



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL CENTRAL NORTE

PETROLEOS MEXICANOS

**EFECTO NEUROPROTECTOR DE LA
CITICOLINA EN PACIENTES DEL SERVICIO
DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL
CENTRAL NORTE DE PEMEX
CON EVENTO VASCULAR CEREBRAL
ISQUÉMICO AGUDO
PARTE II**

TESIS DE POSGRADO

MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. MANUEL ANTONIO RODRÍGUEZ RAMÍREZ

ASESORES:

DRA. MARTHA LAURA CRUZ ISLAS

DR. LUIS JAVIER CASTRO D'FRANCHIS

DR. FERNANDO ROGELIO ESPINOSA LÓPEZ



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 Enseñanza e Investigación 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

Vo. Bo.

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

Dr. Fernando Rogelio Espinosa López
Jefe de Servicio Medicina Interna

AGRADECIMIENTOS

Agradezco la enorme ayuda, confianza, paciencia, conocimiento, apoyo moral, al Dr. Fernando Rogelio Espinosa López, que me brindo en estos cuatro años, que sin conocer quien era, brindándome este sustento y la gran oportunidad de trabajar con usted, en donde he tratado de seguir una meta, al tratar de tener el carácter, decisión, y coraje al estar en diferentes problemáticas y que siempre sale adelante. Que aunque nunca se lo he comentado lo considero como un gran Maestro. Gracias.

Al Dr. Luís Javier Castro D´Franchis por ser un pilar en esta etapa de la vida, que siempre estuvo a nuestro lado como maestro, compañero de trabajo y principalmente como un gran amigo, que nos ha forjado y nos ha dado la espina de seguir adelante. Gracias.

A un gran amigo que siempre estuvo en las guardias, enseñándome, castigandome, que me enseñó haciendo procedimientos, y que no tengo palabras como agradecerle, que siempre estuvo ahí para detectar un buen diagnostico, siempre estuvo en mis procedimientos sin complicaciones, de abrir las puertas de su casa para conocer a su familia y sentirme gran parte de ellos. Dr. Miguel Ángel Labastida Bautista. Gracias.

Gracias a pesar que son pocas las palabras para decirles Dr. Mendiola, Dr. Ruiz, Dr. Teran, Dra. Cruz. Dr. Londais. Dr. Nieto, Dra. Muzquiz. Dr. Mijangos. Gracias de todo corazón.

A los directivos del Hospital, Dr. Esquivel, Dr. Vaz.

A los que me vieron crecer y poder hacer la residencia, Kary, José, Fer, Ivete levu, Víctor Rodríguez, Garduño, Chivito, Celia, Vázquez y Oscarin que siempre les pude aprender, en esta residencia, y me consideraron un amigo.

A mis compañeros de generación, Cesar, Julio, Sandra, Marcelino que fueron como mis hermanos,

Deseo ampliar mi agradecimiento a mis compañeros Jorge, German, Lety, Ivan, Karen, Emilio, Paquito, Chan-goleon, Ime, Roger, Kalet, Felipe, Luz, Wendy Ariadna, Adan. A los compañeros residentes de otras especialidades

que espero siempre llevarme bien con ellos. A las enfermeras que no puedo decir solo del sexto piso si no de todo el hospital, a mis jefas queridas Martha, Licha Cirugia, Ruth, Licha Nefro, que son grandes compañeros del Hospital

A la UNAM por haber sido mi casa de estudio y por brindarme la oportunidad de prepararme mental, espiritual y psicológicamente así como por fortalecer mis principios de carácter social.

A mis abuelos, padres, hermanos, tíos, primos por brindarme su apoyo y paciencia incondicional, así como estar a mi lado en todo momento y ser ejemplo en mi vida. Gracias por sus preocupaciones y por todo esto que me han dado y que no tengo con que pagar, les doy las gracias y espero que se sientan orgullosos de mí.

Pero sobre todo a ti Paty que siempre has formado parte de mi vida, que siempre has estado en todo momento a mi lado y que ha pesar de obstáculos que tengamos, siempre haces que siga adelante. Pensando en ti, en nuestros sueños, nuestras metas, nuestros logros. A pesar de mis malas decisiones siempre estas conmigo, espero que siempre sigas así y nunca me abandones. Gracias Amor.

INDICE

1 INTRODUCCION	7
2 MARCO TEORICO	7
ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS	7
ASPECTOS NEUROQUIMICOS EN LA ISQUEMIA CEREBRAL	9
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
CITICOLINA	26
3 JUSTIFICACIÓN	36
4 OBJETIVOS	37
5 HIPOTESIS	38
6 MATERIAL Y METODOS	39
TIPO DE ESTUDIO	39
UNIVERSO	39
MUESTRA	39
CRITERIOS DE INCLUSION	39
CRITERIOS DE EXCLUSION	40
CRITERIOS DE ELIMINACION	40
SELECCIÓN Y ALEATORIZACION DE LOS PACIENTES	41
DEFINICION DE LAS VARIABLES	41
OPERACIONALIDAD DE LAS VARIABLES	41
RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES	42
ANALISIS ESTADISTICO	42
ASPECTOS ETICOS	42
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	43
ADMINISTRACION DEL FARMACO	44
MEDICION DE LAS VARIABLES	44
EFECTOS SECUNDARIOS	44
7 RESULTADOS	45
8 DISCUSION	64
9 CONCLUSIONES	65
10 ANEXOS	67
11 BIBLIOGRAFÍA	82

INTRODUCCIÓN

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 metileno 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

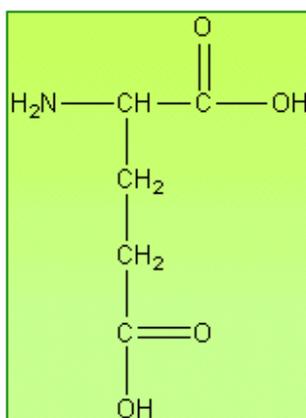
La función neuronal se mantiene mediante la oxidación continua de sustratos químicos, proceso que consume oxígeno y que se expresa como el volumen de oxígeno consumido por minuto. El consumo de oxígeno o VO_2 disminuye en condiciones de hipotermia, parálisis o hipotiroidismo y aumenta durante el ejercicio, 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 (CaO_2) es de 20 ml/dl, mientras el índice cardiaco normal es de 3.2 l/m²/min. Por consiguiente, el transporte de oxígeno (DO_2) normal es de 600 ml/O₂/m²/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 (FEO₂) 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 (DO₂) disminuye progresivamente, el VO₂ 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 cerebral¹ 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.



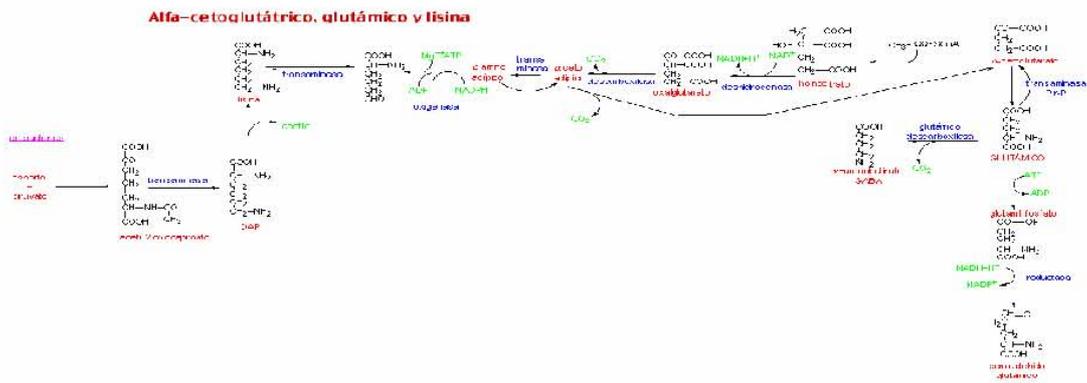
ESTRUCTURA MOLECULAR DEL GLUTAMATO

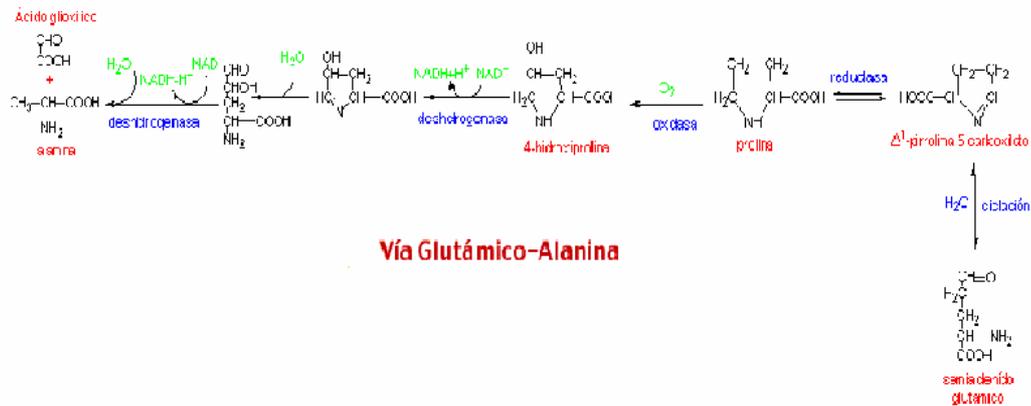
Normalmente el glutamato actúa como neurotransmisor excitador, se une a su receptor en la membrana neuronal, interviene en la despolarización y posteriormente es depurado por los astrocitos. La concentración extracelular de glutamato es de 1 – 5 mmol/L, mientras que dentro de la célula es de 5 – 10 mmol/L. Esta concentración permanece estable gracias a la acción de la bomba Na^+ , K^+ 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^{2+}) sensibles a voltajes y se favorece su ingreso al citoplasma; por otro lado también los organelos citoplasmáticos que guarda Ca^{2+} 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 más 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

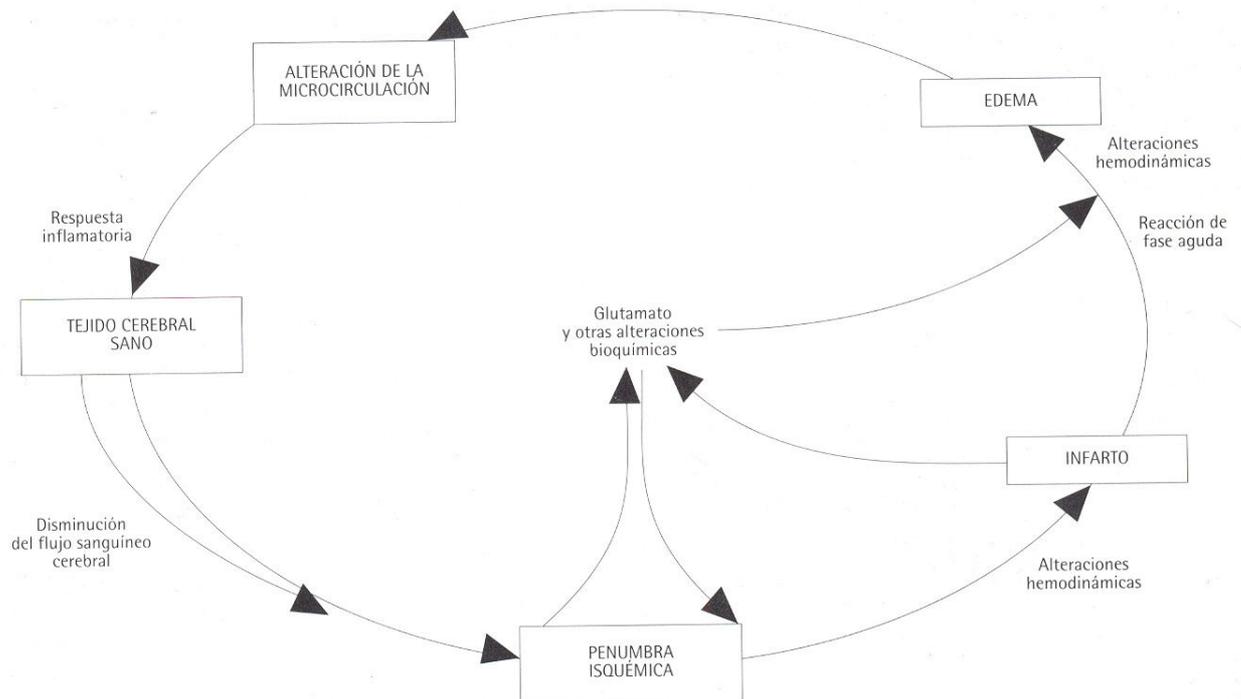
en la concentración intracelular de calcio, induce la activación de enzimas (proteasas, nucleasas, sintasa de óxido nítrico, las cuales median la destrucción de estructuras intra y extracelulares (11).





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 10⁸ 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 hidrogeno, 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 α , y la interleucina 1β 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).

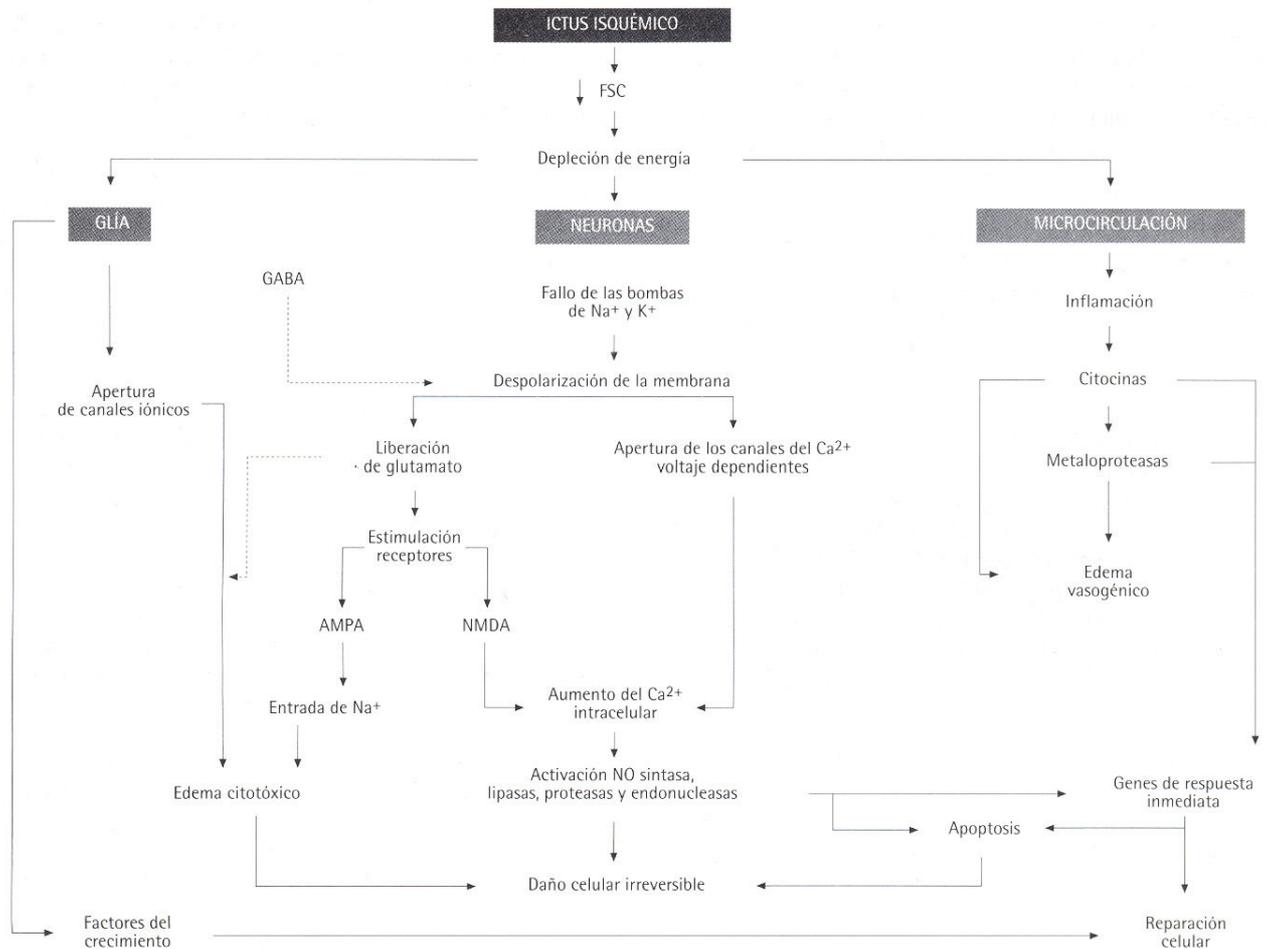
Estos factores actúan en receptores de la membrana de los neutrófilos los cuales de esta manera atraviesan la pared endotelial y llegan al parénquima cerebral. Otras moléculas como la interleucina 8, y la proteína 1 quimiotáctica de monolitos producidas por las células isquémicas, guían la migración 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 540μ , 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.



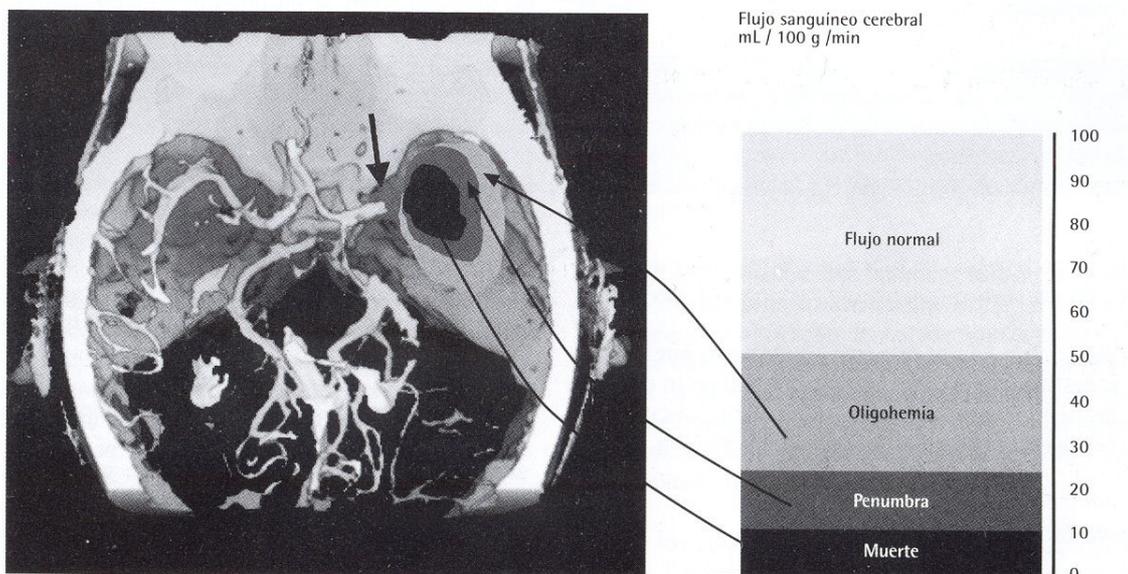
LA CASCADA ISQUEMICA (31)

LESION ISQUEMICA

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

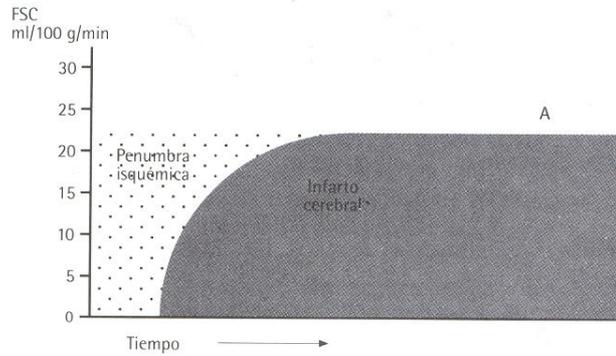
activación de canales de calcio dependientes de voltaje dando como resultado todos aquellos fenómenos subsecuentes al incremento del calcio en el compartimento intracelular comentados previamente.

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).

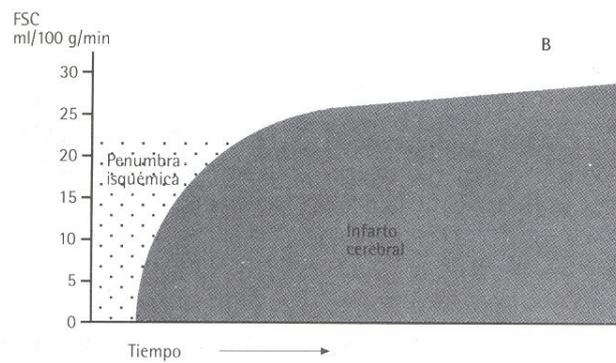


OCCLUSION DE ARTERIA CEREBRAL MEDIA Y LAS DIFERENTES ZONAS DE LESION ISQUEMICA

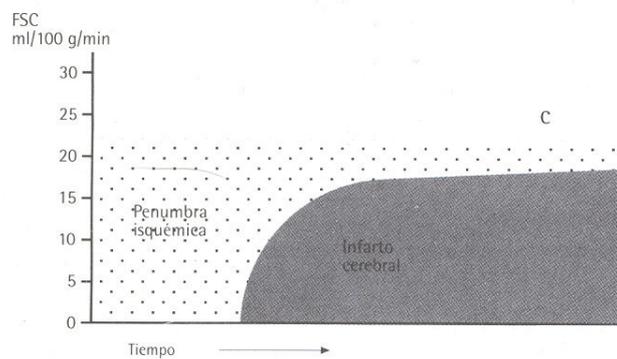
MODELO TEORICO DEL COMPORTAMIENTO DEL AREA DE PENUMBRA



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



ICTUS PROGRESIVO, ADEMÁS DE LA CONVERSION DE LA PENUMBRA 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 ovals 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/DFP45, 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 supervivencia 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 astrocitos 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 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 lo 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 osmoterapia 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 PCO₂ 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 (aptigánal 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 sintetasa 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)

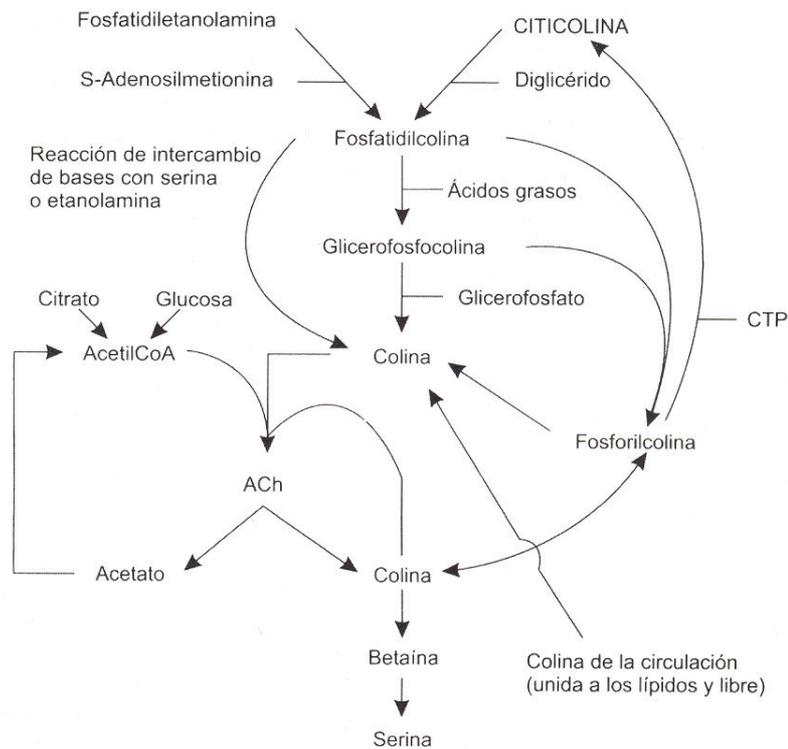
CITICOLINA

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 esfingomielina, 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.

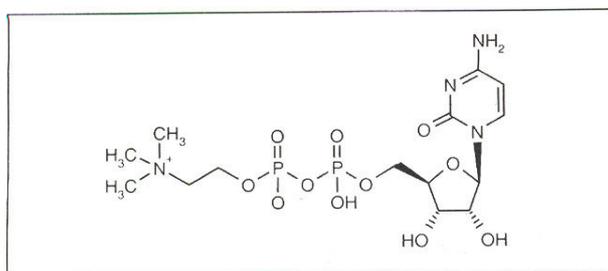
Posterior a la administración por vía oral la absorción fue prácticamente completa, se recuperó de las heces fecales solo 1% de la dosis. Galleti y colaboradores realizaron un análisis farmacocinético posterior a la administración vía oral de citocolina doblemente marcada. Los autores concluyeron que 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 fosfolipídica 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 CO₂ 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)



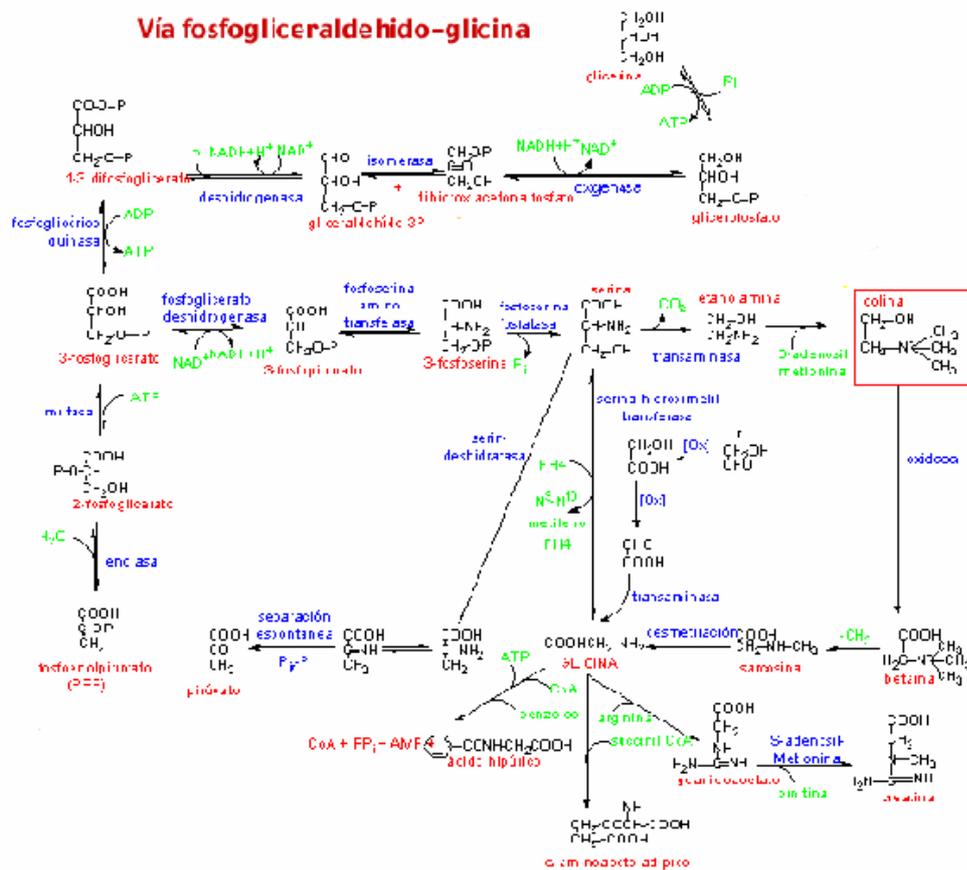
ESTRUCTURA QUIMICA DE LA CDP COLINA

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 Citicolina:

- 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)

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 CITICOLINA

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%.

JUSTIFICACIÓN

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

El costo que la enfermedad representa a nivel institucional derivado de la alta prevalencia, creciente incidencia, días hospitalarios, demanda de recursos multidisciplinarios, 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.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRIMARIO

Determinar el efecto en términos de la calificación obtenida en la escalas de Ictus del *National Institutes of Health* (NIH), Rankin modificada, y el índice de Barthel, obtenidos al inicio del tratamiento, a las tres semanas y a las seis semanas, por la administración de citicolina 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 citicolina.

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 citicolina 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 del *National Institutes of Health* (NIH), Rankin modificada, y el índice de Barthel comparados con pacientes en grupo control.

MATERIAL Y MÉTODO

TIPO DE ESTUDIO

El estudio constituye un ensayo clínico, longitudinal prospectivo, 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 2007 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, disritmia ventricular, infarto al miocardio en las primeras 72 horas del reclutamiento, angina inestable o insuficiencia cardíaca 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. Citicolina (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 y grupos independientes, 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

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

ADMINISTRACION DEL FARMACO

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

Citicolina 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 del *National 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.

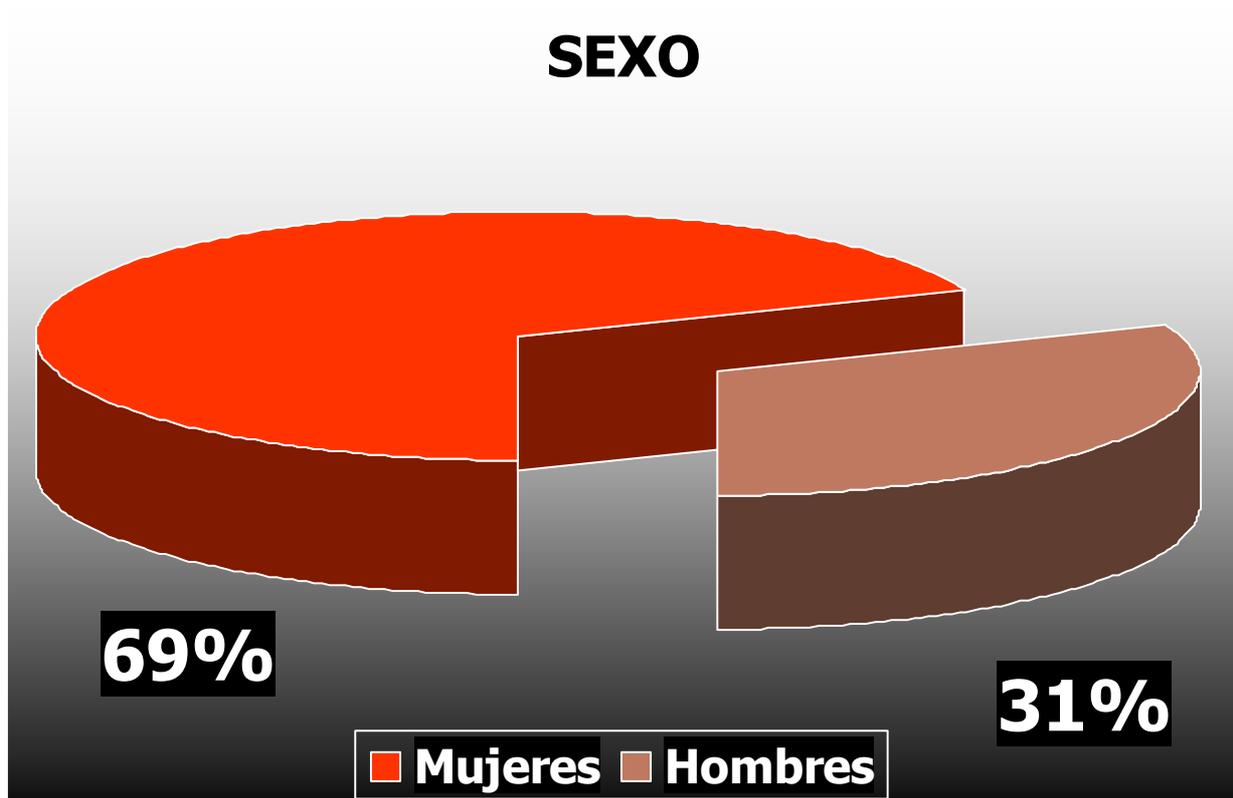
EFFECTOS SECUNDARIOS

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 50 pacientes, de los cuales 16 fueron del sexo masculino (32%) y 34 del sexo femenino (68%). Se excluyeron un total de 2 pacientes (4%), las causas de exclusión fueron fallecimiento en ambos casos, quedando como resultado final un universo en estudio de 48 pacientes, 15 del sexo masculino (31%), y 33 del sexo femenino (69%). Del grupo de sexo masculino 6 recibieron tratamiento convencional mas citicolina (40%), y 9 de ellos recibieron únicamente tratamiento convencional (60%). Del grupo de sexo femenino 17 pacientes recibieron tratamiento convencional mas citocolina (51%) y 16 fueron controles (49%).



FRECUENCIAS

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

GRUPO CON TRATAMIENTO CONVENCIONAL MÁS CITICOLINA

	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 SEMANA3	RANKIN SEMANA 6
MEDIA	26.1	52.8	75.0	27.09	9.48	4.30	4	2.57	1.52
MEDIANA	20.00	50.00	75.00	27.00	10.00	03.00	4.00	2.00	1.00
MODA	0	45	105	30	5	2	3	2	1
DESVIACION ESTÁNDAR	24.12	24.39	26.02	6.01	5.46	4.52	0.85	0.79	0.79
MAXIMO	85	100	105	41	25	22	5	4	4
MINIMO	0	0	5	18	3	0	3	1	1
SUMATORIA	600	1215	1725	623	218	99	92	59	35

GRUPO CON TRATAMIENTO CONVENCIONAL (CONTROL)

	BARTHEL			INH			RANKIN		
	CONTROL 0	CONTROL 3	CONTROL 6	CONTROL 0	CONTROL 3	CONTROL 6	CONTROL 0	CONTROL 3	CONTROL 6
MEDIA	28.80	25.8	27.4	21.52	20.52	19.76	3.52	3.28	3.44
MEDIANA	20.00	25.00	25.00	20.00	19.00	19.00	4.00	3.00	3.00
MODA	0	0	40	30	19	19	4	3	3
DESVIACION STANDAR	26.35	23.57	19.26	10.65	9.79	9.71	0.92	0.84	0.87
MINIMO	0	0	0	2	2	5	1	1	2
MAXIMO	85	85	55	45	45	45	5	5	6
SUMATORIA	720	645	685	538	513	494	88	82	86

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 existe diferencia estadísticamente significativa comparada con el grupo en tratamiento convencional sin citocolina, con un valor de $p = <0.05$ a las tres semanas. A las 6 semanas el valor de $p = <0.01$, mostrando diferencia entre ambos grupos.

En la comparación de los grupos mediante valoración con escala INH, en el valor obtenido a las 3 semanas de seguimiento ($P=<0.05$) si se observó diferencia significativa y de igual forma, a las 6 semanas de seguimiento se encontró diferencia significativa con valor de $P=<0.05$.

En lo que respecta al índice de Rankin Modificado, a las 3 semanas de seguimiento no se encontró diferencia al reportar valores de $P=0.05$, sin embargo en la valoración de la sexta semana ambos grupos si mostraron diferencia significativa con $P=<0.05$.

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.

Independent Samples Test

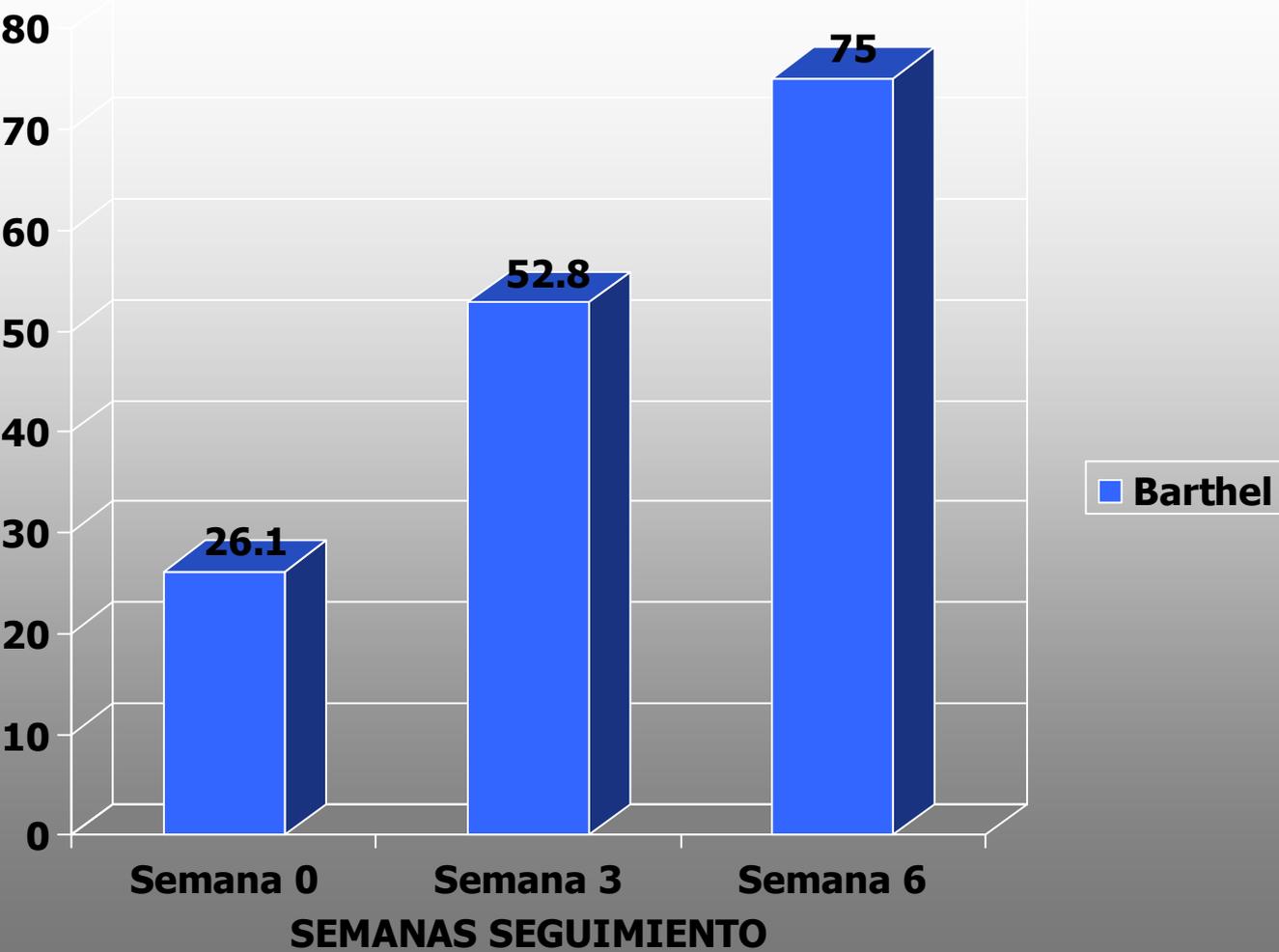
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
BARTHEL3	Equal variances assumed	.154	.696	3.903	46	.000	27.03	6.925	13.087	40.965
	Equal variances not assumed			3.897	45.353	.000	27.03	6.935	13.061	40.991
BARTHEL6	Equal variances assumed	.977	.328	7.242	46	.000	47.60	6.573	34.370	60.830
	Equal variances not assumed			7.152	40.367	.000	47.60	6.655	34.153	61.047
INH3	Equal variances assumed	2.492	.121	-4.767	46	.000	-11.04	2.316	-15.704	-6.380
	Equal variances not assumed			-4.875	38.205	.000	-11.04	2.265	-15.626	-6.458
INH6	Equal variances assumed	8.188	.006	-6.970	46	.000	-15.46	2.217	-19.919	-10.992
	Equal variances not assumed			-7.164	34.543	.000	-15.46	2.157	-19.838	-11.074
RANKIN3	Equal variances assumed	.164	.687	-3.029	46	.004	-.71	.236	-1.190	-.240
	Equal variances not assumed			-3.037	45.985	.004	-.71	.235	-1.188	-.241
RANKIN6	Equal variances assumed	.143	.707	-7.973	46	.000	-1.92	.241	-2.403	-1.434
	Equal variances not assumed			-8.005	45.995	.000	-1.92	.240	-2.401	-1.436

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 CITICOLINA

SEMANA	0	3	6
PACIENTES			
1	65	100	105
2	0	0	50
3	20	45	85
4	0	45	60
5	40	75	95
6	20	20	35
7	0	50	100
8	20	15	5
9	15	60	105
10	30	55	75
11	0	35	55
12	0	50	70
13	0	45	85
14	30	45	85
15	45	75	95
16	55	60	75
17	30	55	75
18	60	85	105
19	85	95	105
20	10	45	55
21	20	55	65
22	10	30	45
23	45	75	95
TOTAL	600	1215	1725
MEDIA	26.1	52.8	75

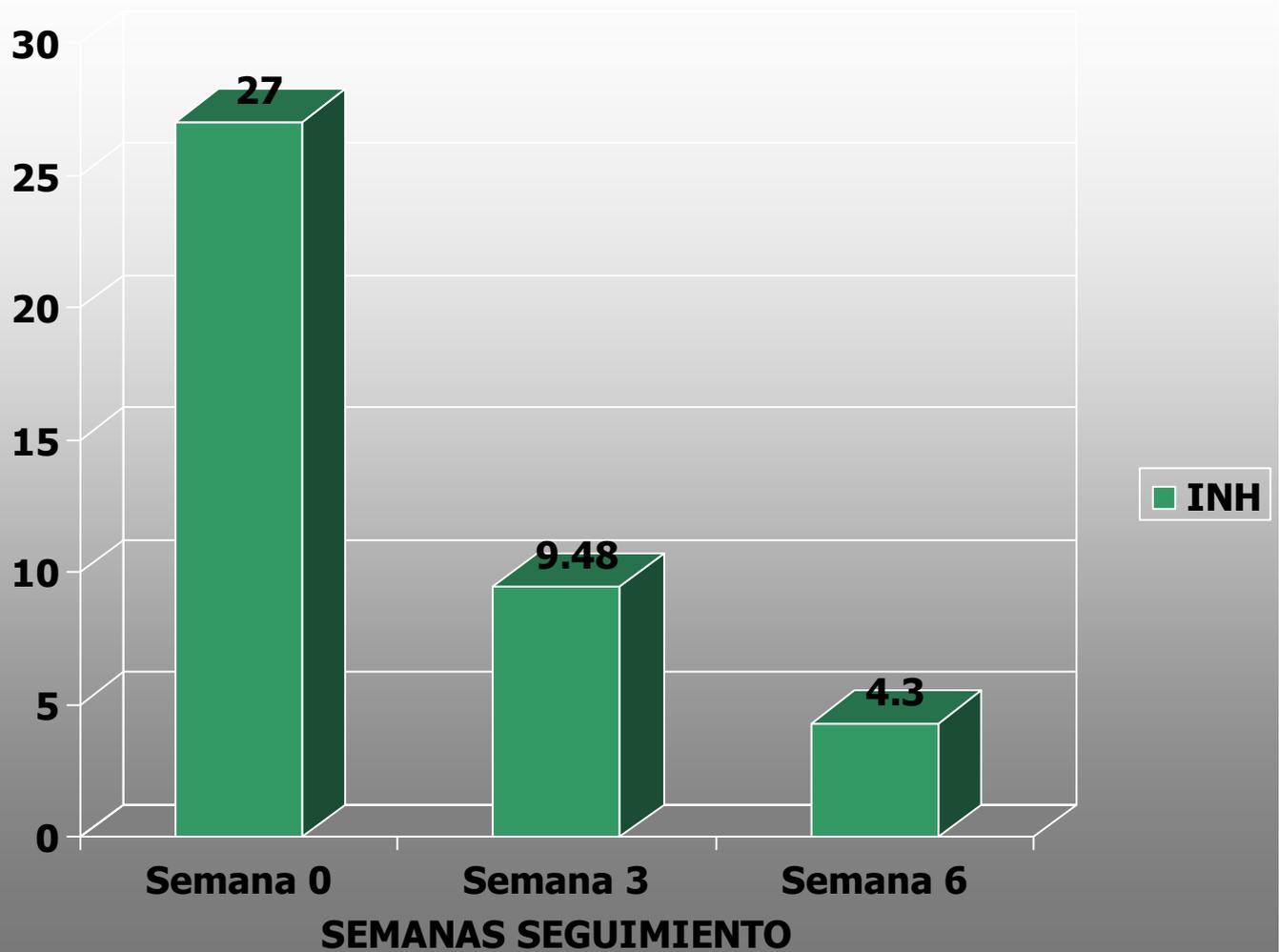
ESCALA BARTHEL EN GRUPO TRATAMIENTO



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

SEMANA	0	3	6
PACIENTES			
1	21	5	3
2	37	13	4
3	25	3	2
4	30	11	5
5	27	5	2
6	27	25	22
7	39	11	3
8	22	4	1
9	29	4	0
10	21	14	4
11	28	15	10
12	41	10	4
13	31	15	2
14	22	5	3
15	23	4	2
16	30	5	2
17	23	5	3
18	18	4	2
19	20	14	4
20	28	11	3
21	30	10	5
22	28	15	10
23	23	10	2
TOTAL	623	218	99
MEDIA	27	9.48	4.3

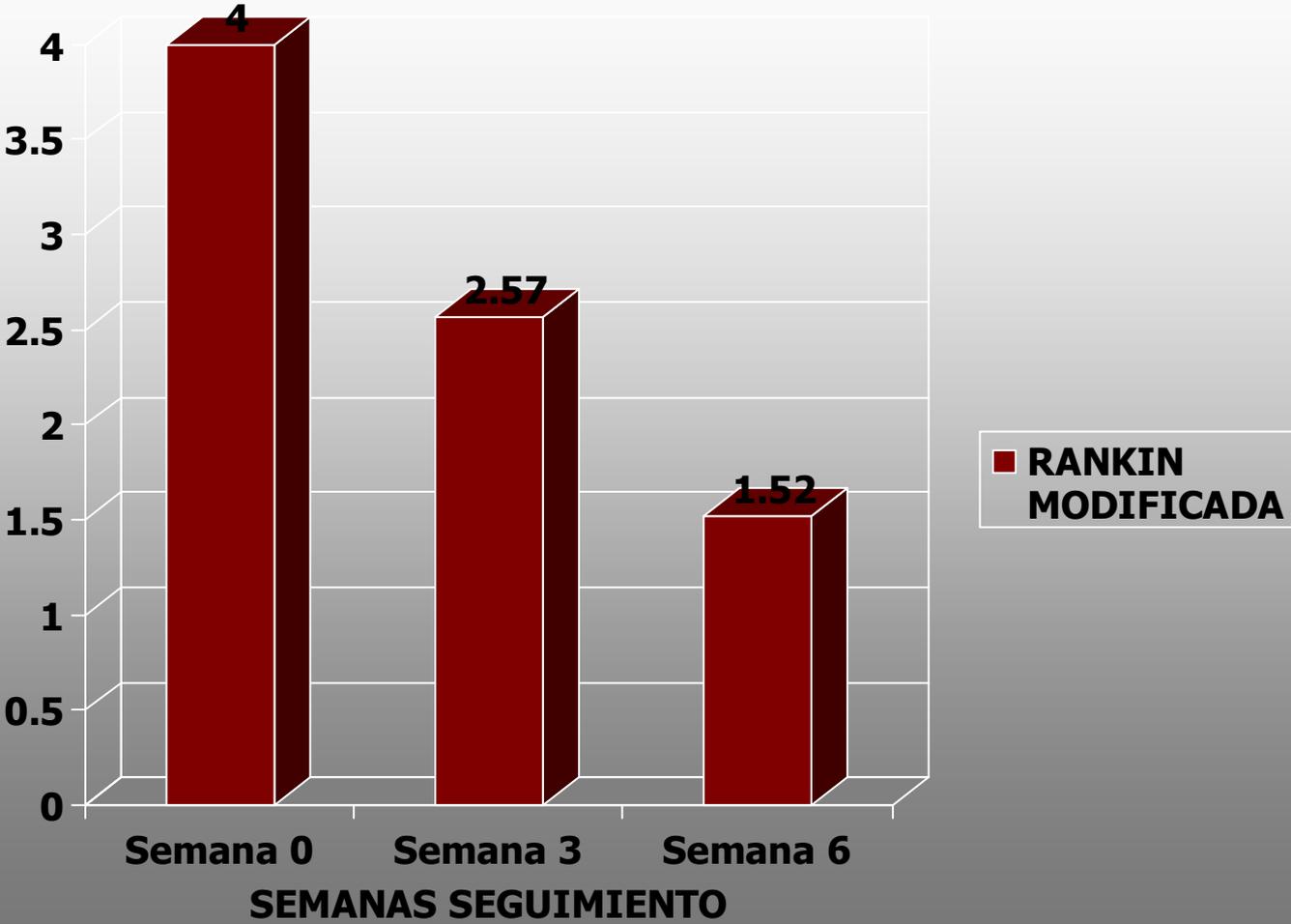
ESCALA INH EN GRUPO TRATAMIENTO



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
14	3	2	1
15	3	2	2
16	4	3	1
17	3	2	1
18	4	3	2
19	4	3	2
20	5	3	2
21	4	3	2
22	4	2	1
23	3	2	1
TOTAL	92	59	35
MEDIA	4	2.57	1.52

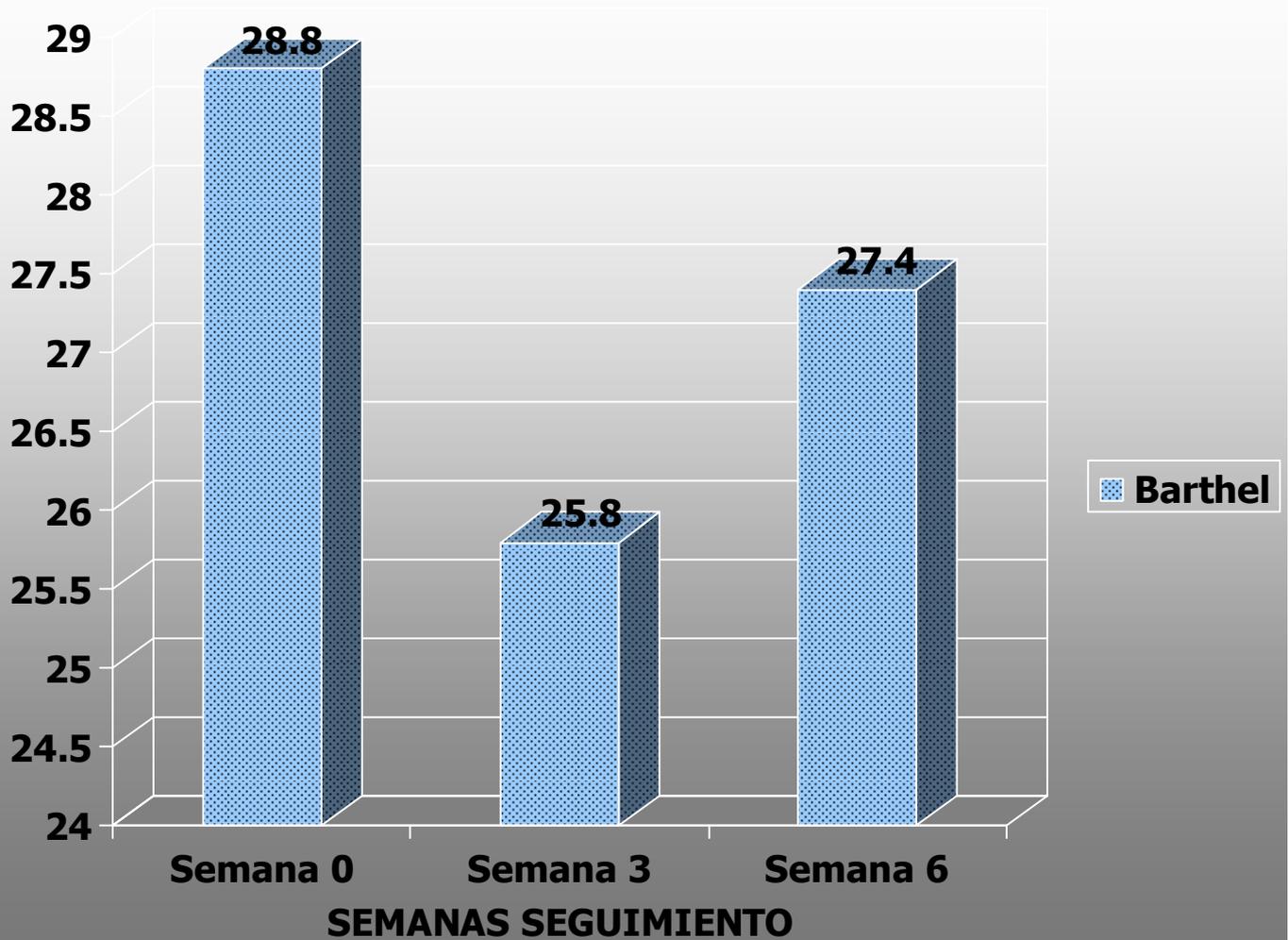
ESCALA RANKIN MODIFICADA EN GRUPO TRATAMIENTO



CALIFICACION EN LA ESCALA DE BARTHEL DE PACIENTES EN GRUPO CONTROL

SEMANA PACIENTES	0	3	6
1	40	50	50
2	75	60	40
3	0	0	0
4	55	55	40
5	45	10	10
6	60	25	25
7	0	0	0
8	35	0	0
9	50	45	45
10	45	10	10
11	20	15	5
12	85	85	30
13	65	50	40
14	0	0	20
15	20	35	40
16	0	0	55
17	40	45	55
18	20	25	25
19	0	0	0
20	20	35	45
21	15	25	45
22	30	45	55
23	0	10	15
24	0	10	15
25	0	10	20
TOTAL	720	645	685
MEDIA	28.8	25.8	27.4

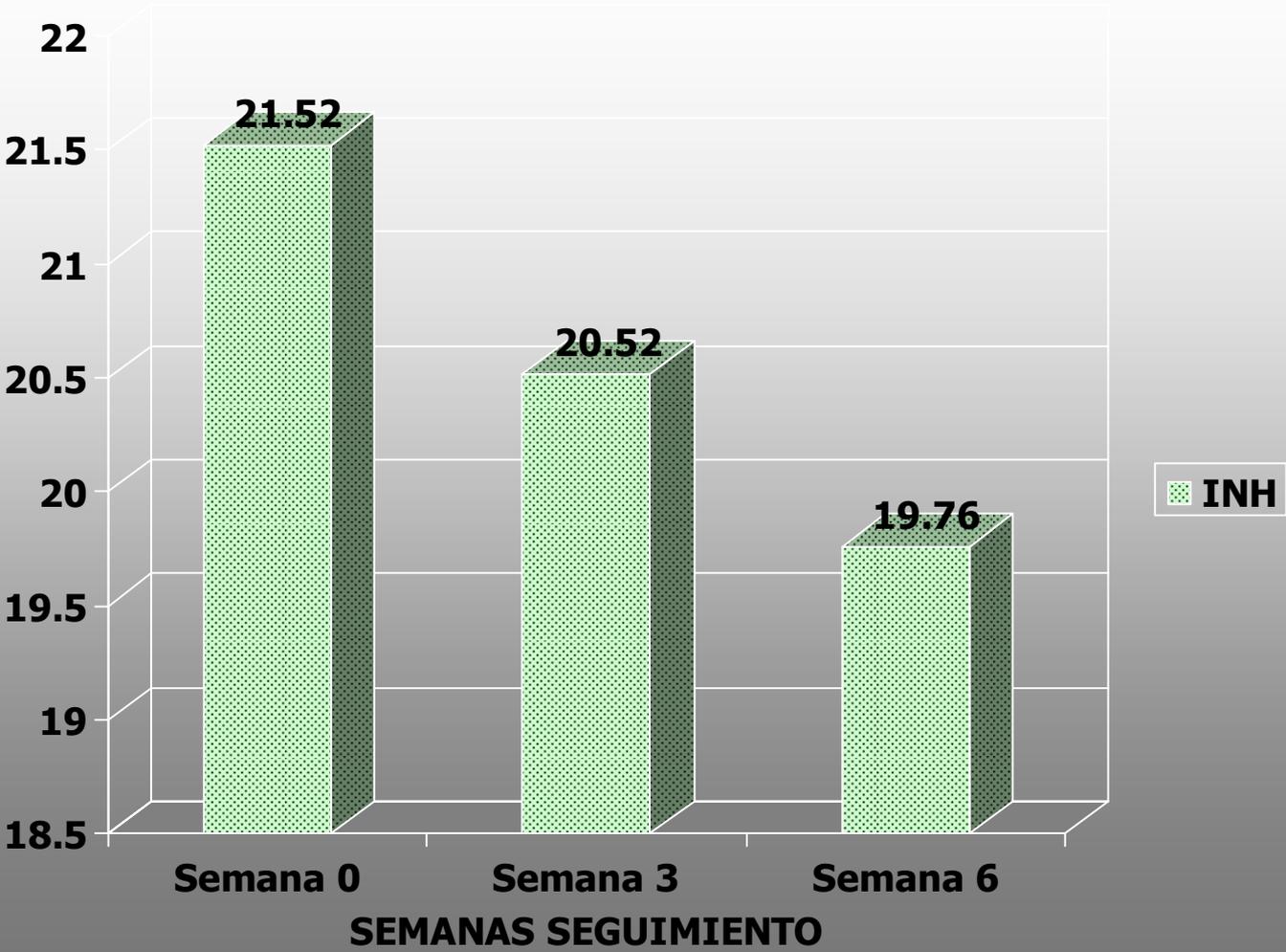
ESCALA BARTHEL EN GRUPO CONTROL



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
13	15	13	11
14	20	15	8
15	45	44	40
16	22	18	18
17	23	18	19
18	30	19	17
19	30	30	23
20	19	18	5
21	20	9	9
22	28	23	14
23	30	30	19
24	30	20	19
25	28	25	22
TOTAL	538	513	494
MEDIA	21.52	20.52	19.76

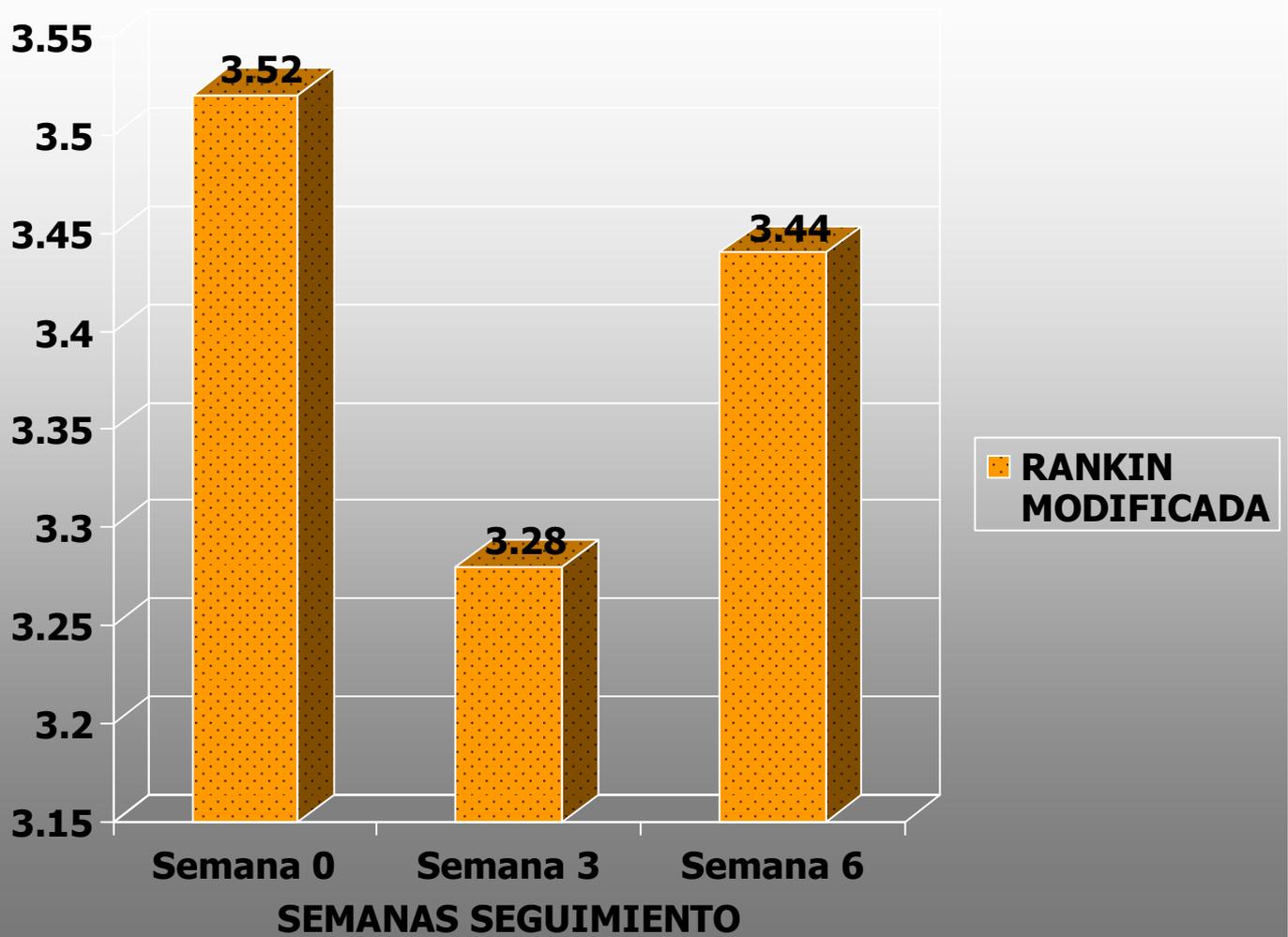
ESCALA INH EN GRUPO CONTROL



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

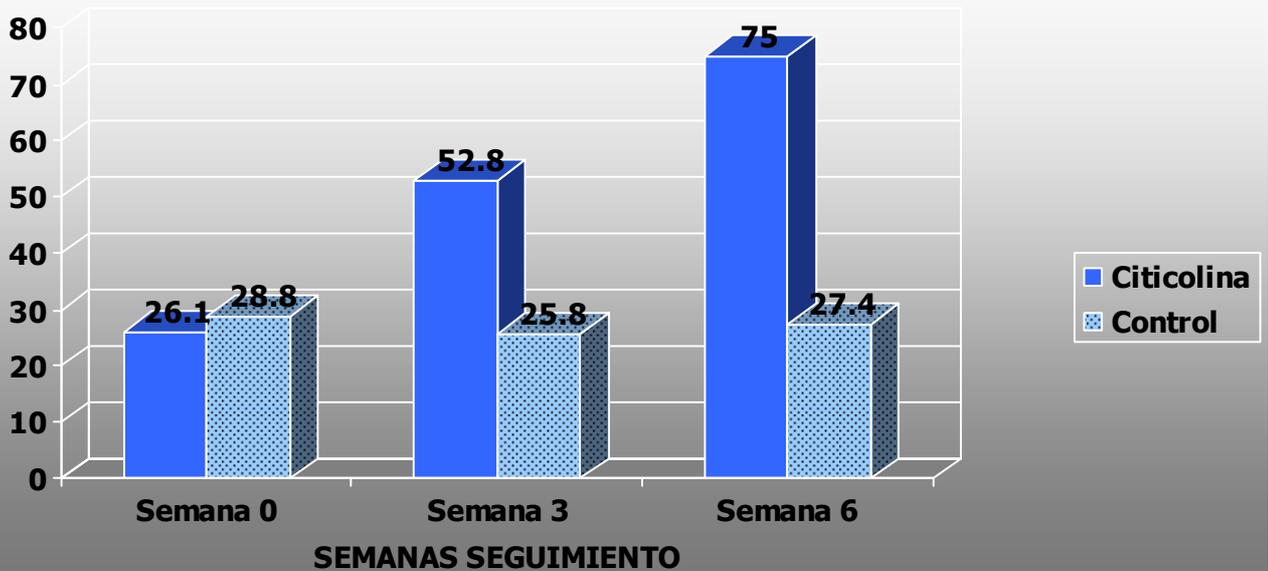
SEMANA PACIENTES	0	3	6
1	4	3	3
2	2	3	3
3	5	5	6
4	3	4	4
5	3	3	3
6	3	4	4
7	4	4	4
8	2	4	5
9	3	3	3
10	4	3	4
11	3	4	4
12	1	1	4
13	4	3	3
14	3	2	2
15	5	5	4
16	4	3	3
17	3	3	3
18	4	3	3
19	4	4	4
20	4	3	3
21	4	3	3
22	4	3	3
23	4	3	3
24	4	3	3
25	4	3	2
TOTAL	88	82	86
MEDIA	3.52	3.28	3.44

ESCALA RANKIN MODIFICADA EN GRUPO CONTROL

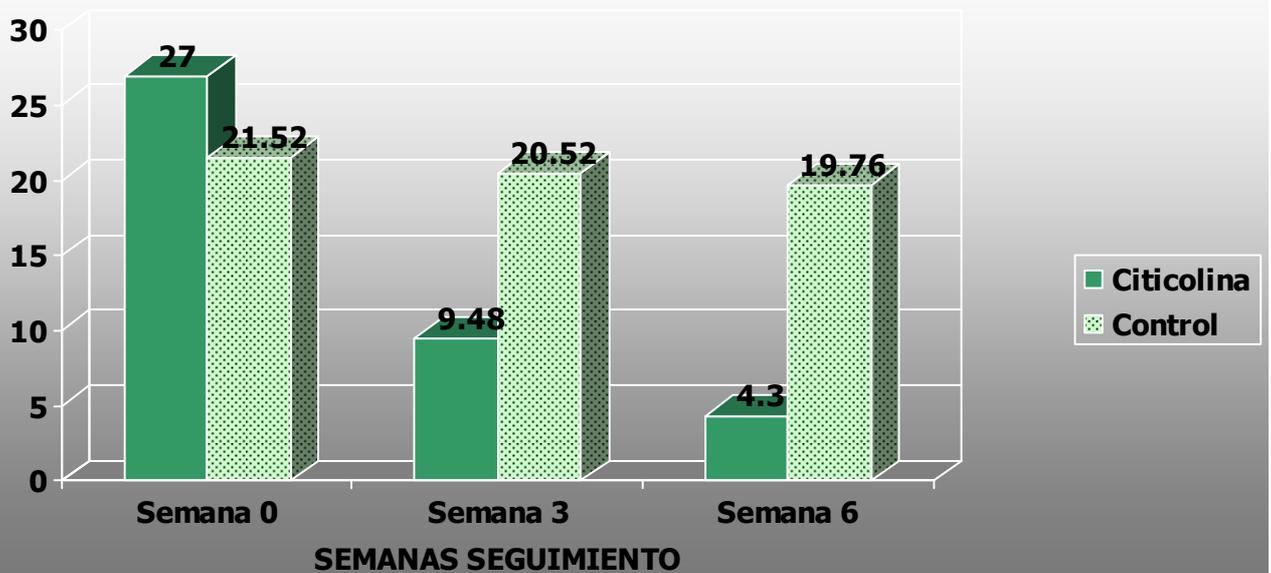


COMPARACION DE VALORES OBTENIDOS EN CADA ESCALA DE MEDICION EN FUNCION DEL TIEMPO DE EVOLUCION EN AMBOS GRUPOS

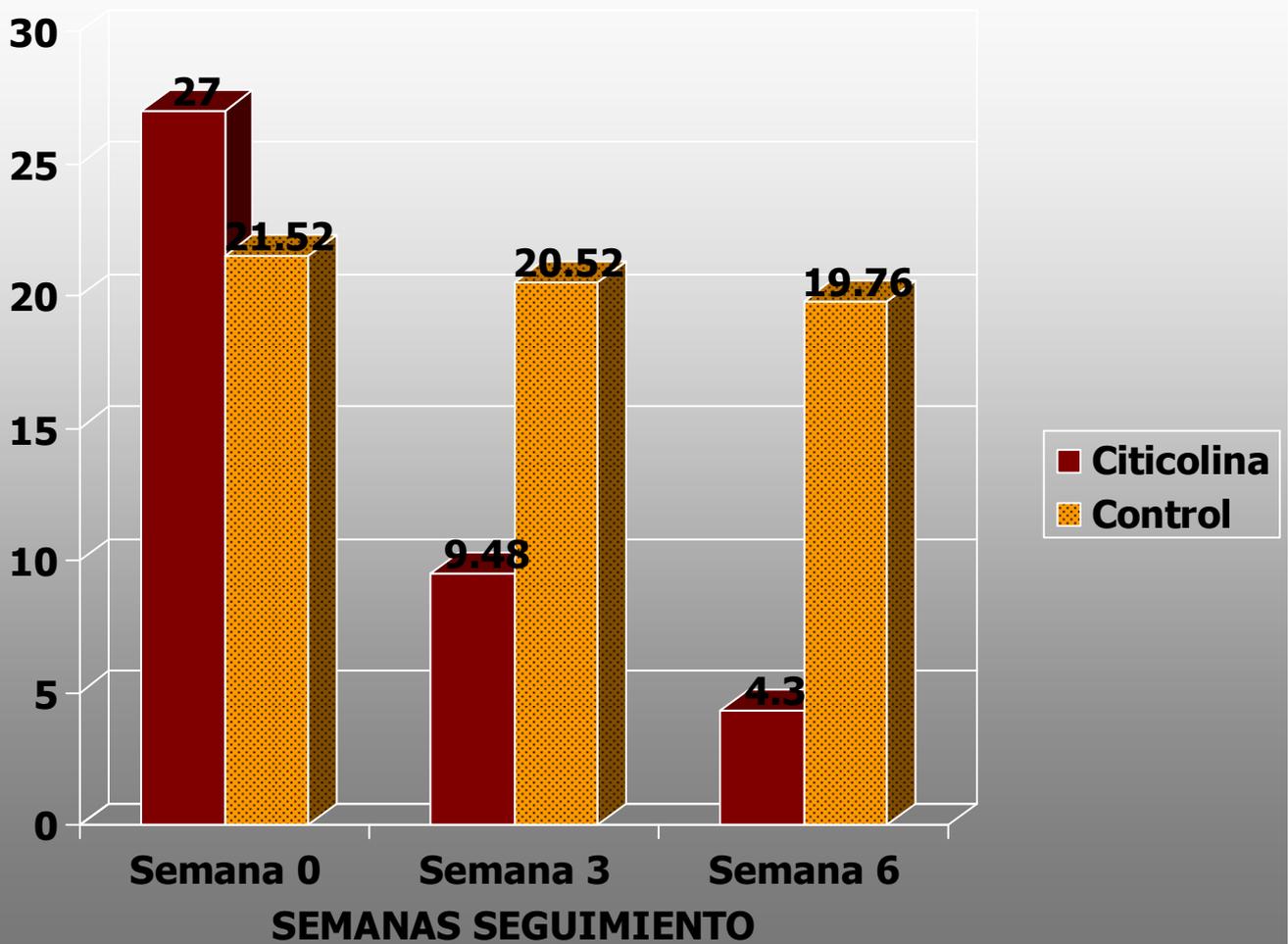
COMPARACION DE ESCALA DE BARRTHEL EN FUNCION DEL TIEMPO EN AMBOS GRUPOS



COMPARACION DE ESCALA DE INH EN FUNCION DEL TIEMPO EN AMBOS GRUPOS



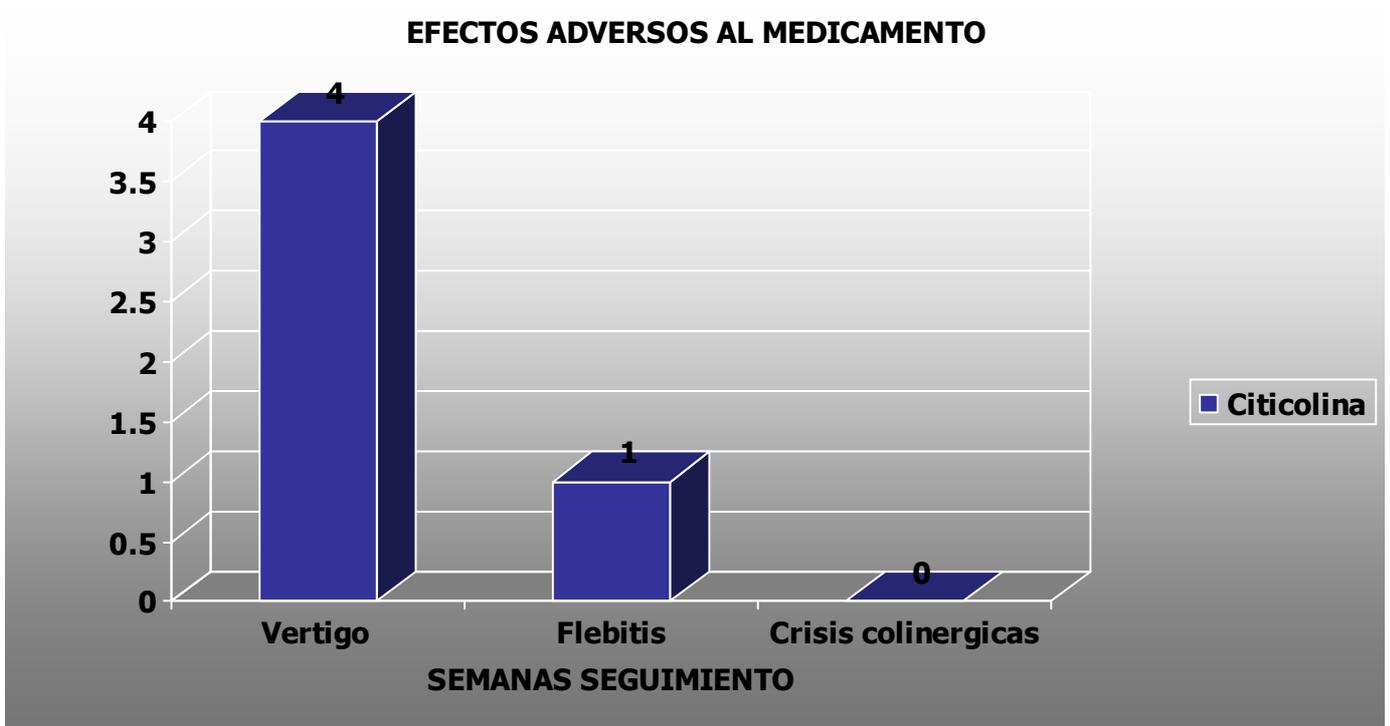
COMPARACION DE INDICE DE RANKIN MODIFICADO EN FUNCION DEL TIEMPO EN AMBOS GRUPOS



EFFECTOS ADVERSOS

Las reacciones adversas 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 (8%).

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 3 y a las 6 semanas de iniciado el tratamiento con citicolina a las dosis señaladas ($P \leq 0.05$), no así en las valoraciones realizadas al inicio del tratamiento.

Todos los pacientes fueron seleccionados en grupos, y evaluados en los términos y condiciones previamente establecidos. 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 la significancia estadística obtenida en cada uno de los grupos a las tres y a las seis semanas de seguimiento se observó una mejoría, con una diferencia significativa de todos los grupos comparados a las seis 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 8%, lo cual entra en controversia con los que se encuentra en la literatura de 16% así como reacciones como la crisis colinérgica 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 4% (2 casos), en ambos, la muerte fue directamente relacionada al evento vascular cerebral, en uno por complicaciones cardiovasculares del tipo de las disrritmias, y en el otro caso derivado del edema cerebral, de la morbimortalidad únicamente se observó transformación hemorrágica en un caso (2%), lo que corresponde a valores menores de lo reportado en la literatura en lo referente a este rubro.

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 CITICOLINA**

La Biopsia Hepática es el estudio mas específico para el estudio de la naturaleza y severidad de las enfermedades del hígado, mediante el cual se obtiene una muestra de tejido hepático cuyo tamaño puede variar entre 1 a 3 cm de largo y 1 a 2 mm de ancho.

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: CITICOLINA (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 200_.

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			

Piel			
------	--	--	--

HOJA 2

FOLIO _____

Evaluación inicial de la lesión

Escala	Puntos
Barthel	
INH	
Rankin modificada	

Laboratorio y gabinete

Parámetro	Normal	Anormal	Describe
Hemoglobina (gr)		
Leucocitos (mm ³)			
Creatinina (mg)			
TGO			
TGO			
Bilirrubina directa			
Bilirrubina indirecta			
TAC simple de cráneo (tipo y volumen del infarto)			

Tratamiento farmacológico

Fármaco	Dosis	Efectos secundarios

HOJA 1

FOLIO _____

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			

Evaluación inicial de la lesión

Escala	Puntos
Barthel	
INH	
Rankin modificada	

Laboratorio y gabinete

Parámetro	Normal	Anormal	Describe
Hemoglobina (gr)		
Leucocitos (mm ³)			
Creatinina (mg)			
TGO			
TGO			
Bilirrubina directa			
Bilirrubina indirecta			
TAC simple de cráneo (tipo y volumen del infarto)			

Tratamiento farmacológico

Fármaco	Dosis	Efectos secundarios

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			

Evaluación inicial de la lesión

Escala	Puntos
Barthel	
INH	
Rankin modificada	

Laboratorio y gabinete

Parámetro	Normal	Anormal	Describe
Hemoglobina (gr)			
Leucocitos (mm ³)			
Creatinina (mg)			
TGO			
TGO			
Bilirrubina directa			
Bilirrubina indirecta			
TAC simple de cráneo (tipo y volumen del infarto)			

Tratamiento farmacológico

Fármaco	Dosis	Efectos secundarios

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 ordenarsele
- 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 (α), como para falsos negativos (β)

NIVEL DE EVIDENCIA II

Estudios aleatorizados pero con casuística insuficiente para alcanzar significación estadística, y por tanto, con riesgo de error α y β , 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. Citicoline 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 Citicoline 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 Citicoline 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.* 331: 2850-2857, 2002.
- 10.- Clark W, Warach S, Petigrew L. A Randomized dose- response Trial of Citicoline in Acute Ischemic Stroke Patients. *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 Citicolina . 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 Vascul ar . 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, Fauty 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 bational Sourvey 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 isquemia 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.