

FARMACOTERAPIA EN REHABILITACIÓN TEMPRANA POSTERIOR AL ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO

SANTIAGO G. PIGRETTI^{1 a}, CRISTIAN ISAAC^{2 a}, CLARISA CEA^{3 a}, MARÍA M. ESNAOLA^{4 a},
MARIANA RIVEROS^{5 a}, VIRGINIA TEJADA JACOB^{6 a}, MIRIAM WEINBERG^{7 b}, MARIA L. POSADAS MARTINEZ^{8 c},
DELFINA CIRELLI⁸, MARIANA A. BURGOS⁸, MÁXIMO ZIMMERMAN⁹, MARINA ROMANO^{7 a}

¹Hospital Central de Mendoza, ²Clínica Modelo Lanús, Buenos Aires, ³Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Santa Fe, ⁴Hospital Dr. César Milstein, Buenos Aires, ⁵Hospital Dr. G. Rawson, San Juan, ⁶Instituto de Neurología Cognitiva (INECO), Neurociencias Oroño, Rosario, Santa Fe, ⁷Centro de Educación Médica e Investigación Clínica Norberto Quirno (CEMIC), Buenos Aires, ⁸Área de Investigación no patrocinada, Departamento de Investigación, Hospital Italiano de Buenos Aires, ⁹Instituto de Neurología Cognitiva (CITES INECO), Buenos Aires, Argentina

^aMiembro Sociedad Neurológica Argentina, ^bMiembro Sociedad Argentina de Medicina Física y Rehabilitación, ^cMiembro Sociedad Argentina de Investigación Clínica

Dirección postal: Santiago Pigretti, Hospital Central de Mendoza, L. N. Alem 450, 5500 Mendoza, Argentina

E-mail: spigretti@gmail.com

Resumen

Existe una gran cantidad de información sobre el tratamiento de apoyo farmacológico temprano para la rehabilitación posterior a un accidente cerebrovascular isquémico agudo. El objetivo de esta revisión es ofrecer a los profesionales de la salud involucrados en la rehabilitación de los pacientes un resumen de la evidencia disponible que colabore con la toma de decisiones en su práctica clínica diaria.

Se realizó una búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales publicados entre el 1/1/2000 y el 28/8/2022 utilizando como motor de búsqueda PubMed, Cochrane y Epistemonikos con restricción de idioma a inglés y español. Los estudios seleccionados incluyeron pacientes mayores de 18 años con un accidente cerebrovascular isquémico agudo sometidos a rehabilitación temprana. Los desenlaces considerados para eficacia fueron: función motora, lenguaje y dolor. Las intervenciones farmacológicas seleccionadas fueron: cerebrolisina, levodopa, selegilina, anfetaminas, fluoxetina, citalopram, escitalopram, antipsicóticos, memantina, pregabalina, amitriptilina y lamotrigina.

Se realizó síntesis y evaluación de la evidencia utilizando metodología GRADE.

Esta revisión proporcionó un resumen de evidencia sobre el tratamiento de apoyo farmacológico en la

neuro-rehabilitación temprana de pacientes post accidente cerebrovascular isquémico agudo. Esto permitirá mejorar las recomendaciones actuales con el objetivo de colaborar con la toma de decisiones en salud para esta población.

Palabras clave: accidente cerebrovascular isquémico agudo, rehabilitación de accidente cerebrovascular, rehabilitación neurológica

Abstract

Pharmacological treatment in early rehabilitation after ischemic stroke

There is a wealth of information on early pharmacological supportive treatment for early rehabilitation following acute ischemic stroke. This review aims to provide healthcare professionals involved in rehabilitating patients with a summary of the available evidence to assist with decision-making in their daily clinical practice.

A search for randomized clinical trials and observational studies published between 1/1/2000 and 28/8/2022 was performed using PubMed, Cochrane and Epistemonikos as search engines with language restriction to english and spanish. The selected studies included

patients older than 18 with acute ischemic stroke undergoing early rehabilitation. The outcomes considered for efficacy were: motor function, language, and central pain. The selected pharmacological interventions were: cerebrolysin, levodopa, selegiline, amphetamines, fluoxetine, citalopram, escitalopram, antipsychotics, memantine, pregabalin, amitriptyline and lamotrigine.

Evidence synthesis and evaluation were performed using the GRADE methodology.

This review provided a summary of the evidence on pharmacological supportive care in early rehabilitation of post-acute ischemic stroke patients. This will make it possible to improve current recommendations with the aim of collaborating with health decision-making for this population.

Key words: acute ischemic stroke, stroke rehabilitation, neurological rehabilitation

PUNTOS CLAVE

- La neuroplasticidad post ACV es máxima dentro de los 45 días posteriores al evento
- No existe consenso en el uso rutinario y temprano de fármacos que, por su mecanismo de acción, podrían potenciar la neuroplasticidad cerebral posterior a un ACV isquémico.
- Presentamos una revisión narrativa sobre la utilización de fármacos que podrían mejorar los desenlaces: motor, funcionalidad, lenguaje y dolor central post ACV, cuando son asociados a terapias de rehabilitación no farmacológica hasta 6 meses posteriores al evento.

El accidente cerebrovascular isquémico (ACVi) es la cuarta causa de muerte y principal causa de discapacidad en Argentina y países desarrollados^{1,2}. Se estima que anualmente de los 15 millones de personas que sufren un ACV en el mundo, un tercio mueren y otro tercio quedan con discapacidad grave³.

Los avances en el tratamiento agudo del ACVi han determinado que exista una mayor cantidad de sobrevivientes con discapacidad⁴ de los cuales un 40% tendrá secuelas graves que interfieran en su calidad de vida⁵. La discapacidad post ACVi es compleja, heterogénea, y suele ser multidominio: motora, sensitiva, comunicacional, visual, cognitiva y emocional⁶.

La recuperación posterior al ACVi sigue una curva ascendente de pendiente progresivamente menor: la mayor recuperación ocurre en fases iniciales (85% en los primeros 45 días y 95% a 90 días); entre el tercer y sexto mes la recuperación es leve, y a partir del sexto el déficit se considera estable. La neuroplasticidad (crecimiento de nuevas interconexiones en la red neuronal sana desde áreas adyacentes o remotas a la dañada que suplantán sus funciones) es el principal mecanismo de recuperación y el objetivo de las terapias de rehabilitación⁷⁻⁹.

Las recomendaciones sobre los fármacos que pueden optimizar la recuperación se basan en pocos estudios pequeños con criterios de inclusión y evaluación clínica heterogéneos^{5, 10}. Los neuromoduladores como glutamato, acetilcolina, serotonina, noradrenalina y dopamina podrían incrementar los procesos de neuroplasticidad por sus efectos antiinflamatorios, promoción de la angiogénesis, neurogénesis, regeneración axonal y facilitación de la reorganización cortical^{4, 10}. Algunos fármacos favorecen la recuperación al disminuir factores que limitan la adherencia a la rehabilitación como los antidepresivos. Los antiepilépticos más antiguos: fenobarbital, diazepam, fenitoína han demostrado tener efectos inhibitorios sobre la formación de nuevas sinapsis. Los antihistamínicos H2 (famotidina, ranitidina) pueden causar sedación e impedir la neuroplasticidad al inhibir la potenciación a largo plazo⁴.

Nuestro objetivo fue identificar, sintetizar y evaluar la evidencia existente sobre el efecto del tratamiento farmacológico temprano en la rehabilitación post ACVi en adultos mayores de 18 años utilizando una aproximación a la metodología GRADE.

Métodos

Se realizó una revisión narrativa siguiendo la Guía SANRA (Scale for the Assessment of Narrative Review Articles)¹¹.

La pregunta de investigación clínica en formato PICO se encuentra en la Tabla 1.

Se seleccionaron drogas por consenso de los autores, utilizadas en la práctica clínica para otras indicaciones, con plausibilidad biológica de potencial beneficio en estimular la neuroplasticidad cerebral posterior a un ACVi. Se consideraron 3 desenlaces centrales: recuperación motora, recuperación de lenguaje y mejoría del dolor central.

Tabla 1 | Pregunta clínica (PICO)

Población	Intervención	Comparador	Resultado (a 3 y 6 meses post ACVi)
Pacientes adultos mayores de 18 años expuestos a rehabilitación temprana después de un ACVi agudo (tiempo 0 menos de 24 h)	Tratamiento farmacológico instaurado precozmente (entre 7 y 180 días del evento) <ul style="list-style-type: none"> • Cerebrolisina • Levodopa • Selegilina • Anfetaminas • Fluoxetina • Citalopram • Escitalopram • Antipsicóticos • Memantine • Pregabalina • Amitriptilina • Lamotrigina 	Atención habitual no farmacológica (kinesiología/ fonoaudiología/terapia ocupacional)	Impacto en: <ol style="list-style-type: none"> 1. Discapacidad¹ 2. Función motora² 3. Lenguaje³ 4. Dolor central⁴ 5. Seguridad

¹MS-Rankin, Barthel, GOS, Glasgow Coma Scale. ²Escala NIHSS, Medical Research Council (MRC), FIM. ³Mejoría en al menos uno de los siguientes componentes: fluencia, comprensión, denominación, repetición. ⁴Escala diaria de dolor, Escala global de dolor

Se incluyó al impacto funcional como variable dentro del desenlace dado que no siempre la mejoría de un parámetro se traduce en mayor independencia funcional. Se seleccionaron: cerebrolisina, levodopa, selegilina, anfetaminas, fluoxetina, citalopram, escitalopram, antipsicóticos, memantine, pregabalina, amitriptilina y lamotrigina. El tiempo de inicio de intervención fue de hasta 6 meses posteriores al evento.

La búsqueda de literatura incluyó revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales publicados entre el 1/1/2000 y el 28/8/2022 utilizando como motor de búsqueda PubMed, Cochrane y Epistemonikos sin restricción por idioma (Anexo 1).

El cribado de los artículos identificados en la búsqueda bibliográfica inicial se realizó mediante la evaluación del título/resumen por dos revisores ciegos en la plataforma Rayyan. Se excluyeron aquellos que no cumplían los criterios de inclusión. Las discrepancias se resolvieron por un tercer revisor.

Los artículos elegibles que contenían información para contestar la pregunta de interés fueron evaluados metodológicamente para valorar la calidad del reporte con las guías de reporte para cada diseño encontrado utilizando la última versión publicada en Equator (<https://www.equator-network.org>).

El riesgo de sesgo de los estudios incluidos se evaluó con: 1) RoB para estudios aleatorizados¹², 2) ROBINS-I para estudios no aleatorizados¹³ 3) Herramientas de evaluación de cohorte y serie de casos de NIH para estudios de una sola rama de intervención¹⁴ y 4) AMSTAR-2 para revisiones sistemáticas¹⁵.

La evidencia de cada artículo se resumió mediante metodología GRADE^{16,17} con una tabla de resumen de hallazgos (SoF según siglas en inglés). La evidencia se clasificó en alta, moderada, baja y muy baja¹⁸ (Anexo 2).

En el periodo de interés, 224 artículos fueron elegibles de los cuales quedaron 30 para la revisión (Fig. 1).

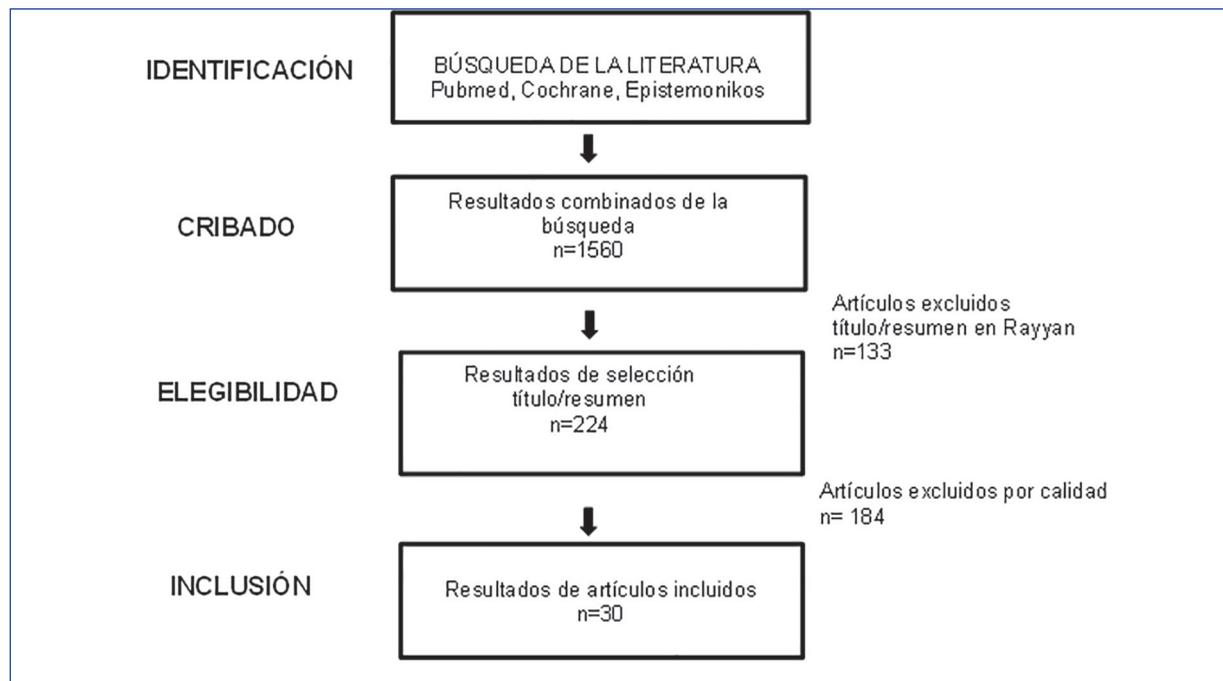
Para la mejor comprensión, se describen los resultados, separados por desenlaces: motor, lenguaje y dolor

Drogas que podrían modificar el desenlace motor

Cerebrolisina

La cerebrolisina es una preparación de origen porcino que consiste en neuropéptidos de bajo peso molecular (<10 kDa) y aminoácidos libres. Se ha demostrado que la cerebrolisina tiene propiedades neuroprotectoras contra la excitotoxicidad neuronal, al inhibir la formación de radicales libres y la activación microglial. Asimismo,

Figura 1 | Flujograma de la estrategia de búsqueda



exhibe actividad neurotrófica que promueve el brote neuronal, mejora la supervivencia celular y estimula la neurogénesis¹⁹⁻²¹. Este enfoque terapéutico ha sido exitoso en modelos experimentales de oclusión de la arteria cerebral media, resultando en una reducción del infarto y una mejora de la recuperación funcional en animales²².

El estudio de Anish Mehta del 2019²³, comparó infusión de cerebrolisina intravenosa (30 mL diluida en 100 mL solución salina en 60 minutos durante 10 días) vs. placebo, en 40 pacientes post ACV. El desenlace motor, medido por la Escala de Accidente Cerebrovascular del Instituto Nacional de Salud (NIHSS) fue significativamente menor en el día 11 (MD 1.15) y después de 90 días (MD 1.32) en comparación con placebo. La puntuación media del Índice de Barthel (BI) fue significativamente mayor en el día 11 (MD 3 más alto) y después de 90 días (MD 3.51 más alto) en comparación con placebo. (**certeza de evidencia: baja**)

Los resultados resumidos del estudio de Danfeng y col. no lograron demostrar una superioridad significativa de la cerebrolisina en la evaluación de discapacidad medida en escala de Rankin modificada (mRS) (MD 0.49 menor; 95%

CI 1.21-0.24) y BI (MD 6.8 más alto; 95% IC 0.55-14.16). La administración de cerebrolisina tuvo efectos neutrales sobre los resultados de seguridad en comparación con el placebo, incluyendo mortalidad (RR 0.82; 95% CI 0.55-1.22) y eventos adversos serios (RR 0.98; 95% CI 0.90-1.08). (**certeza de evidencia: muy baja**)²⁴.

En el estudio de Chang y col. se le administró a los pacientes cerebrolisina (infusión intravenosa de 30 mL diluida en 100 mL solución salina durante 60 minutos durante 10 días) y demostraron tener menores cambios degenerativos en los principales tractos de materia blanca relacionados con función motora que en el grupo placebo (FMA-T 30 días MD 2.8 menor; FMA-T 3 meses MD 2.8 más alto; FMA-UL 30 días MD 0.6 menor; FMA-UL 3 meses MD 3.3 más alto; FMA-LL 30 días MD 2.3 menor; FMA-LL 3 meses MD 0.6 menor) (**certeza de evidencia: moderada**)²⁵.

En una revisión sistemática de 2020, que comparó cerebrolisina vs. placebo se observaron los siguientes resultados de acuerdo a los desenlaces propuestos²⁶:

Mortalidad por todas las causas. 6 estudios. RR 0.90. 95% CI 0.56-1.32. (**certeza de evidencia: baja**)

Eventos adversos. 4 estudios. RR 0.97. 95% CI 0.85-1.10. **(certeza de evidencia: baja)**

Eventos adversos serios. 4 estudios. RR 1.15. 95% CI 0.81-1.65. **(certeza de evidencia: baja)**

Eventos adversos fatales. 3 estudios. RR 0.90. 95% CI 0.59-1.38. **(certeza de evidencia: baja)**

En el metanálisis de Stefan Strilciuc de 2021²⁷ que incluyó a 2202 pacientes con ACVi, no se encontraron diferencias significativas en mortalidad (RR 0.83, 95% CI 0.57-1.23) entre cerebrolisina y placebo. **(certeza de evidencia: moderada)**

Levodopa

La levodopa (LD) es el precursor metabólico de la dopamina (DA). Aproximadamente el 95% de la LD se convierte en DA, estimulando la neurotransmisión dopaminérgica, y el 5% restante se convierte en norepinefrina y afecta la neurotransmisión adrenérgica. Los efectos terapéuticos y adversos de la levodopa resultan de su descarboxilación en dopamina por medio de la enzima descarboxilasa. La LD atraviesa la barrera hematoencefálica por transporte facilitado y es un fármaco deseable para evaluar debido a su perfil de acción seguro²⁸.

La DA juega un papel en la formación de memorias motoras y por lo tanto facilita la neuroplasticidad, a través del fortalecimiento (potenciación a largo plazo, LTP) o debilitamiento (depresión a largo plazo, LTD) de las sinapsis neuronales, generando así neuroplasticidad. La DA tiene un efecto de curva de concentración en forma de U invertida para facilitar la LTP. En estudios previos, dosis de 100 mg generaron un efecto facilitador, y dosis de 25 mg y 200 mg ejercieron un efecto inhibitorio en la corteza cerebral. Este agente farmacológico ha mostrado resultados prometedores en el tratamiento del ACVi al mejorar la recuperación motora funcional en el período subagudo y crónico, en combinación con fisioterapia intensiva, sin efectos secundarios significativos informados. En las fases aguda y subaguda, se demostró que LD mejora las habilidades motoras funcionales que se mantuvieron a las tres semanas de seguimiento. LD también mostró un beneficio adicional en las actividades de la vida diaria y en la gravedad del ACVi²⁹.

El estudio de Lokk³⁰ tuvo como objetivo evaluar el tratamiento con LD en combinación con fisioterapia para la recuperación motora y las

actividades de la vida diaria (AVD) en la rehabilitación de ACV. Este estudio fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo con pacientes con ACVi. La función motora, AVD y ACVi fueron evaluados por Fugl-Meyer (FM), índice de Barthel (BI) y NIHSS al inicio, 15, 90 y 180 días, respectivamente. En el estudio participaron 20 pacientes en el grupo de levodopa y 20 pacientes en el grupo placebo.

Todos los participantes mostraron recuperación de la función motora (FM a los 6 meses MD 13.8;) y AVD (BI a los 6 meses MD 11.25). Hubo ligeras pero significativas diferencias en NIHSS en comparación con placebo en el seguimiento de 6 meses (NIHSS MD 1.9). El paciente con ACVi en tratamiento con LD en combinación con fisioterapia mostró una ligera mejoría en la función motora y en la discapacidad del ACV³⁰. **(certeza de evidencia: alta)**

Selegilina

La selegilina es un inhibidor irreversible selectivo de la monoaminoxidasa tipo B. Tiene propiedades neuroprotectoras y se ha demostrado eficaz en diferentes modelos experimentales de isquemia cerebral³¹. La selegilina reduce el daño estriatal y talámico después de una hipoxia y disminuye el área de necrosis. Mejora la supervivencia de las células piramidales del hipocampo y protege el tejido cortical después de la isquemia³².

Un estudio piloto de fase II aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, evaluó 20 pacientes con ACVi aterotrombótico reciente. Se aleatorizaron pacientes dentro de las 48 h de iniciado los síntomas a recibir clorhidrato de selegilina 10 mg vs. placebo, con visitas de seguimiento hasta 12 semanas. Las principales variables de eficacia fueron *Scandinavian Stroke Scale* (SSS) (escala 0-58), BI (escala 0-110) y FMS (escala 0-114). En todas estas escalas los pacientes con selegilina tuvieron puntajes más bajos (más discapacidad que el grupo placebo). Sin embargo, el puntaje en la semana 12 fue consistentemente mayor en los pacientes tratados con selegilina. Los resultados se expresaron como delta en el puntaje promedio en cada escala al finalizar el tratamiento. Solo se observó mejoría significativa en puntaje de escala motora SSS (18.4± 6.3 p 0.019) y tendencia no significativa a mejoría en

las escalas funcionales BI y FMS. En términos de seguridad se reportaron 19 efectos adversos (EA) en grupo selegilina vs. 31 EA en placebo, siendo no estadísticamente significativa esta diferencia³³. **(certeza de evidencia: baja)**

El escaso número de pacientes de este trabajo y el impacto, si bien moderado, demostrado solo en una de las tres escalas de evaluación motora, limitaría su indicación.

Anfetaminas

Experimentos realizados en modelos animales han demostrado que las anfetaminas podrían mejorar la recuperación de los ACVi³⁴. La más utilizada es la dexanfetamina, ejerciendo sus efectos en humanos y animales, a través de la vía noradrenérgica, modulando la neurotransmisión en el SNC. Se ha visto que pueden mejorar la recuperación luego de un ACV, sobre todo si se asocian a terapias físicas³⁵.

En el ECA³⁴ que incluyó a 64 pacientes se administró dextroanfetamina 10 mg cada 4 días por seis sesiones. El estudio demostró que no hubo ninguna diferencia global asociada al tratamiento en el cambio medio (SEM) \pm desvío estándar, en las puntuaciones motoras de FMS desde el inicio hasta 3 meses después del ACV (-18.65 [2.27] puntos con dextroanfetamina frente a -20.83 [2.94] puntos con placebo; $p = 0.58$). No hubo diferencias generales asociadas con el tratamiento en ninguno de los análisis secundarios del estudio y no se encontraron diferencias en los subgrupos según la ubicación del ACV o la gravedad inicial. No se atribuyeron eventos adversos³⁴. **(certeza de evidencia: alta)**

El tratamiento con dextroanfetamina combinado con fisioterapia no mejoró la recuperación de la función motora en comparación con placebo combinado con fisioterapia 3 meses después del ACVi hemisférico. El tratamiento fue seguro³⁴. **(certeza de evidencia: moderada)**

El tratamiento con anfetamina se asoció con tendencias no significativas a un aumento de muertes (OR 2.78 (IC 95%, 0.75-10.23), $n = 329$, 11 ensayos) y mejor puntuación motora (DMP 3.28 (IC del 95% -0.48-7.04) $n = 257$, 9 ensayos) pero no tuvo efecto sobre el resultado combinado de muerte y dependencia (OR 1.15 (IC 95% 0.65-2.06, $n = 206$, 5 juicios). La anfetamina aumentó la presión arterial sistólica (PAS) (DMP 9.3 mmHg, IC

del 95% 3.3-15.3, $n = 106$, 3 ensayos) y frecuencia cardíaca (FC) (DMP 7.6 latidos por minuto (lpm), IC del 95% 1.8-13.4, $n = 106$, 3 ensayos). A pesar de las variaciones en regímenes de tratamiento, resultados y duración del seguimiento no hubo evidencia de heterogeneidad significativa o sesgo de publicación³⁵. **(certeza de evidencia: alta)**

En un meta-análisis de 6 estudios (176 pacientes) hubo evidencia de una leve mejoría en la función motora (WMD -6.1 puntos; 95% IC -10.4 a -1.9) aunque basado en ensayos con heterogeneidad moderada. Los datos no proporcionan evidencia de que el tratamiento con anfetamina mejore las actividades de la vida diaria, la función neurológica o la depresión. Con base en la evidencia actual, no hay indicación para el uso rutinario de anfetaminas para mejorar la recuperación después de un ACV³⁶. **(certeza de evidencia: alta)**

A pesar de una tendencia a mejorar la función motora en análisis de subgrupos, persisten dudas sobre la seguridad existiendo importantes efectos hemodinámicos, cuyas consecuencias se desconocen.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Los antidepresivos ejercen su efecto beneficioso de dos maneras: modulan las vías córtico-estriado-pálido-tálamo-corticales luego de su acción sobre los núcleos del rafe, el locus coeruleus y el área tegmental ventral y producen una reorganización de las conexiones neurales mediante su acción sobre el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)³⁷.

En el caso de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) se ha visto en modelos animales que su uso se asocia a incremento de vascularización perilesional, neurogénesis y formación de nuevas sinapsis neuronales. Esto trajo aparejado la hipótesis de que podrían estimular la neuroplasticidad y recuperación de la función perdida³⁸.

Fluoxetina

La fluoxetina es un antidepresivo de segunda generación que inhibe de manera selectiva la recaptura de serotonina en la membrana pre sináptica neuronal, permitiendo así la acción bioquímica del neurotransmisor, cuyo papel en la

depresión es fundamental. La fluoxetina apenas presenta actividad anticolinérgica y sedante.

En el estudio *AFFINITY Trial Collaboration* del 2020 con 1280 pacientes post ACV se administró fluoxetina 20 mg por día por 6 meses y se observó que la distribución de las categorías mRS fue similar en los grupos de fluoxetina y placebo (OR común ajustado 0.94, IC del 95% 0.76-1.15; $p = 0.53$). En comparación con placebo, los pacientes con fluoxetina tuvieron más caídas (20 [3%] vs. 7 [1%]; $p = 0.018$), fracturas óseas (19 [3%] vs 6 [1%]; $p = 0.014$) y ataques epilépticos (10 [2%] vs. 2 [$<1\%$]; $p = 0.038$) en 6 meses. La fluoxetina oral 20 mg diarios durante 6 meses después de un ACV agudo no mejoró el resultado funcional y aumentó el riesgo de caídas, fracturas óseas y ataques epilépticos. Estos resultados no apoyan el uso de fluoxetina para mejorar el resultado funcional después del ACV³⁹. **(certeza de evidencia: alta)**

En el estudio *EFFECTS Trial Collaboration* del 2020 con 1500 pacientes post ACV se administró fluoxetina 20 mg por día por 6 meses y no se observaron diferencias significativas en mRS en comparación con placebo (OR común ajustada 0.94 [IC 95% 0.78 a 1.13]; $p = 0.42$). Fluoxetina se asoció con más fracturas óseas (28 [4%] vs. 11 [2%]; diferencia 2.27% [0.66 a 3.87]; $p = 0.0058$) e hiponatremia (11 [1%] vs. uno [$<1\%$]; diferencia 1.33% [0.43 a 2.23]; $p = 0.0038$) a los 6 meses. Los pacientes no mostraron mejoría funcional después de un ACV agudo con 20 mg de fluoxetina oral una vez al día durante 6 meses. La fluoxetina redujo la aparición de depresión, pero aumentó el riesgo de fracturas óseas e hiponatremia⁴⁰. **(certeza de evidencia: alta)**

En el estudio *FLAME* de 2011 con 118 pacientes post ACV se administró fluoxetina 20 mg vía oral por día desde el día 5 a 10 post ACV hasta los 3 meses. La mejoría en FMS en el día 90 fue significativamente mayor en el grupo de fluoxetina (media ajustada 34.0 puntos [IC 95% 29.7-38.4]) que en el grupo placebo (24.3 puntos [19.9-28.7]; $p = 0.003$). Los principales EA fueron hiponatremia (2 [4%] vs. 2 [4%]), trastornos digestivos transitorios incluyendo náuseas, diarrea y dolor abdominal (14 [25%] vs. 6 [11%]), trastornos de las enzimas hepáticas (cinco [9%] vs. 10 [18%]), trastornos psiquiátricos (tres [5%] vs. 4 [7%]), insomnio (19 [33%] vs. 20 [36%]) y con-

vulsiones parciales (uno [$<1\%$] vs. 0). En pacientes con ACVi y déficit motor moderado a grave, la prescripción temprana de fluoxetina asociada a fisioterapia mejoró la recuperación motora a los 3 meses⁴¹. **(certeza de evidencia: alta)**

El metaanálisis de Z. M. Yi de 2010 con 385 pacientes post ACV ha demostrado que la fluoxetina ayudó a la recuperación de la función neurológica (DMP = 4.72, IC del 95% 8.31 a 1.13) y mayor independencia en las actividades de la vida diaria (DMP = 8.04, IC del 95% 13.40 a 2.68); fluoxetina es relativamente seguro a pesar de los eventos adversos (OR = 0.88, IC del 95%: 0.31 a 2.49, $p = 0.82$ ⁴²). **(certeza de evidencia: moderada)**

En el estudio *FOCUS* de 2019 con 3127 pacientes post ACV se administró fluoxetina 20 mg vía oral por 6 meses. La distribución entre las categorías de mRS a los 6 meses fue similar en los grupos de fluoxetina y placebo (OR común ajustado por variables de minimización 0.951 [IC 95% 0.839-1.079]; $p = 0.439$). Los pacientes asignados a fluoxetina tuvieron más fracturas óseas (45 [2.88%] vs. 23 [1.47%]; diferencia 1.41% [IC 95% 0.38-2.43]; $p = 0.0070$). No hubo diferencias significativas en ningún otro evento a los 6 o 12 meses⁴³. **(certeza de evidencia: alta)**

De la evidencia analizada, la fluoxetina 20 mg administrada diariamente durante 6 meses después de un ACV agudo no parece mejorar la funcionalidad. El tratamiento aumentó la frecuencia de fracturas óseas y otros EA. Estos resultados no respaldan el uso rutinario de fluoxetina para promover la recuperación de la función post ACVi.

Citalopram

Un estudio de 144 pacientes, aleatorizado, doble ciego, controlado contra placebo, evaluó la utilización de 20 mg de citalopram, iniciado dentro de los 7 días del ACVi y mantenido durante 90 días. La probabilidad de tener una mejoría de al menos un 50% en la escala NIHSS a los 90 días fue mayor en los pacientes que recibieron citalopram vs. placebo RR (IC95%) 1.9 (1.2-3) $p < 0.01$, manteniéndose este beneficio en los ítems motores de la escala. Asimismo, esto se tradujo en una mejoría funcional a los 90 días para discapacidad leve según mRS RR 2.2 (1.6-3.03) $p < 0.001$. Vale destacar que se excluyeron pacientes con diagnóstico previo o posterior de

depresión, así como los pacientes con consumo de psicofármacos previo al evento. (**certeza de evidencia: alta**)³⁸.

Un metaanálisis de 10 ensayos clínicos aleatorizados, controlados contra placebo que evaluó la utilidad de ISRS (fluoxetina, escitalopram y citalopram) en la rehabilitación motora de pacientes sin depresión evidenció incrementos en la escala motora FMS en los pacientes que recibieron citalopram vs. los que no lo recibieron MD (IC 95) de 23 puntos (11-35). (**certeza de evidencia: moderada**)⁴⁴. Esta mejoría en la escala motora no se vio reflejada en la proporción de pacientes con discapacidad leve (mRS 0-2) a 6 meses OR IC 3.6 (0.10.-136) (**certeza de evidencia: muy baja**)⁴⁴. En este metaanálisis solo 3 de los 10 trabajos fueron de citalopram vs. placebo y se utilizaron dosis de 20 mg por día con duración hasta 180 días. En relación a EA, el uso de citalopram no se asoció de forma significativa a incremento de riesgo de fractura de cadera OR 7.22 (0.88-59)⁴⁴.

El uso de citalopram parece ser seguro y podría mejorar la función motora y la independencia funcional.

Escitalopram

Un ensayo clínico aleatorizado de 100 pacientes evaluó el uso de escitalopram 10 mg durante 3 meses, iniciado dentro de los 7 días post ACV. No se incluyeron pacientes con diagnóstico previo de depresión ni bajo tratamiento con anti-depresivos. Se observaron mejoras a los 90 días en los pacientes tratados vs. controles en los parámetros motores de la escala NIHSS media (\pm DS) 2.17 (\pm 0.36) vs. 4.24 (\pm 0.85) p 0.01, IB media (\pm DS) 93.08 (\pm 6.23) vs. 79.64 \pm (7.56) p 0.01, respectivamente. (**certeza de evidencia: alta**). Es importante mencionar que, si bien no hubo diferencias significativas al inicio del ensayo en cuanto a escala de depresión según Hamilton, los valores fueron significativamente menores a 90 días en la rama de tratamiento. Este trabajo no evaluó la presencia de EA⁴⁵.

El uso de escitalopram luego de un ACV mejora la función motora si bien no hallamos datos comparativos de la seguridad del mismo.

Antipsicóticos

Se reporta que entre un 13 a 48% de los pacientes con ACV reciente presentan de forma

temprana alteraciones del humor y la conducta, como depresión, apatía, abulia, delirio, alucinaciones y agitación. Esas alteraciones prolongan la estancia hospitalaria y la mortalidad, por lo que habitualmente se prescriben psicofármacos como parte del tratamiento. Los antipsicóticos se utilizan en la práctica diaria como parte del tratamiento del *delirium*, estados hiperkinéticos y alucinaciones⁴⁶. El bloqueo de receptores dopaminérgicos tiene como efecto adverso el enlentecimiento motor, rigidez e inestabilidad como manifestaciones extrapiramidales entre otras. Estas manifestaciones pueden tener un impacto negativo en la rehabilitación motora. Por otro lado, se ha demostrado en estudios animales que el bloqueo dopaminérgico podría ser neuroprotector, al disminuir los daños por excitotoxicidad de la dopamina⁴⁷.

Existe escasa evidencia que contemple el impacto de la utilización temprana de neurolépticos en la rehabilitación motora. El estudio de Conroy B. y col⁴⁸ es un estudio de cohortes retrospectivo de 1161 pacientes ingresados en 6 centros de rehabilitación con diagnóstico de ACV. En el grupo de ACV moderado, que recibieron rehabilitación kinésica y antipsicóticos atípicos (clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina), se observó un incremento significativo en los parámetros motores de la escala de independencia funcional (FIM) a 30 días, comparado con los que solo recibieron rehabilitación kinésica (+5.4) puntos (**certeza de evidencia: muy baja**). La media de internación para este grupo fue de 15 días. No se observaron incrementos significativos en los parámetros motores de la escala FIM para los pacientes con ACV grave que recibieron antipsicóticos atípicos ni para ningún grupo de los pacientes que recibieron antipsicóticos típicos (haloperidol, clorpromazina, flufenazina). Estos resultados pueden explicarse por el mejor perfil de seguridad de antipsicóticos atípicos reportados en la literatura y el tratamiento oportuno de complicaciones durante la internación, que podrían retrasar la rehabilitación y prolongar la estancia hospitalaria. Existen limitaciones como la inclusión de cualquier tipo de ACV, dosis empleadas, análisis individual por fármaco y tiempo de utilización que limitan la certeza de la evidencia. (**certeza de evidencia: muy baja**).

En relación al uso de antipsicóticos y mortalidad temprana, un estudio realizado en Taiwán

que incluyó 47000 pacientes, concluyó que el uso de antipsicóticos redujo la mortalidad a 30 días. Cuando se utilizan antipsicóticos típicos el descenso de mortalidad ajustado fue de 78% (OR 0.22; 95% CI 0.18-0.26) y cuando se usaron atípicos el descenso de mortalidad fue de 86% (OR 0.14; 95% CI 0.12-0.17) (**certeza de evidencia: alta**)⁴⁷.

Drogas que podrían modificar el desenlace lenguaje

Memantina

La memantina pertenece a los antagonistas no competitivos de los receptores de NMDA (N-metil-D-aspartato), de afinidad moderada y voltaje dependiente. Bloquea los efectos de los niveles tónicos de glutamato elevados patológicamente que pueden ocasionar disfunción neuronal⁴⁹.

La memantina por sus propiedades neuroprotectoras, ha demostrado reducir el tamaño del infarto en la etapa aguda del ACV y tiene efectos pleiotrópicos que incluyen la regulación ascendente de factores neurotróficos y derivados de células gliales, promueve efectos anti apoptóticos y reducción de neuroinflamación⁵⁰. La evidencia actual sugiere que la memantina puede mejorar el pronóstico de la afasia posterior a un ACV⁵⁰.

En una revisión sistemática⁵¹ para evaluar el efecto de la memantina en la afasia post ACV isquémico se incluyeron 4 estudios ECA con 124 pacientes donde se evaluaron los siguientes parámetros y obtuvieron los siguientes resultados: la memantina no mostró una mejora pronunciada en comprensión auditiva (DMS 0.35, 95% IC -0.05 - 0.74, P = 0.09) (**certeza de evidencia: alta**), pero mejoró el cociente de afasia (cociente de afasia: considera el total de las secciones de comprensión y expresión del lenguaje. El puntaje máximo posible es de 100 (sujetos con lenguaje preservado) DMS 0.57, 95% IC 0.09-1.06, P = 0.02 (**certeza de evidencia: moderada**), la capacidad de nombrar (DMS 0.81, 95% IC 0.38-1.25, P = 0.0002) (**certeza de evidencia moderada**), el lenguaje espontáneo (DMS 0.76, 95% IC 0.39-1.13, P < 0.0001) (**certeza de evidencia: moderada**), y la capacidad repetitiva (DMS 0.37, 95% IC 0.01 - 0.73, P = 0.04) (**certeza de evidencia: alta**)⁵¹.

La evidencia sugiere que la memantina tiene un efecto discreto en mejorar la capacidad de nombrar, el lenguaje espontáneo y la capacidad repetitiva en los pacientes con afasia post ACV⁵¹.

Drogas que podrían modificar el desenlace dolor

El dolor central post ACV es un cuadro clínico caracterizado por alodinia constante o intermitente en el segmento corporal afectado asociando habitualmente alteraciones sensitivas como parestesias, disestesias o entumecimiento. Se reporta aproximadamente en hasta un 8% de los pacientes con ACV y suele presentarse dentro de los 6 meses del evento. Su aparición está relacionada a la lesión de la vía espino tálamo cortical en cualquier topografía⁵².

Pregabalina

La pregabalina reduce la liberación de neurotransmisores excitatorios como glutamato, noradrenalina y sustancia P que intervienen en las vías de dolor. Esta reducción es el resultado de la unión a la proteína $\alpha 2\text{-}\delta$ de los canales de calcio dependientes de voltaje en el SNC⁵³.

Un ensayo clínico aleatorizado, controlado contra placebo, evaluó la superioridad de pregabalina en el dolor central post ACV. El ensayo incluyó 220 pacientes, duró 13 semanas y la dosis de pregabalina utilizada diaria fue de hasta 600 mg. No hubo diferencias significativas en el objetivo primario de eficacia que fue intensidad de dolor, medido por la escala diaria de dolor (**certeza de evidencia: alta**). Se encontró tendencia al beneficio en desenlaces secundarios como depresión, ansiedad e insomnio, aunque la tasa de eventos adversos fue mayor para el grupo tratamiento (52 vs. 23%)⁵².

Un metaanálisis más reciente, que incluyó 2 ensayos de pregabalina en dolor central, evidenció modesta mejoría (MDS -0.46, 95% IC -0.71 to -0.22) con el uso de pregabalina contra placebo. Cabe destacar que la mayor parte de los pacientes fueron del trabajo de Kim y col., pero el resto fueron pacientes con lesión central mayoritariamente no ACV y lesiones medulares por lo que la generalización de los resultados debe ser tomada con cautela. La dosis empleada fue de hasta 600 mg diarios por 4 semanas⁵⁴. (**certeza de evidencia: baja**)

El uso de pregabalina no mostró beneficios clínicos en el manejo del dolor central precoz post ACVi.

Amitriptilina

La utilidad de los antidepresivos, especialmente de los de tipo adrenérgico, ha sido reportada, aunque los mecanismos no están bien explicados. La hipótesis más probable es que mecanismos serotoninérgicos y noradrenérgicos intervienen en la analgesia a través de vías originadas en el tronco cerebral hasta las astas posteriores de la médula espinal⁵⁵.

La amitriptilina actúa elevando los niveles de serotonina y noradrenalina bloqueando la recaptación de ambos neurotransmisores en la membrana sináptica. También actúa a nivel de los canales de sodio adquiriendo mecanismos analgésicos a nivel central y periférico. También podría actuar como bloqueante del receptor de N metil D aspartato y podría tener efectos simpaticomiméticos⁵⁶.

Un ECA doble ciego, controlado contra placebo evaluó la prevención del dolor central en pacientes con ACV isquémico talámico. Se aleatorizaron 39 pacientes dentro de las 24 h de instalado el ACV, a recibir amitriptilina en dosis entre 10 y 75 mg en comprimidos de liberación prolongada vs. placebo. El tiempo de tratamiento fue un año y no se hallaron diferencias significativas en relación a la aparición de dolor central (21 vs. 17% p NS) ni a la supervivencia libre de dolor (318 y 324 días p NS) en placebo vs. amitriptilina respectivamente. En relación a EA, solo 2 pacientes del grupo amitriptilina requirieron descenso de dosis para mejorar la tolerancia⁵⁷. **(certeza de evidencia: moderada)** Es de resaltar que el escaso número de pacientes podría explicar un error tipo beta en esta población. Asimismo, es un ECA orientado a la profilaxis y no al tratamiento del dolor central.

Un estudio de fase III doble ciego, controlado con placebo, evaluó amitriptilina vs. carbamazepina en 15 pacientes con dolor central post ACV y sin síntomas de depresión. El tratamiento con cada droga se mantuvo durante 4 semanas en dosis progresivas hasta 75 mg de amitriptilina y 800 mg de carbamazepina, con una semana interpuesta libre de dosis. Los efectos del tratamiento se evaluaron en forma diaria con escalas

verbales de dolor de 10 puntos, al final de cada período de tratamiento con una escala global del efecto analgésico de 5 pasos. La amitriptilina produjo una reducción del dolor estadísticamente significativa en comparación al placebo media \pm desvío estándar (4.2 ± 1.6 vs. 5.3 ± 2.0 p < 0.05). La mejoría de al menos un nivel en la escala global de dolor (1: empeoramiento del dolor, 5: sin dolor) fue de 10 pacientes para amitriptilina vs. uno para placebo p < 0.05. La dosis final de amitriptilina fue bien tolerada. Es importante mencionar que la media de evolución de dolor fue de 3 años (fuera de los límites de búsqueda de esta guía) y la diferencia con el placebo fue de un 20% de reducción en la escala diaria de dolor. No se hallaron beneficios significativos con carbamazepina⁵⁸. **(certeza de evidencia moderada)**

En los estudios incluidos se observó mejoría en la escala de dolor para los pacientes con dolor central crónico post ACVi utilizando dosis de amitriptilina 75 mg por día, pero no hubo beneficio de uso precoz para la prevención del dolor central.

Lamotrigina

Diferentes estudios han demostrado la importancia de los aminoácidos excitatorios y de la apertura de los canales de sodio en la hiperexcitabilidad neuronal y en la transmisión sináptica del dolor. El bloqueo de la actividad glutamatérgica y de los canales de sodio podría ser una aproximación racional para el tratamiento del dolor central post ACV⁵⁹.

La lamotrigina es un fármaco antiepiléptico que actúa inhibiendo los canales de sodio a nivel presináptico y suprimiendo la liberación de glutamato. La lamotrigina revierte la hiperexcitabilidad y cambios neuroplásticos que ocurren luego del daño neuronal agudo o por un daño persistente al SNC⁶⁰.

Un ECA, doble ciego, controlado contra placebo que incluyó 30 pacientes, con entrecruzamiento de tratamiento, evaluó la eficacia de lamotrigina en dosis incrementales hasta 200 mg/día durante 8 semanas. Se consideró respondedores al tratamiento si al final de cada rama había una diferencia de al menos 20% en la escala Likert de dolor (0 a 10 donde 0 es sin dolor y 10 dolor insoportable) o descenso de un nivel en la escala global de dolor (impacto del dolor en las

actividades de la vida cotidiana donde 1 es nada y 5 es totalmente).

Se observaron diferencias significativas a favor de lamotrigina (Likert 5 vs. 7 p 0.01) para la dosis de 200 mg por día, pero no para dosis inferiores comparadas contra placebo (**certeza de evidencia: alta**). Asimismo, se obtuvo descenso significativo en la escala global de dolor (p 0.02 de dolor de grave a moderado en pacientes que recibieron lamotrigina (**certeza de evidencia: moderada**), No se reportaron diferencias significativas en la tasa de EA (57% vs. 60%) y 3 pacientes discontinuaron el tratamiento por *rash* cutáneo leve⁶⁰.

Otro estudio aleatorizado, simple ciego, con entrecruzamiento de ramas, incluyó a 30 pacientes con dolor central post ACV a un tratamiento de pregabalina 600 mg/día vs. lamotrigina 200 mg/día por 8 semanas con periodo de libre de drogas de 4 semanas. No se encontraron diferencias significativas en la respuesta al dolor según la escala analógica visual (63.3% vs. 53.3% p NS), alodinia (66.7% vs. 75% p NS), y en la escala de ansiedad y depresión hospitalaria HAD (80% vs. 81.8% p NS)⁶¹.

En los estudios incluidos se observó mejoría en la escala de dolor para los pacientes con dolor central post agudo ACVi utilizando dosis de lamotrigina de 200 mg día.

Discusión

Esta revisión aporta un resumen de la evidencia de los fármacos utilizados en la rehabilitación temprana post ACVi para los desenlaces motor, lenguaje y dolor central.

La oportunidad para potenciar la neuroplasticidad y consecuente recuperación post ACVi es mayor en los primeros 45 días⁵, por lo que la indicación oportuna de fármacos coadyuvantes a la terapia no farmacológica, y que potencien la neuroplasticidad, podría optimizar los resultados clínicos.

Las drogas que mostraron una mejoría en el desenlace motor fueron: levodopa, fluoxetina, citalopram y escitalopram (alta certeza en la evidencia), cerebrolisina (moderada certeza de evidencia), selegilina (baja certeza de evidencia) y neurolépticos atípicos (muy baja certeza). Las drogas que no mejoran el desenlace motor son anfetaminas (alta certeza de evi-

dencia) y antipsicóticos típicos (baja certeza de evidencia).

Para el desenlace funcional motor: citalopram y escitalopram mostraron beneficio con certeza de evidencia alta mientras que selegilina lo hizo con certeza de evidencia baja.

Para el desenlace lenguaje, memantina mostró una mejoría en el mismo, con un nivel de certeza moderada, pero sin impacto funcional.

Con respecto al dolor central post ACVi, lamotrigina tiene un impacto favorable con alta certeza en la evidencia mientras que amitriptilina lo hace con moderada certeza. La pregabalina no demostró mejorar el dolor con un alto nivel de certeza evidencia. Estos hallazgos se muestran en la Tabla 2.

Los estudios encontrados con la estrategia de búsqueda fueron de calidad variable, en su mayoría con escaso número de pacientes. Esto podría explicarse en parte, porque entre los fármacos incluidos en esta revisión, algunos se utilizan sin aprobación específica en neurorehabilitación. Tampoco hay evidencia del uso de estas moléculas en las etapas tempranas de rehabilitación (menos de 6 meses). Otra limitación de los estudios encontrados es la heterogeneidad de las intervenciones con dosis empleadas y tiempos variables de uso.

En esta revisión priorizamos solo un grupo de drogas que fueran utilizadas en la práctica clínica local con plausibilidad biológica para su uso racional en la rehabilitación post ACVi. Con respecto a las drogas incluidas en la búsqueda bibliográfica para el desenlace lenguaje, incluimos donepezilo, recuperando estudios de Berthier y col., que mostraron mejoría en afasia post ACVi pero los estudios no fueron incluidos en este manuscrito dado que la administración del fármaco no fue temprana; se realizó al menos 6 meses posteriores al ACVi.

Muchas de las drogas evaluadas (fluoxetina, pregabalina) no mostraron mejoría en los desenlaces propuestos (mejoría motora y dolor) y si sumaron EA. (ej.: hiponatremia y aumento de caídas con fluoxetina). La combinación de hiponatremia, caídas y disminución de la mineralización ósea producida por la fluoxetina, podría explicar el incremento del riesgo de fracturas en esta población^{40, 62}.

Es de nuestra consideración, tomar en cuenta que los desenlaces están medidos con diferen-

Tabla 2 | Resumen de hallazgos por droga y desenlace. Los colores indican la certeza de evidencia, pero no la magnitud del efecto

a) Drogas que podrían modificar el desenlace motor

Droga	Mejoría Motora	Mejoría funcional	Seguridad
<i>Cerebrolisina</i>	SÍ	NO	SÍ
<i>Levodopa</i>	SÍ	NO	SÍ
<i>Selegelina</i>	SÍ	SÍ	SÍ
<i>Anfetaminas</i>	NO	NO	NO
<i>Fluoxetina</i>	SÍ	NO	NO
<i>Citalopram</i>	SÍ	SÍ	SÍ
<i>Escitalopram</i>	SÍ	SÍ	SI
<i>Antipsicóticos atípicos</i>	SÍ	NO	SÍ
<i>Antipsicóticos típicos</i>	NO	NO	NO

b) Drogas que podrían modificar el desenlace lenguaje

Droga	Mejoría lenguaje	Mejoría funcional	Seguridad
<i>Memantina</i>	Si	No	Sí

c) Drogas que podrían modificar el desenlace dolor

Droga	Mejoría dolor	Mejoría funcional	Seguridad
<i>Pregabalina</i>	NO	NO	NO
<i>Amitriptilina</i>	SÍ	SÍ	SÍ
<i>Lamotrigina</i>	SÍ	SÍ	SÍ

Nivel de certeza según GRADE

Certeza alta	
Certeza moderada	
Certeza baja	
Certeza muy baja	

tes escalas clínicas y no hay discriminación topográfica y/o de volumen lesional del ACVi, por lo que la generalización de todos los resultados puede no ser correcta para todos los escenarios.

Identificamos algunas drogas accesibles con impacto en discapacidad. La utilización de estas moléculas en una etapa temprana de la rehabilitación de los pacientes post ACVi muestra efectos de magnitud variable, aunque clínica-

mente relevantes en la mejoría de la discapacidad. Esto podría disminuir los costos de rehabilitación y optimizar la reinserción social de los pacientes.

Agradecimientos: A la Dra. Carol Dillon por su revisión externa.

Conflicto de intereses: Los autores declaran haber recibido patrocinio de Laboratorios Richmond para costos de soporte metodológico y de publicación.

Bibliografía

1. Casaubon LK, Boulanger J-M, Glasser E, et al. Canadian stroke best practice recommendations: acute inpatient stroke care guidelines, update 2015. *Int J Stroke* 2016; 11: 239-52.
2. Website. Available: 18. Estadísticas vitales, información básica. Ministerio de Salud de la Nación. 2015. En: <http://www.deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2016/12/Serie5Numero59.pdf>; consultado marzo 2018.
3. Módica M, de la Paz Sampayo M, Sciuto S, et al. Resultados funcionales en sujetos post accidente cerebrovascular luego del alta de una clínica de neurorehabilitación de la Ciudad de Buenos Aires. *Argentinian Journal of Respiratory & Physical Therapy* 2020; 2: doi:10.58172/ajrpt.v2i1.83
4. Belagaje SR. Stroke rehabilitation. *Continuum* 2017; 23: 238-53.
5. Beghi E, Binder H, Birle C, et al. European academy of neurology and european federation of neurorehabilitation societies guideline on pharmacological support in early motor rehabilitation after acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol* 2021; 28: 2831-45.
6. [No title]. [cited 19 Mar 2023]. En: <https://galiciaclinica.info/pdf/5/81.pdf>
7. [No title]. [cited 19 Mar 2023]. En: <https://galiciaclinica.info/pdf/5/81.pdf>
8. Murie-Fernández M, Irimia P, Martínez-Vila E, John Meyer M, Teasell R. Neuro-rehabilitation after stroke. *Neurologia* 2010; 25: 189-96.
9. Alessandro L, Olmos LE, Bonamico L, et al. Multidisciplinary rehabilitation for adult patients with stroke. *Medicina (B Aires)* 2020; 54-68.
10. Yeo S-H, Lim Z-JI, Mao J, Yau W-P. Effects of central nervous system drugs on recovery after stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Drug Investig* 2017; 37: 901-28.
11. Baethge C, Goldbeck-Wood S, Mertens S. SANRA-a scale for the quality assessment of narrative review articles. *Res Integr Peer Rev* 2019; 4: 1-7.
12. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: I4898.
13. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016; 355: i4919.
14. Study quality assessment Tools. En: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>; consultado marzo 2021.
15. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017; 358: j4008.
16. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. (2013). Manual GRADE para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación. (1a Ed. Español). P. A Orrego & M.X. Rojas (Trans.) Mar 2017. En: <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html>; consultado marzo 2021.
17. GRADEpro. [cited 15 Jun 2020]. En: <http://gradepro.org>
18. Formulación de los resultados de una revisión sistemática con la terminología de GRADE. [cited 15]. En: <https://es.cochrane.org/news/formulaci%C3%B3n-de-los-resultados-de-una-revisi%C3%B3n-sistem%C3%A1tica-con-la-terminolog%C3%ADa-de-grade>; consultado junio 2020.
19. Muresanu DF, Heiss W-D, Hoernberg V, et al. Cerebrolysin and recovery after stroke (CARS): a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Stroke* 2016; 47: 151-9.
20. Masliah E, Díez-Tejedor E. The pharmacology of neurotrophic treatment with cerebrolysin: brain protection and repair to counteract pathologies

- of acute and chronic neurological disorders. *Drugs Today (Barc)* 2012; 48 Suppl A: 3-24.
21. Zhang L, Chopp M, Meier DH, et al. Sonic hedgehog signaling pathway mediates cerebrolysin-improved neurological function after stroke. *Stroke* 2013; 44: 1965-72.
 22. Ren J, Sietsma D, Qiu S, Moessler H, Finklestein SP. Cerebrolysin enhances functional recovery following focal cerebral infarction in rats. *Restor Neurol Neurosci* 2007; 25: 25-31.
 23. Mehta A, Mahale R, Buddaraju K, Javali M, Acharya P, Srinivasa R. Efficacy of neuroprotective drugs in acute ischemic stroke: is it Helpful? *J Neurosci Rural Pract* 2019; 10: 576-81
 24. Zhang D, Dong Y, Li Y, Chen J, Wang J, Hou L. Efficacy and safety of cerebrolysin for acute ischemic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 4191670.
 25. Chang WH, Lee J, Shin Y-I, et al. Cerebrolysin combined with rehabilitation enhances motor recovery and prevents neural network degeneration in ischemic stroke patients with severe motor deficits. *J Pers Med* 2021; 11: 545.
 26. Ziganshina LE, Abakumova T, Hoyle CH. Cerebrolysin for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 7: CD007026.
 27. Strilciuc S, Vécsei L, Boering D, et al. Safety of cerebrolysin for neurorecovery after acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis of twelve randomized-controlled trials. *Pharmaceuticals (Basel)* 2021; 14: 1297.
 28. Reich SG, Savitt JM. Parkinson's disease. *Med Clin North Am* 2019; 103: 337-50.
 29. Talhada D, Marklund N, Wieloch T, Kuric E, Ruscher K. Plasticity-enhancing effects of levodopa treatment after stroke. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 10226.
 30. Lokk J, Salman Roghani R, Delbari A. Effect of methylphenidate and/or levodopa coupled with physiotherapy on functional and motor recovery after stroke--a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Acta Neurol Scand* 2011; 123: 266-73.
 31. Oertel WH, Quinn NP. Parkinson's disease: drug therapy. *Baillieres Clin Neurol* 1997; 6: 89-108.
 32. Lahtinen H, Koistinaho J, Kauppinen R, Haapalinna A, Keinänen R, Sivenius J. Selegiline treatment after transient global ischemia in gerbils enhances the survival of CA1 pyramidal cells in the hippocampus. *Brain Res* 1997; 757: 260-7.
 33. Sivenius J, Sarasoja T, Aaltonen H, Heinonen E, Kilkku O, Reinikainen K. Selegiline treatment facilitates recovery after stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 2001; 15: 183-90.
 34. Goldstein LB, Lennihan L, Rabadi MJ, et al. Effect of dextroamphetamine on poststroke motor recovery: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2018; 75: 1494-501.
 35. Sprigg N, Bath PMW. Speeding stroke recovery? A systematic review of amphetamine after stroke. *J Neurol Sci* 2009; 285: 3-9.
 36. Martinsson L, Hårdemark H, Eksborg S. Amphetamines for improving recovery after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1: CD002090.
 37. Preskorn SH. Clinically relevant pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors. An overview with emphasis on pharmacokinetics and effects on oxidative drug metabolism. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32 Suppl 1: 1-21.
 38. Savadi Oskouie D, Sharifipour E, Sadeghi Bazargani H, et al. Efficacy of citalopram on acute ischemic stroke outcome: a randomized clinical trial. *Neurorehabil Neural Repair* 2017; 31: 638-47.
 39. AFFINITY Trial Collaboration. Safety and efficacy of fluoxetine on functional outcome after acute stroke (AFFINITY): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2020; 19: 651-60.
 40. EFFECTS Trial Collaboration. Safety and efficacy of fluoxetine on functional recovery after acute stroke (EFFECTS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2020; 19: 661-9.
 41. Chollet F, Tardy J, Albucher J-F, et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2011; 10: 123-30.
 42. Yi ZM, Liu F, Zhai SD. Fluoxetine for the prophylaxis of poststroke depression in patients with stroke: a meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 1310-7.
 43. FOCUS Trial Collaboration. Effects of fluoxetine on functional outcomes after acute stroke (FOCUS): a pragmatic, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet* 2019; 393: 265-74.
 44. Su N, Wen C, Guo S, Yu Y, Wang C. The efficacy and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors for motor recovery in non-depressed patients after acute stroke: a meta-analysis. *Front Neurol* 2021; 12: 749322.
 45. Cao J-X, Liu L, Sun Y-T, Zeng Q-H, Yang Z-D, Chen J-C. Escitalopram improves neural functional prognosis and endothelial dysfunction in patients with acute cerebral infarction. *Restor Neurol Neurosci* 2020; 38: 385-93.

46. McManus J, Pathansali R, Stewart R, Macdonald A, Jackson S. Delirium post-stroke. *Age Ageing* 2007; 36: 613-8.
47. Wang J-Y, Wang C-Y, Tan C-H, Chao T-T, Huang Y-S, Lee C-C. Effect of different antipsychotic drugs on short-term mortality in stroke patients. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93: e170.
48. Conroy B, Zorowitz R, Horn SD, Ryser DK, Teraoka J, Smout RJ. An exploration of central nervous system medication use and outcomes in stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86: S73-S81.
49. Rogawski MA, Wenk GL. The neuropharmacological basis for the use of memantine in the treatment of Alzheimer's disease. *CNS Drug Rev* 2003; 9: 275-308.
50. Martínez-Coria H, Arrieta-Cruz I, Cruz ME, López-Valdés HE. Physiopathology of ischemic stroke and its modulation using memantine: evidence from preclinical stroke. *Neural Regen Res* 2021; 16: 433-9.
51. Zhang X, Shu B, Zhang D, Huang L, Fu Q, Du G. The Efficacy and safety of pharmacological treatments for post-stroke aphasia. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2018; 17: 509-21.
52. Kim JS, Bashford G, Murphy KT, Martin A, Dror V, Cheung R. Safety and efficacy of pregabalin in patients with central post-stroke pain. *Pain* 2011; 152: 1018-23.
53. Taylor CP, Angelotti T, Fauman E. Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: the calcium channel alpha2-delta (alpha2-delta) subunit as a target for antiepileptic drug discovery. *Epilepsy Res* 2007; 73: 137-50.
54. Bo Z, Jian Y, Yan L, et al. Pharmacotherapies for central post-stroke pain: a systematic review and network meta-analysis. *Oxid Med Cell Longev* 2022; 2022: 3511385.
55. Main C. Book review : Wall PD, Melzack R editors 1989: Textbook of pain, second edition. Churchill Livingstone. 1080pp. £95. *Clinical Rehabilitation* 1990; 4: 253-4.
56. Basbaum AI, Fields HL. Endogenous pain control mechanisms: review and hypothesis. *Ann Neurol* 1978; 4: 451-62.
57. Lampl C, Yazdi K, Röper C. Amitriptyline in the prophylaxis of central poststroke pain. Preliminary results of 39 patients in a placebo-controlled, long-term study. *Stroke* 2002; 33: 3030-2.
58. Leijon G, Boivie J. Central post-stroke pain--a controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. *Pain* 1989; 36: 27-36.
59. Kumar B, Kalita J, Kumar G, Misra UK. Central post-stroke pain: a review of pathophysiology and treatment. *Anesth Analg* 2009; 108: 1645-57.
60. Vestergaard K, Andersen G, Gottrup H, Kristensen BT, Jensen TS. Lamotrigine for central poststroke pain: a randomized controlled trial. *Neurology* 2001; 56: 184-90.
61. Kalita J, Chandra S, Misra U. Pregabalin and lamotrigine in central poststroke pain: a pilot study. *Neurol India* 2017; 65: 506-11.
62. Dennis M, Forbes J, Graham C, et al. Fluoxetine and fractures after stroke: exploratory analyses from the FOCUS trial. *Stroke* 2019; 50: 3280-2.

ANEXO 1 CONCEPTOS DE BÚSQUEDA

Los términos empleados en cada motor de búsqueda fueron:

Epistemonikos	Cochrane	PubMed Filtros: Humanos. Fecha 1/1/2000 al 28/8/2022
#1 Stroke*	#1 ("Ischemic Stroke ")	#1 ("stroke") OR ("ischemic stroke")
#2 Cerebrolysin*	#2 ("cerebrolysin")	All fields
#3 #1AND #2	#3 #1 AND #2	#2 ("cerebrolysin") All fields
#4 Escitalopram	#4 ("escitalopram")	#3 #1 AND #2
#5 Fluoxetin*	#5 ("fluoxetin*")	#4 ("escitalopram")
#6 Fluvoxamine*	#6 ("fluvoxamine*")	#5 ("fluoxetin*")
#7 Levodopa	#7 ("levodopa")	#6 ("fluvoxamine*")
#8 Selegiline	#8 ("selegiline")	#7 ("levodopa")
#9 Amphetamines	#9 ("amphetamines")	#8 ("selegiline")
#10 Donepezil	#10 ("donepezii")	#9 ("amphetamines")
#11 Memantine	#11 ("memantine")	#10 ("donepezii")
#12 Benzodiazepine	#12 ("benzodiazepine")	#11 ("memantine")
#13 Antipsychotic	#13 ("antipsychotic")	#12 ("benzodiazepine")
#14 Diazepam	#15 ("diazepam")	#13 ("antipsychotic")
#15 Botulinum Toxins	#16 ("botulinum toxins")	#15 ("diazepam")
#16 Baclofen	#17 ("baclofen")	#16 ("botulinum toxins")
#17 Amitriptyline	#18 ("amitriptyline")	#17 ("baclofen")
#18 Lamotrigine	#19 ("lamotrigine")	#18 ("amitriptyline")
#19 Pregabalina	#20 ("pregabalina")	#19 ("lamotrigine")
#12 Gabapentin	#21 ("gabapentin")	#20 ("pregabalina")
		#21 ("gabapentin")

ANEXO 2 TABLAS GRADE

CEREBROLISINA

Resumen de los resultados:

Cerebrolisina comparado con Placebo para pacientes con ACV isquémico supratentorial con déficit motor grave

Paciente o población: pacientes con ACV isquémico supratentorial con déficit motor grave

Configuración:

Intervención: Cerebrolisina

Comparación: placebo

Desenlace N° de participantes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI) Diferencia	Certeza	Qué pasa	
Función motora (FMA-T) evaluado con: FMA score seguimiento: rango 8 días a 29 días N° de participantes: 110 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	–	La media función motora (FMA-T) era 13.8	– mean 11 más alto. (0 a 0)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	La cerebrolisina puede mejorar el score de FMA-T entre los 8 a 29 días en pacientes con ACV isquémico supratentorial con déficit motor grave con respecto a placebo
Función motora (FMA-T) evaluado con : FMA score seguimiento: rango 29 días a 90 días N° de participantes: 110 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	–	La media función motora (FMA-T) era 6.7	– mean 12.3 más alto. (0 a 0)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	La cerebrolisina puede mejorar el score de FMA-T entre los 29 a 90 días en pacientes con ACV isquémico supratentorial con déficit motor grave con respecto a placebo
Función motora (FMA-T) evaluado con: FMA score seguimiento: rango 8 días a 90 días N° de participantes: 110 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	–	La media función motora (FMA-T) era 20.5	– mean 23.3 más alto. (0 a 0)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	La cerebrolisina puede mejorar el score de FMA-T entre los 8 a 90 días en pacientes con ACV isquémico supratentorial con déficit motor grave con respecto a placebo

Resumen de los resultados:

Cerebrolisina comparado con Placebo para pacientes con ACV isquémico supratentorial con déficit motor grave

Paciente o población: pacientes con ACV isquémico supratentorial con déficit motor grave

Configuración:

Intervención: Cerebrolisina

Comparación: placebo

Desenlace N° de participantes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)	Diferencia	Certeza	Qué pasa	
Función motora (FMA-UL) evaluado con: FMA score seguimiento: rango 8 días a 29 días N° de participantes: 110 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	–	La media función motora (FMA-UL) era 8.2	–	mean 7.6 más alto. (0 a 0)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	La cerebrolisina puede mejorar el score de FMA-UL entre los 8 a 29 días en pacientes con ACV isquémico supratentorial con déficit motor grave con respecto a placebo
Función motora (FMA-UL) evaluado con: FMA score seguimiento: rango 29 días a 90 días N° de participantes: 110 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	–	La media función motora (FMA-UL) era 4.4	–	mean 8.2 más alto. (0 a 0)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	La cerebrolisina puede mejorar el score de FMA-UL entre los 29 a 90 días en pacientes con ACV isquémico supratentorial con déficit motor grave con respecto a placebo
Función motora (FMA-UL) evaluado con: FMA score seguimiento: rango 8 días a 90 días N° de participantes: 110 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	–	La media función motora (FMA-UL) era 12.5	–	mean 15.8 más alto. (0 a 0)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	La cerebrolisina puede mejorar el score de FMA-UL entre los 8 a 90 días en pacientes con ACV isquémico supratentorial con déficit motor grave con respecto a placebo
Función motora (FMA-LL) evaluado con: FMA score seguimiento: rango 8 días a 29 días N° de participantes: 110 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	–	La media función motora (FMA-LL) era 5.6	–	mean 3.3 más alto. (0 a 0)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	La cerebrolisina puede mejorar el score de FMA-LL entre los 8 a 29 días en pacientes con ACV isquémico supratentorial con déficit motor grave con respecto a placebo

Resumen de los resultados:

Cerebrolisina comparado con Placebo para pacientes con ACV isquémico supratentorial con déficit motor grave

Paciente o población: pacientes con ACV isquémico supratentorial con déficit motor grave

Configuración:

Intervención: Cerebrolisina

Comparación: placebo

Desenlace N° de participantes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)	Certeza	Qué pasa	
Función motora (FMA-LL) evaluado con: FMA score seguimiento: rango 29 días a 90 días N° de participantes: 110 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	–	La media función motora (FMA-LL) era 2.4	– mean 4 más alto. (0 a 0)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	La cerebrolisina puede mejorar el score de FMA-LL entre los 29 a 90 días en pacientes con ACV isquémico supratentorial con déficit motor grave con respecto a placebo.
Función motora (FMA-LL) evaluado con: FMA score seguimiento: rango 8 días a 90 días N° de participantes: 110 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	–	La media función motora (FMA-LL) era 8.0	– mean 7.4 más alto. (0 a 0)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	La cerebrolisina puede mejorar el score de FMA-LL entre los 8 a 90 días en pacientes con ACV isquémico supratentorial con déficit motor grave con respecto a placebo.

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza**Grados de evidencia del GRADE Working Group**

Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

Explicaciones

a. Sesgo de realización y sesgo de detección

LEVODOPA

Resumen de los resultados:

Levodopa comparado con Placebo para pacientes con ACV isquémico supratentorial

Paciente o población: pacientes con ACV isquémico supratentorial

Configuración:

Intervención: Levodopa

Comparación: placebo

Desenlace N° de participantes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI) Diferencia	Certeza	Qué pasa	
Índice de Barthel - 6 meses - Total evaluado con: Índice de Barthel N° de participantes: 40 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	–	La media índice de Barthel - 6 meses - Total era 73,25	– mean 84.5 más alto. (0 a 0)	⊕⊕⊕⊕ Alta	La levodopa mejora el índice de Barthel - 6 meses - total con respecto a placebo
Índice de Barthel - 6 meses - Morbilidad N° de participantes: 40 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	–	La media índice de Barthel - 6 meses - Morbilidad era 23,50	– mean 27.5 más alto. (0 a 0)	⊕⊕⊕⊕ Alta	La levodopa mejora el índice de Barthel - 6 meses - morbilidad con respecto a placebo
FM - 6 meses - Total evaluado con: FM N° de participantes: 40 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	–	La media FM - 6 meses - Total era 54,4	– mean 68.2 más alto. (0 a 0)	⊕⊕⊕⊕ Alta	La levodopa mejora la escala FM - 6 meses - Total con respecto a placebo
Función Motora - NIHSS 6 meses N° de participantes: 40 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	–	La media función Motora - NIHSS 6 meses era 3,6	– mean 1.7 más alto. (0 a 0)	⊕⊕⊕⊕ Alta	La levodopa mejora la Función Motora evaluado con la escala NIHSS 6 meses con respecto a placebo

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%)

CI: Intervalo de confianza

Grados de evidencia del GRADE Working Group

Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

SELEGILINA

Resumen de los resultados:

Selegilina comparado con Placebo para mejoría motora en pacientes con ACVi

Paciente o población: mejoría motora en pacientes con ACVi

Configuración:

Intervención: Selegilina

Comparación: placebo

Desenlace N° de participantes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI) Diferencia	Certeza	Qué pasa
Cambio medio en <i>Scandinavian Stroke Scale</i> seguimiento: media 12 semanas N° de participantes: 20 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	–	La media cambio medio en <i>Scandinavian Stroke Scale</i> era 0 SD	– MD 18.4 SD más alto. (0 a 0)	⊕⊕○○ Baja ^{a, b}
Cambio medio en BI seguimiento: media 12 semanas N° de participantes: 20 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	–	La media cambio medio en BI era 0 SD	– MD 50.7 SD más alto. (0 a 0)	⊕⊕○○ Baja ^{a, b}
Cambio medio en FMS seguimiento: media 12 semanas N° de participantes: 20 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	–	La media cambio medio en FMS era 0 SD	– MD 48.3 SD más alto. (0 a 0)	⊕⊕○○ Baja ^{a, b}

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza; MD: Diferencia media

Grados de evidencia del GRADE Working Group

Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

Explicaciones

a. Bajo número de pacientes. Se excluyeron al análisis 4 pacientes reclutados con muerte o empeoramiento precoz. Se utilizaron 5 o 10 mg de la droga. pero no se sabe en cuantos pacientes.

b. No es para todo tipo de ACV isquémico, solo los aterotrombóticos.

ANFETAMINA

Resumen de los resultados:

Dextroanfetamina comparado con Placebo para pacientes con ACV isquémico supratentorial

Paciente o población: pacientes con ACV isquémico supratentorial

Configuración:

Intervención: Dextroanfetamina

Comparación: placebo

Desenlace N° de participantes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI) Diferencia	Certeza	Qué pasa		
<i>Fugl-Meyer</i> - Fin de tratamiento - Tipo de accidente cerebrovascular por tratamiento: todos seguimiento: rango 10 días a 90 días N° de participantes: 64 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	–	La media <i>fugl-Meyer</i> - Fin de tratamiento - Tipo de accidente cerebrovascular por tratamiento: todos era 28.50	–	MD 2.92 más alto. (0 a 0)	⊕⊕⊕⊕ Alta	La dextroanfetamina mejora la escala <i>Fugl-Meyer</i> - Fin de tratamiento - Tipo de accidente cerebrovascular por tratamiento: todos con respecto a placebo
NIHSS seguimiento: rango 10 días a 90 días N° de participantes: 64 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	–	La media NIHSS era 4.96	–	MD 0.12 más alto. (0 a 0)	⊕⊕⊕⊕ Alta	La dextroanfetamina mejora la escala NIHSS con respecto a placebo
<i>Canadian Neurological Score</i> seguimiento: rango 10 días a 90 días N° de participantes: 64 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	–	La media <i>Canadian Neurological Score</i> era 0.33	–	MD 1.62 más alto. (0 a 0)	⊕⊕⊕⊕ Alta	La dextroanfetamina mejora la <i>Canadian Neurological Score</i> con respecto a placebo
<i>Functional Independence</i> seguimiento: rango 10 días a 90 días N° de participantes: 64 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	–	La media <i>functional Independence</i> era 34.46	–	MD 3.83 más alto. (0 a 0)	⊕⊕⊕⊕ Alta	La dextroanfetamina mejora la <i>Functional Independence</i> con respecto a placebo

Resumen de los resultados:

Dextroanfetamina comparado con Placebo para pacientes con ACV isquémico supratentorial

Paciente o población: pacientes con ACV isquémico supratentorial

Configuración:

Intervención: Dextroanfetamina

Comparación: placebo

Desenlace N° de participantes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)	Diferencia	Certeza	Qué pasa	
<i>Ambulation Distance</i> seguimiento: rango 10 días a 90 días N° de participantes: 64 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	–	La media <i>ambulation Distance</i> era 67.71	–	MD 41.93 más alto. (0 a 0)	⊕⊕⊕⊕ Alta	La dextroanfetamina mejora la <i>Ambulation Distance</i> con respecto a placebo
<i>Ambulation Speed</i> seguimiento: rango 10 días a 90 días N° de participantes: 64 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	–	La media <i>ambulation Speed</i> era 9.49	–	MD 0.08 más alto. (0 a 0)	⊕⊕⊕⊕ Alta	La dextroanfetamina mejora la <i>Ambulation Speed</i> con respecto a placebo
<i>Research Action Arm Test</i> seguimiento: rango 10 días a 90 días N° de participantes: 64 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	–	La media <i>research Action Arm Test</i> era 12.83	–	MD 5.59 más alto. (0 a 0)	⊕⊕⊕⊕ Alta	La dextroanfetamina mejora la <i>Research Action Arm Test</i> con respecto a placebo
<i>Stroke Impact Scale</i> seguimiento: rango 10 días a 90 días N° de participantes: 64 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	–	La media <i>stroke Impact Scale</i> era 9.49	–	MD 8.55 más alto. (0 a 0)	⊕⊕⊕⊕ Alta	La dextroanfetamina mejora la <i>Stroke Impact Scale</i> con respecto a placebo

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza; MD: Diferencia media

Grados de evidencia del GRADE Working Group

Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

Resumen de los resultados:

Anfetamina comparado con Placebo para pacientes con ACV isquémico supratentorial

Paciente o población: pacientes con ACV isquémico supratentorial

Configuración:

Intervención: Anfetamina

Comparación: placebo

Desenlace N° de participantes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI) Diferencia	Certeza	Qué pasa		
Muerte o dependencia al final del seguimiento N° de participantes: 106 (3 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	–	La media muerte o dependencia al final del seguimiento era 0	–	OR 1.45 más alto. (0.64 más alto. a 3.27 más alto.)	⊕⊕○○ Baja ^{a, b}	La anfetamina podría incrementar la muerte o dependencia al final del seguimiento con respecto a placebo
Función motora al final del seguimiento N° de participantes: 226 (9 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	–	La media función motora al final del seguimiento era 0	–	MD 0.08 más alto. (0.34 más alto. a 0.19 más alto.)	⊕⊕⊕⊕ Alta	La anfetamina mejora la función motora al final del seguimiento con respecto a placebo
Cambio relativo en la función motora hasta el seguimiento final N° de participantes: 176 (6 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	–	La media cambio relativo en la función motora hasta el seguimiento final era 0	–	MD 6.14 más alto. (10.38 más alto. a 1.9 más alto.)	⊕⊕○○ Baja ^{a, b}	La anfetamina podría mejorar el cambio relativo en la función motora hasta el seguimiento final con respecto a placebo
Tiempo para completar la tarea motora N° de participantes: 20 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	–	La media Tiempo para completar la tarea motora era 0	–	MD 2.7 más alto. (13.64 más alto. a 8.24 más alto.)	⊕⊕⊕○ Moderado ^b	La anfetamina puede mejorar el tiempo para completar la tarea motora con respecto a placebo
Tiempo para caminar 10 metros N° de participantes: 17 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	–	La media Tiempo para caminar 10 metros era 0	–	MD 0.64 más alto. (2.89 más alto. a 1.61 más alto.)	⊕⊕⊕○ Moderado ^b	La anfetamina puede mejorar el tiempo para caminar 10 metros con respecto a placebo

Resumen de los resultados:

Anfetamina comparado con Placebo para pacientes con ACV isquémico supratentorial

Paciente o población: pacientes con ACV isquémico supratentorial

Configuración:

Intervención: Anfetamina

Comparación: placebo

Desenlace N° de participantes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI) Diferencia	Certeza	Qué pasa		
Actividades de la vida diaria al final del seguimiento N° de participantes: 113 (4 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	–	La media actividades de la vida diaria al final del seguimiento era 0	–	MD 3.87 más alto. (5.75 más alto. a 13.49 más alto.)	⊕⊕○○ Baja ^{a, b}	La anfetamina podría mejorar las actividades de la vida diaria al final del seguimiento con respecto a placebo
Cambio relativo en las actividades de la vida diaria hasta el seguimiento final N° de participantes: 92 (3 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	–	La media cambio relativo en las actividades de la vida diaria hasta el seguimiento final era 0	–	MD 0.27 más alto. (9.3 más alto. a 8.76 más alto.)	⊕⊕⊕⊕ Alta	La anfetamina podría mejorar el cambio relativo en las actividades de la vida diaria hasta el seguimiento final con respecto a placebo
Función neurológica al final del seguimiento N° de participantes: 34 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	–	La media Función neurológica al final del seguimiento era 0	–	MD 3.96 más alto. (14.9 más alto. a 6.98 más alto.)	⊕⊕○○ Baja ^{a, b}	La anfetamina puede mejorar la función neurológica al final del seguimiento con respecto a placebo
Cambio relativo en la función neurológica hasta el seguimiento final N° de participantes: 34 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	–	La media cambio relativo en la función neurológica hasta el seguimiento final era 0	–	MD 3.65 más alto. (11.61 más alto. a 4.31 más alto.)	⊕⊕⊕○ Moderado ^b	La anfetamina puede mejorar el cambio relativo en la función neurológica hasta el seguimiento final con respecto a placebo

Resumen de los resultados:

Anfetamina comparado con Placebo para pacientes con ACV isquémico supratentorial

Paciente o población: pacientes con ACV isquémico supratentorial

Configuración:

Intervención: Anfetamina

Comparación: placebo

Desenlace N° de participantes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)	Diferencia	Certeza	Qué pasa
Depresión al final del seguimiento N° de participantes: 21 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	–	La media de depresión al final del seguimiento era 0	– MD 2 más alto. (10.32 más alto. a 6.32 más alto.)	⊕⊕⊕○ Moderado ^b	La anfetamina puede mejorar la depresión al final del seguimiento con respecto a placebo

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza; MD: Diferencia media

Grados de evidencia del GRADE Working Group

Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

Explicaciones

- Heterogeneidad baja
- Intervalos de confianza amplios

Resumen de los resultados:**Anfetamina comparado con Placebo para pacientes con ACV isquémico supratentorial****Paciente o población:** pacientes con ACV isquémico supratentorial**Configuración:****Intervención:** Anfetamina**Comparación:** placebo

Desenlace N° de participantes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI) Diferencia	Certeza	Qué pasa	
Muerte y dependencia N° de participantes: 118 (5 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	–	La media de depresión al final del seguimiento era 0	– MD 2 más alto. (10.32 más alto. a 6.32 más alto.)	⊕⊕⊕○ Moderado ^b	La anfetamina puede mejorar la depresión al final del seguimiento con respecto a placebo

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza; SMD: Diferencia media estandarizada

Grados de evidencia del GRADE Working Group

Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

Explicaciones

a. Intervalos de confianza amplios

FLUOXETINA

Resumen de los resultados:

Fluoxetina comparado con Placebo para pacientes con ACV isquémico supratentorial

Paciente o población: pacientes con ACV isquémico supratentorial

Configuración:

Intervención: Fluoxetina

Comparación: placebo

Desenlace N° de participantes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI) Diferencia	Certeza	Qué pasa	
Progresión en la escala motora de <i>Fugl-Meyer</i> a los 3 meses evaluado con: Escala motora de <i>Fugl-Meyer</i> N° de participantes: 113 (118 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	–	La media progresión en la escala motora de <i>Fugl-Meyer</i> a los 3 meses era 24.3	– FMMS 34 más alto. (29.7 más alto. a 38.4 más alto.)	⊕⊕⊕⊕ Alta	La fluoxetina mejora la progresión en la escala motora de <i>Fugl-Meyer</i> a los 90 días en pacientes con ACV isquémico con respecto a placebo
Escala de ACV NIHSS a los 3 y 12 meses evaluado con: NIHSS seguimiento: rango 90 días a 365 días N° de participantes: 112 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	–	La media escala de ACV NIHSS a los 3 y 12 meses era 43	– NIHSS 55 más alto. (45 más alto. a 64 más alto.)	⊕⊕⊕⊕ Alta	La fluoxetina mejora la escala de NIHSS a los 90 días en pacientes con ACV isquémico con respecto a placebo
Escala de mRS a los 3 y 12 meses evaluado con : mRS seguimiento: rango 90 días a 365 días N° de participantes: 112 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	–	La media escala de mRS a los 3 y 12 meses era 11	– mRS 34 más alto. (25 más alto. a 43 más alto.)	⊕⊕⊕⊕ Alta	La fluoxetina mejora la escala de mRS a los 90 días en pacientes con ACV isquémico con respecto a placebo

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza

Grados de evidencia del GRADE Working Group

Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

Resumen de los resultados:

Fluoxetina comparado con Placebo para pacientes con ACV isquémico supratentoria

Paciente o población: pacientes con ACV isquémico supratentoria

Configuración:

Intervención: Fluoxetina

Comparación: placebo

Desenlace N° de participantes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI) Diferencia			Certeza	Qué pasa
mRS 6 meses (variable ajustada) N° de participantes: 2703 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	–	La media mRS 6 meses (variable ajustada) era 0.26	–	OR 0.951 más alto. (0.839 más alto. a 1.079 más alto.)	⊕⊕⊕⊕ Alta	La fluoxetina mejora la escala mRS 6 meses con respecto a placebo
mRS 0-2 vs 3-6 6 meses (variable ajustada) N° de participantes: 4060 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	OR 0.955 (0.812 a 1.123)	50.2%	49.1% (45 a 53.1)	1.2% menos (5,2 menos a 2,9 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	La fluoxetina mejora la escala mRS 0-2 vs 3-6 6 meses con respecto a placebo

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza; OR: Razón de momios

Grados de evidencia del GRADE Working Group

Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

Resumen de los resultados:

Fluoxetina comparado con Placebo para pacientes con ACV isquémico supratentoria

Paciente o población: pacientes con ACV isquémico supratentoria

Configuración:

Intervención: Fluoxetina

Comparación: placebo

Desenlace N° de participantes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)	Diferencia	Certeza	Qué pasa
Índice de Barthel - 90 días evaluado con: Índice de Barthel N° de participantes: 168 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	-	La media índice de Barthel - 90 días era 44,23	- MD 26.19 más alto. (0 a 0)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	La fluoxetina puede mejorar el índice de Barthel - 90 días con respecto a placebo

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza; MD: Diferencia media

Grados de evidencia del GRADE Working Group

Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

Explicaciones

a. Sesgo de realización

Resumen de los resultados:

Fluoxetina comparado con Placebo para pacientes con ACV isquémico supratentoria

Paciente o población: pacientes con ACV isquémico supratentoria

Configuración:

Intervención: Fluoxetina

Comparación: placebo

Desenlace N° de participantes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)	Diferencia	Certeza	Qué pasa
FM 90 días N° de participantes: 49 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	–	La media FM 90 días era 27.96	– MD 24.46 más alto. (0 a 0)	⊕⊕⊕⊕ Alta	La fluoxetina mejora la escala FM a los 90 días con respecto a placebo

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza; MD: Diferencia media

Grados de evidencia del GRADE Working Group

Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

Resumen de los resultados:

Fluoxetina comparado con Placebo para pacientes con ACV isquémico supratentorial

Paciente o población: pacientes con ACV isquémico supratentorial

Configuración:

Intervención: Fluoxetina

Comparación: placebo

Desenlace N° de participantes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)	Diferencia	Certeza	Qué pasa
mRS < 2 evaluado con: mRS N° de participantes: (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	–	La media mRS < 2 era 0	– OR 4 más alto. (1.68 más alto. a 9.57 más alto.)	⊕⊕⊕⊕ Alta	La fluoxetina mejora la mRS < 2 con respecto a placebo

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza

Grados de evidencia del GRADE Working Group

Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

CITALOPRAM

Resumen de los resultados:

Fluoxetina comparado con Placebo para pacientes con ACV isquémico supratentoria

Paciente o población: pacientes con ACV isquémico supratentoria

Configuración:

Intervención: Fluoxetina

Comparación: placebo

Desenlace N° de participantes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)		Certeza	Qué pasa	
			Diferencia			
mRS < 2 evaluado con: mRS N° de participantes: (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	–	La media mRS < 2 era 0	–	OR 4 más alto. (1.68 más alto. a 9.57 más alto.)	⊕⊕⊕⊕ Alta	La fluoxetina mejora la mRS < 2 con respecto a placebo

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza

Grados de evidencia del GRADE Working Group

Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

Resumen de los resultados:

Citalopram comparado con Placebo para pacientes con ACV isquémico supratentorial

Paciente o población: pacientes con ACV reciente

Configuración:

Intervención: Citalopram

Comparación: placebo

Desenlace N° de participantes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)	Diferencia	Certeza	Qué pasa
Cambio en la escala <i>Fugl Meyer</i> seguimiento: 6 meses N° de participantes: 78.85 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	–	La media cambio en la escala <i>Fugl Meyer</i> era 0 SD	– MD 22.93 SD más alto. (11.13 más alto. a 34.73 más alto.)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	Mejoría de 26 puntos en una escala donde 0 es pérdida total de la función y 126 es normal
Proporción de pacientes con discapacidad leve (mRankin 0 a 2) seguimiento: 6 meses N° de participantes: 750 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	OR 3.62 (0.10 a 135.87)	75.9%	91.9% (23.9 a 99.8) 16.1% más (51,9 menos a 23,9 más)	⊕○○○ Muy baja ^{b, c}	Incremento en 3,6 veces la posibilidad de discapacidad leve. Los resultados deben ser tomados con cautela por la imprecisión y la inconsistencia de los datos

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza; MD: Diferencia media; OR: Razón de momios

Grados de evidencia del GRADE Working Group

Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

Explicaciones

a. Amplios IC

b. Resultados opuestos en ambos estudios e intervalos de confianza que no se superponen c. Uno de los estudios incluidos tiene IC muy extensos

ESCITALOPRAM

Resumen de los resultados:

Escitalopram preventivo comparado con no utilizar para mejorar resultados funcionales en pacientes con ACV isquémico

Paciente o población: mejorar resultados funcionales en pacientes con ACV isquémico

Configuración:

Intervención: Escitalopram preventivo

Comparación: no utilizar

Desenlace N° de participantes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)	Diferencia	Certeza	Qué pasa	
Depresión por Hamilton scale seguimiento: 90 días N° de participantes: 16.24 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	–	La media depresión por Hamilton scale era 0	–	MD 4.62 más (0 a 0)	⊕⊕⊕⊕ Alta ^a	La utilización de escitalopram en pacientes con ACVi mejora el desenlace motor según NIHSS en dos puntos y disminuye la discapacidad según Barthel en 14 puntos. También se observó mejoría en parámetros de depresión según Hamilton en 5 puntos
Indice de Barthel seguimiento: 90 días N° de participantes: 172.72 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	–	–	–	SMD 13.68 SD más alto. (0 a 0)	⊕⊕⊕⊕ Alta ^a	La utilización de escitalopram en pacientes con ACVi mejora el desenlace motor según NIHSS en dos puntos y disminuye la discapacidad según Barthel en 14 puntos. También se observó mejoría en parámetros de depresión según Hamilton en 5 puntos
NIHSS seguimiento: 90 N° de participantes: 6.41 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	–	–	–	SMD 2.07 SD más (0 a 0)	⊕⊕⊕⊕ Alta ^a	La utilización de escitalopram en pacientes con ACVi mejora el desenlace motor según NIHSS en dos puntos y disminuye la discapacidad según Barthel en 14 puntos. También se observó mejoría en parámetros de depresión según Hamilton en 5 puntos.

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza; MD: Diferencia media; SMD: Diferencia media estandarizada

Grados de evidencia del GRADE Working Group

Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

Explicaciones

a. No menciona si es ciega la evaluación de resultados para el observador

ANTIPSICOTICOS

Resumen de los resultados:

Antipsicóticos típicos comparado con no utilizar para pacientes con ACVi

Paciente o población: pacientes con ACVi

Configuración:

Intervención: Antipsicóticos típico

Comparación: no utilizar

Desenlace N° de participantes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI) Diferencia	Certeza	Qué pasa	
Incremento en Medida de independencia funcional para ACV severo (FIM) seguimiento: 30 días N° de participantes: 466 (1 estudio observacional)	–	La media incremento en Medida de independencia funcional para ACV severo era 0 SD	– MD 0 SD (0 a 0)	⊕○○○ Muy baja ^a	En pacientes que reciben atípicos, la esla FIM sube significativamente para <i>stroke</i> severos 1.1 y para moderados 5.4. Para los típicos, el FIM no cambia. Considerar sesgos y evidencia indirecta mencionada. El estudio considera otros fármacos y no aclara los intervalos de confianza ni tampoco comenta para cada grupo si estaba recibiendo otras drogas. La generalización es difícil. Utiliza un CIE de otro país para cuantificar, no NIHSS
Incremento en Medida de independencia funcional para ACV moderado (seguimiento: 30 días; Escala de: 18 a 126) (FIM) seguimiento: 30 días N° de participantes: 494 (1 estudio observacional)	–	La media Incremento en Medida de independencia funcional para ACV moderado (seguimiento: 30 días ; Escala de: 18 a 126) era 0 incremento de puntos FIM	– MD 0.3 incremento de puntos FIM menos (0 a 0)	⊕○○○ Muy baja ^a	En pacientes que reciben atípicos, la esla FIM sube significativamente para <i>stroke</i> severos 1.1 y para moderados 5.4. Para los típicos, el FIM no cambia. Considerar sesgos y evidencia indirecta mencionada. El estudio considera otros fármacos y no aclara los intervalos de confianza ni tampoco comenta para cada grupo si estaba recibiendo otras drogas. La generalización es difícil. Utiliza un CIE de otro país para cuantificar, no NIHSS

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza; MD: Diferencia media

Grados de evidencia del GRADE Working Group

Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

Explicaciones

a. Incluye pacientes con cualquier tipo de ACV. Codifica el ACV severo o moderado en un tesoro de otro país, por lo cual en nuestro país no podría ser igual. No hay análisis individual de droga, ni dosis ni tiempo de empleo de la misma.

MEMANTINE

Resumen de los resultados:

Memantina comparado con para pacientes con ACV isquémico supratentorial

Paciente o población: pacientes con ACV isquémico supratentoria

Configuración:

Intervención: Memantina

Comparación:

Desenlace N° de participantes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)		Diferencia	Certeza	Qué pasa
Comprensión Auditiva N° de participantes: 124 (4 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	–	–	–	SMD 0.35 SD más alto. (0.05 más alto. a 0.74 más alto.)	⊕⊕⊕⊕ Alta	La memantina mejora la comprensión auditiva en pacientes con afasia post ACV
Cociente de Afasia (AQ) N° de participantes: 124 (4 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	–	–	–	SMD 0.57 SD más alto. (0.09 más alto. a 1.06 más alto.)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	La memantina puede mejorar el cociente de afasia (AQ) en pacientes con afasia post ACV
Capacidad de Nombrar N° de participantes: 124 (4 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	–	–	–	SMD 0.81 SD más alto. (0.38 más alto. a 1.25 más alto.)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	La memantina puede mejorar la capacidad de nombrar en pacientes con afasia post ACV
Lenguaje Espontáneo N° de participantes: 124 (4 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	–	–	–	SMD 0.76 SD más alto. (0.39 más alto. a 1.13 más alto.) SMD 0.37	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	La memantina puede mejorar el lenguaje espontáneo en pacientes con afasia post ACV
Capacidad Repetitiva N° de participantes: 124 (4 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	–	–	–	SD más alto. (0.01 más alto. a 0.73 más alto.)	⊕⊕⊕⊕ Alta	La memantina mejora la capacidad repetitiva en pacientes con afasia post ACV

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza; SMD: Diferencia media estandarizada

Grados de evidencia del GRADE Working Group

Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

Explicaciones

a. Intervalo de confianza amplio

PREGABALINA

Resumen de los resultados:

Pregabalina comparado con placebo para dolor central post ACV isquémico

Paciente o población: dolor central post ACV isquémico

Configuración:

Intervención: Pregabalina

Comparación:

Desenlace N° de participantes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)	Diferencia	Certeza	Qué pasa	
Analgesia según <i>Pain Rating Scale</i> seguimiento: 13 semanas N° de participantes: 9.9 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	–	La media analgesia según <i>Pain Rating Scale</i> era 0 dolor	–	MD 0.2 dolor menor (0.7 menor a 0.4 más alto.)	⊕⊕⊕⊕ Alta ^a	No hay diferencias con placebo
Analgesia N° de participantes: (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	–	–	–	SMD 0.46 SD menor (0.71 menor a 0.22 menor)	⊖⊖⊖⊕ Muy baja ^{b, c}	No hay diferencias con placebo

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza; MD: Diferencia media; SMD: Diferencia media estandarizada

Grados de evidencia del GRADE Working Group

Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

Explicaciones

a. Incluye paciente con cualquier tipo de ACV. Se incluyeron pacientes que tomaban otros medicamentos analgésicos por al menos por 30 días antes del evento y sin cambio de dosis.

b. El meta análisis incluye 2 RCT uno con resultado positivo y otro negativo c. Un RCT incluye pacientes con diferentes etiologías de dolor central (ACV fue la minoría) y pacientes con lesión medular

AMITRIPTILINA

Resumen de los resultados:

Amitriptilina comparado con placebo para dolor central post ACV

Paciente o población: dolor central post AC

Configuración:

Intervención: Amitriptilina

Comparación: placebo

Desenlace N° de participantes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)		Certeza	Qué pasa	
			Diferencia			
Escala diaria de dolor seguimiento: 4 semanas N° de participantes: 9.5 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	–	La media escala diaria de dolor era 0	–	MD 1.1 más alto. (0 a 0)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	Se reporta un descenso del 20% en la escala diaria de dolor en los pacientes que usaron amitriptilina vs placebo
Descenso mayor o igual a un punto en Escala global de dolor seguimiento: 4 semanas N° de participantes: 30 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	RR 9 (-- a --)	6.7%	60.0% (0 a 0)	53.3% más (6,7 menos a 6,7 menos)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	Hay aproximadamente un 55% más de pacientes que refieren en mejoría del dolor cuando se usa amitriptilina como tratamiento

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza; MD: Diferencia media; RR: Razón de riesgo

Grados de evidencia del GRADE Working Group

Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

Explicaciones

a. Escaso número de pacientes.

LAMOTRIGINA

Resumen de los resultados:

Lamotrigina comparado con placebo en pacientes con dolor central post ACV

Paciente o población: pacientes con dolor central post ACV o

Configuración:

Intervención: Lamotrigina

Comparación: placebo

Desenlace N° de participantes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI) Diferencia			Certeza	Qué pasa
Escala de dolor Likert seguimiento: 16 semanas N° de participantes: 12 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	–	La media escala de dolor Likert era 0	–	MD 2 más (0 a 0)	⊕⊕⊕⊕ Alta ^a	Hay 2 puntos de diferencia en la escala de dolor (0 a 10) en pacientes con lamotrigina 200 mg vs placebo
Escala Global de Dolor N° de participantes: (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	Lamotrigina: dolor moderado Placebo: dolor grave p 0.02	–	–	–	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	Los pacientes con lamotrigina 200 refirieron dolor moderado vs los que estuvieron bajo placebo que refirieron dolor severo

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza; MD: Diferencia media

Grados de evidencia del GRADE Working Group

Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

Explicaciones

a. Escaso número de pacientes. Se consideró como respondedor a una mejoría de respuesta de 20%. el crossover podría haber influido en persistencia de efecto analgésica en rama activa a pesar del *washout*.