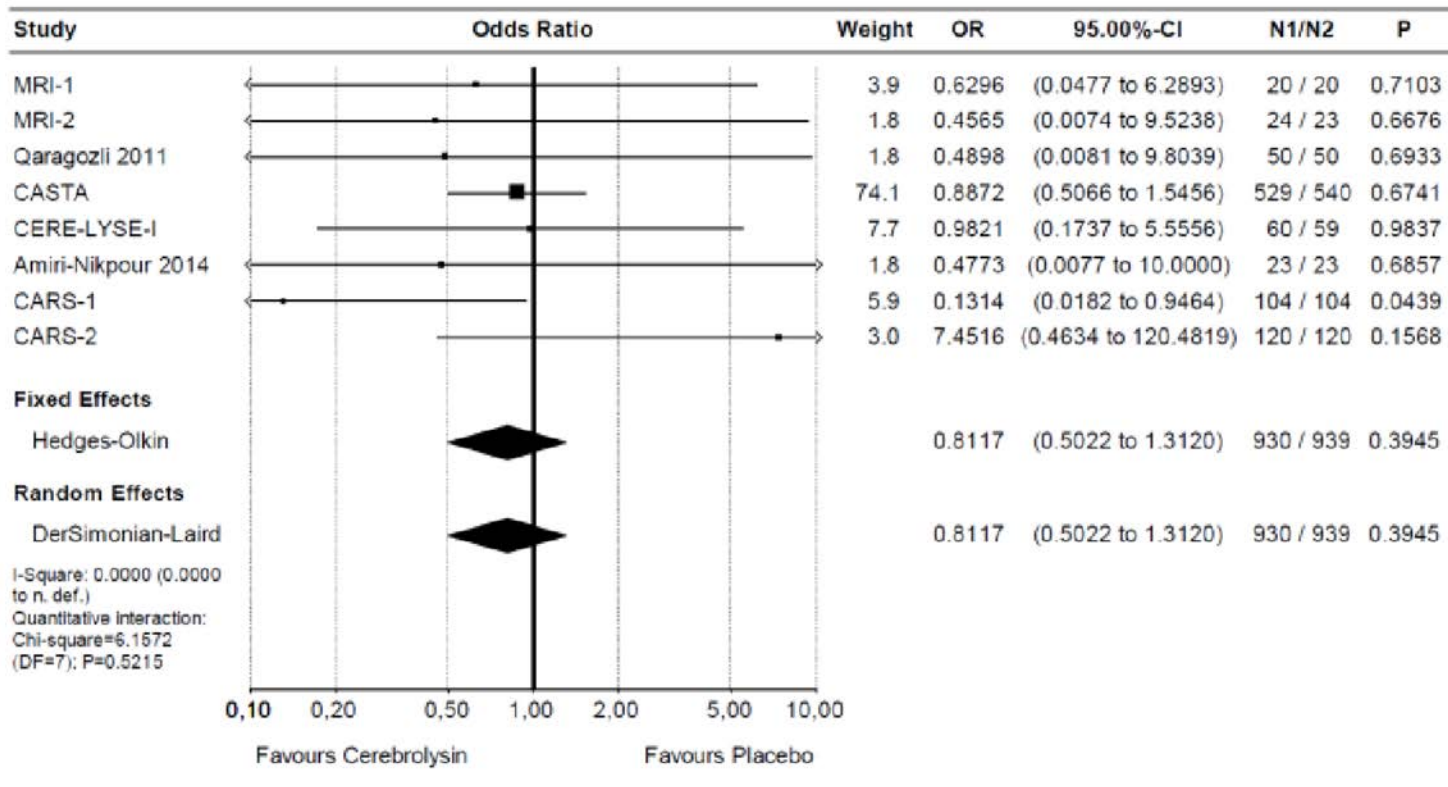
### Discapacidad global final



Los estudios identificados tienen datos de DPI disponibles  
 Población analizada: NIHSS basal > 12, subgrupo predefinido en CASTA

Los pacientes tienen un 61% de posibilidades de obtener un mejor resultado cuando son tratados con Cerebrolysin

# Mayor probabilidad de supervivencia. Seguridad/Muerte



¡El riesgo de muerte es 19% (OR) o 17% (RR) más bajo en el grupo de Cerebrolysin que en el grupo de placebo! El perfil de seguridad de Cerebrolysin fue comparable al placebo. con tendencia a la reducción de la muerte

Mortalidad Odds ratio (OR): 0.81, p=0.39 Mortalidad Risk ratio (RR):0.83, p=0.38

# Resultados: resumen

- ◆ Superioridad de Cerebrolysin sobre placebo en la mejora de las funciones neurológicas (NIHSS; MW0.60) y en el resultado funcional (mRS; PM 0.61 en pacientes moderados a severos;  $p = 0.012$ )
- ◆ Efectos de mayor tamaño en pacientes con accidente cerebrovascular gravemente afectados (MW 0,64 vs 0,54)
- ◆ NNT = 7.7 (IC 95% 5.2 15.0) para cambios clínicamente relevantes en NIHSS
- ◆ Todos los análisis de sensibilidad respaldan los resultados de la primera línea.
- ◆ Relación beneficio-riesgo positiva para Cerebrolysin

# Austrian Positioning Paper Rehabilitation Guidelines

Österreichische Schlaganfall-Gesellschaft, Positionspapier – Update, neurologisch,  
2018, Supplement 3/2018

[https://www.xn--gsf-rna.at/wp-content/uploads/2016/11/Positionspapier-2018\\_OEGSF\\_neurologisch.pdf](https://www.xn--gsf-rna.at/wp-content/uploads/2016/11/Positionspapier-2018_OEGSF_neurologisch.pdf)



MEDICAL ADVISER



# Guía de Rehabilitación Austriaca

- ✓ Primera guía de rehabilitación austriaca basada en evidencia
- ✓ Cerebrolysin es el compuesto MEJOR evaluado con clase II, nivel B
- ✓ Cerebrolysin es la única droga oficialmente nombrada en las guías de rehabilitación austriacas, incluyendo detalles específicos del tratamiento: dosis, duración.



# Papel de posicionamiento del tratamiento austriaco

- Las evaluaciones del Documento de Posicionamiento de Austria siguen a EFNS
- Criterios (EFNS es el documento de posicionamiento austriaco de hoy, o la guía austriaca es una evaluación de evidencia independiente en medicina para el accidente cerebrovascular).
- El ÖGSF colabora estrechamente y crea consenso con la DGN (sociedad alemana de neurología) y ESO

Tab. 1: Evidenzklassifikation für die therapeutische Intervention gemäß EFNS-Kriterien\*

Evidence Classification Scheme for a therapeutic Intervention	
Class I	An adequately powered, prospective, randomized, controlled clinical trial with masked outcome assessment in a representative population or an adequately powered systematic review of prospective randomized controlled clinical trials with masked outcome assessment in representative populations. The following are required: a) randomization concealment, b) primary outcome(s) is/are clearly defined c) exclusion/inclusion criteria are clearly defined d) adequate accounting for dropouts and crossovers with numbers sufficiently low to have a minimal potential for bias; and e) relevant baseline characteristics are presented and substantially equivalent among treatment groups or there is appropriate statistical adjustment for differences.
Class II	Prospective matched-group cohort study in a representative population with masked outcome assessment that meets a–e above or a randomized, controlled trial in a representative population that lacks one criteria a–e.
Class III	All other controlled trials (including well-defined natural history controls or patients serving as own controls) in a representative population, where outcome assessment is independent of patient treatment.
Class IV	Evidence from uncontrolled studies, case series, case reports, or expert opinion.
Rating of recommendations	
Level A	Established as effective, ineffective, or harmful for a therapeutic intervention, and requires at least one convincing Class I study or at least two consistent, convincing Class II studies.
Level B	Established as probably effective, ineffective or harmful for a therapeutic intervention, and requires at least one convincing Class II study or overwhelming Class III evidence.
Level C	Established as possibly effective, ineffective or harmful for a therapeutic intervention, and requires at least two Class III studies.
Good Clinical Practice (GCP)	Recommended best practice based on the experience of the guideline Practice development group. Usually based on Class IV evidence indicating large clinical uncertainty, such GCP points can be useful for health workers.

\* Brainin M et al., Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations 2004. Eur J Neurol 2004; 11(9):577–81



# Austria es uno de los países líderes en cuidado de la salud

- Según el Euro Health Care Index 2017, Austria está clasificada dentro del primer tercio de los países europeos. Cuatro lugares mejor que el Reino Unido y un lugar mejor que Suecia
- Durante años, Austria ocupa un puesto destacado como Estado miembro de referencia en el ranking de la UE para los procedimientos de autorización europeos.
- La Agencia Austriaca de Medicamentos y Dispositivos Médicos se ha clasificado constantemente entre las 10 principales agencias europeas de medicamentos también en el campo de las autorizaciones de comercialización.



# Pirámide de evidencia



En los últimos años, los médicos se centran en metaanálisis en lugar de ECA individuales

# Referencias

1. IPP Información Para el Paciente Renacenz®
2. Aloe, L. (2004). *Rita Levi-Montalcini: the discovery of nerve growth factor and modern neurobiology*. *Trends in Cell Biology*, 14(7), 395–399.
3. Castillo-Padilla D V, Rivas-Arancibia S, Interacción entre factores neurotróficos y especies reactivas de oxígeno en los mecanismos de muerte y proliferación celular, *Arch Neurocién (Mex)*, Vol. 16, No. 1: 26-32 INNN, 2011
4. Muresanu, D. F. (2009). *Neuromodulation with Pleiotropic and Multimodal Drugs – Future Approaches to Treatment of Neurological Disorders*. *Acta Neurochirurgica Supplementum*, 291–294.
5. Fisher, M., Davalos, A., Rogalewski, A., Schneider, A., Ringelstein, E. B., & Schabitz, W.-R. (2006). *Toward a Multimodal Neuroprotective Treatment of Stroke*. *Stroke*, 37(4), 1129–1136
6. Labiche, L. A., & Grotta, J. C. (2004). Clinical trials for cytoprotection in stroke. *NeuroRx : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 1(1), 46–70.
7. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists [published correction appears in *Circulation*. 2007 Oct 30;116(18):e515]. *Circulation*. 2007;115(20):e478-e534.
8. Ladurner, G., Kalvach, P., & Moessler, H. (2004). *Neuroprotective treatment with Cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomised controlled trial*. *Journal of Neural Transmission*, 112(3), 415–428

9. Heiss, W.-D., Brainin, M., Bornstein, N. M., Tuomilehto, J., & Hong, Z. (2012). *Cerebrolysin in Patients With Acute Ischemic Stroke in Asia: Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Trial*. *Stroke*, *43*(3), 630–636
10. Lang, W., Stadler, C. H., Poljakovic, Z., & Fleet, D. (2012). *A Prospective, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial about Safety and Efficacy of Combined Treatment with Alteplase (rt-PA) and Cerebrolysin in Acute Ischaemic Hemispheric Stroke*. *International Journal of Stroke*, *8*(2), 95–104.
11. Jauch, E. C., Saver, J. L., Adams, H. P., Bruno, A., Connors, J. J., ... Demaerschalk, B. M. (2013). *Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association*. *Stroke*, *44*(3), 870–947.
12. Bracard, S., Ducrocq, X., Mas, J. L., Soudant, M., Oppenheim, C., Moulin, T., & Guillemin, F. (2016). *Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial*. *The Lancet Neurology*, *15*(11), 1138–1147
13. Muresanu, D. F., Heiss, W.-D., Hoemberg, V., Bajenaru, O., Popescu, C. D., Vester, J. C., ... Guekht, A. (2015). *Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS)*. *Stroke*, *47*(1), 151–159.
14. Winstein, C. J., Stein, J., Arena, R., Bates, B., Chorney, L. R., Cramer, S. C., ... Zorowitz, R. D. (2016). *Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery*. *Stroke*, *47*(6), e98–e169
15. Guekht, A., Vester, J., Heiss, W.-D., Gusev, E., Hoemberg, V., Rahlfs, V. W., ... Muresanu, D. (2017). *Safety and efficacy of Cerebrolysin in motor function recovery after stroke: a meta-analysis of the CARS trials*. *Neurological Sciences*, *38*(10), 1761–1769. doi:10.1007/s10072-017-
16. Chang, W. H., Park, C., Kim, D. Y., Shin, Y.-I., Ko, M.-H., Lee, A., ... Kim, Y.-H. (2016). *Cerebrolysin combined with rehabilitation promotes motor recovery in patients with severe motor impairment after stroke*. *BMC Neurology*, *16*(1)
17. Kim, J. Y., Kim, H. J., Choi, H. S., Park, S. Y., & Kim, D. Y. (2019). *Effects of Cerebrolysin® in Patients With Minimally Conscious State After Stroke: An Observational Retrospective Clinical Study*. *Frontiers in Neurology*, *10*.
18. Bornstein, N. M., Guekht, A., Vester, J., Heiss, W.-D., Gusev, E., Hömberg, V., ... Muresanu, D. (2017). *Safety and efficacy of Cerebrolysin in early post-stroke recovery: a meta-analysis of nine randomized clinical trials*. *Neurological Sciences*, *39*(4), 629–640.