



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Postgrado e Investigación

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS
SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL
ESTADO**

**TRATAMIENTO DEL INFARTO CEREBRAL
ISQUÉMICO AGUDO CON CITICOLINA: EFECTO
SOBRE PRONÓSTICO FUNCIONAL, EN
PACIENTES DEL HOSPITAL REGIONAL LIC.
ADOLFO LOPEZ MATEOS**

Trabajo de Investigación que Presenta:

**DR. HIEHARD DOUGLAS JOAN RENDÓN
JIMÉNEZ**

Para Obtener el Diploma de la Especialidad

MEDICINA INTERNA.

Asesor de Tesis:

DR. CARLOS LENIN PLIEGO REYES.

190.2007

2007





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.

AGRADECIMIENTOS:

A Dios por la familia que me ha dado.

A mi Madre, que aún en el dolor nunca se quebranta su voz, conserva su dignidad y entereza, su sabiduría y su capacidad de dar amor infinito, mi agradecimiento eterno por haberme dado la vida y siempre el mejor de su tiempo así como por su apoyo incondicional.

A mi Padre ejemplo de firmeza, espero firmemente que desde la gloria de dios puedas admirar los logros que he tenido a lo largo de mi vida, pues todos son por ti y para ti, mil gracias.

A mi hermana y sobrina que tanto tiempo he robado a sus vidas, pero sobrepasado en mis oraciones, gracias por sus sonrisas y abrazos, el esfuerzo es para ustedes.

A mi familia por creer en mi, no tengo palabras para agradecer lo que me han dado.

A mis maestros gracias por su confianza, su amistad y por enseñarme la sabiduría del médico comprometido con su profesión.

A los Doctores Rubio, Ávila, Vicenteño, Ángeles, Salas, Peña Collazo, Mimenza, Serrano y Álvarez, maestros ejemplares, formadores de médicos y hombres, personas a quienes admiro y en quienes se siente la confianza del amigo, del maestro y del médico, difícil combinación pero reunida en todas estas personas, mi agradecimiento eterno, además del honor de haberles conocido, gracias.

A mis compañeros residentes gracias por su amistad y por su tiempo compartido.

Al Doctor Brugada, Sánchez Oviedo y a Asistentes de la dirección por abrirme las puertas y confiar en mi capacidad, así como al Doctor Pliego por introducirme al campo de la investigación.

Al Hospital Regional "Licenciado Adolfo López Mateos", a todo el personal que ahí labora así mismo mi eterno agradecimiento al servicio de Medicina Interna y a sus enfermos por creer en mi.

INDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA MARCO TEORICO	6 7
OBJETIVOS	14
HIPOTESIS	16
JUSTIFICACIÓN	17
METODOLOGIA	18
RESULTADOS	25
ANALISIS	36
DISCUSIÓN	37
CONCLUSIÓN	38
ANEXOS	39
BIBLIOGRAFIA	43

RESUMEN

En el Servicio de Medicina Interna del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE Ciudad de México, se realizó un estudio transversal, observacional, comparativo, doble ciego para evaluar la mejoría funcional de acuerdo a las escalas de Barthel, NIH y Rankin modificada, en pacientes con enfermedad vascular cerebral isquémica aguda tratados con citicolina a su ingreso al estudio y durante 3 meses., en el período comprendido entre el 1ero de abril al 30 de junio del 2007. **MATERIAL Y METODOS:** Durante el período señalado se capturaron a los pacientes con enfermedad cerebrovascular en quienes de forma aleatoria se les administro citicolina, y a un grupo control no se le aplicó. Durante las primeras 48 horas postevento mediante índices funcionales se evaluó a los pacientes mediante tres pruebas funcionales, dándoles seguimiento por una, tres y hasta seis semanas. **RESULTADOS:** Se capturaron a 40 pacientes, dividiéndolos en dos grupos casos y controles, identificando además algunos factores de riesgo. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los índices y escalas para evaluar la función neurológica en relación al grupo control con una $p < 0.05$. **CONCLUSIONES** El uso de la citicolina en pacientes con enfermedad cerebrovascular es de gran utilidad para limitar el tamaño de la lesión y por lo tanto de la recuperación que se refleja en las pruebas de funcionalidad así como en los días de estancia hospitalaria. **PALABRAS CLAVE:** Citicolina, Enfermedad Cerebrovascular.

SUMMARY

In the Service of Internal Medicine of the Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos ISSSTE Mexico's City, we was carried out a traverse, observational, comparative study, blind double to evaluate the functional improvement according to the scales of Barthel, NIH and modified Rankin, in patient with illness vascular cerebral ischemic sharp treaties with citicolina to their entrance to the study and during 3 months., in the period understood among April 1st at June 30th of the 2007. **MATERIAL AND METHODS:** During the signal period they were captured the patients with illness cerebrovascular in who are administered citicolina in an aleatory way, and to a group control was not applied. During the first 48 hours, using means of functional indexes is evaluated the patients by means of three functional tests, giving them pursuit for one, three and up to six weeks. **RESULTS:** They were captured 40 patients, dividing them in two groups cases and controls, also identifying some factors of risk. They were differences statistically significant in the indexes and scales to evaluate the neurological function in relation to the group control with a $p < 0.05$. **CONCLUSIONS:** The use of the citicolina in patient with illness cerebrovascular is of great utility to limit the size of the lesion and therefore of the recovery that is reflected in the tests of functionality as well as in the days of hospital stay which is translated like a diminution as far as incapacity.

KEY WORDS: Citicolina, Cerebral ischemia

INTRODUCCIÓN

Hace más de 2,400 años el padre de la medicina, Hipócrates, reconoció y describió el accidente cerebrovascular como el "inicio repentino de parálisis". En tiempos antiguos el Accidente Cerebrovascular se conocía como apoplejía, un término general que los médicos aplicaban a cualquier persona afectada repentinamente por parálisis. Debido a que muchas condiciones pueden conducir a una parálisis repentina, el término apoplejía no indicaba diagnóstico o causa específica. Los médicos sabían muy poco acerca de la causa del accidente cerebrovascular y la única terapia establecida era alimentar y cuidar al paciente hasta que el mismo siguiera su curso. Hasta hace poco, la medicina moderna ha podido hacer muy poco por esta condición, pero el mundo de la medicina relacionada con los accidentes cerebrovasculares está cambiando y se están desarrollando cada día nuevas y mejores terapias. Hoy día, algunas de las personas que sufren un accidente cerebrovascular pueden salir del mismo sin incapacidad o con muy pocas incapacidades, si reciben tratamiento con prontitud. Los médicos pueden ofrecer a los pacientes y a sus familias algo que hasta ahora ha sido muy difícil de ofrecer: la esperanza. La primera persona en investigar los signos patológicos de la apoplejía fue Johann Jacob Wepfer. Nacido en Schaffhausen, Suiza, en 1620, Wepfer estudió medicina y fue el primero en identificar los signos "postmortem" de la hemorragia en el cerebro de los pacientes fallecidos de apoplejía. De los estudios de autopsias obtuvo conocimiento sobre las arterias carótidas y vertebrales que suministran sangre al cerebro. Wepfer fue también la primera persona en indicar que la apoplejía, además de ser ocasionada por la hemorragia en el cerebro, podría también ser causada por un bloqueo de una de las arterias principales que suministran sangre al cerebro. Así pues, la apoplejía vino a conocerse como Enfermedad Cerebrovascular. La ciencia médica confirmaría con el tiempo las hipótesis de Wepfer, pero hasta muy recientemente los médicos podían ofrecer poco en materia de terapia. Durante las dos últimas décadas, los investigadores básicos y clínicos, muchos de ellos patrocinados y financiados en parte por el Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidente Vasculares (National Institute of Neurological Disorders and Stroke -

NINDS), han aprendido mucho acerca del accidente cerebrovascular. Han identificado los principales factores de riesgo de esta condición médica y han formulado técnicas quirúrgicas y tratamientos a base de medicamentos para la prevención del accidente cerebrovascular. Pero quizás el acontecimiento nuevo más interesante en el campo de la investigación del accidente cerebrovascular es la aprobación reciente de un tratamiento a base de medicamentos que puede invertir el curso del accidente cerebrovascular, si se administra en las primeras horas después de aparecer los síntomas. El ictus cerebral constituye una de las causas de mortalidad más frecuente en México y es el principal responsable de invalidez en el adulto. Se le llama Enfermedad Vascul ar Cerebral (EVC) a cualquier trastorno del encéfalo focal o difuso, transitorio o permanente, causado por trastornos en la circulación cerebral vascular; que se presenta como un proceso agudo con los síntomas y signos característicos de la región afectada. La interrupción del flujo de sangre al cerebro puede ocasionar la muerte de las células cerebrales o lesionarlas debido a la falta de oxígeno. También pueden resultar afectadas las células cerebrales por una hemorragia en el cerebro o alrededor del mismo. Las alteraciones neurológicas resultantes se denominan accidentes vasculares cerebrales porque se afectan los vasos sanguíneos (vascular) y el encéfalo (cerebro). La enfermedad vascular cerebral es la causa más frecuente de incapacidad neurológica. Los factores que comportan mayor riesgo en las lesiones vasculares del cerebro son la hipertensión y la aterosclerosis. La incidencia de la enfermedad vascular cerebral ha disminuido durante las últimas décadas gracias a la concienciación de las personas acerca de la importancia de controlar la presión arterial alta y los valores elevados de colesterol. Las primeras claves diagnósticas para el médico son los síntomas neurológicos súbitos y transitorios que sugieren una disfunción de un área específica del cerebro. A veces es necesario realizar pruebas complementarias para diferenciar de otros trastornos con síntomas semejantes, como los ataques epilépticos, los tumores, la migraña. Así de igual importancia es el tratamiento en la enfermedad vascular cerebral, por el sin fin de eventos que suceden en la misma, la zona que rodea la lesión, llamada zona de penumbra, donde se reduce el flujo cerebral y suceden una serie de eventos a nivel molecular, relacionado con la salida o entrada de iones, así como neurotransmisores, y cuando se logra proteger esta zona, la recuperación final de la misma, se ve manifiesta en la funcionalidad y pronóstico de

los pacientes que la padecen. Con el auge de la tecnología y nuevos medicamentos, ahora la neuroprotección, ha permitido disminuir el tiempo de hospitalización, así como las secuelas neurológicas, permitiendo una mejor calidad de vida.

PROBLEMA

Al administrar citicolina en dosis de 1000 mg. cada 12 horas por vía enteral por 6 semanas, en los pacientes que cursan con enfermedad vascular cerebral isquémica aguda dentro de las primeras 48 horas de inicio del cuadro, ¿mejorará el pronóstico funcional?, en comparación a aquellos pacientes a los cuales no se les administra dicho fármaco, reduciendo así su estancia hospitalaria en el grupo de citicolina en el Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos del ISSSTE, en el periodo comprendido del 1º de abril del 2007 al 30 de junio del 2007

MARCO TEORICO

La Enfermedad Vascul ar Cerebral se refiere a un trastorno neurológico agudo, el cual puede ser transitorio o permanente y está dado como resultado de un proceso que afecta la circulación sanguínea y que reduce el flujo sanguíneo cerebral (FSC) al punto que el aporte del sustrato metabólico es incapaz de cubrir la demanda del tejido neuronal. Dos factores importantes deben considerarse con el propósito de comprender mejor la fisiopatología que se presenta en el evento vascular cerebral de tipo isquémico clásico, estos factores son la cinética cerebral de oxígeno y los aspectos neuroquímicos de la isquemia cerebral.

Cinética 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 (VO_2) disminuye en diversas condiciones que incluyen la hipotermia, la parálisis o el hipotiroidismo y aumenta así mismo durante el ejercicio, la fiebre, crisis convulsivas, agitación psicomotriz, lesiones hipotalámicas, aumento de los niveles de catecolaminas así como en la presencia de mediadores proinflamatorios.

El oxígeno se transporta desde los pulmonares 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 cardíaco. En condiciones normales, el contenido arterial de oxígeno (CaO_2) es de 20 ml/dl, mientras que el índice cardíaco (IC) normal es de 3.2 l/m²/min. Por consiguiente, el transporte de oxígeno (DO_2) normal es de 600 ml/O₂/m²/min ⁽¹⁾.

La isquemia cerebral se define como un aporte inadecuado de oxígeno y sustratos al tejido cerebral en relación a sus necesidades de consumo. Cuando el FSC se deteriora, son activados mecanismos compensadores como la vasodilatación. Sin embargo, cuando la presión de perfusión cerebral cae a niveles que no pueden ser compensados por mecanismos de autorregulación locales, se incrementa la fracción de extracción de oxígeno (FEO_2) en un intento de mantener la concentración intracelular de oxígeno en niveles óptimos, sin embargo, este mecanismo compensador es superado por las demandas y en etapas críticas, cuando el

aporte de oxígeno (DO_2) disminuye progresivamente, el VO_2 se deteriora en forma paralela y la célula es incapaz de extraer más oxígeno, se inicia un metabolismo cerebral anaeróbico con producción de lactato, disminución del pH cerebral¹ y activación de mecanismos neuroquímicos que también inducen lesión cerebral secundaria^(1,2).

Aspectos Neuroquímicos De La Isquemia Cerebral.

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 de calcio sensibles a voltaje que permiten el ingreso masivo de calcio y secundariamente liberación presináptica de glutamato, 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^(1, 2). 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 astrositos. 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⁽³⁾. La liberación no sináptica de glutamato ocurre en la neurona o en la glia, 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 voltaje y se favorece su ingreso al citoplasma; por otro lado también los organelos citoplasmáticos que guardan 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 xantinoxidasa 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^(3, 4).

Durante la isquemia además, la fosfatidilcolina de las membranas celulares se degrada a ácidos grasos libres que pueden generar radicales libres y aumentar el daño neuronal. La peroxidación de lípidos 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 aún más la recuperación de la célula durante la isquemia y/o reperfusión ⁽⁵⁾. En base a lo anterior, es evidente 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. Existe evidencia de recientes estudios clínicos que demuestran que algunas subpoblaciones de pacientes con enfermedad vascular cerebral pueden beneficiarse con la administración de citicolina, un compuesto relacionado con la síntesis de fosfolípidos de la membrana neuronal ⁽⁵⁾.

Farmacología De Citicolina

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 se añaden las funciones específicas de conducción y transmisión del impulso nervioso ⁽⁵⁾.

La citicolina (Citidinadifosfocolina, éster de colina histidina 5'-pirofosfato, CDPC, CPC-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 citicolina también participa en la síntesis de esfingolípidos y en la de esfingomielina, un constituyente fundamental de la membrana neuronal. También participa en funciones metabólicas críticas como la formación de ácidos nucleicos, proteínas y aumenta los niveles de noradrenalina y dopamina en el sistema nervioso central. Además la citicolina 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 ⁽⁶⁾.

Citicolina 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 sólo el 1% de la dosis. Galleta y colaboradores realizaron un análisis farmacocinético posterior a la administración vía oral de citicolina doblemente marcada. Los autores concluyeron que el metabolismo de la molécula se caracterizó por una utilización diferente de ambos componentes de la molécula de citicolina (colina y citidina).

El hígado es el órgano más activo en la utilización de citicolina con captación preferencial del fragmento de colina, mientras que la molécula de histidina parece incorporarse a la fracción de ácido nucleico mediante el grupo de histidina. Aunque la captación de citicolina 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 citicolina administrada por vía oral no difiere del observado posterior a la administración del fármaco por vía intravenosa ^(6, 7). La captación cerebral de los metabolitos de citicolina 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 citicolina marcada, se observa una eliminación muy lenta de la radioactividad por vía urinaria, fecal y por el CO₂ espirado ^(6, 7). Los mecanismos por los cuales citicolina actúa sobre la lesión cerebral son múltiples, se ha demostrado que 1) Interfiere con el metabolismo energético cerebral; 2) estimula la neurotransmisión cerebral 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. Dentro de los efectos adversos reportados de este medicamento son náusea, cefalea e hipotensión, los cuales se observan en un porcentaje muy bajo de los pacientes.

Experiencia Clínica

Los dos primeros estudios realizados se presentaron en un congreso en 1980, uno de ellos es un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el cual se aleatorizaron 52 pacientes que habían sufrido un accidente vascular cerebral agudo de menos de 48 horas de evolución para recibir manejo con citicolina 250 mg cada 8 horas en perfusión intravenosa o placebo durante 10 días encontrándose que el grupo tratado con citicolina presentó mejoría en el electroencefalograma y de la recuperación de los déficit neurológicos graves reportándose que el 48% de los pacientes tratados con citicolina estaban asintomáticos frente a solo el 9% de los que fueron tratados con placebo⁽⁷⁾.

En Italia, Corso y cols realizaron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, con 33 pacientes que habían sufrido un accidente vascular cerebral en los últimos 7 a 10 días previos, recibiendo citicolina 500 mg cada 12 horas por vía intravenosa o placebo por 30 días, observándose mejoría en cuanto al déficit motor, sensitivo y del lenguaje en el 76.5% de los pacientes manejados con citicolina frente al 31.3% de los manejados por placebo, además de observarse una mejoría en la memoria inmediata, de los potenciales somatosensoriales evocados y del electroencefalograma en el grupo manejado con citicolina⁽⁷⁾.

En 1988, Tazaki y cols publicaron un ensayo clínico realizado en 63 hospitales de Japón incluyéndose 272 pacientes que habían sufrido un infarto vascular cerebral agudo en los 14 días previos, confirmado por tomografía axial computarizada y acompañado de pérdida de conciencia ligera a moderada, se aleatorizaron a recibir citicolina 1000 mg/día por vía intravenosa frente a placebo por 14 días, evaluándose el nivel de conciencia mediante una escala japonesa de 10 puntos y, a partir de los 7 días de tratamiento se encontró mejoría significativa del nivel de conciencia del 51% del grupo de citicolina frente al 33% del grupo placebo, observándose también mayor recuperación de todos los parámetros neurológicos evaluados de 54% de los pacientes tratados con citicolina en comparación con el 29% del grupo placebo^(7, 8).

Hazama y cols. realizaron un estudio doble ciego a fin de evaluar el efecto de citicolina en la recuperación funcional de la hemiplejía en 165 pacientes afectados de Enfermedad Vascul ar Cerebral (EVC). Se administró 1000 mg/día durante 8 semanas contra la administración de placebo. Citicolina demostró ser superior en la recuperación motora ^(7, 8).

Goas y cols. Realizaron un estudio doble ciego comparativo de 750 mg/día de citicolina frente a placebo en 64 pacientes con EVC de menos de 48 horas de evolución. En la valoración a 3 meses se demostró que la citicolina mejoró el déficit motor ($p < 0.5$), la hipertonia ($p < 0.03$), la recuperación de la marcha ($p < 0.02$), la evolución del trazo del electroencefalograma ($p < 0.01$), consiguiendo un número mayor de estados independientes (51.6% vs 24.2% del placebo) ^(9,10, 11, 12).

En 1997 Clark y cols realizaron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo cuyo objetivo era evaluar la eficacia de 3 dosis de citicolina en pacientes que sufrieron un accidente vascular cerebral agudo isquémico de la arteria cerebral media, incluyéndose 259 pacientes asignados aleatoriamente a uno de 4 grupos de tratamiento vía oral: placebo, citicolina 500 mg/día, citicolina 500 mg/12 horas o citicolina 1000 mg/12 horas por 6 semanas, evaluándose los pacientes a los 3 meses, siendo analizados con el índice de Barthel (que mide la capacidad para realizar las actividades de la vida diaria), iniciándose el estudio en las primeras 24 horas del comienzo de los síntomas, después de la realización de una tomografía cerebral que fuera compatible a ictus isquémico. A los 3 meses, el porcentaje de pacientes con recuperación funcional completa, definida como un índice de Barthel de 95 o superior, fue significativamente mayor en los grupos de 500 y 2000 mg/día que en el placebo, analizando los grupos en conjunto el 42% de los pacientes se recuperaron completamente frente a sólo el 33% con placebo significando la recuperación de 9 de cada 100 pacientes tratados con citicolina. La mejoría global se midió con la escala modificada de Rankin, la recuperación de la función cognitiva con la escala de mini examen cognoscitivo (MMSE) y la recuperación neurológica con la escala de ictus del Instituto de Salud Americano (NIH) habiendo mejoría significativa en los grupos manejado con citicolina y con disminución de la mortalidad a los 3 meses con las dosis de 500 y 2000 mg/día ^(13,14,15,16).

En el año 2002 se publicó el análisis de datos acumulados de pacientes en ensayos clínicos respecto a citicolina oral en el ictus isquémico agudo. Se llevó a cabo una búsqueda

sistemática de todos los ensayos clínicos prospectivos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo de citicolina oral. Los principales criterios de inclusión fueron presentar un estudio de neuroimagen compatible con un ictus isquémico, puntuación en la escala de ictus de los National Institutes Of Health mayor o igual a 8 puntos y una puntuación de la escala de Rankin modificada menor o igual a 1. Se reportan 1652 pacientes, 1372 cumplían con criterios de inclusión. La recuperación a 3 meses fue de 25.2% en los pacientes tratados con citicolina y del 20.2% en el grupo placebo (p 0.0034). Las dosis que mostraban las mayores diferencias con el placebo fueron de 2000 mg, que obtuvo una tasa de recuperación del 27.9% de los pacientes y se concluye que en pacientes con ictus moderado a grave en las primeras 24 horas de aparición del cuadro, la administración de citicolina aumenta las posibilidades de una recuperación completa a los 3 meses ^(17,18,19).

OBJETIVOS

GENERAL

Determinar la mejoría clínica sobre la función neurológica en pacientes con Enfermedad Vascul ar Cerebral Isquémica aguda a los cuales se les administró Citicolina durante y 3 meses después del Evento Vascul ar Cerebral en el Hospital Regional “Licenciado Adolfo López Mateos” del ISSSTE, en el período comprendido entre el 1ero de abril al 30 de junio del 2007.

ESPECÍFICOS:

- Evaluar el pronóstico de la función neurológica de acuerdo a la escala de Barthel al momento del ingreso del paciente con Enfermedad Vascul ar Cerebral Isquémica aguda en el Hospital Regional “Licenciado Adolfo López Mateos” del ISSSTE, en el período comprendido del 1er de abril al 30 de junio del 2007.
- Evaluar el pronóstico de la función neurológica de acuerdo a la escala de Rankin al momento del ingreso del paciente con Enfermedad Vascul ar Cerebral Isquémica aguda en el Hospital Regional “Licenciado Adolfo López Mateos” del ISSSTE, en el período comprendido del 1er de abril al 30 de junio del 2007.
- Evaluar el pronóstico de la función neurológica de acuerdo a la escala de NHI al momento del ingreso del paciente con Enfermedad Vascul ar Cerebral Isquémica aguda en el Hospital Regional “Licenciado Adolfo López Mateos” del ISSSTE, en el período comprendido del 1er de abril al 30 de junio del 2007.
- Comparar el pronóstico de la función neurológica de acuerdo a la escala de Barthel a tres meses del presentar Enfermedad Vascul ar Cerebral Isquémica aguda en el Hospital Regional “Licenciado Adolfo López Mateos” del ISSSTE, en el período comprendido del 1er de abril al 30 de junio del 2007.
- Comparar el pronóstico de la función neurológica de acuerdo a la escala de Rankin a tres meses de presentar Enfermedad Vascul ar Cerebral Isquémica aguda en el

Hospital Regional "Licenciado Adolfo López Mateos" del ISSSTE, en el período comprendido del 1er de abril al 30 de junio del 2007.

- Comparar el pronóstico de la función neurológica de acuerdo a la escala de NHI a tres meses de presentar Enfermedad Vascul ar Cerebral Isquémica aguda en el Hospital Regional "Licenciado Adolfo López Mateos" del ISSSTE, en el período comprendido del 1er de abril al 30 de junio del 2007.
- Evaluar y comparar la duración de estancia hospitalaria en ambos grupos en el Hospital Regional "Licenciado Adolfo López Mateos" del ISSSTE en el período comprendido entre el 1º de abril y el 30 de junio del 2007.

HIPÓTESIS

DE INVESTIGACIÓN:

Si se administra citicolina dentro de las primeras 48 horas de inicio del cuadro a pacientes con enfermedad vascular cerebral isquémica aguda, entonces mejorará el pronóstico funcional a 3 meses, así como una reducción en la estancia hospitalaria en comparación con pacientes a los cuales no se les administra el fármaco en el Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos del ISSSTE, en el periodo comprendido del 1º de abril al 30 de junio del 2007.

NULA:

Al no administrar citicolina dentro de las primeras 48 horas de inicio del cuadro a pacientes con enfermedad vascular cerebral isquémica aguda, entonces no habrá mejoría en el pronóstico funcional a 3 meses, así como no habrá reducción en la estancia hospitalaria en el Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos del ISSSTE, en el periodo comprendido del 1º de abril al 30 de junio del 2007.

JUSTIFICACIÓN

El tratamiento agudo del EVC está dirigido a salvar la penumbra isquémica, que inicialmente puede representar hasta el 90% del tejido isquémico. Minuto con minuto, la penumbra se reduce a expensas de un aumento del área de daño irreversible. De ahí que la intervención temprana es de suprema importancia. Esta se basa en tres principios básicos: abrir el vaso ocluido, aumentar el flujo colateral, y evitar la excito-toxicidad.

Existe una estrategia dirigida a la protección del tejido cerebral con daño reversible. La acción terapéutica sobre el área de 'penumbra' permitiría recuperar al menos parte del tejido isquémico con beneficios clínicos importantes. Esta estrategia se denomina genéricamente neuroprotección y está destinada a actuar sobre los efectos bioquímicos y metabólicos de la isquemia, de manera que se prevea la muerte neuronal.

Las sustancias neuroprotectoras, como la citicolina, no presentan, en general, riesgo hemorrágico y, por lo tanto, constituirían una estrategia aceptable para su utilización, incluso antes de descartar una hemorragia cerebral. Ello permitiría su utilización en un mayor número de pacientes e incluiría, en el futuro, una menor estancia intra hospitalaria, disminución de costos en los servicios de salud, y sobre todo mejorar el pronóstico funcional de los pacientes en cuanto a las secuelas neurológicas.

MATERIAL Y METODOS

El presente es un estudio clínico, descriptivo, longitudinal, prospectivo, aplicado, comparativo, que abarcó el periodo comprendido del 1ero de abril al 30 de junio del 2007, se identificó a todo paciente mayor de 18 años de edad sin importar el sexo, que cursaran con un primer evento Evento Vascular Cerebral Isquémico agudo (en las primeras 24 horas), que a la exploración física se sugiera ubicación en el territorio de la arteria cerebral media, y que acudiera para su atención médica al Hospital Regional “Licenciado Adolfo López Mateos” del ISSSTE. Identificado por el Servicio de Urgencias Adultos se notificó al Médico Internista, el cual evaluó por medio de la exploración física el Evento Vascular Cerebral y el déficit neurológico focal, por medio de escala para Ictus del Instituto de Salud Americano (NIH) y obtener una puntuación basal igual o mayor de 8 puntos; así como para la escala de Barthel (útil para evaluación de las actividades básicas de la vida diaria) y escala de Rankin modificada (utilizada para la medición en la incapacidad). Se solicitó de igual forma contar con una tomografía axial computarizada a su ingreso sin evidencia de hemorragia, y compatible con ictus isquémico agudo.

Debido a que se contaba con 20 tratamientos únicamente, fue necesario realizar una selección al azar de los pacientes (con formato de consentimiento informado aceptado para la participación en el estudio), a los cuales se les ministrará Citicolina 1000 mg c/12 horas por vía oral o a través de sonda de Levin o por vía intravenosa durante 6 semanas y siguiendo el manejo convencional para el EVC.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Contar con formato de aceptación de consentimiento informado de participación en el estudio firmado por el paciente de ser posible o bien por el familiar legalmente responsable.
- Edad igual o mayor de 18 años.
- Varones o mujeres.
- Haber sido aleatorizados en las primeras 24 horas tras la aparición del ictus

- Presentar un déficit neurológico focal medible que se prolongase durante un mínimo de 60 minutos (dicho déficit debe persistir desde la instauración del cuadro hasta el momento de administrar el tratamiento sin que se produzca fluctuaciones relevantes del mismo).
- Presentar un evento vascular cerebral isquémico agudo clínicamente sintomático a la exploración física que sugiera que el ictus se asienta en el territorio de la arteria cerebral media.
- Obtener una puntuación NIH basal igual o mayor de 8 puntos con un mínimo de 2 de esos puntos correspondientes a las secciones 5 y 6.
- Contar con una exploración neuroradiológica compatible con el diagnóstico clínico de ictus isquémico agudo antes de la aleatorización.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Tiempo de evolución del evento desconocido.
- Evento vascular cerebral isquémico no transitorio previo.
- Enfermedad general grave o Terminal coexistente que limite la esperanza de vida o que interfiera con la realización del estudio (incluye el mismo deterioro neurológico secundario al ictus).
- Antecedente de arritmia ventricular, insuficiencia cardíaca congestiva descompensada o sostenido que a criterio del investigador interfiere con la participación efectiva del paciente en el estudio.
- Trastornos previos que dificulten la interpretación del examen neurológico.
- Trastornos relacionados con sustancias psicoactivas o demencia preexistente.
- Presencia de signos neuroradiológicos de tumor cerebral, de edema cerebral con efecto de masa que provoque un desplazamiento de la línea media igual o mayor de 5 mm o compresión de los ventrículos laterales, infartos del tronco cerebral o del cerebelo, de hemorragia subaracnoidea y de hemorragias parenquimatosas y/o intraventriculares.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Abandono de exposición al fármaco menor al 80% de la dosis preestablecida.
- Que no cuente con todas las cédulas de información que exige el estudio.
- Que el paciente o familiar legalmente responsable solicite su salida del estudio.
- Alergia al fármaco.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Todos los pacientes se someterán al mismo protocolo de tratamiento médico a fin de unificar el manejo.

TRATAMIENTO CONVENCIONAL

A) MEDIDAS GENERALES

- Se ingresa al paciente a sala de urgencias, con indicación de reposo absoluto, si no hay contraindicación la cabecera se elevará a 30 grados.
- Registro de signos vitales, monitoreo cardiaco continuo, oximetría de pulso y dextrostix o hemoglucotest.
- Mantener la vía aérea permeable es una de las prioridades en el cuidado general de estos pacientes, se debe revisar la cavidad bucal inicialmente, sobre todo en los que presenten bajo nivel de conciencia, prestando especial atención a las prótesis dentales. No se recomienda la administración sistemática de oxígeno pero si se registra saturación arterial de oxígeno igual o menor de 90% debe instaurarse oxígeno suplementario para mantener cifras superiores a 90%.
- La presión arterial de CO₂ debe mantenerse entre 30 - 35 mmHg.
- Colocación de línea intravenosa con infusión de solución salina al 0.9% según los requerimientos de cada paciente.
- Se realiza interrogatorio (directo o indirecto) y examen físico completo haciendo hincapié en los factores de riesgo cardiovascular.
- La temperatura axilar se mantendrá dentro de parámetro normal mediante el uso de medios físicos o farmacológicos (metamizol, paracetamol), siempre y cuando no haya antecedente de alergia a cualquiera de estos fármacos.

- Se solicitan muestras sanguíneas que incluyen glucosa, urea, creatinina, pruebas de función hepática.
- Se solicita electrocardiograma, radiografía de tórax y TAC simple de cráneo.
- Se realiza evaluación con escalas NIH, Barthel y Rankin modificado.
- Se explica su patología y se invita a participar en el protocolo si es potencial candidato, en caso de aceptar, se firma consentimiento informado.

B. MEDIDAS ESPECÍFICAS:

- Si las glucemias son superiores a 150 mg/dl se aplicará insulina de acción rápida a requerimientos para mantener cifras de glucosa 100 a 125 mg/dl.
- Si no hay contraindicación se administrará heparina de bajo peso molecular con la siguiente posología: Nadroparina cálcica 0.3 ml/d o Enoxaparina 40 mg c/24 h SC al quinto día del evento.
- Son tributarios de antiagregante plaquetario los pacientes con infarto isquémico sin evidencia de cardiopatía embolígena. A ellos se iniciará con Ácido acetilsalicílico a dosis de 150 a 300 mg/d una vez descartado un evento hemorrágico. En los pacientes con contraindicación, se iniciará tratamiento con clopidogrel a dosis de 75 mg/d por vía enteral.
- El uso de antiepilépticos sólo está justificado ante la presencia de antecedente previo de crisis convulsivas, aparición reciente de crisis motoras o de un hemicuerpo o parte del mismo, suspensión del nivel de conciencia con automatismos (chupeteo, masticación, movimientos repetidos de una o ambas manos, etcétera). Siempre debe descartarse causas metabólicas.
- La hipertensión intracraneal se sospecha clínicamente en pacientes con disminución del nivel de conciencia, vómitos, midriasis uni o bilateral con pérdida del reflejo a la luz, ausencia de reflejo corneal, ausencia de pulso venoso y posteriormente borramiento de la papila al examen de fondo de ojo. Se comprueba en la tomografía de cráneo con borramiento de surcos y circunvoluciones cerebrales y disminución del espacio de las cisternas perimesencefálicas, además de estrechamiento ventricular.

Ante esos casos el manejo incluye:

- Elevación de la cabecera a 30 grados.
 - Evitar rotación del cuello.
 - Evitar hipertermia, hipotensión, hipertensión descontrolada, hipoxemia.
 - En caso de que el paciente se encuentre con apoyo mecánico ventilatorio mantener PaCO₂ entre 30-35 mmHg.
 - Si el paciente está agitado se debe valorar sedación con haloperidol.
 - Evaluar necesidad de manitol en solución al 20% (1 gr/kg en bolo durante 15 minutos, seguido de 0.25 mg/kg/dosis cada 6-8 horas, administrado durante 15 minutos cada dosis). La osmolaridad de la sangre debe permanecer entre 290 y 310 mOsm/l.
 - Se puede administrar furosemide 10 mg c/8-12 horas IV. Vigilar el equilibrio hidroelectrolítico en ambos casos.
 - La confirmación diagnóstica de hipertensión intracraneal y la instalación de medidas terapéuticas más específicas precisa la valoración por UCI.
 - Los esteroides están contraindicados.
- El uso de sondas y catéteres será con estricta asepsia y antisepsia y después de una evaluación cuidadosa que lo indique.

ADMINISTRACIÓN DE CITICOLINA

- Se administrará citicolina en forma aleatorizada a través de sobres cerrados (la mitad de los sobres contendrá la palabra citicolina y la otra mitad placebo). La dosis es de 1 gr cada 12 horas por vía oral o a través de sonda de Levin o por vía intravenosa durante 6 semanas.

MANEJO DE LA PRESIÓN ARTERIAL

- La hipertensión arterial es frecuente en la fase aguda de un ictus; hasta 70% de los pacientes ingresan con hipertensión. En la mayoría de los pacientes la hipertensión no debe tratarse.
- Si la presión arterial es superior a 220/120 mmHg en dos medidas diferentes separadas 10 minutos en pacientes con infarto cerebral, o igual o mayor de 190 mmHg de tensión sistólica en pacientes con hemorragia cerebral se aplicará el protocolo de tratamiento referido a continuación. Otras circunstancias que pueden indicar el tratamiento antihipertensivo por debajo de estas cifras son la coexistencia de infarto agudo del miocardio , disección aórtica o insuficiencia ventricular izquierda aguda, en dichas situaciones también se procederá según lo siguiente:
 - El objetivo del control de la presión arterial en el ictus agudo es mantener cifras ligeramente elevadas, con sistólicas entre 160-180 mmHg y diastólicas entre 90-100 mmHg, o bien tensión arterial media de 100-130 mmHg.
 - En todo caso debe evitarse la disminución brusca de la tensión arterial.
 - En caso de decidir el manejo de la hipertensión esta reducción será igual a 20% de la presión basal en un lapso no menor a una hora.
 - Los fármacos intravenosos que pueden utilizarse incluyen Labetalol 2 mg/min con dosis máxima de 400 mg/d o enalapril 1 mg en bolo seguido de infusión continua de 1-5 mg para 6 horas o incluso si es necesario Nitroprusiato de sodio a dosis de 0.5 – 10 mcg/kg/min.
 - En caso de considerarse puede administrarse por vía enteral a través de sonda nasogástrica uno o más de los siguientes fármacos: metoprolol (50 a 300 mg/d), enalapril (10-40 mg/d).
 - El otro extremo, la hipotensión, es poco frecuente. La causa suele deberse a un exceso en el manejo antihipertensivo o a la disminución del volumen intravascular, si se presenta, también debe descartarse

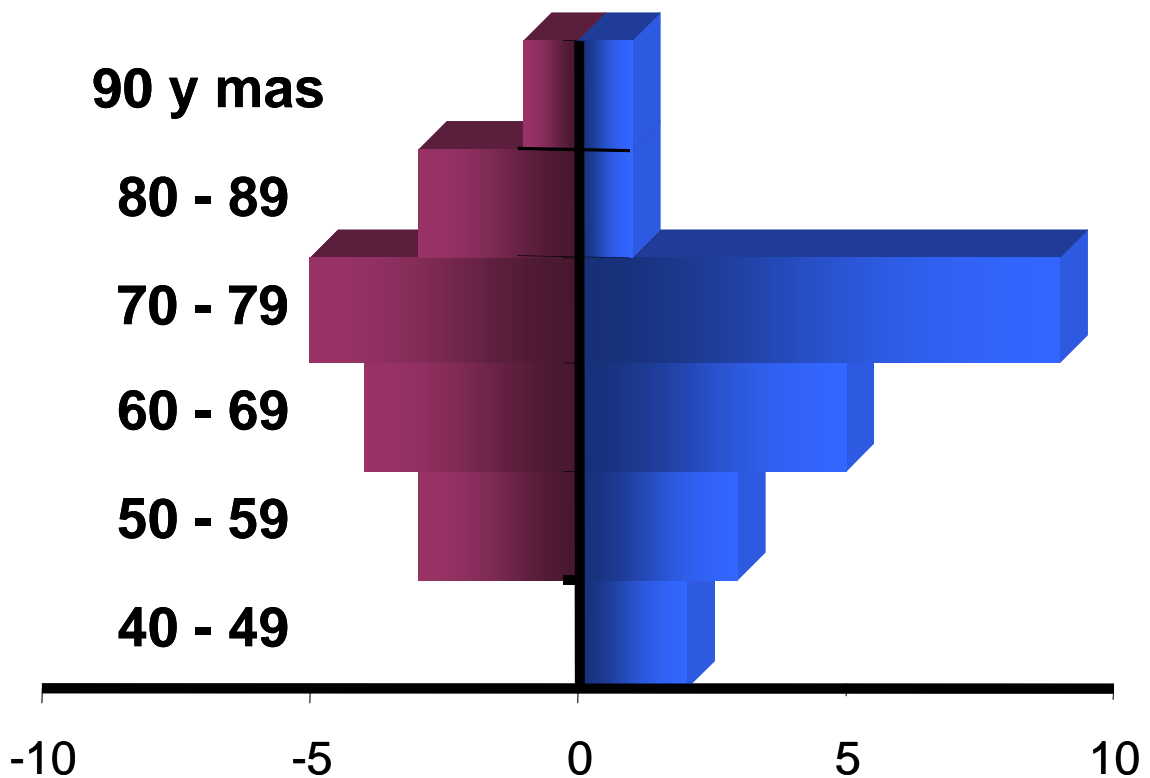
infarto agudo del miocardio, disección aórtica o embolismo pulmonar, además de tratar la causa, la hipotensión debe corregirse mediante expansores de plasma o incluso vasopresores.

RESULTADOS

Durante el periodo del 1ero de abril al 30 de junio del 2007 fueron identificados un total de 40 pacientes, que presentaron un primer Evento Vascular Cerebral Isquémico agudo y que en la exploración física se sugiera ubicación en el territorio de la arteria cerebral media, sin embargo tres de ellos fueron excluidos de la investigación por lo que en total se estudiaron a 37 pacientes.

El grupo de edad en el que predomino fue de 70 a 79 años de edad. Los hombres predominaron en el estudio con el 56% (21) y el femenino con el 43% (16), la edad de inicio fue de 40 a 49 para el grupo de los hombres.

Pirámide de población de los participantes del estudio



FEMENINO
MASCULINO

Entre la patología agregada que predominó en la población estudiada fue la hipertensión arterial con el 70% de los casos (26), le continuó en segundo lugar la Diabetes Mellitus con el 45% (17); el resto de la patología que se identificó en el transcurso de su estancia intrahospitalaria se describe en el siguiente cuadro:

Patología agregada	Número de paciente	Porcentaje
Tabaquismo	17	45.95
Etilismo	15	40.54
Diabetes Mellitas	17	45.95
Hipertensión arterial	26	70.27
Cardiopatía	6	16.22
EVC previo	3	8.11
Insuficiencia Renal Crónica	2	5.41
Hepatopatía	2	5.41
Fibrilación Auricular	4	10.81
Hipercolesterolemia	8	21.62
Sedentarismo	22	59.46
Total	37	100

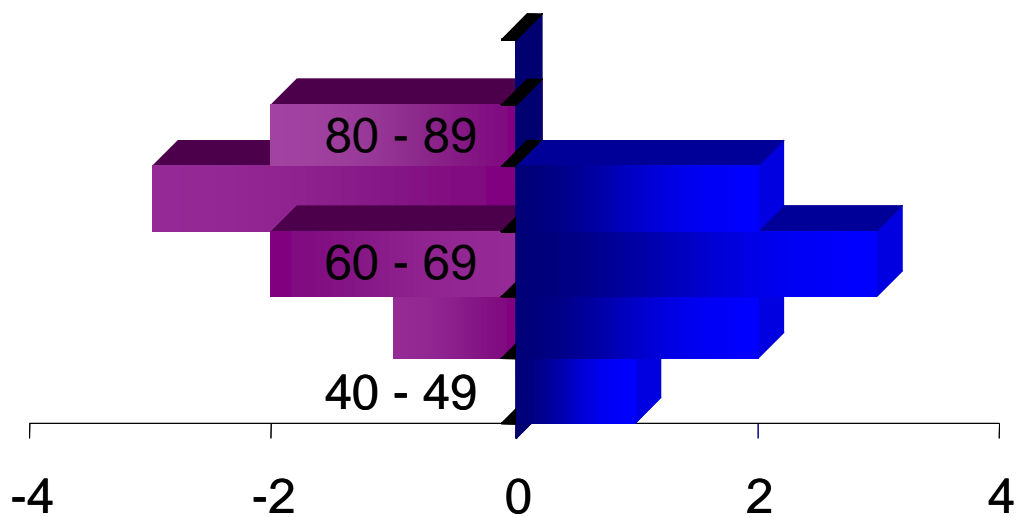
En el grupo de casos n=9 (45%) fueron del sexo femenino y n=11 (55%) fueron del sexo masculino, la edad promedio fue de 66,45 años. En cuanto a los factores de riesgo se encontró que el tabaquismo fue positivo en n= 15 (75%), y negativo en n=5 (25%), etilismo positivo en n=10 (50%) y negativo en n=10 (50%), antecedentes de Diabetes Mellitas tipo 2 positivo en n=11 (55%) y negativo en n=9 (45%), Hipertensión Arterial Sistémica presente en n=16 (80%), ausente en n=4 (20%), Cardiopatía isquémica presente en n=4 (20%) y ausente en n=16 (80%); antecedente de Enfermedad Vascul ar Cerebral previo en n=1 (5%) y sin este antecedente en n=19 (95%), Insuficiencia Renal Crónica presente en n=2 (10%), ausente en n= 18 (90%), insuficiencia hepática presente en n=0 (0.0%), ausente en n=20 (100%), Hipercolesterolemia presente en n=4 (20%) y ausente en n=16 (80%). Presencia de fibrilación auricular en n=2 (10%) y ausente en n=18 (90%), sedentarismo positivo en n=12 (60%), negativo en n=8 (40%).

En el grupo control n=8 (40%) fueron del sexo femenino y n=12 (60%) fueron del sexo masculino, la edad promedio fue de 70,15 años.

En cuanto a los factores de riesgo se encontró que el tabaquismo fue positivo en n= 4 (20%), y negativo en n=16 (80%), etilismo positivo en n=7 (35%) y negativo en n=13 (65%), antecedentes de Diabetes Mellitas tipo 2 positivo en n=7 (35%) y negativo en n=13 (65%), Hipertensión Arterial Sistémica presente en n=12 (60%), ausente en n=8 (40%), Cardiopatía isquémica presente en n=3 (15%) y ausente en n=17 (85%); antecedente de Enfermedad Vascul ar Cerebral previo en n=2 (10%) y sin este antecedente en n=18 (90%), Insuficiencia Renal Crónica presente en n=1 (5%), ausente en n= 19 (95%), insuficiencia hepática presente en n=2 (10%), ausente en n=18 (90%), Hipercolesterolemia presente en n=4 (20%) y ausente en n=16 (80%). Presencia de fibrilación auricular en n=2 (10%) y ausente en n=18 (90%), sedentarismo positivo en n=8 (40%), negativo en n=12 (60%).

La población que recibió Citicolina fue el 47.1% (16); distribuidos por igual hombres y mujeres en un 50% (8).

PIRÁMIDE DE POBLACIÓN DE PACIENTES CON ADMINISTRACIÓN DE CITICOLINA



■ FEMENINO

■ MASCULINO

A todos los pacientes se les aplicó el índice De Barthel al ingreso, a la semana 1 del evento, a la semana 3 y finalmente a la 6ª semana.

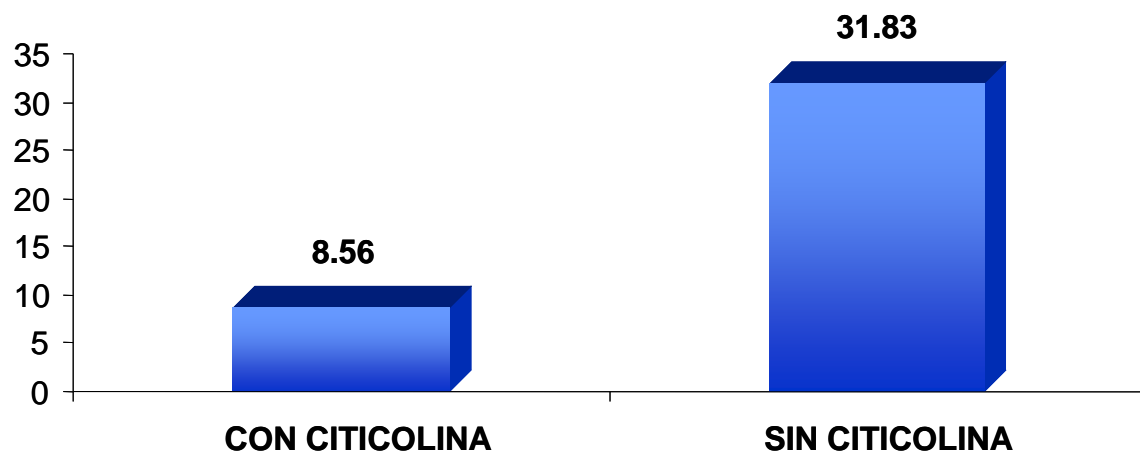
En el grupo de casos se encontró que en $n=7$ (35%) la dependencia fue de moderada a leve, y en $n=13$ (65%) fue grave o total al ingreso; en la primer semana, $n=9$ (45%), de leve a moderado y $n=11$ (55%) grave a total. En la semana 3 $n=15$ (75%), fue leve a independiente y $n=5$ (25%), grave y al la 6ª semana $n=18$ (90%) fue leve a independiente mientras que sólo $n=2$ (10%), fue grave.

En el grupo control se encontró que en $n=12$ (60%) la dependencia fue de moderada a leve, y en $n=8$ (40%) fue grave o total al ingreso; en la primer semana, $n=10$ (50%), de leve a moderado y $n=10$ (50%) grave a total. En la semana 3 $n=15$ (75%), fue leve a independiente y $n=5$ (25%), grave y al la 6ª semana $n=11$ (55%) fue leve a independiente mientras que en $n=9$ (45%), fue grave.

En el grupo de casos el promedio de días de hospitalización fue de 8.41 días mientras que en el grupo de control fue de 31.85 días.

El promedio de días de estancia fue de 8 días, comparado con el grupo de pacientes que no recibió Citicolina ya que su tiempo de estancia fue de 31 días de estancia.

PROMEDIO DE DIAS DE ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA EN PACIENTES CON EVC Y CITICOLINA



Al evaluar el pronóstico de la función neurológica de acuerdo a la escala de Barthel al momento del ingreso del paciente identificamos que el 47% (16) presentaron un puntaje entre 20 a 35 correspondiente a grave, y el 26% (9) a moderado. (Grafico 2)

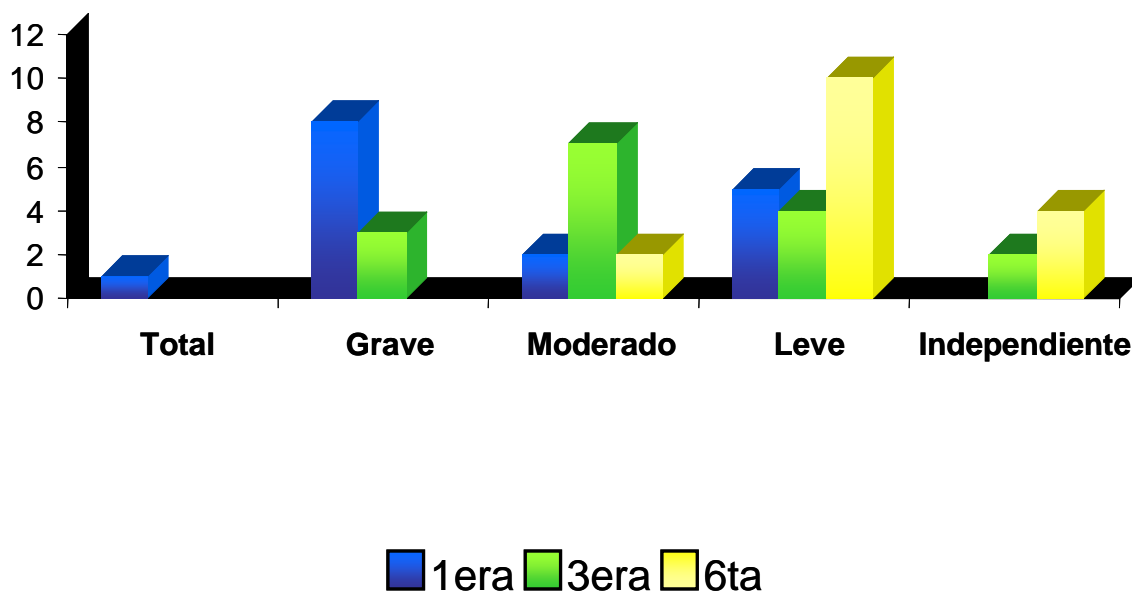
Grafico 2

Escala De Barthel		Número	Porcentaje
20	Total	3	8.82
20-35	Grave	16	47.06
40-55	Moderado	9	26.47
60	Leve	6	17.65
100	Independiente	-	-

Función neurológica de acuerdo a la escala de Barthel al momento del ingreso con Enfermedad Vasculal Cerebral Isquémica aguda en el Hospital Regional "Licenciado Adolfo López Mateos" del ISSSTE, en el período comprendido del 1er de abril al 30 de junio del 2007.

En la primera semana de aplicación de la Citicolina se aprecia la mejoría al disminuir el número de incapacidad total e ir mejorando el grado discapacidad.

DIFERENCIAS EN LA ESCALA DE BATHEL EN LA 1ERA, 3ERA Y 6TA SEMANA UTILIZAR CITICOLINA



Aplicando la escala NIH al ingreso y en la primer semana, en el grupo de casos en n=18 (90%), se obtuvo un puntaje menor de 22, mientras que en n=2 (10%), se obtuvo un puntaje mayor de 22 que representa un área de lesión grande. En la tercera y sexta semana, se obtuvieron en n=19 ((95%), puntajes menores de 22.

En el grupo control no existieron cambios teniendo siempre un puntaje mayor de 22 en n=2 (10%)

Con la escala de Rankin al ingreso en el grupo control se encontró un puntaje promedio de 4 y 3 en el control, en la primera semana un puntaje promedio de 3 en el grupo que recibió citicolina y 4 en el control. En la tercer semana en el grupo de casos un puntaje promedio de 3 y en el control de 4. Y finalmente a la sexta semana, en el grupo de citicolina un puntaje promedio de 2 y en el control de 4.

Aplicando la prueba de X2 obtuvimos que existe una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a los resultados obtenidos con el uso de la citicolina y su efecto, sobre la función neurológica traducida como mejoría en el pronóstico funcional de acuerdo a las escalas de Barthel, NIH y Rankin modificada, ya que se encontró un valor final de 4.2 el cual es mayor que 3.84 tomando en cuenta un grado de libertad; por lo que se encontró finalmente una $p < 0.05$.

VALORES OBSERVADOS			
	Barthel ingreso	Barthel final	Total
Casos	7	18	25
Control	12	11	23
	19	29	48

VALORES ESPERADOS			
	Barthel Ingreso	Barthel Final	Total
Casos	9.9	15.1	25
Control	9.1	13.9	23
	19	29	48

ANALISIS CON X2	
4.2 > 3.84	p < 0.05

VALORES OBSERVADOS			
	NIH ingreso	NIH final	Total
Casos	18	19	37
Control	18	18	36
	36	37	73

VALORES ESPERADOS			
	NHI ingreso	NHI final	Total
Casos	18.25	18.75	37
Control	17.75	18.25	36
	36	37	73

ANALISIS CON X2	
3.2 > 3.84	p > 0.05

VALORES OBSERVADOS			
	Rankin Ingreso	Rankin Final	Total
Casos	4	2	6
Control	3	4	7
	7	6	13

VALORES ESPERADOS			
	Rankin Ingreso	Rankin Final	Total
Casos	3.23	2.77	6
Control	3.77	3.23	7
	7	6	13

ANALISIS CON X2	
3.9 > 3.84	p < 0.05

ANÁLISIS

Los datos indican que la Enfermedad Vascul ar Cerebral Isquémica se presenta por igual en ambos sexos como se puede ver representado en las tablas las cuales nos muestran también que el grupo de edad mayormente afectado en nuestro estudio es entre la 6ª y 7ª década de la vida.

Así mismo por el análisis de los datos obtenidos podemos observar que los hombres son mayormente afectados por la Enfermedad Vascul ar Cerebral de tipo Isquémico en etapas tempranas de la vida.

Según el análisis realizado a las variables encontradas y en base a los resultados obtenidos, se aplicó la prueba de X^2 encontrando que en todos los casos hay una mejoría significativa ($p < 0.5\%$) disminuyendo la discapacidad de los pacientes a quienes se les aplicó la Citicolina, esto visto según las tres escalas aplicadas en el estudio realizado (NIH, Barthel así como la escala de Rankin modificada) lo que se traduce como una mejoría en la funcionalidad y por ende una disminución de los días de estancia intrahospitalaria y una reducción en los costos en los servicios de salud.

DISCUSIÓN

En cuanto a los hallazgos encontrados en el estudio, concuerda con lo reportado en la literatura acerca de que la Enfermedad vascular Cerebral es mayormente encontrada entre la 6ª y 7ª década de la vida, así mismo que dicha entidad es más común que afecte a hombres en etapas más tempranas de la vida.

En cuanto a los resultados del estudio, concuerdan con los estudios reportados en la literatura mundial y citados en nuestro estudio como parte del marco referencial, en los cuales hay una mejoría en cuanto al pronóstico funcional de los pacientes, cabe considerar que no hay estudios hechos con la población mexicana acerca del uso de este medicamento por lo que este estudio marca la pauta para realizar algunos otros estudios de mayor magnitud.

Debido a que solamente contamos con el apoyo para dar 20 tratamientos, existe un sesgo en este estudio ya que no se pudo considerar una muestra representativa en base a la incidencia y prevalencia de esta patología.

Un factor que nos llamó la atención sobre la realización de este estudio fue el hecho de que tres pacientes tuvieron que abandonar el estudio, dos de ellos por transformación hemorrágica del evento cerebrovascular y uno de ellos tras presentar dolor precordial, al investigar en la literatura mundial dichos eventos adversos no son reportados ni siquiera como infrecuentes o muy raros por lo que cabe la duda de que dichos eventos hayan sido causados por el medicamento o por otros factores independientes inherentes a la evolución de la enfermedad o por otros factores de riesgo cardiovascular por lo que es tema de otro estudio.

CONCLUSIONES

La Enfermedad Vascul ar Cerebral es una entidad que ataca a mujeres y hombres en proporciones iguales siendo más común entre la 6ª y 7ª década de la vida.

Por edad afecta a los hombres en etapas más tempranas.

El efecto de citicolina sobre la función neurológica mejora el pronóstico funcional de acuerdo a las escalas de Barthel, NIH y Rankin modificada, en pacientes con enfermedad vascular cerebral isquémica aguda

Con el uso de la citicolina se disminuyen considerablemente los días de estancia intrahospitalaria de 31.85 días con aquellos que no lo recibieron que fue de 8.41 días.

La citicolina mejora la capacidad funcional de los pacientes con Enfermedad Vascul ar Cerebral isquémica aguda, con disminución de los días de estancia intrahospitalaria y por ende una reducción en los costos en los servicios de salud. esto último traducido por el hecho de que los pacientes al recuperarse más rápidamente y al tener menos secuelas requieren por lo tanto un menor tiempo de hospitalización y también menor tiempo de días de incapacidad al regresar a las actividades laborales más rápidamente sin tener que realizar reubicación de sitio de trabajo; así mismo al disminuir los días de estancia intrahospitalaria se reducen las complicaciones inherentes al permanecer en un servicio intrahospitalario por mucho tiempo como son las infecciones nosocomiales principalmente.

Debido a lo limitado del estudio es difícil considerar lo anterior, más sin embargo marca una pauta para continuar realizando estudios de mayor magnitud para evitar sesgos.

ANEXOS

Índice De Barthel (Actividades Básicas De La Vida Diaria)		
Parámetro	Situación del paciente	Puntuación
Comer	- Totalmente independiente	10
	- Necesita ayuda para cortar carne, el pan, etc.	5
	- Dependiente	0
Lavarse	- Independiente: entra y sale solo del baño	5
	- Dependiente	0
Vestirse	- Independiente: capaz de ponerse y de quitarse la ropa, abotonarse, atarse los zapatos	10
	- Necesita ayuda	5
	- Dependiente	0
Arreglarse	- Independiente para lavarse la cara, las manos, peinarse, afeitarse, maquillarse, etc.	5
	- Dependiente	0
Deposiciones (Valórese la semana previa)	- Continencia normal	10
	- Ocasionalmente algún episodio de incontinencia, o necesita ayuda para administrarse supositorios o lavativas	5
	- Incontinencia	0
Micción (Valórese la semana previa)	- Continencia normal, o es capaz de cuidarse de la sonda si tiene una puesta	10
	- Un episodio diario como máximo de incontinencia, o necesita ayuda para cuidar de la sonda	5
	- Incontinencia	0
Usar el retrete	- Independiente para ir al cuarto de aseo, quitarse y ponerse la ropa...	10
	- Necesita ayuda para ir al retrete, pero se limpia solo	5
	- Dependiente	0
Trasladarse	- Independiente para ir del sillón a la cama	15
	- Mínima ayuda física o supervisión para hacerlo	10
	- Necesita gran ayuda, pero es capaz de mantenerse sentado solo	5
	- Dependiente	0
Deambular	- Independiente, camina solo 50 metros	15
	- Necesita ayuda física o supervisión para caminar 50 metros	10
	- Independiente en silla de ruedas sin ayuda	5
	- Dependiente	0
Escalones	- Independiente para bajar y subir escaleras	10
	- Necesita ayuda física o supervisión para hacerlo	5
	- Dependiente	0

**Máxima puntuación: 100 puntos
(90 si va en silla de ruedas)**

Resultado Grado de dependencia

< 20	Total
20-35	Grave
40-55	Moderado
≥ 60	Leve
100	Independiente

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 (p. ej. necesitando alguna ayuda).
4.	Incapacidad moderadamente severa	Síntomas que impiden claramente su subsistencia independiente aunque sin necesidad de atención continua (p. ej. incapaz para atender sus necesidades personales sin asistencia).
5.	Incapacidad severa	Totalmente dependiente, necesitando asistencia constante día y noche.
6.	Muerte	

ESCALA NIH PARA ECV AGUDO

AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY

PRACTICE COMMITTEE: Stroke Disease Management Tools
NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH STROKE SCALE

- **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 3 esferas
 - 1 Orientado parcialmente
 - 2 Totalmente desorientado o no responde
- **1c Obediencia a órdenes sencillas**
 - 0 Abre y cierra los ojos al ordenársele
 - 1 Obedece parcialmente
 - 2 No obedece órdenes
- **2 Mirada conjugada**
 - 0 Normal
 - 1 Paresia o parálisis parcial de la mirada conjugada
 - 2 Desviación forzada de la mirada conjugada
- **3 Campos visuales**
 - 0 Normal
 - 1 Hemianopsia parcial
 - 2 Hemianopsia completa
 - 3 Hemianopsia bilateral completa (ceguera cortical)
- **4 Paresia facial**
 - 0 Ausente
 - 1 Paresia leve
 - 2 Paresia severa o parálisis total
- **5a Fuerza MSD**
 - 0 Normal (5/5)
 - 1 Paresia leve (4/5)
 - 2 Paresia moderada (3/5)
 - 3 Paresia severa (2/5)
 - 4 Paresia muy severa (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 severa (2/5)
 - 4 Paresia muy severa (1/5)
 - 9 Parálisis (0/5) o no evaluable (amputación, sinartrosis)
- **6a Fuerza MID**
 - 0 Normal (5/5)
 - 1 Paresia leve (4/5)
 - 2 Paresia moderada (3/5)
 - 3 Paresia severa (2/5)
 - 4 Paresia muy severa (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 severa (2/5)
- 4 Paresia muy severa (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 severa
 - 3 Mutista o con ausencia de lenguaje oral
- **10 Disartria**
 - 0 Articulación normal
 - 1 Disartria leve a moderada
 - 2 Disartria severa, habla incomprensible
 - 9 Intubado o no evaluable
- **11 Atención**
 - 0 Normal
 - 1 Inatención a uno o dos estímulos simultáneos
 - 2 Hemi-inatención severa

PUNTUACION NIH PARA ECV:

(Puntajes mayores de 22 se correlacionan con infartos muy extensos)

BIBLIOGRAFIA

1. Blusztaja JK, Wurtman RJ. Choline and cholinergic neurons. *Science* 1983; 221:614-20
2. Adibhatla RM, Hatcher JF. Citicolina . neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia. *J Neurochem* 2002;80:12-23
3. Hurtado O, Moro M, Cárdenas A. Neuroprotection afforded by prior citicolina administration in experimental brain ischemia: Effects on glutamate transport. *Stroke* 2002; 20:43-9
4. Adibhatla RM, Hatcher JF. Citicolina Decreases Phospholipase A2 Stimulation and Hydroxyl radical generation in transient cerebral ischemia. *J Neuroscience Res* 2003;73:308-315
5. Adibhatla RM, Hatcher JF. Lipid alterations in transient forebrain ischemia: posible new mechanisms of CDP-choline neuroprotection. *J Neurochem* 2000;75:2528-2535
6. Agut J, Font E, Sacristán A, Ortiz JA. Bioavailability of methyl-14C CDP-choline by oral route. *Arneimittelforschung* 1983;33:1045-7
7. Adibhatla RM, Hatcher JF. Citicolina mechanisms and clinical efficacy in cerebral ischemia. *J Neuroscience Res* 2002;70:133-139
8. Secades JJ, Frontera G. CDP-choline : Pharmacological and clinical review. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1995;17(Suppl B):1-54
9. Abad-Santos F, Novalbos-Reina S, et al. Tratamiento del deterioro cognitivo leve: Utilidad de la citicolina. *Rev Neurol* 2002; 35:675-82
10. De la Morena E. Efficacy of CDP-choline in the treatment of senile alterations in memory. *Ann N Y Acad Sci* 1991;640:233-6
11. Calatayud V, Calatayud JB, Aso J. Effects of CDP-choline on the recovery of patients with head injury. *J Neurol Sci* 1991;103:15-8
12. Abad-Santos F, Gallego-Sandin S, Novalbos J, Gálvez-Música MA. Estado actual de la citicolina en la isquemia cerebral. *Rev Neurol* 2000; 30:663-70
13. Piccoli F, Battistini N, Carbonin P, Curro-Dossi B, Fiori L, La Bella V. CDP-choline in the treatment of chronic cerebrovasculopathies. *Arch Gerontol Geriatr* 1994;18:161-8

14. Fernández RL. Efficacy and safety of oral CDP-choline. *Arzneimittelforschung* 1983;33:1073-80
15. Bruhwyler J, Van Dorpe J, Geczy J. Multicentric Open-label study of the efficacy and tolerability of citicoline in the treatment of acute cerebral infarction. *Curr Ther Res* 1997;58:309-16
16. Tazaki Y, Sakai F, Otomo E, Kutsuzawa T, Kameyama M, Omae T. Treatment of acute cerebral infarction with a choline precursor in a multicenter double-blind placebo-controlled study. *Stroke* 1988;19:211-6
17. Clark WM, Warach SJ, Pettigrew LC, Gammans RE. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients. *Neurology* 1997;49:671-8
18. Alastair JJ. Treatment of acute ischemic stroke. *N Engl Med* 2000;9:710-722
19. Wurtman RJ, Watkins C, Lee KK. Use of citicoline, a source of blood choline and cytidine/Uridine, for neuroprotection. *CNS Drug Review* 2000;6(Suppl 1):15-16