



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL CENTRAL NORTE  
PETRÓLEOS MEXICANOS

**EFFECTO NEUROPROTECTOR DE LA  
CITOCOLINA EN PACIENTES DEL SERVICIO  
DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL  
CENTRAL NORTE DE PEMEX  
CON EVENTO VASCULAR CEREBRAL  
ISQUÉMICO AGUDO**

**TESIS DE POSGRADO**  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
**ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**  
PRESENTA:  
**DR. SEVCHOVICIUS MACIAS OSCAR DAVID**

ASESORES:  
DRA. MARTHA LAURA CRUZ ISLAS  
DR. LUIS JAVIER CASTRO D' FRANCHIS  
DR. FERNANDO ROGELIO ESPINOSA LÓPEZ  
DR. JOSÉ OSCAR TERÁN GONZÁLEZ

Facultad de Medicina



MÉXICO, D.F.

2006



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# **ASESORES**

**Dra. Martha Laura Cruz Islas**

**Jefe del Servicio de Urgencias del Hospital Central Norte PEMEX**

**Dr. Luis Javier Castro D'Franchis**

**Medico adscrito al Servicio de Medicina Interna del Hospital Central Norte  
PEMEX**

**Dr. Fernando Rogelio Espinosa López**

**Jefe del Servicio de Medicina Interna del Hospital Central Norte PEMEX**

**Dr. José Oscar Terán González**

**Jefe del Servicio de Urgencias del Hospital Central Norte PEMEX**

**Vo. Bo.**

**Dr. Jaime Eloy Esteban Baz**  
**Director del Hospital Central Norte de PEMEX**

**Dr. Roberto Londaiz Gómez**  
**Jefe de Enseñanza e Investigación**

**Dr. Fernando Rogelio Espinosa López**  
**Jefe de Servicio Medicina Interna**

## **AGRADECIMIENTOS**

*Mi mas profundo agradecimiento a aquellos que hacen de la cotidianidad la difícil labor de formar, a mis maestros, porque un día me recibieron, confiaron en mi y lo siguen haciendo, porque me ofrecieron siempre algo mas que su tiempo y su espacio, porque me ayudaron a ver lo que no veía, por hacer de cada día un reto y una meta, y porque un fragmento de la labor diaria de cada uno de ellos se refleja hoy en muchos aspectos de mi profesión y de mi vida personal, y lo único que les puedo ofrecer a cambio es un lugar en mi corazón y mi eterna gratitud.*

## DEDICATORIA

*A Dios que me ha dado todo y me ha hecho sentir su presencia en cada uno de mis días.  
...a mi abuela por su ejemplo, a mi ma' y mi pa', por llenar de amor mi corazón y  
empujarme siempre, a Gabo y Cocol por caminar conmigo.*

*A los que me han hecho ver lo mejor y peor de mí, a los que se alejaron de mi camino,  
y a la que llego a mi vida para complementarla, a todos ellos...*

*...porque son la fuerza de mis debilidades, la confianza de mis inseguridades, la  
voluntad de mis incertidumbres, mi razón de ser.*

# INDICE

<b>1 INTRODUCCION</b>	7
<b>2 MARCO TEORICO</b>	7
ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS	7
ASPECTOS NEUROQUIMICOS EN LA ISQUEMIA CEREBRAL	9
LA LESION ISQUEMICA	17
CAMBIOS TISULARES DISTANTES A LA ZONA DE ISQUEMIA	20
MUERTE NUERONAL	20
GENETICA EN LOS EVENTOS CEREBRALES VASCULARES	21
MANEJO DE LOS EVENTOS VASCULARES CEREBRALES	22
NEUROPROTECCION EN EVENTOS VASCULARES CEREBRALES	26
CITOCOLINA	28
<b>3 OBJETIVOS</b>	36
<b>4 HIPOTESIS</b>	36
<b>5 JUSTIFICACION</b>	36
<b>6 MATERIAL Y METODOS</b>	37
TIPO DE ESTUDIO	37
UNIVERSO	37
MUESTRA	38
CRITERIOS DE INCLUSION	38
CRITERIOS DE EXCLUSION	38
CRITERIOS DE ELIMINACION	39
SELECCIÓN Y ALEATORIZACION DE LOS PACIENTES	39
DEFINICION DE LAS VARIABLES	40
OPERACIONALIDAD DE LAS VARIABLES	40
RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES	41
ANALISIS ESTADISTICO	41
ASPECTOS ETICOS	41
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	42
ADMINISTRACION DEL FARMACO	43
MEDICION DE LAS VARIABLES	43
EFECTOS SECUNDARIOS	43
<b>7 RESULTADOS</b>	44
<b>8 DISCUSION</b>	56
<b>9 CONCLUSIONES</b>	57
<b>10 ANEXOS</b>	59
<b>11 BIBLIOGRAFIA</b>	74

## INTRODUCCION

La enfermedad vascular cerebral constituye la segunda causa de muerte y principal causa de invalidez en el mundo, y la repercusión que los eventos isquémicos cerebrales representan en el ámbito de salud queda de manifiesto al revisar los datos epidemiológicos en relación a la evolución natural de la enfermedad; la recurrencia de los eventos vasculares es del 5 al 15% durante el primer año, y hasta del 40% a los 5 años, la mortalidad durante el evento agudo es del 25 al 30%, durante el primer año de 15 a 25% y de hasta el 60% a los 5 años, observándose la reducción de la esperanza de vida, entre 25 y 40 % de los supervivientes permanecen con secuelas que llevan a la dependencia parcial o total, y se estima que hasta 30% de estos desarrollan demencia en los meses siguientes. Es por lo anterior que en la actualidad se han desarrollado recursos en el ámbito terapéutico encaminados a incidir en la morbimortalidad de los pacientes con evento vascular cerebral, de los cuales, aquellos que se han enfocado a la protección del tejido cerebral potencialmente viable sometido a isquemia, han mostrado resultados favorables, y sin embargo, en nuestro medio aun son pocos los recursos encaminados en este rubro, es por lo anterior que la finalidad de este estudio se centra en la evaluación del tratamiento neuroprotector de pacientes con evento vascular cerebral isquémico agudo, con la finalidad de aportar fundamento sólido para el establecimiento formal de tales recursos en la práctica diaria en nuestro medio.



# MARCO TEORICO

## ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS EN ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL

La mortalidad ha sido evaluada en el corto, mediano y largo plazo, ya desde mediados del siglo pasado se han reportado series epidemiológicas que se refieren a la mortalidad, Fratiglioni y cols. Así como Benito Schulte (16) describen datos de 33 países, de 1967 a 1973 en la población de Estados Unidos, observaron cifras de mortalidad alrededor de 35.8/100 000 habitantes al año, y la mayoría de países tenían tasas cercanas a los 100/100000 habitantes al año. En el estudio Rochester (17) la tasa de mortalidad fue de 64.3 %, el 72% de los decesos que ocurren luego del primer evento vascular cerebral, al igual que el 43 % de los que ocurren en la etapa aguda se pueden atribuir a la propia evolución del evento vascular, la recurrencia y las complicaciones cardiovasculares son los factores más importantes que inciden en la mortalidad a largo plazo. (18)

Datos recogidos del Northern Maniatan Study (NOMAS) indican que aproximadamente 8% de los pacientes que han sufrido un evento vascular isquémico, mueren a los 30 días, 21% al año, 31% a los 3 años, y 44% a los 5 años, las tasas de mortalidad por eventos vasculares se incrementan en relación directa con la edad, con un predominio en varones (18).

Las tasas de incidencia que registran las principales fuentes epidemiológicas tienen algunas diferencias pero se sitúan en un valor promedio de 200 casos nuevos por cada 100 000 habitantes y por año (19). En términos de prevalencia, los datos del National Survey of AVC en Estados Unidos para pacientes menores de 45 años fue de 66 por cada 100 000 habitantes al año, en el caso de pacientes de 45 a 65 años fue de 998 por cada 100000 habitantes, y en el caso de pacientes mayores de 65 años fue de 5063 100 000 habitantes, las tasa de enfermedad vascular cerebral en todo el mundo es de aproximadamente 500 a 700 por 100 000 habitantes (20).

Observamos entonces que los eventos cerebrovasculares representan un importante problema de salud en el ámbito epidemiológico, tanto por el gasto que en los sistemas de salud representa, así como por la repercusión que estos tienen en los aspectos de morbilidad, mortalidad y calidad de vida de la población, de acuerdo a las cifras aportadas por los diferentes estudios, sin embargo si consideramos los factores que se

han relacionado con el riesgo de presentar eventos cerebrovasculares, los que a su vez gozan de elevadas cifras de incidencia y prevalencia en la población el riesgo se duplica, tal es el caso de la hipertensión arterial, en donde se ha observado una relación directa de presión arterial y riesgo de eventos cerebrovasculares consistente e independiente de otros factores de riesgo, ya que para individuos de 40 a 70 años, cada incremento de la presión arterial en 20mmHg de presión sistólica, así como 10mmHg en presión sistólica (21).

Otros factores de riesgo directamente implicados en la incidencia de eventos cerebrovasculares son los trastornos del ritmo cardiaco, coronariopatías y valvulopatías. La diabetes mellitus(22) es uno de los principales factores que duplica la posibilidad de padecer un evento vascular cerebral, se ha observado también un decremento de eventos isquémicos en pacientes con hipercolesterolemia tratados con estatinas, factores hematológicos observados mas frecuentemente en paciente jóvenes tales como déficit de proteína C, proteína S, y antitrombina III, presencia de anticuerpos antifosfolípidos y anticoagulante lúpico, incremento en los niveles de lipoproteína, resistencia a la proteína C activada, mutación del factor V Leiden, uno de los trastornos descritos en los últimos años como la presencia de la variante termolábil de la metilen tetrahidrofolato reductasa (MTHFR), presencia de la variante genética del factor II G20210 A, y el incremento del factor inhibidor del activador del plasminógeno (PAI), así como la hiperfibrinogenemia también como factor de riesgo para eventos cerebrovasculares. Otros factores de riesgo implicados directamente son la hiperhomocisteinemia, la obesidad, el tabaquismo, alcoholismo, y el uso de anticonceptivos orales (13).

## **ASPECTOS NEUROQUIMICOS EN LA ISQUEMIA CEREBRAL**

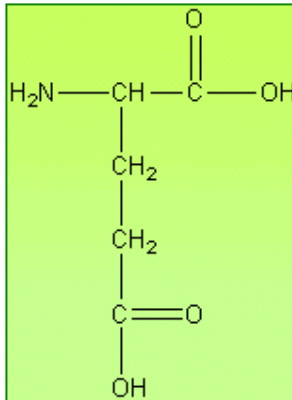
### **CINETICA CEREBRAL DE OXÍGENO**

La función neuronal se mantiene mediante la oxidación continua de sustratos químicos, proceso que consume oxígeno y que se expresa como el volumen de oxígeno consumido por minuto. El consumo de oxígeno o  $VO_2$  disminuye en condiciones de hipotermia, parálisis o hipotiroidismo y aumenta durante el ejercicio, la fiebre, crisis convulsivas, agitación psicomotora, lesiones hipotalámicas, aumento del nivel de catecolaminas así como presencia de mediadores proinflamatorios.

El oxígeno se transporta desde los pulmones hasta el tejido cerebral a través de la sangre. La cantidad de oxígeno transportado es el producto del contenido de oxígeno en sangre arterial por el gasto cardiaco. En condiciones normales, el contenido arterial de oxígeno ( $C_{aO_2}$ ) es de 20 ml/dl, mientras el índice cardiaco normal es de 3.2 l/m<sup>2</sup>/min. Por consiguiente, el transporte de oxígeno ( $DO_2$ ) normal es de 600 ml/O<sub>2</sub>/m<sup>2</sup>/min.

La isquemia cerebral se define como un aporte inadecuado de oxígeno y sustratos al tejido cerebral en relación a sus necesidades de consumo. Cuando el FSC se deteriora, son activados mecanismos compensadores como la vasodilatación. Sin embargo, cuando la presión de perfusión cerebral cae a niveles que no pueden ser compensados por mecanismos de autorregulación locales, se incrementa la fracción de extracción de oxígeno ( $FEO_2$ ) en un intento de mantener la concentración intracelular de oxígeno en niveles óptimos, sin embargo, este mecanismo compensador es superado por las demandas y en etapas críticas, cuando el aporte de oxígeno ( $DO_2$ ) disminuye progresivamente, el  $VO_2$  se deteriora en forma paralela y la célula es incapaz de extraer más oxígeno, se inicia un metabolismo cerebral anaeróbico con producción de lactato, disminución del pH cerebral<sup>1</sup> y activación de mecanismos neuroquímicos que también inducen lesión cerebral secundaria.

Cuando el FSC disminuye por debajo de 10 - 12 ml/min/100 gr. de tejido se provoca depleción del trifosfato de adenosina cortical (ATP) que condiciona falla del transporte iónico transmembrana dependiente del mismo y salida de potasio con ingreso de sodio y agua al citoplasma. El aumento de sodio intracelular despolariza la neurona causando activación de los canales del calcio sensibles a voltaje que permiten el ingreso masivo de calcio y secundariamente liberación presináptica de glutamato, en un proceso denominado excitotoxicidad, activación de receptores de glutamato, activación de la vía del ácido araquidónico, liberación de radicales libres de oxígeno y mayor lesión neuronal que llevan a la muerte celular.



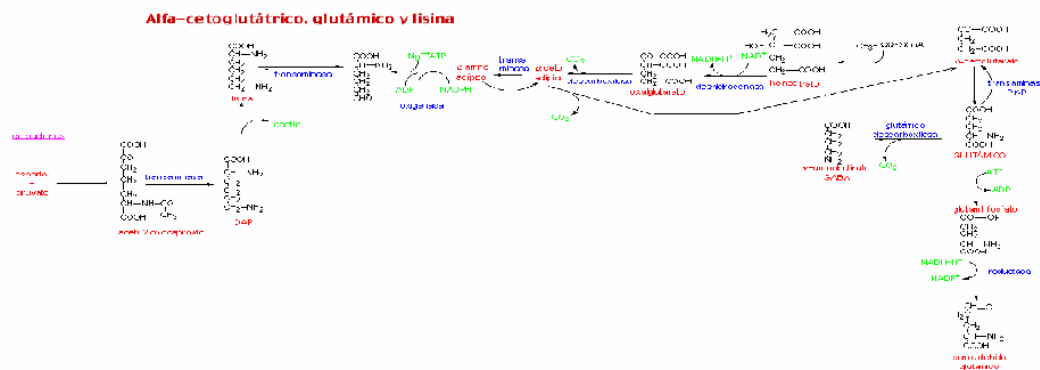
ESTRUCTURA MOLECULAR DEL GLUTAMATO

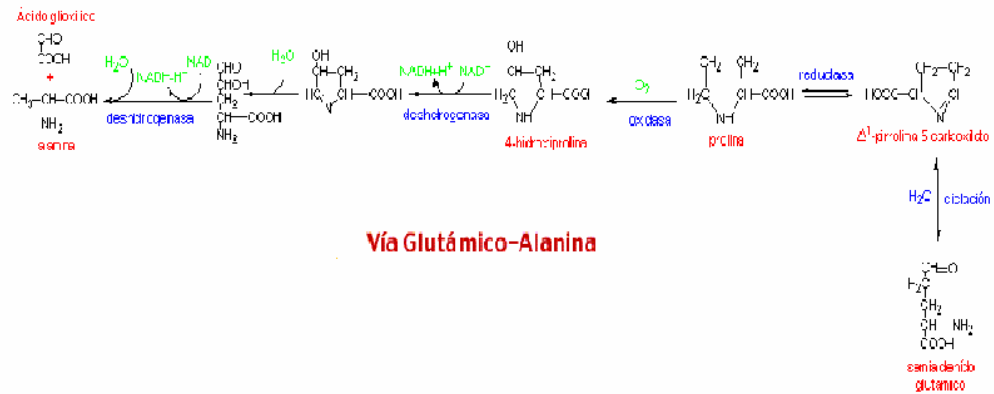
Normalmente el glutamato actúa como neurotransmisor excitador, se une a su receptor en la membrana neuronal, interviene en la despolarización y posteriormente es depurado por los astrocitos. La concentración extracelular de glutamato es de 1 – 5 mmol/L, mientras que dentro de la célula es de 5 – 10 mmol/L. Esta concentración permanece estable gracias a la acción de la bomba Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ATPasa que favorece el intercambio de iones por glutamato. Sin embargo, la capacidad del Glutamato de producir muerte neuronal es conocida, desde mediados del siglo pasado, y aunque a los 15 a 20 min después de la oclusión de una isquemia transitoria los valores del glutamato en el área que rodea al centro necrótico retornan a la normalidad, se ha identificado un segundo aumento en la concentración de glutamato en el espacio extracelular inducido por la reperfusión del área isquémica, ya que se debe hacer notar que el efecto citotóxico del glutamato es mayor en presencia de radicales libres de oxígeno que en un área de anoxia completa. (11).

La liberación no sináptica de glutamato ocurre en la neurona o en la glía, sin embargo, en presencia de isquemia cerebral su efecto sobre la membrana neuronal se incrementa debido tanto por mayor liberación como por alteración en su depuración. Este incremento en el glutamato local causa despolarización de la membrana, se activan los canales de calcio (Ca<sup>2+</sup>) sensibles a voltajes y se favorece su ingreso al citoplasma; por otro lado también los organelos citoplasmáticos que guarda Ca<sup>2+</sup> son estimulados para liberarlo con lo que se incrementa notablemente su concentración intracelular, lo que estimula una serie de reacciones bioquímicas que abarcan sobre todo, las vías de la xantiooxidasa y de la ciclooxigenasa, que produce superóxido y otros radicales libres.

Estas sustancias altamente reactivas entrañan el peligro de lesionar las proteínas celulares, las membranas neuronales y los ácidos nucleicos.

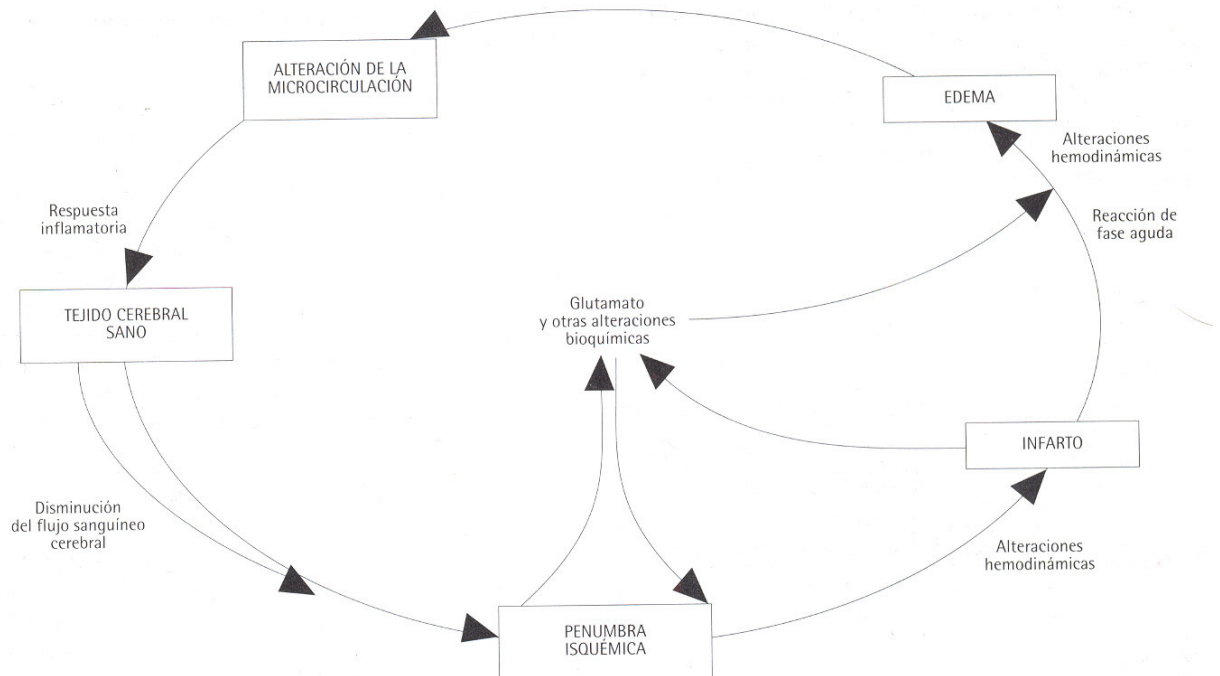
Existen dos subclases de receptores de Glutamato clasificados en función de sus agonistas principales: inotrópicos y metabotrópicos. En primer lugar, los receptores para glutamato inotrópicos mas conocidos son el N-metil-D-aspartato (NMDA), el alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxalapropionato (AMPA), y el cianato. El aumento en la concentración extracelular de glutamato estimula receptores AMPA. Cianato, y NMDA con la consecuente entrada de sodio y calcio a la célula a través de dichos canales, el incremento en la concentración intracelular de calcio, induce la activación de enzimas (proteasas, nucleasas, sintasa de óxido nítrico, las cuales median la destrucción de estructuras intra y extracelulares (11).





Una vez que se ha llevado a cabo oclusión del vaso cerebral, y el mecanismo citotóxico mediado por el glutamato se ha establecido, las concentraciones de calcio disminuyen de manera abrupta hasta 0.1 mmol como consecuencia del flujo de este ión al espacio intracelular, donde la concentración en el citosol aumenta de  $10^8$  mmol en condiciones basales, hasta aproximadamente 25 de incremento. Los mecanismos por los cuales el incremento del calcio citosólico induce muerte neuronal incluyen activación de la enzima sintetasa de óxido nítrico, activación de calpaína, generación de radicales libres a través de los fosfolípidos de membrana, daño mitocondrial y disrupción del citoesqueleto mediado por calmodulina. (11).

En el caso específico del daño a la membrana las reacciones de peroxidación de lípidos, mecanismo mediante el cual la estructura membranas se ve comprometida, es un proceso por medio del cual los radicales libres alteran la estructura de las cadenas laterales de los ácidos grasos de las membranas celulares. Esto a su vez altera la permeabilidad de la membrana, lo que impide más aún la recuperación de la célula durante la isquemia y/o reperfusión.



#### MECANISMOS IMPLICADOS EN EL ESTABLECIMIENTO DE LA ZONA DE INFARTO Y PROGRESION DE LA PENUMBRA

Existe evidencia de otros cationes que participan activamente en el proceso de muerte neuronal en condiciones de isquemia, tal es el caso del Zinc, el cual se encuentra en todas las células donde interviene tanto en funciones estructurales como parte de ciertas metaloenzimas, así como de neurotransmisor y neuromodulador. El zinc se encuentra en las terminales presinápticas, y se ha demostrado que su liberación al espacio extracelular es tóxica para las terminales postsinápticas neuronales, produciendo disminución del ATP, con un aumento significativo de intermediarios de la vía glucolítica, así como mediando el comienzo de la muerte celular por apoptosis. (11).

Bajo condiciones fisiológicas, la velocidad de producción y eliminación de radicales libres de oxígeno son iguales, las enzimas superoxidodismutasa, catalasa, y glutatión peroxidasa, catalizan la conversión de radicales superóxido en peróxido de hidrógeno, radicales hidroxilo y agua. Este incremento de radicales libres en el área de penumbra se da en las primeras horas del inicio de la isquemia, y es potenciado por el efecto de repercusión.

Durante la isquemia cerebral la producción de radicales libres aumenta en forma desproporcionada a su eliminación por cuatro mecanismos básicos: 1) la oxidación de

xantina/hipoxantina, en esta, la disminución del ATP producida por la disminución en el suministro de glucosa y oxígeno induce la acumulación de hipoxantina en los primeros 10 minutos después del comienzo del daño isquémico, y la hipoxantina es metabolizada a xantina oxidasa, la cual es per se otra fuente de radicales libres. 2) En la acumulación de eicosanoides, la degradación de fosfolípidos de membrana produce acumulación de ácido araquidónico la cual al final lleva a producir radicales libres. La síntesis de ciclooxigenasa -2 en las primeras 6 a 24 horas de isquemia es una de las causas más importantes de acumulación de eicosanoides y por tanto, de radicales libres. 3) deterioro de la función mitocondrial, lo cual determina incremento masivo de radicales superóxido y 4) acumulación y activación de neutrófilos, en donde la activación de sistemas enzimáticos intracelulares, el incremento en la concentración e radicales libres, y la hipoxia por si misma, estimulan la producción de genes proinflamatorios a través de la síntesis de factores de transcripción como el factor nuclear  $\kappa\beta$ , el factor 1 regulatorio de interferón y el STAT3, todo ello trae consigo la activación de mediadores de la inflamación como el factor activador de plaquetas, el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , y la interleucina  $1\beta$  las cuales son producidas por células cerebrales isquémicas. El resultado final de este proceso es la inducción de moléculas de adhesión en la superficie endotelial incluyendo a las moléculas de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y las selectinas P y E (11).

Estos factores actúan en receptores de la membrana de los neutrófilos los cuales de esta manera atraviesan la pared endotelial y llegan al parénquima cerebral. Otras moléculas como la interleucina 8, y la proteína 1 quimiotáctica de monolitos producidas por las células isquémicas, guían la migración de células inflamatorias sanguíneas, aunque también debe tenerse en cuenta, que la reacción inflamatoria del cerebro isquémico no solo procede de la sangre, es así como seis horas después de la oclusión de la circulación cerebral, los astrositos se hipertrofian y la microglía adopta una forma ameboide que es característica de las células microgliales activadas. Los efectos deletéreos de la reacción inflamatoria en el cerebro isquémico son los siguientes: obstrucción microvascular por monolitos con empeoramiento del daño isquémico, producción de la forma inmunológica de la enzima sintetasa de óxido nítrico y producción de ciclooxigenasa 2.

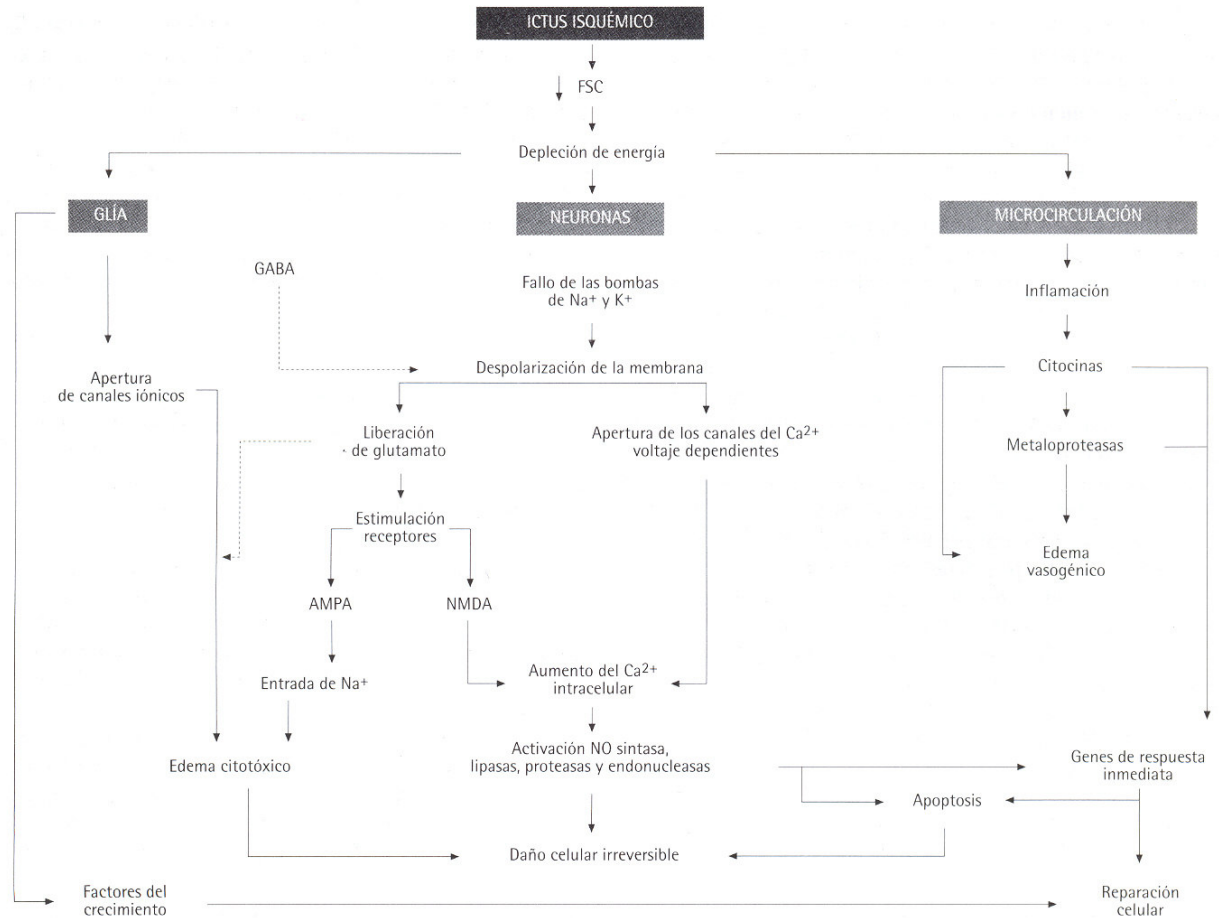


Otro mediador que participa en las reacciones implicadas de muerte neuronal es el óxido nítrico, el cual es la molécula con el más alto índice de difusión conocido en los sistemas biológicos, debido a su naturaleza hidrofóbica, puede atravesar con libertad la membrana celular con una distancia media de difusión de casi  $540\mu$ , lo cual es un tamaño suficientemente grande cuando se le compara con el tamaño de una neurona. En el sistema nervioso central el óxido nítrico se encuentra en áreas de alta vulnerabilidad al daño isquémico, tales como la corteza, el hipocampo, y el cerebelo.

El óxido nítrico es sintetizado a partir de L-arginina por la enzima sintetasa de óxido nítrico, la cual es activada por el sistema calcio/calmodulina. Su participación en el mecanismo isquémico radica en su incremento secundario a la activación por glutamato, el cual incrementa los niveles de calcio intracelular y consecuentemente activación de sintetasa de óxido nítrico, donde incrementa sus concentraciones y produce la combinación de radicales superóxido con formación de peroxinitrato, la interferencia con el metabolismo del hierro, y un aumento adicional en la liberación del glutamato, perpetuando de este modo el ciclo excitotóxico.

Existen tres isoformas de la enzima sintetasa de óxido nítrico, cada una con funciones diferentes, la forma neuronal, la endotelial, y la inflamatoria, las dos primeras (neuronal y endotelial) aumentan en los primeros minutos de isquemia y retornan a valores normales en pocas horas, en tanto que la forma inflamatoria es producida por los neutrófilos aumenta de 6 a 12 veces después del comienzo del evento isquémico y se mantiene elevada por periodos más prolongados.

En base a lo anterior, tenemos que son múltiples los mecanismos que intervienen en la lesión cerebral secundaria, por lo que consideramos se requieren medidas que permitan mejorar el pronóstico de este grupo de pacientes. Una de ellas es la administración de medicamentos neuroprotectores.



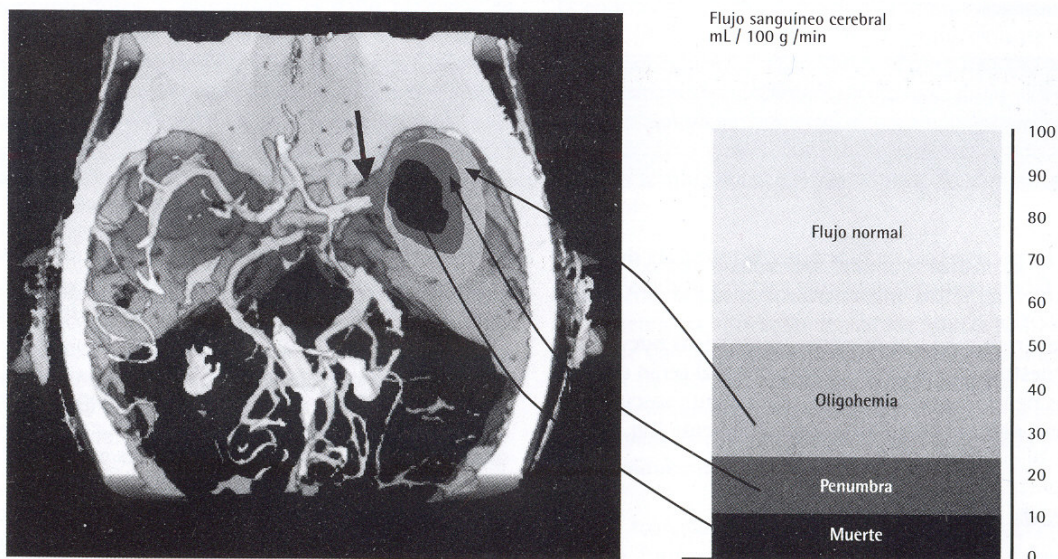
### LA CASCADA ISQUÉMICA (31)

### LA LESION ISQUÉMICA

Una vez que se interrumpe el flujo sanguíneo cerebral, se forma un área con afectación irreversible propio del proceso isquémico llamada centro necrótico, esta se define en términos de cinética cerebral de oxígeno como aquella zona cerebral que sufre un daño irreversible después del evento isquémico, la cual se observa cuando el flujo sanguíneo cerebral disminuye por debajo de 10ml/100g de tejido cerebral/minuto, Los primeros en esta área están precedidos por la disminución de fosfatos de alta energía, debido a la falta de sustratos, como resultado se estimula la glucólisis anaerobia, aumento en la producción de lactato, y acidosis. Además, la falta de sustratos de energía produce falla en las bombas iónicas dependientes del ATP, con acumulación de potasio en el compartimento extracelular, y de sodio en el espacio intracelular, con despolarización de la membrana y activación de canales de calcio dependientes de voltaje dando como

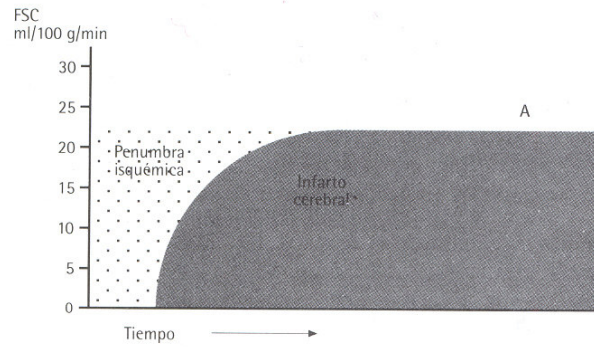
resultado todos aquellos fenómenos subsecuentes al incremento del calcio en el compartimento intracelular comentados previamente.

El área de penumbra isquémica, se define como aquella zona en la cual existe preservación del metabolismo energético a pesar de la disminución del flujo sanguíneo, con valores de 25 a 55 mL/100 g de tejido /min. En primer lugar, con valores por debajo de 55mL/100g de tejido cerebral/min la síntesis de proteínas disminuye y desaparece casi en su totalidad con valores inferiores a 35ml/100g de tejido cerebral/min., y por debajo de este nivel, el consumo de glucosa se incrementa para posteriormente disminuir con valores mas bajos. En el área de penumbra, donde aun se conserva cierto grado de perfusión cerebral, las células aun pueden repolarizarse a expensas de grandes consumos de energía, estas despolarizaciones se denominan *despolarizaciones periinfarto* , y se han observado durante 6 a 8 horas después de un evento cerebrovascular isquemico agudo, y pueden extenderse como una onda de depresión eléctrica cerebral hasta áreas remotas a la zona isquémica, con el tiempo, el numero de despolarizaciones aumenta en frecuencia y duración con consecuente crecimiento del centro necrótico (11).

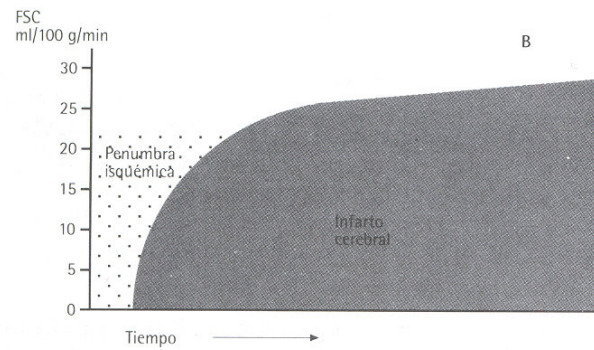


**OCLUSION DE ARTERIA CEREBRAL MEDIA Y LAS DIFERENTES ZONAS DE LESION ISQUEMICA**

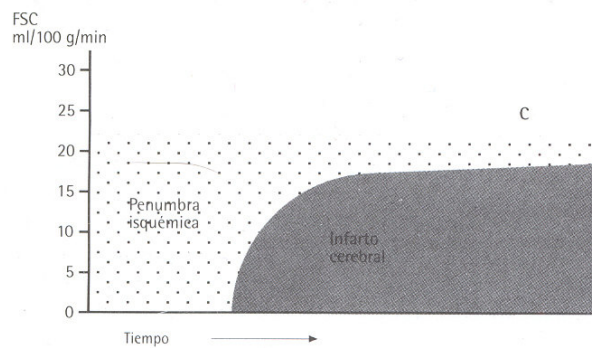
## MODELO TEORICO DEL COMPORTAMIENTO DEL AREA DE PENUMBRA



**ICTUS ISQUEMICO ESTABLE, LA PENUMBRA DE CORTA DURACIÓN SE TRANSFORMA EN INFARTO**



**ICTUS PROGRESIVO, ADEMAS DE LA CONVERSION DE LA PENMBRA EXISTE OLIGOEMIA QUE SE INCORPORA A LA ZONA DE INFARTO**



**VENTANA TERAPEUTICA PROLONGADA CON EL BENEFICIO DE LA NEUROPROTECCION**

## **CAMBIOS TISULARES DISTANTES A LA ZONA DE ISQUEMIA**

Los cambios estructurales y funcionales que se han descrito en el tejido cerebral como resultado de el proceso isquemico de los eventos vasculares se han clasificado en tres rubros: 1) aquellos que son producidos por el edema asociados al área de isquemia, este es resultado de las fallas de las bombas iónicas dependientes de ATP, cerca de 6 a 9 horas mas tarde hay disrupción de la barrera hematoencefálica , todo lo cual contribuye al desarrollo de edema, y alcanza su máximo a las 72 horas después del comienzo del proceso isquemico.

2) Los inducidos por la propagación de las ondas de despolarización preinfarto, éstas se producen, de 6 a 8 horas después de la interrupción del flujo sanguíneo, las cuales se propagan hasta envolver no solo el área de penumbra, sino también zonas remotas del cerebro en territorios vasculares diferentes al isquemico. El aumento de estas ondas incrementa las demandas metabólicas del tejido cerebral e inducen entre otras, la expresión de genes tempranos-inmediatos y de proteínas de estrés.

3) Los cambios asociados al proceso de recuperación también conocidos como plasticidad reactiva.

## **MUERTE NEURONAL**

Existen tres formas diferentes de muerte celular luego del daño isquemico producido por el cese de perfusión a tejido cerebral, apoptosis, autofagocitosis y necrosis.

La necrosis es el mecanismo predominante luego de una oclusión vascular aguda y permanente. Las características de la muerte celular por necrosis son edema celular temprano con pérdida de la integridad de la membrana citoplasmática y desintegración celular final.

La apoptosis es el mecanismo predominante de muerte celular, generalmente se presenta en aquellas áreas donde el proceso isquémico es transitorio y moderado, y se caracteriza por preservación de los organelos celulares, y por la condensación de la cromatina y membranas nucleares en estructura ovales llamadas “cuerpos apoptoticos”.

La muerte por apoptosis puede ser un evento fisiológico en condiciones tales como el desarrollo embrionario, o patológicos como en el caso de los eventos de isquemia, y los eventos bioquímicos subyacentes derivan de complejos mediados por una familia de proteínas ricas en cisteína denominadas caspasas, las cuales inactivan el inhibidor de la

nucleasa responsable por la fragmentación del DNA denominada Icad/DFF45, y el bloqueo de una serie de proteínas que normalmente inhiben el proceso de apoptosis como la bcl-2. Además inciden sobre la estructura de la lámina nuclear, la cual se encuentra por debajo de la membrana nuclear y desempeña un papel fundamental en el proceso de organización de la cromatina.

Otro mecanismo de acción de las caspasas son la destrucción de proteínas encargadas de la regulación del citoesqueleto celular (gelsolina, cinasas de adhesión focal, y p21-cinasa activada, así como la inactivación y desregulación de proteínas importantes para la reparación y replicación del DNA.

## **GENETICA EN LOS EVENTOS CEREBRALES VASCULARES**

Cuando las células de cualquier sistema biológico son sometidas a estrés proveniente del medio que les rodea, éstas tienen la capacidad de alterar sus propiedades genómicas de manera tal que el proceso de síntesis proteica se concentra en la producción de una serie de proteínas conocidas como “proteínas de estrés” (heat shock proteins HSP).

La característica más sobresaliente en este fenómeno es el hecho de que únicamente las células más vulnerables a la lesión isquémica son capaces de expresar estas proteínas, en tanto que aquellas que tienen un alto grado de vulnerabilidad o aquellas que están muriendo en el centro necrótico no lo hacen, de lo cual se puede concluir que el sentido biológico de tales mecanismos es que células normalmente vulnerables se vuelven resistentes al daño isquémico.

Pocos minutos después de la interrupción del flujo sanguíneo cerebral se activan genes inmediatos –tempranos, los cuales establecen programas de recuperación celular y de plasticidad neuronal. Entre esa familia de genes los más ampliamente estudiados son los fos, (c-fos, fos-B) y los jun (jun-C, D-jun) así como los denominados genes con dedos de zinc (NGFI-A y krox-20). La expresión de estos genes se observa no solo en el área de isquemia sino también en zonas distantes a esta, debido a la onda de despolarización preinfarto.

Poco después de la expresión de los genes inmediatos –tempranos, se observa la expresión de las proteínas HSP, estas desempeñan un papel primordial en las funciones de recuperación y sobrevivencia del tejido cerebral en la isquemia, pero a diferencia de los genes inmediatos-tempranos, estas no se expresan en zonas distantes, sino únicamente en la sonda de isquemia, y su producción no solo ayuda a disminuir los

efectos del daño isquémico, sino que también protege contra episodios futuros de isquemia en un proceso de precondicionamiento denominado *tolerancia isquémica*.

Cuando el flujo sanguíneo cerebral disminuye al 50% existe un decremento significativo de la síntesis de proteínas ribosómicas, lo cual al final bloquea la síntesis de proteínas de la célula. Entre las consecuencias de este fenómeno se encuentra la activación de la HSP-90, la cual se une a las proteínas desnaturalizadas estimulando de este modo la producción de los factores de estrés, los cuales a su vez, inducen la transcripción y producción de la HSP-70 en los vasos sanguíneos del centro isquémico y en neuronas y astrositos del área de penumbra en un intento por renaturalizar las proteínas(11).

## **MANEJO DE LOS EVENTOS CEREBROVASCULARES**

Los recursos terapéuticos que tienen mayor impacto en la incidencia de la enfermedad vascular cerebral son aquellos que se enfocan en la prevención primaria de los factores de riesgo (comentados anteriormente) implicados en la incidencia de tales eventos, sin embargo los recursos con los que actualmente se cuenta para el manejo de pacientes con infartos cerebrales instalados son limitados, por una parte por la baja disponibilidad de tales recursos que las instituciones de salud tienen, así como por el bajo índice de efectividad que estos pueden tener en relación con el momento de su aplicación. En este respecto existen variados estudios que aportan información sobre la utilización del uso del activador del plasminógeno tisular (rtPA) en el manejo del evento vascular cerebral agudo. The seven ACCP Conference on Antithrobotic and Trobolytic therapy: Evidence-Based Guidelines (23) donde la utilización de factor activador de plasminógeno a dosis de 0.9 mg por KG de peso administrando el 10% de la dosis en bolo y el 90% durante 60 minutos mostró beneficio únicamente en pacientes con menos de 3 horas de evolución del evento isquémico (23).

En otra publicación (24) se citan los resultados de los estudios Norteamericanos de los Institutos Nacionales de Salud (NINDS) en el cual se aplicó la misma posología de rtPA en EVC isquémico en las tres primeras horas, llegando a la conclusión que en el 39% de los pacientes mostraron recuperación completa o casi completa en los tres meses siguientes, comparado con los pacientes en el grupo placebo, con un beneficio mantenido durante un año.

En estudios europeos sobre trombolisis (ECASS-I) se incluyeron pacientes con infarto carotídeo de hasta seis horas de evolución con rtPA a dosis de 1.1 mg/Kg administrados durante un minuto, tales estudios reportaron que no existía diferencia significativa entre los grupos tratados y los grupos control, sin embargo en una segunda fase del estudio (ECASS-II) pacientes con seguimiento de hasta seis horas con rtPA a dosis de 0.9 mg/Kg no mostraron diferencia estadísticamente significativa entre sus grupos, con los que queda demostrado que la utilización de activador de plasminógeno tisular después de tres horas del inicio del evento isquémico no se asocia con pronóstico favorable y sí con una elevada frecuencia de hemorragia cerebral (24). Existen diversas publicaciones enfocadas a la utilización de rtPA en EVC, con resultados igualmente interesantes los cuales se citan en el apartado correspondiente. (25, 26, 27, 28, 29, 30)

Entre otros recursos de tratamiento para los pacientes con infarto cerebral agudo se encuentran los antitrombóticos del tipo del ácido acetilsalicílico, donde se recomienda comenzar el tratamiento con aspirina precozmente, dentro de las primeras 48 horas tras un infarto cerebral salvo contraindicación con un grado de evidencia A, niveles I y II.(30) (5), lo cual indica que el beneficio para el paciente tras estas medidas se ve disminuido en relación con el retraso para el inicio de la medicación, y aun así existen estudios que aun no encuentran beneficio concluyente en el manejo del ictus con este tipo de antitrombóticos(31).

Entre las medidas generales que deben tomarse en cuenta para todos los pacientes con diagnóstico de evento vascular cerebral isquémico, y que han mostrado cierto grado de beneficio reflejado en los diferentes niveles de evidencia (figura 1), son las siguientes (1):

Todos los pacientes deben atenderse con carácter de urgencia en el medio hospitalario (grado C).

La evaluación de pacientes con diagnóstico de evento vascular cerebral debe llevarse a cabo por un especialista en neurología (grado C).

El ingreso de pacientes debe darse en unidades de ictus agudo con la dotación necesaria (grado A).

En ausencia de unidades de ictus se recomienda la atención por equipos de ictus (grado B).

Monitorizar la saturación de oxígeno mediante oximetría de pulso en todos los pacientes (grado C).



Si la oximetría de pulso muestra una saturación de oxígeno inferior al 95% o la gasometría arterial revela hipoxemia se administrara oxigenoterapia a 3L/min (grado C). Se debe aportar ventilación y soporte ventilatorio a los pacientes con afectación de la vía aérea (grado C).

Se monitorizará la tensión arterial con tomas al menos cada 4 horas o más frecuentemente en caso necesario. En la mayoría de los pacientes la hipertensión arterial no debe recibir tratamiento, pues es un fenómeno reactivo que tiende a la normalización (grado C).

Se debe tratar con fármacos antihipertensivos si la tensión arterial sistólica es mayor de 220mmHg o la diastólica mayor de 120mmHg. En términos generales se recomiendan cifras tensionales menores a 180/110 para reducir el riesgo de hemorragia cerebral.

En la fase aguda no deben usarse antagonistas de calcio (grado C).

Cuando exista hipotensión se recomienda corregir con expansores del plasma y dopamina si fallan los primeros (grado C).

La temperatura se tomará cada 6 horas, pueden usarse antipiréticos o medidas físicas en los pacientes con una temperatura axilar superior a 37.5 grados (grado A).

Se debe dar atención a la hiperglucemia o hipoglucemia durante la fase aguda del ictus. No deben administrarse soluciones glucosadas al 5%, deben usarse soluciones glucosadas al 33 o al 50% (grado C).

La hiperglucemia por encima de 180-200mg/dL se tratará mediante la administración de insulina (grado B).

Debe evaluarse la presencia de disfagia para prevenir la posibilidad de broncoaspiración, y proceder a la alimentación mediante sonda nasogástrica en caso necesario (grado C).

En caso de imposibilidad para la deglución considerar la necesidad de alimentación enteral tras las primeras 24 a 48 horas (grado C).

La movilización de los pacientes encamados debe iniciarse en las primeras 24 horas.

Se empleará en forma precoz técnicas de fisioterapia y rehabilitación para mejorar la recuperación (grado A).

La cabecera de la cama debe elevarse de 20 a 30 grados (grado C).

Los corticoides o los barbitúricos no deben emplearse en el tratamiento farmacológico del edema cerebral de causa isquémica (grado A).

En caso de edema cerebral se recomienda osmotherapia con manitol al 20% (0.25-0.50g/kg/6h) o bien glicerol al 10%. La osmolaridad plasmática debe mantenerse por debajo de 320mOsm/L (grado C).

La hiperventilación mediante intubación para procurar una caída de la PCO<sub>2</sub> de 5/10mmHg debe complementarse con otras medidas para el control permanente de la hipertensión endocraneal (grado C).

El drenaje ventricular debe ofrecerse a los pacientes con hipertensión intracraneal debida a hidrocefalia (grado A).

No se recomienda tratar las crisis comiciales aisladas con fármacos, pero sí las recurrentes o tardías. El estado epiléptico debe tratarse con fenitoína (15-18mg/kg disueltos en solución fisiológica para 2 horas como dosis de carga y monitorización cardiaca) o ácido valproico (15mg/kg en bolo en 5 minutos y posteriormente perfusión intravenosa de 1mg/kg/h) si no se consigue el control debe instaurarse tratamiento en la USI con barbitúricos.

En las primeras 48 horas se recomienda monitorización cardiaca y electrocardiograma seriados (grado C).

Se debe establecer en forma precoz el tratamiento antimicrobiano para las complicaciones infecciosas.

Se recomienda el uso de heparinas de bajo peso molecular o aspirina para la prevención de trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar en pacientes inmovilizados o con parálisis grave de los miembros inferiores (grado A).

En pacientes con contraindicación para la medicación antitrombótica se deben utilizar medidas de compresión intermitentes (grado B).

Se recomienda iniciar el tratamiento con ácido acetilsalicílico en las primeras 48 horas salvo contraindicación (grado A).

Las heparinas de bajo peso molecular no deben utilizarse en los primeros 14 días tras un infarto cerebral, con otro objeto que no sea la prevención de trombosis venosas (grado A).

Se recomienda el tratamiento trombolítico con rtPA intravenoso para el tratamiento del infarto cerebral agudo de menos de 3 horas de evolución (grado A). (5)

## **NEUROPROTECCION EN EVENTOS VASCULARES CEREBRALES**

En el arsenal terapéutico para los pacientes con eventos vasculares cerebrales , vemos que los recursos con alta efectividad, y con buenos niveles de evidencia para pacientes con infarto cerebral instalado son pocos, ya que la mayoría están enfocados en la prevención primaria , y los descritos para tratamiento específico tales como la terapia trombolítica sistémica o endovascular no están disponibles en todas las unidades de salud por el costo, los requerimientos técnicos y de infraestructura, y en aquellas unidades en las que se aplican , se reportan altas tasas de complicaciones. Es por esto, que últimamente se han desarrollado los estudios encaminados a limitar el daño en el tejido nervioso posterior a la presentación de la isquemia cerebral, lo cual exige un amplio conocimiento de los eventos fisiopatológicos vasculares, celulares y bioquímicos que suceden posteriores al cese del flujo sanguíneo cerebral. Tales acontecimientos se conocen en conjunto como la cascada isquémica, la cual se produce por una interacción dinámica entre astrocitos, fibroblastos, células musculares lisas, y células endoteliales que interactúan con los elementos formes de la sangre y que finalmente determinan la muerte neuronal.

### **Acciones Generales de Neuroprotección**

Una de las principales medidas encaminadas a mantener la viabilidad del tejido nervioso sometido a isquemia es el mantenimiento de la presión arterial normal, con lo que se asegura la perfusión cerebral. La perfusión cerebral depende de un adecuado flujo sanguíneo cerebral el cual cambia de acuerdo con las necesidades metabólicas del cerebro, el estado de autorregulación cerebral se describe como autorregulación metabólica, y describe la respuesta de la vasculatura cerebral de cambiar el diámetro de arteriolas de mediano y pequeño calibre.

El rango de funcionamiento de autorregulación cerebral también es dependiente de una presión de perfusión cerebral normal, la cual está determinada por la presión arterial media menos la presión intracraneal. La autorregulación cerebral dependiente de presión funciona con rangos de presión de perfusión cerebral de 50 a 150 mmHg en enfermos sin antecedentes de hipertensión arterial sistémica, y de 70 a 170 mmHg en pacientes hipertensos. (12)

El mantenimiento de la temperatura corporal es otra de las medidas con buena evidencia de neuroprotección. La hipertermia es reconocida en la literatura como predictora de mal pronóstico en enfermos con eventos vasculares, ya que por cada grado centígrado de aumento de la temperatura corporal el riesgo relativo de mal pronóstico se incrementa en 2.2 (95% de intervalo de confianza, 1.4-3.5,  $p < 0.002$ ) (33).

El cerebro puede utilizar cuerpos cetónicos como fuente de energía, así también lactato, glicerol, ácidos grasos y aminoácidos, pero la mayor demanda se satisface a través del metabolismo de la glucosa. Por lo que es factible considerar que el adecuado aporte de glucosa al cerebro es necesario para mantener la viabilidad neuronal, sin embargo la contraparte es igualmente importante; en isquemia global, la hiperglucemia parece condicionar mayor acidosis y mayor isquemia. (34)

El metabolismo cerebral depende de un óptimo aporte de oxígeno, la tasa metabólica del cerebro oscila en 46ml/min, lo que corresponde a 3.8 ml por 100g de tejido por minuto, para que este aporte se cumpla, es necesario conservar una relación adecuada entre el consumo de oxígeno cerebral y el aporte, es decir, un adecuado flujo sanguíneo cerebral, y contenido de oxígeno en sangre (cifras de hemoglobina, presión parcial de oxígeno, y saturación de hemoglobina). La lesión isquémica depende de una disminución de oxígeno cerebral por obstrucción (trombosis o embolia), o incremento de la demanda (fiebre, crisis convulsivas).

### **Medidas farmacológicas de neuroprotección**

Se han desarrollado drogas neuroprotectoras con la intención de modificar la cascada de eventos bioquímicos iniciados por la isquemia cerebral o el fenómeno de repercusión algunos de ellos con favorables.

Los mecanismos en los que intervienen los fármacos neuroprotectores conocidos hasta la fecha incluyen el metabolismo del calcio intracelular, aminoácidos excitatorios, mediadores inflamatorios, metabolismo del óxido nítrico y reacciones oxidantes.

Uno de los fármacos más estudiados es el nimodipino el cual se menciona en 3 reportes, uno clínico aleatorizado, doble ciego y placebo controlado administrado por vía oral 30mg cada 6 horas después del inicio del evento isquémico, y dos revisiones de la literatura y en las tres concluyen resultados no satisfactorios. (35)

Existen otras revisiones que mencionan protocolos con fármacos neuroprotectores que actúan a otros niveles de la cascada isquémica cerebral con resultados no concluyentes;

acciones contra el estrés oxidativo por radicales libres de oxígeno (36), modulación del metabolismo del óxido nítrico (37), uso de medicamentos agonistas del ácido amino gamma-butírico, administración de magnesio bloqueando la entrada de calcio a la neurona. (38, 3)

En las guías para el manejo de pacientes con infarto cerebral se mencionan otros recursos terapéuticos como medidas de neuroprotección con diferentes niveles de evidencia, entre las cuales se citan:

El uso de flunarizina el cual mostró resultados negativos (nivel 1).

Los antagonistas de los receptores NMDA del glutamato proporcionan datos negativos (aptigonal lubeluzole celfotel) (nivel 1).

El tirilazad un eliminador de radicales libres aumentó la mortalidad (nivel 1).

Agentes antioxidantes (ebselen) con efecto positivo únicamente en las primeras 24 horas (nivel 1). (30)

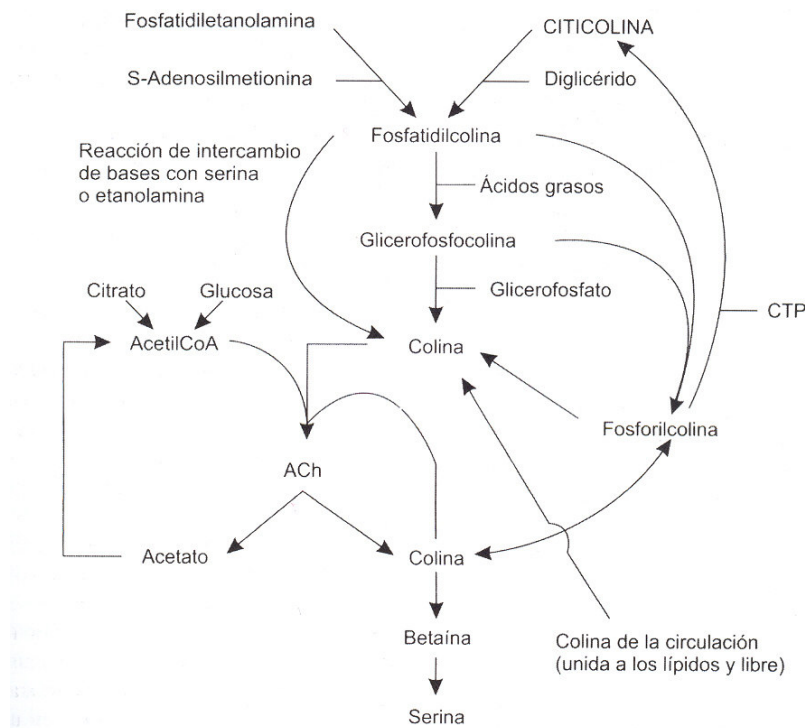
Se citan en la literatura fármacos neuroprotectores aun en fase preclínica o con resultados no concluyentes; como el factor beta de crecimiento fibroblástico, inhibidores de la síntesis del óxido nítrico, agonistas serotoninérgicos, inhibidores de los genes de apoptosis celular, inhibidores de las proteínas de shock térmico y magnesio están actualmente en estudio (13)

## **CITOCOLINA**

### **FARMACOLOGIA**

Los fosfolípidos son constituyentes esenciales de las células, específicamente de las membranas celulares y presentan una tasa de recambio elevada, lo que supone una síntesis continua de estos compuestos para garantizar el buen funcionamiento de las membranas celulares y, por ende, de las células. Los principales fosfolípidos en el hombre son la fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, el fosfatidilinositol y la esfingomielina. Su principal función consiste en formar parte de las estructuras de las membranas celulares, que son imprescindibles para el cumplimiento de las funciones de membrana, entre las que destaca el mantenimiento de la homeostasis y de la división de compartimientos celulares, así como de las actividades enzimáticas asociadas a los sistemas membranosos y el acoplamiento entre receptor y señal intracelular. En el caso de la membrana neuronal se añaden las funciones específicas de conducción y transmisión del impulso nervioso.

La citocolina (citidinadifosfocolina, ester de colina histidina 5`-pirofosfato, CDPC, CDP-Colina;  $C_{14}H_{26}N_4O_{11}P_2$ ) es un compuesto endógeno natural, formado por ribosa, citosina, pirofosfato y colina, originalmente identificado por Eugene Kennedy en 1956 como intermediario en la síntesis de fosfatidilcolina de la membrana (un fosfolípido estructural de la membrana neuronal esencial para su integridad y reparación). La citocolina también participa en la síntesis de esfingolípidos y en la de esfingomielin, un constituyente fundamental de la membrana neuronal. Además la citocolina se relaciona con el metabolismo de acetilcolina, de esta forma su administración supone una fuente exógena de aporte de colina para la síntesis de acetilcolina.



#### RELACION DE LA CDP-COLINA CON EL METABOLISMO DE LA COLINA, LOS FOSFOLIPIDOS CEREBRALES Y LA ACETILCOLINA (2)

La citocolina es hidrolizada en el intestino y en la circulación a colina e histidina, estos componentes cruzan la barrera hematoencefálica, alcanzando el sistema nervioso central, donde se incorporan a la fracción fosfolipídica de la membrana y los microsomas.

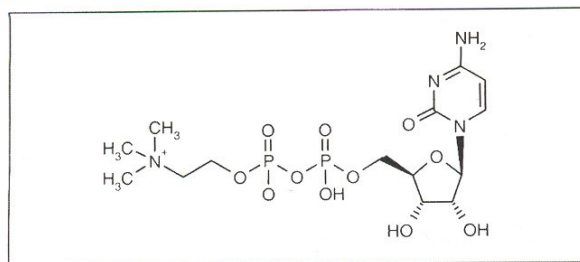
Posterior a la administración por vía oral la absorción fue prácticamente completa, se recuperó de las heces fecales solo 1% de la dosis. Galleti y colaboradores realizaron un análisis farmacocinético posterior a la administración vía oral de citocolina doblemente

marcada. Los autores concluyeron que el metabolismo de la molécula se caracterizó por una utilización diferente de ambos componentes de la molécula de citocolina (colina y citidina) El hígado es el órgano más activo en la utilización de citocolina con captación preferencial del fragmento de colina, mientras que la molécula de histidina parece incorporarse a la fracción de ácido nucleico mediante el grupo nucleótido de histidina. Aunque la captación de citocolina por el cerebro parece baja, se observa una buena utilización metabólica del fármaco, ya que la utilización de colina en la biosíntesis fosfolípídica de novo es importante. Los autores señalaron que el destino metabólico de la citocolina administrada por vía oral no difiere del observado posterior a la administración del fármaco por vía intravenosa.

La captación cerebral de los metabolitos de citocolina se demostró a los 30 minutos de su administración. Diversos estudios han demostrado que se distribuye por las estructuras cerebrales, principalmente en las membranas neuronales como parte de los fosfolípidos.

Cuando se administra citocolina marcada, se observa una eliminación muy lenta de la radioactividad por vía urinaria, fecal y por el CO<sub>2</sub> espirado.

Los mecanismos por los cuales citocolina actúa sobre la lesión cerebral son múltiples, se ha demostrado que 1) Interfiere con el metabolismo energético cerebral; 2) estimula la neurotransmisión central; 3) activa los mecanismos de reparación celular, 4) Reduce el volumen de la lesión isquémica, 5) Inhibe la apoptosis asociada a la isquemia, 6) posee efectos sinérgicos con fármacos trombolíticos y neuroprotectores. Algunos de estos efectos son descritos en diversos estudios clínicos.(2)



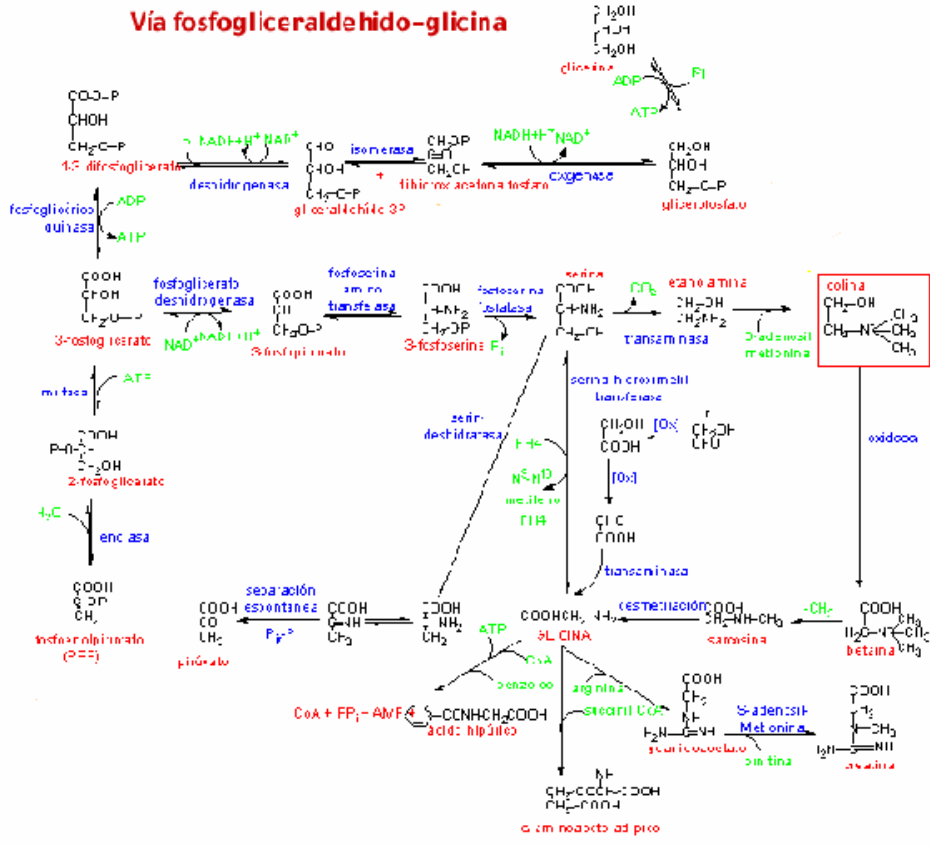
ESTRUCTURA QUIMICA DE LA CDP COLINA

La citocolina (citidina-5-difosfocolina) o CDP-colina, es un precursor esencial para la síntesis de fosfatidilcolina, un importante componente de las membranas celulares (7). Como fármaco se utiliza desde hace 2 décadas para el tratamiento de procesos cerebrales que cursan con deterioro neuronal principalmente de enfermedades neurodegenerativas.

Tras su administración oral o parenteral la citocolina libera sus 2 componentes; citidina y colina. Su absorción por vía oral es prácticamente completa, así, su biodisponibilidad oral es igual a la intravenosa. La citocolina atraviesa la barrera hematoencefálica y llega al cerebro donde aumenta rápidamente la producción de acetilcolina y la neurotransmisión colinérgica. En forma crónica la citocolina estimula la síntesis de fosfatidilcolina y se incorpora a los fosfolípidos de membrana celular y de la fracción microsomal (14).

Otros efectos implicados de la citocolina es el incremento de los niveles de dopamina y noradrenalina, restaura la actividad de la ATPasa mitocondrial y de la ATPasa dependiente de sodio y potasio de la membrana, inhibe a la fosfolipasa A2 y acelera la reabsorción del edema cerebral.





La fosfatidilcolina es uno de los componentes de la membrana celular que durante la isquemia cerebral, se degrada en ácidos grasos libres y radicales libres de oxígeno que son altamente citotóxicos. La citocolina protege la membrana neuronal por un doble mecanismo neto:

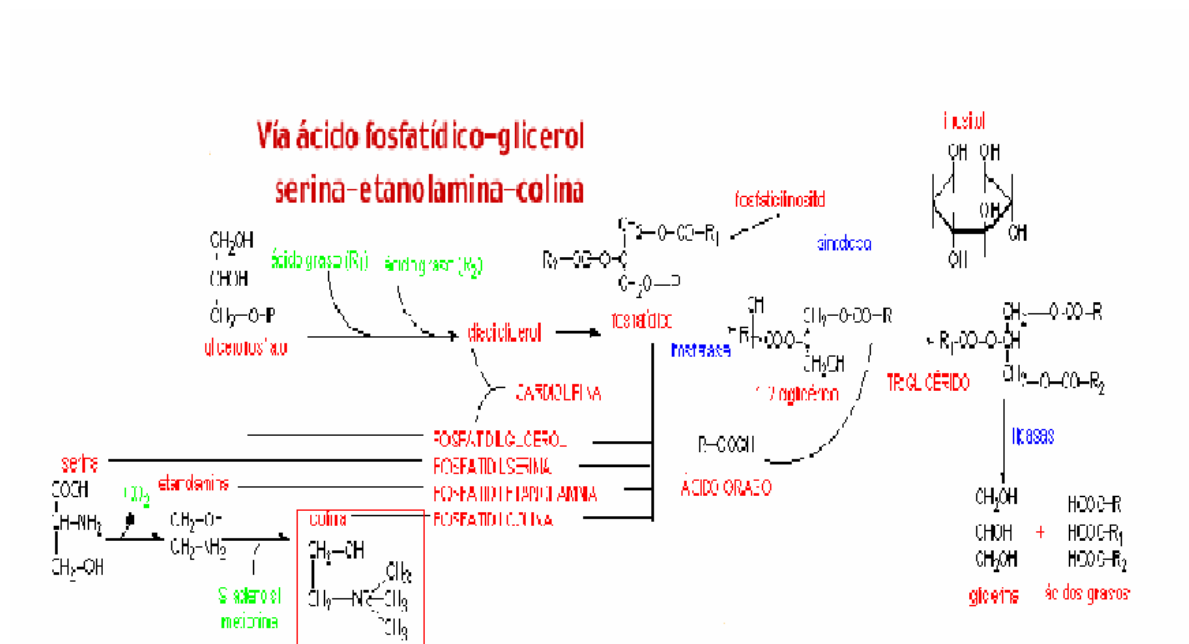
- a) Acelera la síntesis de fosfatidilcolina.
- b) Suprime la liberación de ácidos grasos libres (radicales libres) (14)

Desde el punto de vista de su seguridad, la citocolina carece de efectos adversos importantes tanto en estudios animales como en ensayos clínicos.

Es el único fármaco que ha mostrado beneficio en estudios aleatorizados con escasa toxicidad en pacientes en fase aguda, limitando la zona de infarto, disminuyendo la morbi mortalidad y el déficit neurológico( 7, 8, 9).

En resumen, la Citocolina:

- Interfiere con el metabolismo energético cerebral
- Estimula la neurotransmisión central
- Activa los mecanismos de reparación celular
- Reduce el volumen de la lesión isquémica
- Inhibe la apoptosis asociada a la isquemia
- Posee efectos sinérgicos con fármacos trombolíticos y neuroprotectores (2)



### **Características comerciales del Fármaco**

Nombre genérico: Citocolina.

Nombre comercial: Somazina.

Presentaciones:

–Inyectable 200, 500, 1 000 mg.

–Gotas 100 mg/ml (5 ml/gota) frasco de 3 000 mg en 30 ml.

Biodisponibilidad (92%).

Posología:

–2000mg cada 24 horas por vía intravenosa, oral o intramuscular.

### **EVALUACIÓN DE LA EFICACIA**

Existen en la literatura ensayos clínicos disponibles aleatorizados doble ciego que comparan la eficacia de citocolina frente a placebo.

Clark (1997, 1999, 2001), compara la efectividad de citocolina contra placebo a dosis de 500, 1000 y 2000mg. La dosis de 1000mg no mostró beneficio clínico y la dosis de 2000mg, que si fue eficaz se desestimó por el mayor riesgo de vértigos y daños accidentales. (39, 7, 8)

Warch, Ann Neurology 2000, evaluó la recuperación de Blas lesiones isquémicas medidas por resonancia magnética tras tratamiento con citocolina a 500mg al día durante 12 semanas; aunque las diferencias no fueron significativas se demostró un aumento en el volumen de la lesión en pacientes tratados con placebo de 180% vs 34%.(41)

Dávalos A. Stroke 2002, evalúa en un metanálisis los 4 estudios anteriores los cuales fueron realizados en Estados Unidos con un total de 1652 pacientes. En este metanálisis se indica que la única dosis que ha mostrado resultados de eficacia ha sido la de 2000mg sin diferencias en términos de mortalidad. (40)

## **TOXICIDAD DE LA CITOCOLINA**

La toxicidad aguda por administración única de citocolina se ha estudiado en diversas especies animales y por distintas vías de administración. La dosis letal 50 (DL50) por vía intravenosa resulta ser unas 44 veces superior a la DL50 del clorhidrato de colina, a dosis equivalentes, habiéndose constatado que dosis de colina que producen crisis colinérgicas no dan lugar a signo alguno de toxicidad cuando se administran a dosis equivalentes de CDP-colina. (2)

Se reporta en estudios previos sobre tratamiento con citocolina efectos adversos tales como:

-Vértigo 12%.

-Accidentes 15%.

# **OBJETIVOS**

## **OBJETIVO PRIMARIO**

Determinar el efecto en términos de la calificación obtenida en la escalas de Ictus de los Nacional Institutes of Health (NIH), Rankin modificada, y en el índice de Barthel, obtenidos al inicio del tratamiento, a las tres semanas y a las seis semanas, por la administración de citocolina como neuroprotector en pacientes con evento vascular cerebral isquémico agudo.

## **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

Determinar la naturaleza y frecuencia de los efectos adversos derivados del uso de citocolina.

Determinar la incidencia, prevalencia y mortalidad de los eventos cerebrovasculares en los pacientes en estudio y durante el tiempo de duración del estudio por grupo de edad y sexo.

# **HIPOTESIS**

La administración de 2000mg de citocolina al día durante un periodo de 6 semanas en pacientes con Evento Vascular Cerebral agudo se asocia a una mejoría en la evaluación funcional, global y neurológica, así como en el grado de dependencia representado en la escalas de Ictus de los Nacional Institutes of Health (NIH), Rankin modificada, y en el índice de Barthel comparados con pacientes en grupo control.

# **JUSTIFICACIÓN**

La enfermedad vascular cerebral continua siendo una de las principales causas de morbi mortalidad en el mundo.

El coste que la enfermedad representa a nivel institucional derivado de la alta prevalencia, creciente incidencia, días hospitalarios, demanda de recursos multidisciplinares, costo del manejo, rehabilitación y años laborales perdidos es

elevado; implicando la utilización de recursos humanos, económicos y materiales para las instituciones de salud y tales cifras siguen en aumento.

Actualmente los únicos recursos terapéuticos avalados con nivel de evidencia I para pacientes con EVC son el uso de aspirina, el manejo trombolítico y la terapia endovascular y cada una de estas con sus implicaciones técnicas y económicas, además del alto índice de complicaciones que se derivan de su utilización, de tal manera que la única estrategia para el manejo de estos pacientes es la encaminada a limitar el daño tisular, es decir, el tratamiento neuroprotector, disminuyendo las secuelas neurológicas y consecuentemente, ejerciendo beneficio en la calidad de vida de los pacientes y en la economía de las instituciones.

Es por lo anterior que todos aquellos estudios encaminados a evaluar nuevas alternativas en el campo de la neuroprotección farmacológica están perfectamente justificados, y hemos constatado, que específicamente en el manejo de los pacientes con CDP-colina, se logra mejoría en el pronóstico de los pacientes, con un bajo índice de efectos secundarios y un costo relativamente bajo si se compara con el costo de las secuelas y demás factores previamente comentados.

# MATERIAL Y MÉTODO

## TIPO DE ESTUDIO

El estudio constituye un ensayo clínico, longitudinal prospectivo cegado con grupo control en pacientes con evento vascular cerebral isquémico agudo del Servicio de Medicina Interna del Hospital Central Norte de PEMEX.

## UNIVERSO

Todos los pacientes ingresados al Servicio de Medicina Interna durante el periodo comprendido de febrero a julio del 2006 con diagnóstico de Evento Vascular Cerebral Isquémico Agudo, que cumplan criterios de inclusión.

## MUESTRA

La muestra se obtuvo en razón de la fórmula estadística para comparación de medias para un nivel de significancia de 0.05

$$N = \left[ \frac{|z_{\alpha} - z_{\beta}| \sigma}{M_1 - M_2} \right]^2$$

Grupo en tratamiento: 20 pacientes.

Grupo control: 20 pacientes.

## CRITERIOS DE INCLUSION

Todos los pacientes con diagnóstico clínico\* y/o topográfico de Evento Vascular Cerebral Isquémico agudo hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital Central Norte de PEMEX.

Contar con consentimiento informado firmado por el paciente o por un familiar responsable o representante legal y dos testigos.

Pacientes varones o mujeres mayores de 18 años.

Aleatorización dentro de las primeras 24 horas de iniciado el evento isquémico.

\* Déficit neurológico focal con duración de más de 60 minutos que persista desde la instauración del cuadro y hasta el momento de iniciar el tratamiento.

Contar con una exploración física completa y neurológica compatible con un evento vascular cerebral isquémico o tomografía compatible con EVC isquémico.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

No contar con consentimiento informado.

Tiempo de evolución del evento desconocido.

Evidencia tomográfica de tumor cerebral hemorragia subaracnoidea o intracerebral o intraventricular, edema cerebral con efecto de masa que provoque un desplazamiento significativo de la línea media y la compresión de los ventrículos.

Sospecha de adicción a drogas psicoactivas .

Enfermedad sistémica coexistente con mal pronóstico para la vida, tales como enfermedad neoplásica en fase terminal, disrritmia ventricular, infarto al miocardio en las primeras 72 horas del reclutamiento, angina inestable o insuficiencia cardiaca congestiva descompensada.

Pacientes que requieran cirugía en las siguientes 24 horas.

Pacientes trombolizados.

Embarazo.

Lactancia.

Insuficiencia renal crónica (IFG < 20 ml/min).

Fallecimiento del paciente.

## **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

Solicitud verbal o por escrito por parte del paciente, familiar responsable o representante legal de salir del estudio.

Pacientes previamente ingresados con diagnóstico clínico y reporte tomográfico ulterior diferente al de evento vascular cerebral isquémico.

Abandono de la exposición al fármaco (omisión del tratamiento).



## **SELECCIÓN Y ALEATORIZACIÓN DE LOS PACIENTES**

Se seleccionarán a todos los pacientes con diagnóstico clínico de Evento Vascular cerebral Isquémico agudo clínico y/o tomografía sobre la base de los criterios de inclusión prescritos para el estudio y expuestos previamente.

Realizar historia clínica completa, exploración física completa y evaluación neurológica completa así como realización de las escalas de Barthel, INH y Rankin Modificada a todos los pacientes al ingreso, a las 3 semanas y a las 6 semanas del tratamiento.

El mecanismo de aleatorización se realizará en las primeras 24 horas de iniciado el déficit neurológico en todos los casos, mediante la utilización de tarjetas asignadas previamente con alguna de las dos leyendas siguientes:

- 1) manejo convencional
- 2) manejo convencional más citocolina

y seleccionada al azar mediante un tercero no relacionado al estudio, con lo cual los pacientes serán asignados al grupo en tratamiento o grupo control.

## **DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES**

La variable independiente corresponde a la administración del fármaco en cada uno de los grupos en estudio y a las dosis y tiempo de administración señaladas.

Las variables dependientes las conforman las diferentes escalas utilizadas, tales como: escala de INH, escala de Barthel y el índice de Rankin Modificado.

Las escalas de medición y el índice de Rankin modificado corresponden a escala de medición cuantitativa continua.

## **OPERACIONALIDAD DE LAS VARIABLES**

Independencia del paciente: Calificación en la escala de Barthel mayor a 60

Incapacidad leve: Calificación en el índice de Rankin de 2

Incapacidad moderada: Calificación en el índice de Rankin de 3

Incapacidad moderadamente grave: Calificación en el índice de Rankin de 4

Incapacidad grave: Calificación en el índice de Rankin de 5

## **RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES**

1. Medico Residente del Servicio de Medicina Interna para valoración de pacientes en estudio y personal de enfermería del Hospital Central Norte PEMEX para cuidados generales y administración del fármaco.
2. Citocolina (somazina) donada por laboratorios Ferrer.
3. Biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos, gasometría arterial, pruebas de función hepática, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina activada, RIN, perfil de lípidos, electrocardiograma, tomografía axial computarizada de cráneo, radiografía de tórax.
4. Material de papelería: hojas para formatos de base de datos de pacientes, tarjetas de aleatorización.
5. Programa estadístico SPSS versión 12.0

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se obtendrán las frecuencias de cada variable en forma independiente para cada grupo de estudio (media, mediana, moda y desviación estándar y sumatoria).

Los resultados obtenidos en cada escala de valoración neurológica se analizarán por separado con el procedimiento mediante prueba de T pareada, por medio del programa estadístico SPSS versión 12.0.

## **ASPECTOS ETICOS**

El presente estudio está aprobado por el comité de investigación del HCN así como de la jefatura del servicio de medicina interna, y se apega a las consideraciones de los principios de investigación médica establecidos en Helsinki en 1975 y enmendados en

Hong Kong en 1989, así como al reglamento de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos.

Se brindó a los pacientes y familiares explicación precisa de las dudas e inquietudes que hubieran surgido en cualquier momento durante el estudio, así como se les dio información sobre su derecho a retirarse del estudio sin que esto repercutiera en la atención médica o administrativa.

### **CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

<b>ACTIVIDAD</b>	<b>INICIO DEL ESTUDIO</b>	<b>SEMANA 3</b>	<b>SEMANA 6</b>
<b>ALEATORIZACION DE PACIENTES</b>	X		
<b>HISTORIA CLINICA</b>	X		
<b>ESTUDIOS DE LABORATORIO, GABINETE Y TOMOGRAFIA</b>	X		X
<b>ESCALA INH</b>	X	X	X
<b>ESCALA BARTHEL</b>	X	X	X
<b>INDICE DE RANKIN</b>	X	X	X
<b>ANALISIS ESTADISTICO</b>			X
<b>PRESENTACION DE RESULTADOS</b>			X
<b>CONCLUSIONES DEL ESTUDIO</b>			X

## **ADMINISTRACION DEL FARMACO**

Se administrará citocolina (Somazina) a los pacientes elegidos en grupo en tratamiento en su presentación de ampula de 1 g con la posología siguiente:

Citocolina 1 g cada 12 horas por vía intravenosa o intramuscular durante la hospitalización y continuar con 1 g cada 12 horas por vía oral o intramuscular posterior a su egreso en forma ambulatoria durante un plazo de 6 semanas y en forma ininterrumpida.

## **MEDICION DE LAS VARIABLES Y SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES**

Se realizará determinación de las escalas de Ictus de los Nacional Institutes of Health (NIH), Rankin modificada, y en el índice de Barthel, al inicio del estudio (reclutamiento), el seguimiento de los pacientes se realizará mediante determinación de las escalas previamente mencionadas a las tres y seis semanas del día de reclutamiento sea durante su estancia intrahospitalaria, o mediante cita programada en el servicio de Medicina Interna en el caso de pacientes ambulatorios.

## **EFFECTOS SECUNDARIOS**

La determinación de la incidencia de efectos adversos se realizará mediante interrogatorio directo, o indirecto el caso de imposibilidad por parte del paciente para referirlos, y exploración física completa diaria de los pacientes en estudio durante su estancia intrahospitalaria, y en sus valoraciones programadas posteriores al egreso hospitalario.

# RESULTADOS

## UNIVERSO DE ESTUDIO

Ingresaron al estudio un total de 27 pacientes, de los cuales 9 fueron del sexo masculino (33.3%) y 18 del sexo femenino (66.6%). Se excluyeron un total de 2 pacientes (7.4%), las causas de exclusión fueron fallecimiento en ambos casos, quedando como resultado final un universo en estudio de 25 pacientes, 8 del sexo masculino (32%), y 17 del sexo femenino (68%). Del grupo de sexo masculino 3 recibieron tratamiento convencional mas citocolina (37.5%), y 5 de ellos recibieron únicamente tratamiento convencional (62.5%). Del grupo de sexo femenino 10 pacientes recibieron tratamiento convencional mas citocolina (58.8%) y 7 fueron controles (41.1%).

## FRECUENCIAS

Las frecuencias para las diferentes variables en estudio se muestran en las siguientes tablas:

## GRUPO CON TRATAMIENTO CONVENCIONAL MÁS CITOCOLINA

	BARTHEL			INH			RANKIN		
	BARTHEL SEMANA 0	BARTHEL SEMANA 3	BARTHEL SEMANA 6	INH SEMANA 0	INH SEMAN 3	INH SEMANA 6	RANKIN SEMAN 0	RANKIN SEMANA 3	RANKIN SEMANA 6
<b>MEDIA</b>	16.15	45.77	71.15	29.08	10.38	4.85	4.23	2.69	1.62
<b>MEDIANA</b>	15.00	45.00	75.00	28.00	11.00	3.00	5.00	3.00	1.00
<b>MODA</b>	0	45	85(a)	21(a)	4(a)	2	5	2	1
<b>DESVIACION ESTANDAR</b>	19.912	25.727	29.732	6.551	6.265	5.669	.927	.947	.961
<b>MAXIMO</b>	0	0	5	21	3	0	3	1	1
<b>MINIMO</b>	65	100	105	41	25	22	5	4	4
<b>SUMATORIA</b>	210	595	925	378	135	63	55	35	21

## GRUPO CON TRATAMIENTO CONVENCIONAL (CONTROL)

RANKIN	BARTHEL			INH					
	CONTR OL 0	CONTROL 3	CONTROL 6	CONTROL 0	CONTROL 3	CONTROL 6	CONTR L 0	CONTR OL3	CONTROL 6
<b>MEDIA</b>	42.50	29.58	21.25	16.50	19.17	22.50	3.08	3.42	3.92
<b>MEDIANA</b>	45.00	20.00	17.50	15.50	19.00	20.50	3.00	3.50	4.00
<b>MODA</b>	0(a)	0	0	19	19	9(a)	3	3(a)	4
<b>DESVIACION STANDAR</b>	26.242	28.481	19.203	11.453	10.803	10.229	1.084	.996	.900
<b>MINIMO</b>	0	0	0	2	2	9	1	1	3
<b>MAXIMO</b>	85	85	50	44	45	45	5	5	6
<b>SUMATORIA</b>	510	355	255	198	230	270	37	41	47

### RESULTADOS DE LA PRUEBA DE T

Se compararon las variables en estudio mediante prueba de T pareada en forma independiente, (escala de Barthel, escala INH, índice de Rankin modificado), al inicio del tratamiento, a las 3 semanas y a las 6 semanas, con un nivel de significancia estadística del 95% ( $P=0.05$ ).

Se encontró que para la valoración con escala de Barthel del grupo con citocolina no existe diferencia estadísticamente significativa comparada con el grupo en tratamiento convencional sin citocolina, con un valor de  $P=0.29$  al inicio del estudio. A las tres semanas los grupos no mostraron diferencia estadística ( $P=0.167$ ), y a las 6 semanas el valor de P fue de 0.001, mostrando diferencia entre ambos grupos.

En la comparación de los grupos mediante valoración con escala INH, se encontró que al inicio del estudio no hubo diferencia estadística con un valor de  $P=0.10$ , sin embargo, en el valor obtenido a las 3 semanas de seguimiento ( $P=0.033$ ) si se observó diferencia significativa y de igual forma, a las 6 semanas de seguimiento se encontró diferencia significativa con valor de  $P=0.001$ .

En lo que respecta al índice de Rankin Modificado, se encontró que al comparar ambos grupos al inicio del estudio no existía diferencia significativa ( $P=0.53$ ), mientras que a las 3 semanas de seguimiento no se encontró diferencia al reportar valores de  $P=0.095$ ,

sin embargo en la valoración de la sexta semana ambos grupos si mostraron diferencia significativa con  $P=0.001$ .

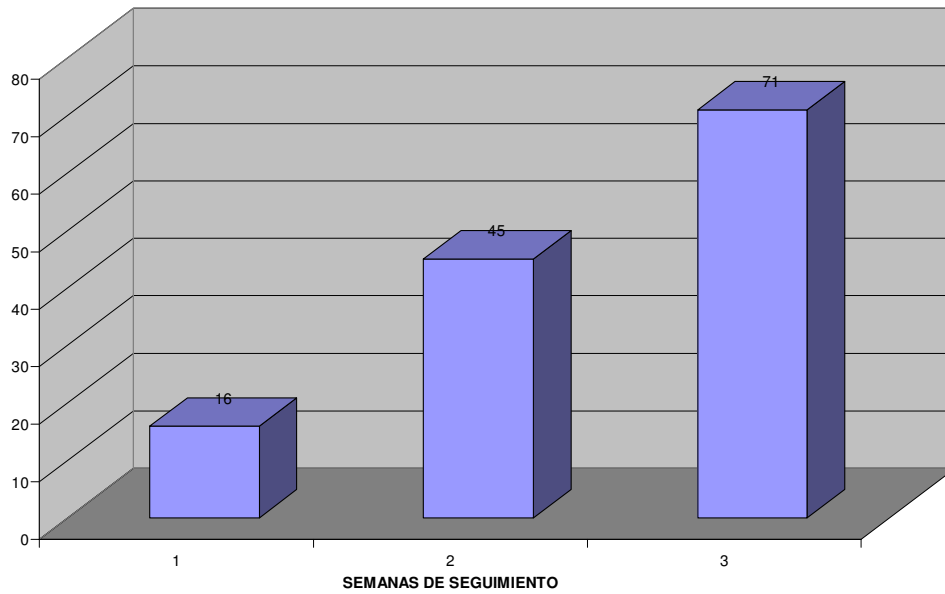
A continuación se muestra un concentrado de los datos obtenidos así como la representación grafica del comportamiento que presentó cada una de las variables en estudio en función del tiempo de seguimiento, así como la comparación entre el grupo en tratamiento con citocolina y el grupo control.

**COMPARACION DE VALORES OBTENIDOS EN CADA ESCALA DE MEDICION EN FUNCION DEL TIEMPO DE EVOLUCION POR GRUPO INDEPENDIENTE**

**CALIFICACION EN LA ESCALA DE BARTHEL DE PACIENTES EN GRUPO CON TRATAMIENTO CON CITOCOLINA**

<b>SEMANA PACIENTES</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>6</b>
<b>1</b>	65	100	105
<b>2</b>	0	0	50
<b>3</b>	20	45	85
<b>4</b>	0	45	60
<b>5</b>	40	75	95
<b>6</b>	20	20	35
<b>7</b>	0	50	100
<b>8</b>	20	15	5
<b>9</b>	15	60	105
<b>10</b>	30	55	75
<b>11</b>	0	35	55
<b>12</b>	0	50	70
<b>13</b>	0	45	85
<b>TOTAL</b>	210	595	925
<b>MEDIA</b>	16.1	45.7	71.1

**ESCALA DE BARTHEL EN GRUPO TRATAMIENTO**

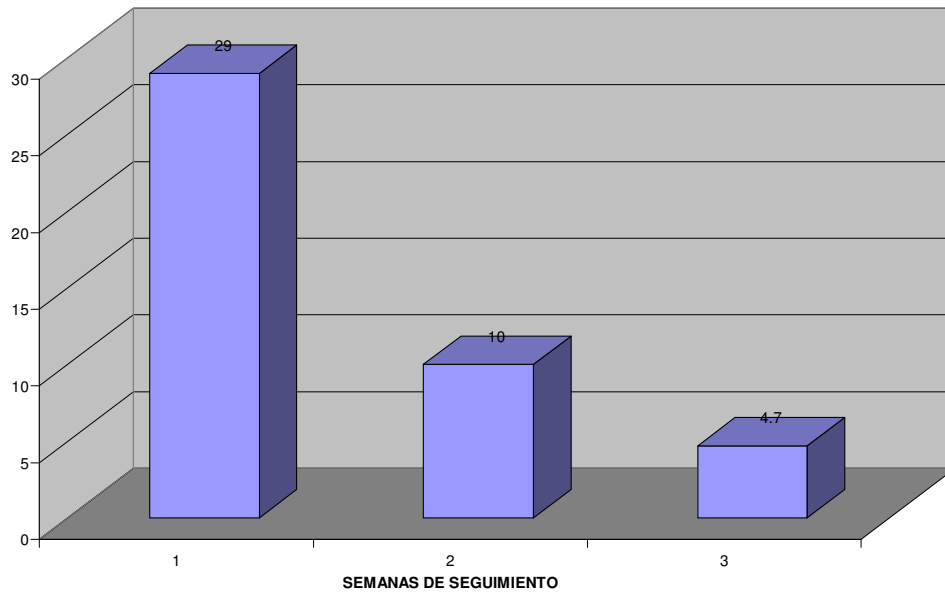


**CALIFICACION EN LA ESCALA DE INH DE PACIENTES EN GRUPO CON TRATAMIENTO CON CITOCOLINA**

SEMANA	0	3	6
<b>PACIENTES</b>			
<b>1</b>	21	5	3
<b>2</b>	37	13	4
<b>3</b>	25	3	2
<b>4</b>	30	11	5
<b>5</b>	27	5	2
<b>6</b>	27	25	22
<b>7</b>	39	11	3
<b>8</b>	22	4	1
<b>9</b>	29	4	0
<b>10</b>	21	14	4
<b>11</b>	28	15	10
<b>12</b>	41	10	4
<b>13</b>	31	15	2
<b>TOTAL</b>	378	135	62
<b>MEDIA</b>	29	10.3	4.7



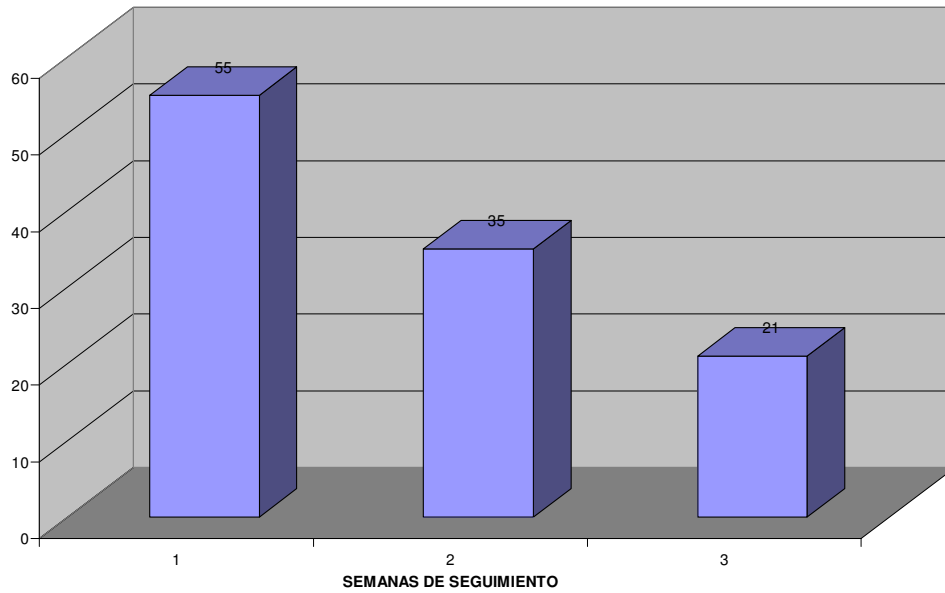
**ESCALA INH EN GRUPO TRATAMIENTO**



**CALIFICACION EN EL INDICE DE RANKIN MODIFICADO DE PACIENTES EN GRUPO CON TRATAMIENTO CON CITOCOLINA**

SEMANA PACIENTES	0	3	6
1	3	2	1
2	5	4	3
3	3	2	1
4	5	4	1
5	4	2	1
6	4	3	4
7	5	3	1
8	3	1	1
9	5	2	1
10	3	2	1
11	5	4	2
12	5	3	2
13	5	3	2
<b>TOTAL</b>	<b>55</b>	<b>35</b>	<b>21</b>
<b>MEDIA</b>	<b>4.2</b>	<b>2.6</b>	<b>1.6</b>

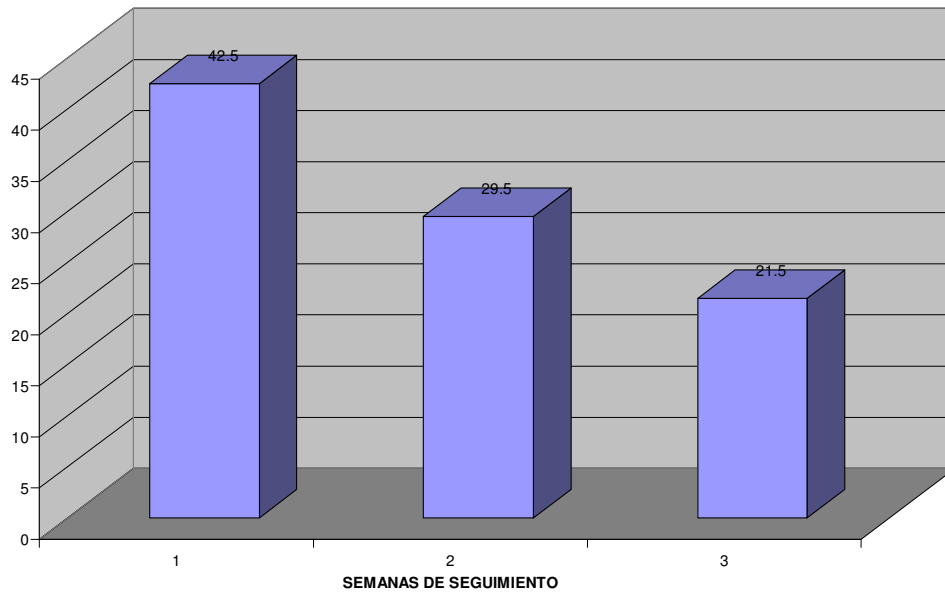
**INDICE DE RANKIN EN PACIENTES TRATAMIENTO**



**CALIFICACION EN LA ESCALA DE BARTHEL DE PACIENTES EN GRUPO CONTROL**

SEMANA PACIENTES	0	3	6
<b>1</b>	40	50	50
<b>2</b>	75	60	40
<b>3</b>	0	0	0
<b>4</b>	55	55	40
<b>5</b>	45	10	10
<b>6</b>	60	25	25
<b>7</b>	0	0	0
<b>8</b>	35	0	0
<b>9</b>	50	45	45
<b>10</b>	45	10	10
<b>11</b>	20	15	5
<b>12</b>	85	85	30
<b>TOTAL</b>	510	355	255
<b>MEDIA</b>	42.5	29.5	21.5

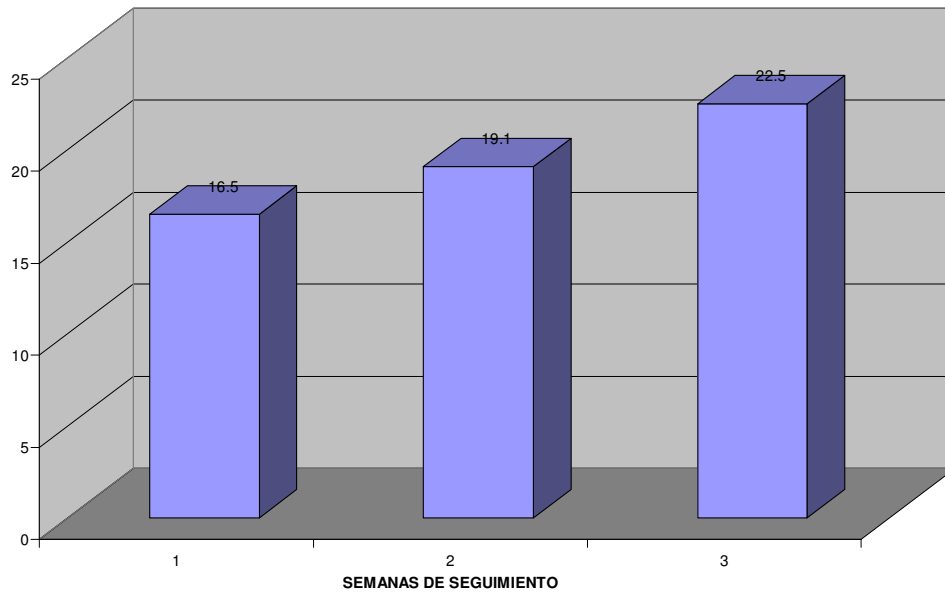
**ESCALA DE BARTHEL GRUPO CONTROL**



**CALIFICACION EN LA ESCALA DE INH DE PACIENTES EN GRUPO CONTROL**

SEMANA PACIENTES	0	3	6
1	13	11	9
2	8	15	15
3	44	45	45
4	18	18	18
5	19	19	19
6	17	19	19
7	30	30	30
8	5	19	32
9	9	9	9
10	14	23	28
11	19	20	22
12	2	2	24
<b>TOTAL</b>	198	230	270
<b>MEDIA</b>	16.5	19.1	22.5

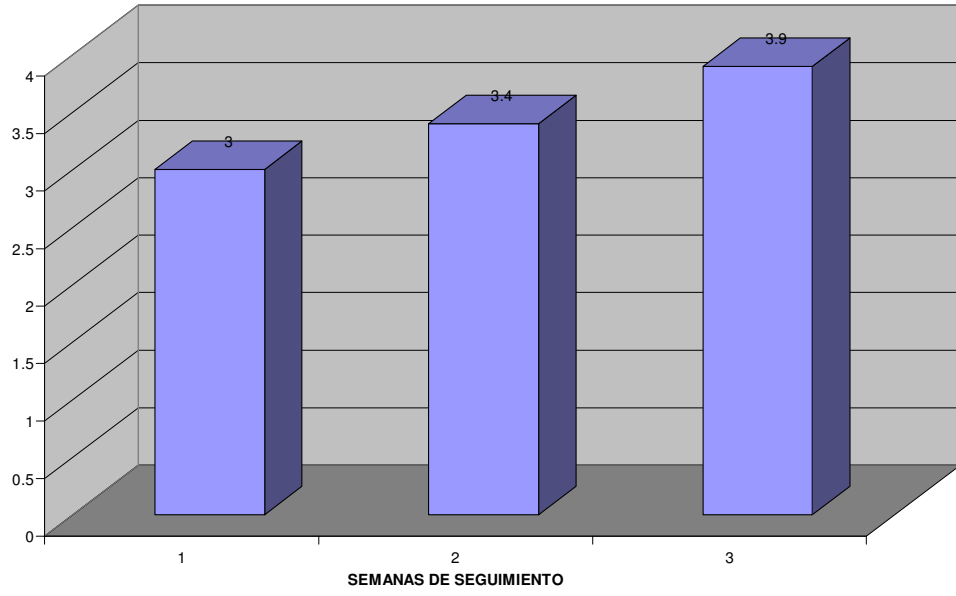
**ESCALA INH GRUPO CONTROL**



**CALIFICACION EN EL INDICE DE RANKIN MODIFICADO DE PACIENTES EN GRUPO CONTROL**

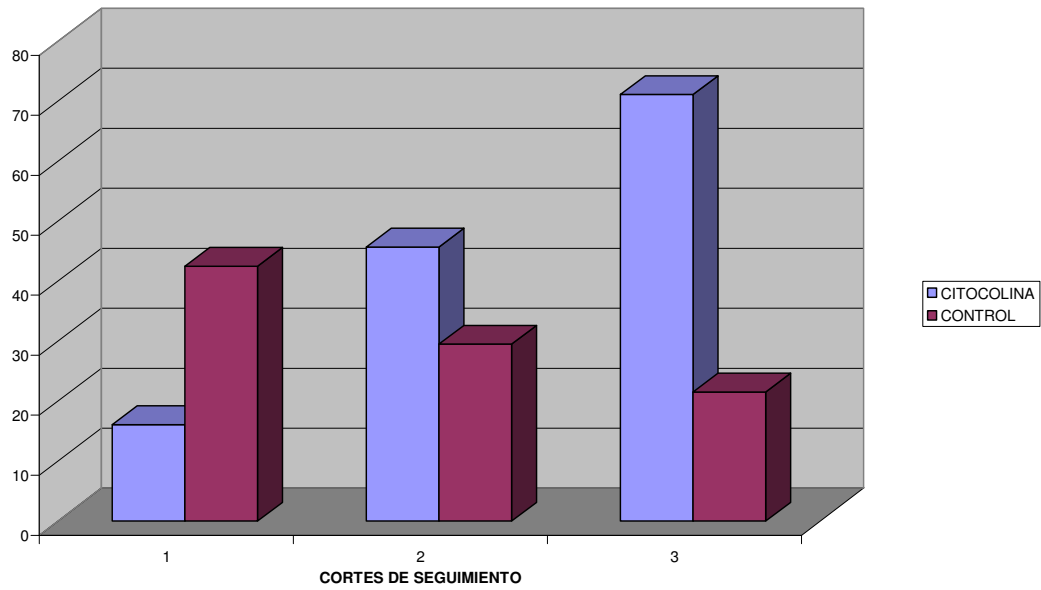
SEMANA PACIENTES	0	3	6
<b>1</b>	4	3	3
<b>2</b>	2	3	3
<b>3</b>	5	5	6
<b>4</b>	3	4	4
<b>5</b>	3	3	3
<b>6</b>	3	4	4
<b>7</b>	4	4	4
<b>8</b>	2	4	5
<b>9</b>	3	3	3
<b>10</b>	4	3	4
<b>11</b>	3	4	4
<b>12</b>	1	1	4
<b>TOTAL</b>	37	41	47
<b>MEDIA</b>	3	3.4	3.9

INDICE DE RANKIN EN PACIENTES CONTROL

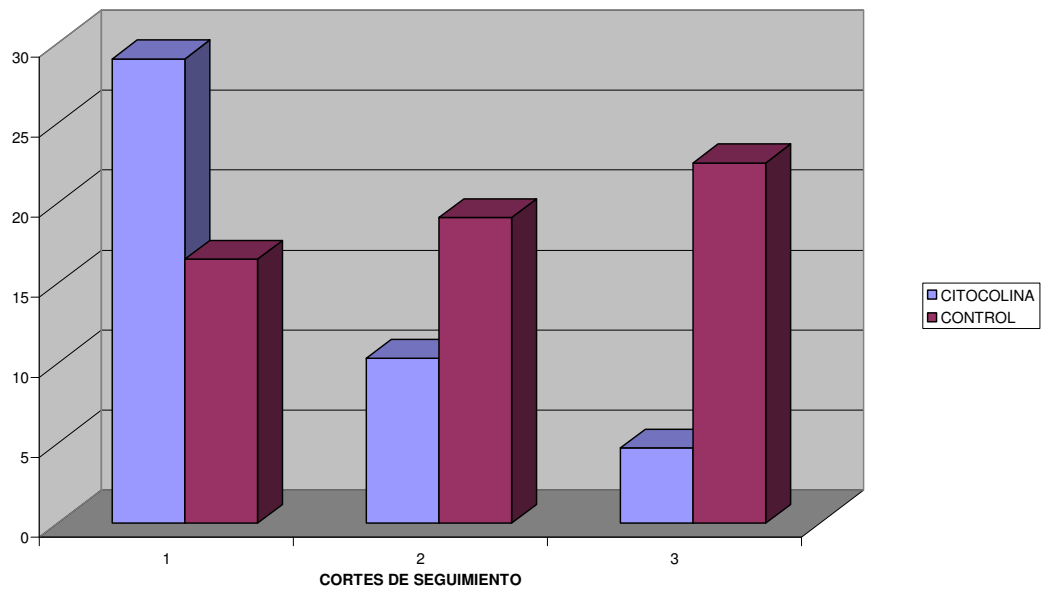


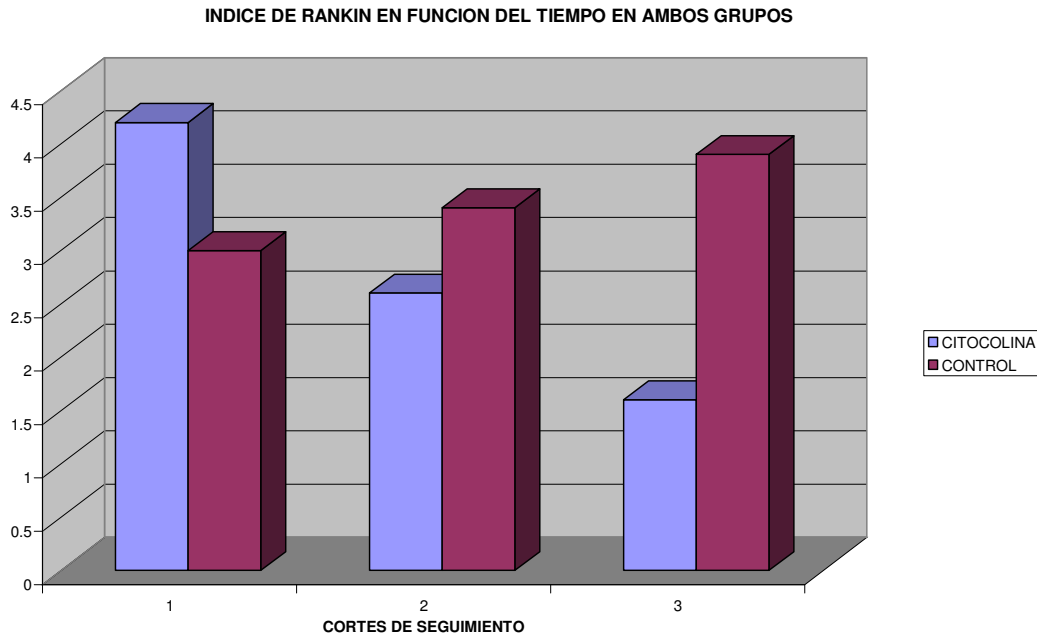
# COMPARACION DE VALORES OBTENIDOS EN CADA ESCALA DE MEDICION EN FUNCION DEL TIEMPO DE EVOLUCION EN AMBOS GRUPOS

## ESCALA DE BARTHEL EN FUNCION DEL TIEMPO EN AMBOS GRUPOS



## ESCALA INH EN FUNCION DEL TIEMPO EN AMBOS GRUPOS





## **EFFECTOS ADVERSOS**

Las reacciones adversas leves que se observaron durante el estudio fueron las siguientes: Durante el tiempo de hospitalización se observó efectos adversos derivados del acceso venoso tales como infiltración de soluciones en 3 pacientes, y flebitis en 1 paciente, sin embargo no se observó ningún efecto adverso derivado del tratamiento con citocolina. En el periodo de seguimiento ambulatorio se observó vértigo en 4 pacientes (16%). No se observaron reacciones adversas graves del tipo de las crisis colinérgicas en ninguno de los pacientes, tanto en el periodo hospitalario como en el seguimiento en forma ambulatoria.

## DISCUSION

Se aceptó la hipótesis de investigación al obtener valores estadísticamente significativos en las valoraciones realizadas a los pacientes a las 6 semanas de iniciado el tratamiento con citocolina a las dosis señaladas ( $P=0.001$ ), no así en las valoraciones realizadas al inicio del tratamiento , ni a las tres semanas de seguimiento posterior al inicio de la administración del fármaco .

Todos los pacientes fueron seleccionados aleatoriamente en los grupos, y evaluados en los términos y condiciones previamente establecidos disminuyendo el grado de error alfa y secundariamente de los resultados. En relación al comportamiento de las variables en función del tiempo podemos decir que la diferencia estadística que se observó en ambos grupos y en cada una de las variables estudiadas en el primer corte de medición es esperado en base a que y sin embargo, en la significancia estadística obtenida en cada uno de los grupos a las tres semanas de seguimiento pudiera tener relación con la N obtenida para el estudio, de tal manera que una muestra mayor pudiera haber incidido en este corte de medición, sin embargo el resultado no está del todo alejado de lo observado en otros estudios reportados en la literatura con muestras mucho mayores de pacientes, lo que es contundente es la diferencia significativa de todos los grupos comparados a las 6 semanas de tratamiento, lo cual permite establecer con fundamento la dosis y el tiempo de administración del fármaco en pacientes de nuestro medio , que se aproxima en forma importante a los resultados que se han obtenido en otros estudios previos en lo referente al tema, y que ha sido y sigue siendo hasta la fecha motivo de controversia en los diferentes ensayos clínicos reportados en la literatura con anterioridad.

En cuanto a los objetivos secundarios, se encontró una incidencia de efectos adversos del 16 %, lo cual corresponde a lo reportado en la literatura, y sin embargo no se observaron efectos adversos graves derivados de la administración del fármaco, lo cual representa un fundamento sólido para la utilización del medicamento con un notable rango de seguridad.

En términos de morbimortalidad se observó una tasa de fallecimiento del 8%(2 casos), en ambos, la muerte fue directamente relacionada al evento vascular cerebral, en uno por complicaciones cardiovasculares del tipo de las disritmias, y en el otro caso



derivado del edema cerebral, de la morbimortalidad únicamente se observó transformación hemorrágica en un caso (4%), lo que corresponde a valores menores de lo reportado en la literatura en lo referente a este rubro.

## CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos mediante la prueba estadística de T, la cual permite establecer la diferencia estadística de la comparación de las medias de los grupos en estudio en función de cada una de sus variables en forma independiente, tales variables correspondieron a la aplicación de la escala de Barthel que refleja el grado de dependencia física y global del paciente. De la escala de INH que es un indicador pronóstico, al determinar la mortalidad esperada en los pacientes en el año subsecuente al evento vascular, y del índice de Rankin modificado, el cual constituye un indicador clínico del grado de discapacidad del paciente, de tal manera que se logró cumplir el objetivo principal del estudio al aceptar la hipótesis de investigación, que afirma que la administración de citocolina a las dosis establecidas, y durante el tiempo señalado, se obtiene una mejoría de los pacientes en términos de su estado funcional, pronóstico a mediano y largo plazo y grado de independencia posterior al evento isquémico, lo cual se refleja en el comportamiento de las variables que en forma gráfica se presenta en cada uno de los casos, y posteriormente en su correlación estadística al contar con valores acordes a la significancia estadística.

Por otro lado, no se puede descartar que al haber podido hacer una correlación de los resultados obtenidos en las escalas de cada uno de los grupos con los días de estancia hospitalaria o el costo neto del tratamiento en cada grupo, así como una correlación de los valores de las escalas comparados con la medición de la lesión isquémica cerebral por tomografía hubiera complementado en forma sustancial este estudio, y hubiera sentado una base sólida para justificar el uso de tratamiento neuroprotector en esta institución, por lo que este rubro queda como un campo de investigación en el futuro.

Sin embargo los resultados obtenidos en el presente estudio no son despreciables y se puede constatar el notable beneficio en términos de funcionalidad e independencia física de los pacientes.

Así también queda abierto el campo de investigación en neuroprotección a otros niveles de la cascada isquémica, podemos citar por ejemplo a bloqueadores de antagonistas del glutamato, inhibidores de la síntesis de óxido nítrico, a la participación del ácido araquidónico, a la activación de neutrófilos en el evento agudo, se cita también a la toxicidad postsináptica mediada por zinc y en los mecanismos de apoptosis neuronal.

No podemos negar que en la actualidad, aun en instituciones con capacidad técnica e infraestructura adecuadas de nuestro país, el tratamiento de los pacientes con eventos vasculares cerebrales es precario y en algunos casos simplemente expectante, es por eso que el presente estudio además de perseguir objetivos en el contexto medico científico, es un llamado para abrir la posibilidad de nuevas propuestas terapéuticas con otro enfoque como en el caso de la neuroprotección, para permitir la posibilidad de mejorar la calidad de vida de los pacientes condenados a vivir con secuelas físicas permanentes y a las complicaciones derivadas de estas.

# **ANEXOS**

# CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_  
años de edad y No de Ficha: \_\_\_\_\_  
Nombre del representante legal, familiar o allegado: \_\_\_\_\_  
de \_\_\_\_\_ años de edad.

## DECLARO EN CALIDAD DE PACIENTE MI AUTORIZACION

En que se me realice **ADMINISTRACIÓN DE CITOCOLINA**

**Como beneficio:** Limitar el daño al tejido cerebral así como disminuir las secuelas neurológicas propias de los eventos vasculares cerebrales tales como afectación del habla, incapacidad para la movilización de las extremidades y disminución o pérdida de las funciones cognitivas

**DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** CITOCOLINA (ZOMACINA) 1000 MG POR VÍA INTRAVENOSA CADA 12 HORAS DURANTE SU HOSPITALIZACIÓN, SEGUIDOS DE 1000 MG VÍA ORAL, VÍA Sonda NASOGÁSTRICA O GASTROSTOMIA ASÍ COMO VÍA INTRAMUSCULAR EN SU CASO CADA 12 HORAS POR UN TOTAL DE 6 SEMANAS

### EFFECTOS ADVERSOS:

**HIPERSENSIBILIDAD AL COMPONENTE DE LA FORMULA  
VÉRTIGO EN EL 12 % DE LAS PACIENTES**

Por ello, manifiesto que estoy satisfecho con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del tratamiento.

En pleno uso de mis facultades autorizo el tratamiento bajo los riesgos y beneficios previamente enunciados.

Me reservo expresamente el derecho a revocar mi consentimiento en cualquier momento durante su administración.

En México, D. F., a los \_\_\_\_\_ del mes de \_\_\_\_\_ del  
2006.

NOMBRE Y FIRMA DEL MEDICO TRATANTE

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

TRATAMIENTO DEL INFARTO CEREBRAL AGUDO CON CITICOLINA: EFECTO SOBRE PRONÓSTICO FUNCIONAL Y VOLUMEN DE LA LESION POR TOMOGRAFIA.

FORMA DE RECOLECCIÓN DE DATOS AL INGRESO

DATOS DEL PACIENTE

Nombre \_\_\_\_\_ INICIALES \_\_\_\_\_

Dirección \_\_\_\_\_

Teléfono \_\_\_\_\_

Edad \_\_\_\_\_ Género: Masc \_\_\_\_\_ Femenino \_\_\_\_\_

Fecha de ingreso a estudio \_\_\_\_\_

Antecedentes personales

Antecedente	Si....	No....	Tiempo de evolución en años.....
Tabaquismo			
Diabetes			
Hipertensión			
Cardiopatía isquémica			
Enfermedad vascular cerebral previa (anotar tipo y fecha del evento)			
Nefropatía diabética			
Hepatopatía			
Fibrilación auricular			
Hipercolesterolemia			
Sedentarismo			
Alcoholismo			

Exploración física

Peso en Kg. \_\_\_\_\_ Talla en cm \_\_\_\_\_ TA \_\_\_\_\_

órgano o sistema	Normal	Anormal	Describe.....
Cabeza			
Cuello			
Corazón			
Pulmones			
Abdomen			
Extremidades			



TRATAMIENTO DEL INFARTO CEREBRAL AGUDO CON CITICOLINA: EFECTO SOBRE PRONÓSTICO FUNCIONAL Y VOLUMEN DE LA LESION POR TOMOGRAFIA.

FORMA DE RECOLECCIÓN DE DATOS. SEMANA 1

DATOS DEL PACIENTE

Nombre \_\_\_\_\_ INICIALES \_\_\_\_\_

Dirección \_\_\_\_\_

Teléfono \_\_\_\_\_

Edad \_\_\_\_\_ Género: Masc \_\_\_\_\_ Femenino \_\_\_\_\_

Fecha de ingreso a estudio \_\_\_\_\_

Exploración física

Peso en Kg. \_\_\_\_\_ Talla en cm \_\_\_\_\_ TA \_\_\_\_\_

órgano o sistema	Normal	Anormal	Describe.....
Cabeza			
Cuello			
Corazón			
Pulmones			
Abdomen			
Extremidades			
Piel			





TRATAMIENTO DEL INFARTO CEREBRAL AGUDO CON CITICOLINA: EFECTO SOBRE PRONÓSTICO FUNCIONAL Y VOLUMEN DE LA LESION POR TOMOGRAFIA.

FORMA DE RECOLECCIÓN DE DATOS. SEMANA 3

DATOS DEL PACIENTE

Nombre \_\_\_\_\_ INICIALES \_\_\_\_\_  
 Dirección \_\_\_\_\_  
 Teléfono \_\_\_\_\_  
 Edad \_\_\_\_\_ Género: Masc \_\_\_\_\_ Femenino \_\_\_\_\_

Fecha de ingreso a estudio \_\_\_\_\_

Exploración física

Peso en Kg. \_\_\_\_\_ Talla en cm \_\_\_\_\_ TA \_\_\_\_\_

órgano o sistema	Normal	Anormal	Describe.....
Cabeza			
Cuello			
Corazón			
Pulmones			
Abdomen			
Extremidades			
Piel			



TRATAMIENTO DEL INFARTO CEREBRAL AGUDO CON CITICOLINA: EFECTO SOBRE PRONÓSTICO FUNCIONAL Y VOLUMEN DE LA LESION POR TOMOGRAFIA.

FORMA DE RECOLECCIÓN DE DATOS. SEMANA 6

DATOS DEL PACIENTE

Nombre \_\_\_\_\_ INICIALES \_\_\_\_\_

Dirección \_\_\_\_\_

Teléfono \_\_\_\_\_

Edad \_\_\_\_\_ Género: Masc \_\_\_\_\_ Femenino \_\_\_\_\_

Fecha de ingreso a estudio \_\_\_\_\_

Exploración física

Peso en Kg. \_\_\_\_\_ Talla en cm \_\_\_\_\_ TA \_\_\_\_\_

órgano o sistema	Normal	Anormal	Describe.....
Cabeza			
Cuello			
Corazón			
Pulmones			
Abdomen			
Extremidades			
Piel			



# ESCALA DE BARTHEL

## Alimentación

- Independiente (10)
- Necesita ayuda (5)
- Totalmente dependiente (0)

## Baño

- Independiente (5)
- Necesita ayuda (0)

## Aseo personal

- Independiente (5)
- Necesita ayuda (0)

## Vestirse

- Independiente (10)
- Necesita ayuda (5)
- Totalmente dependiente (0)

## Control anal

- Sin problemas (10)
- Algún accidente (5)
- Accidentes frecuentes (0)

## Control vesical

- Sin problemas (10)
- Algún accidente (5)
- Accidentes frecuentes (0)

## Manejo en el inodoro

- Independiente (10)
- Necesita ayuda (5)
- Totalmente dependiente (0)

## Desplazamiento silla/cama

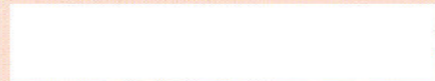
- Independiente (15)
- Necesita alguna ayuda (10)
- Precisa ayuda (5)
- Totalmente dependiente (0)

## Desplazamientos

- Independiente (15)
- Necesita ayuda (10)
- Independiente con silla de ruedas (5)
- Incapaz de desplazarse (0)

## Subir escaleras

- Independiente (15)
- Necesita ayuda (10)
- Incapaz de subirlas (0)



# Escala NIH\*

## 1a. Estado de conciencia

- 0 Alerta
- 1 Somnoliento
- 2 Estuporoso
- 3 Coma (con o sin decorticación o descerebración)

## 1b. Orientación

- 0 Bien orientado en las tres esferas
- 1 Orientado parcialmente
- 2 Totalmente desorientado o no responde

## 1c. Obediencia a órdenes sencillas

- 0 Abre y cierra los ojos al ordenársele
- 1 Obedece parcialmente
- 2 No obedece órdenes

## 2. Mirada conjugada

- 0 Normal
- 1 Paresia o parálisis parcial de la mirada conjugada
- 2 Desviación forzada de la mirada conjugada

## 3. Campos visuales

- 0 Normal
- 1 Hemianopsia parcial
- 2 Hemianopsia completa
- 3 Hemianopsia bilateral (completa ceguera cortical)

## 4. Paresia facial

- 0 Ausente
- 1 Paresia leve
- 2 Paresia grave o parálisis total

## 5a. Fuerza MSD

- 0 Normal (5/5)
- 1 Paresia leve (4/5)
- 2 Paresia moderada (3/5)
- 3 Paresia grave (2/5)
- 4 Paresia muy grave (1/5)
- 9 Parálisis (0/5) o no evaluable (amputación, sinartrosis)

## 5b. Fuerza MSI

- 0 Normal (5/5)
- 1 Paresia leve (4/5)
- 2 Paresia moderada (3/5)
- 3 Paresia grave (2/5)
- 4 Paresia muy grave (1/5)
- 9 Parálisis (0/5) o no evaluable (amputación, sinartrosis)



# Escala NIH\*

## 6a. Fuerza MID

- 0 Normal (5/5)
- 1 Paresia leve (4/5)
- 2 Paresia moderada (3/5)
- 3 Paresia grave (2/5)
- 4 Paresia muy grave (1/5)
- 9 Parálisis (0/5) o no evaluable (amputación, sinartrosis)

## 6b. Fuerza MII

- 0 Normal (5/5)
- 1 Paresia leve (4/5)
- 2 Paresia moderada (3/5)
- 3 Paresia grave (2/5)
- 4 Paresia muy grave (1/5)
- 9 Parálisis (0/5) o no evaluable (amputación, sinartrosis)

## 7. Ataxia

- 0 Sin ataxia
- 1 Presente en un miembro
- 2 Presente en dos miembros

## 8. Sensibilidad

- 0 Normal
- 1 Hipoestesia leve a moderada
- 2 Hipoestesia severa o anestesia

## 9. Lenguaje

- 0 Normal
- 1 Afasia leve a moderada
- 2 Afasia grave
- 3 Mutista o con ausencia de lenguaje oral

## 10. Disartria

- 0 Articulación normal
- 1 Disartria leve a moderada
- 2 Disartria grave, habla incomprensible
- 9 Intubado o no evaluable

## 11. Atención

- 0 Normal
- 1 Inatención a uno o dos estímulos simultáneos
- 2 Hemi-inatención grave

\*Reproducida con permiso de los titulares del copyright © 1997, 1998 American Academy of Neurology, Minnesota, EUA.



## ESCALA DE RANKIN MODIFICADA

- 0. Sin síntomas.**
- 1. Sin incapacidad importante.** Capaz de realizar sus actividades y obligaciones habituales.
- 2. Incapacidad leve.** Incapaz de realizar algunas de sus actividades previas, pero capaz de velar por sus intereses y asuntos sin ayuda.
- 3. Incapacidad moderada.** Síntomas que restringen significativamente su estilo de vida o impiden su subsistencia totalmente autónoma (por ejemplo, necesita alguna ayuda).
- 4. Incapacidad moderadamente grave.** Síntomas que impiden claramente su subsistencia independiente aunque sin necesidades de atención continua (por ejemplo, incapaz de atender sus necesidades personales sin asistencia).
- 5. Incapacidad grave.** Totalmente dependiente, necesitando asistencia constante día y noche.
- 6. Muerte.**

## **NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN**

### **NIVEL DE EVIDENCIA I**

Grandes estudios aleatorizados con poco riesgo de error, tanto para falsos positivos ( $\alpha$ ), como para falsos negativos ( $\beta$ )

### **NIVEL DE EVIDENCIA II**

Estudios aleatorizados pero con casuística insuficiente para alcanzar significación estadística, y por tanto, con riesgo de error  $\alpha$  y  $\beta$ , o estudios aleatorizados pero discutibles y con riesgo de error moderado o grande

### **NIVEL DE EVIDENCIA III**

Trabajos no aleatorizados en los que se comparan los pacientes que recibieron o no un tratamiento en la misma época

### **NIVEL DE EVIDENCIA IV**

Estudios históricos, no aleatorizados, que comparan resultados entre los pacientes, que recibieron o no un tratamiento en diferentes épocas, o los comparan con datos de la bibliografía.

### **NIVEL DE EVIDENCIA V**

Serie de casos sin controles

### **GRADO A:**

Apoyados por lo menos por un trabajo, preferiblemente mas, de nivel de evidencia I.

### **GRADO B:**

Basado en al menos un trabajo con nivel de evidencia II.

### **GRADO C:**

Apoyado por estudios con nivel de evidencia III, IV o V.

# BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Harold P, Adams Jr, Adamas J, Brott T. Guidelines for the Early Management of Patients With Ischemic Stroke. American Heart Association- American Stroke Association. April 2004.
- 2.- Secedes, JJ. CDP-colina: Revisión farmacológica y clínica actualizada, Methods Findings. Exp Clin Pharmacol. 24; 1:56: 2002.
- 3.- Brott T, Bogousslavsky J. Treatment of acute Ischemic Stroke, The New Journal Medical, sep 7; 2000.
- 4.- Albers G, Amarrenco P, Easton J, Secco R. The seven ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Evidence Based Guidelines. The American College of Chest Physicians. Vol 26, 3;sep 2004.
- 5.- Lesiñaga M, Pérez G.E, Tejedor E, Recomendaciones Para el Tratamiento y Prevención del Ictus, 2004, Revista de Neurología, 2004; 39(5): 465-486.
- 6.- Oshitari T, Fujimoto N, Adachi Usami E. Citocoline has a protective effect on damage retinal ganglion cells in mouse culture retina. Regeneration and Transplantation. Vol 13;16 (15) nov 2022.
- 7.- Clark M, Williams B, Selzerk A. Randomized Efficacy Trial of Citocoline in Patients With Acute Ischemic Stroke. Stroke. Dic 1999.
- 8.- Clark W, Wechsler LR, Sabounjian LA, Schwideshi U. A Phase II Randomized efficacy Trial of 2000 mg Citocoline in Acute Ischemic Stroke Patients. Neurology (57) Nov 2001, pp 1595-1601.
- 9.- Avalos A, Castillo J, Sabin J, Oral Citocoline in Acute Ischemic Stroke. An Individual Patient Data Pooling Analysis of Clinical Trials. Stroke. 33(1): 2850-2857, 2002.

- 10.- Clark W, Warach S , Petigrew L. A Randomized dose- response Trial of Citocoline in Acute Ischemic Stroke Patiens . *neurology*, 49(3) sep 1997 ; 671-678.
- 11.- Barinagarrementeria F. Cantú C. *Enfermedad Vascular Cerebral . Manual Moderno*, 2003.
- 12.- González A, Conde JM, *Cuidados Intensivos en el Paciente con trastornos Neurológicos Graves*. Editorial Prado. México 2004.
- 13.- Micheli F, Nogués M, Asconapé J, Biller J. *Tratado de Neurología Clínica . Panamericana*,2003.
- 14.- Santos A, Novalbos R, Gallego S. *Tratamiento del Deterioro Cognitivo Leve: Utilidad de la Citocolina . Revista de Neurología. 37 (7) 675-682 , 2002.*
- 15.- Arauz A, Murillo LM , Bonin E, *Neuroinfección en Isquemia Cerebral Aguda . Estado Actual e Importancia clínica de la Cascada Isquémica*. FNNN.
- 16.- Schulte B. *Neuroepidemiología de la Enfermedad Vascular . Revisión en Chopra JS, Jagannathank, Sawhney IMS Editors. Progress in Cerebrovascular Disease : ELSEVIER*, 1991.
- 17.- Homer D, Whisnant JP, Schenberg BS, *Trends in the Incidence rates in Stroke in Rochester Minesota since 1935. Ann Neurol*, 1987; 22: 245-51.
- 18.- Hertman A, Mast H, Chen X, Rundek T, Morh JP, *Mortality and causes of Death After First Ischemic Stroke. Neurology* 1998; 50 (4) : 196-202.
- 19.- Court J, Fanty A. *Epidemiología y Factores de Riesgo en: Méndez J, Leiguarda RC, editors. Enfermedades Cerebrovasculares isquémicas y Hemorrágicas . Santiago de Chile: Mediterráneo ; 1994: 7-13.*

- 20.- Baum HM, Robins M. Survival and Prevalence En: Weinfeld FD, editor. The National Survey of Stroke. Stroke 1981 ; 12 (1) : 59-68.
- 21.- Séptimo Informe del Joint National Comitee on Prevention Detection and Evaluation and Management of Hypertension, 2003.
- 22.- Mast H, Thompson J, Lee S, Morh JR. Hypertension and Diabetes Mellitus as Determinants of Multiple Lacunar Infarcts. ACV 1995; 26: 30-3.
- 23.- Gregory W, Pierre AJ, Donald E, Ralph L, Philip teal . The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy : Evidence Based Guidelines. Chest vol 126(3) sep 2004.
- 24.- Arauz A. Barinagarrementeria F, Navarrete H, Ascanio G, Osorno M, Alegria M, Escamilla J, Cantú C. manejo Agudo del Infarto Cerebral . Revista de Investigación Clínica, 2002 vol 54 (3) : 266-270.
- 25.- Wardlaw J, Eivind B, Gregory Z. Trombolysis for Acute Ischemic Stroke. Stroke, 2004; 35: 2914-2915.
- 26.-The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rtPA stroke Study Group. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic stroke. The New England Journal of Medicine , 1995 vol 333, num. 24 1581-7.
- 27.-Seitz RJ, meisel S, Moll M, Wittsak HJ, The effect of combined thrombolysis rtPA and tirofiban on ischemic brain lesions. Neurology. Vol 62, num 11, 2004.
- 28.- Kwaitkowsky TG, Libman R, Frankel M, Tilley BC. Effects of tissue Plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year. New England Journal of Medicine 1999; 340: 1781-7.
- 29.- Wildermuth S, Knauth M, Brandt T, Winter R. Role of CT Angiography in Patient selection for Trombolytic Therapy in Acute Hemospheric Stroke. Stroke. 1998;29: 935-938.

30.- Vendar M, Cerdell E, Gross. Antiplatelet Therapy in Acute Cerebral Ischemia. Stroke 1999; 30 :887-893.

31.- Castillo J, Alvarez-S A, Dávalos E, Diez-T I, Lizasoain E, Martínez-Villa J, Vivancos y J , Zarranz J. Revisión de Consenso. Neuroprotección farmacológica en la isquémica cerebral : ¿es todavía una opción terapéutica?. Neurología. 18(7); 368-384: 2003

32.- Hernández RH, Fernández CC, Baptista LP. Metodología de la investigación. Tercera edición, Mc Graw Hill; Chile: 2004

33.- Reith J, Jorgense HS, Pedersen PM, Body Temperature in Acute Stroke. Relation to Stroke Severity, Infarct Size, Mortality and Outcome . Lancet 1996; 347: 422-5.

34.- Wass CT, Lanier WL, Glucose Modulation of Ischemic Brain Injury : Review and Clinical Recommendations . Mayo Clinic Protocol 1996; 71: 801-812.

35.- Horn J, Limburg M. Calcium Antagonist for Ischemia Stroke : Asistematic Review . Stroke 2000 ; 32 : 570-6.

36.- Muizelaar JP, Marmarow A, Young HF. Improving the Outcome of Severe Head Injury with Oxygen Radical Scavenger Polyethylene glycol- Conjugated Superóxido Dismutasa. A phase II Trial . J Neurosurgery 1993; 78: 375-82.

37.- Vaughan CJ, Delane N. Neuroprotective properties of Statines in Cerebral Ischemia and Stroke . Stroke 1999; 30 1969-73.

38.- Dyker AG, Lees KR. Duration of Neuroprotective Treatment for Ischemic Stroke . Stroke 1998; 29: 535-42.

39.- Clark WM, Warach SJ, Pettigrew LL. A Randomized dose- response Trial of Citocoline in Acute Ischemic Stroke Patients. Citocoline Stroke Study Group. Neurology . 1997 sep ;49 (3) :67-8.

40.- Warach S, Pettigrew LC, Dashe JF, Pullicino P, Lefkowitz DM. Effect of Citocoline on Ischemic Lesions as Measured by Diffusion -Weghted Magnetic Resonance Imaging. Citocoline 010 Investigators. Ann Neurol . 200 nov 48(5): 713-22.