



División de Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina



Curso de Especialización en Neurología
Clínica

Hospital Juárez de México

¿Es la Fluoxetina un tratamiento adyuvante para la recuperación motora de pacientes con hemorragia intracerebral primaria? Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado contra placebo.

**TESIS
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA

PRESENTA

Dr. Jónathan Isaí Colín Luna

Tutor: Dr. Alejandro González Muñoz

México, D.F., Agosto 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

CONTENIDO

Antecedentes	1
Hemorragia Intracerebral Primaria	1
Factores de Riesgo para Hemorragia Intracerebral Primaria	1
Factores Pronósticos	3
Mortalidad.....	4
Efectos de la EVC sobre la Función Motora.....	5
Bases Neurales de la Recuperación Motora en las Lesiones Cerebrales.....	5
Modulación de la Plasticidad Cortical Mediante el Uso de Fármacos	8
Fluoxetina como Alternativa Terapéutica en la Recuperación Motora Post EVC.....	8
Dosis de Fluoxetina como Modulador de la Plasticidad Cortical	9
Examen de la Función Motora en Pacientes con EVC	10
Pregunta de Investigación.	11
Justificación	11
Objetivos	12
Objetivo Primario	12
Objetivo Secundario	12
Hipótesis	12
Material y Métodos	13
Diseño	13
Población y Muestra	13
Población	13
Cálculo del Tamaño de la Muestra.	13
Procedimiento de Muestreo y Aleatorización.....	15
Criterios de Selección	15
Mediciones.	15
Sub Escala Motora de la Escala de Fugl-Meyer	16
Índice de Barthel.	17

Temporalidad de las mediciones en investigación de EVC.....	19
Definiciones Operacionales	19
Variables	19
Independiente:	19
Dependientes:	19
Procedimientos	23
Flujograma del Estudio	24
Plan de Análisis Estadístico.....	25
Consideraciones Éticas	26
Nota Acerca de la No Inclusión de Pacientes Deprimidos en este Estudio	26
Consideraciones Generales	27
Cronograma de Actividades	27
Consideraciones Financieras	27
Obtención del Fármaco y del Placebo	27
Resultados.....	28
Conclusiones.....	30
Discusión.....	30
Apéndice 1. Información Farmacológica de la Fluoxetina.....	31
Apéndice 2. Escala de Fugl-Meyer	34
Apéndice 3. Índice de Barthel.....	38
Apéndice 4. Escala de Depresión Hospitalaria	39
Bibliografía.....	41

ANTECEDENTES

Hemorragia Intracerebral Primaria

La hemorragia intracerebral primaria (HICP), es considerada hoy día un problema de salud pública mundial, ya que es una patología altamente prevalente y con una elevada morbimortalidad en los pacientes con Enfermedad Vascular Cerebral (EVC).

La HICP, es definida como un sangrado que se desarrolla dentro del parénquima cerebral, como resultado de la ruptura de pequeños vasos penetrantes y que es usualmente atribuido a hipertensión arterial o angiopatía amiloidea (1). La HICP corresponde al 10-15% de todos los eventos vasculares cerebrales en USA y Europa, y entre el 20 al 30% en la población Asiática (2-4). En registros hospitalarios latinoamericanos se ha documentado una elevada frecuencia de HICP, la cual varía entre el 18 al 40% de todos los EVC y se estima entre dos a tres veces mayor que la observada en países desarrollados (5-12).

La incidencia mundial anual va del 10 al 30/100.000 habitantes, se incrementa con la edad, y representa alrededor de 2 millones (10–15%), de los 15 millones de EVC agudos anuales del mundo (1, 3, 4, 13-15). Aproximadamente 30.000 a 50.000 personas entre los 45 y 80 años sobreviven anualmente a una HICP, demostrando que la hemorragia intracerebral (HIC) constituye un gran problema de salud pública a nivel mundial (1, 3, 13).

Factores de Riesgo para Hemorragia Intracerebral Primaria

Factores de Riesgo No Modificables

A medida que el número de personas mayores de edad o ancianos incrementa en la población mundial, demuestra que la edad es el factor de riesgo más importante para presentar una HICP; llegando a duplicarse el riesgo cada 10 años después de los 35 años de edad (16, 17). También con el aumento en la longevidad, se observa un incremento lineal de pacientes con hipertensión arterial sistémica (HAS), entre los cuáles muchos de ellos no tienen un buen control de su presión arterial, o usa medicaciones anti-trombóticas y/o anticoagulantes que les aumenta el riesgo de sangrado intracraneal y del número de ingresos hospitalarios; el cual se ha incrementado en un 18% en los últimos 10 años (18, 19).

En la población masculina más que en la femenina junto con los pacientes mexicano-americanos, latinoamericanos, afroamericanos, japoneses y chinos se ha observado un incremento en el riesgo de HICP (12, 14, 20-23). En el estudio NOMAS (*The Northern Manhattan Study*), se investigó la incidencia de HICP en la comunidad multiétnica del norte de Manhattan y se comparó la presencia de hemorragias lobares y/o profundas en pacientes negros, hispanos y blancos americanos. Se observó una incidencia elevada de 30.9/100000, y el riesgo fue mayor en los hombres en comparación con las mujeres (RR 1.5, 95% CI 1.2 - 1.8). También se documentó que las hemorragias profundas fueron más frecuentes que las lobares en pacientes negros (RR 4.8 vs 2.8) e hispanos (RR 3.7 vs 1.4) comparados con los blancos-americanos (RR 1.8 vs 1.0), sin embargo estos hallazgos no tuvieron una asociación estadísticamente significativa (14).

En Estados Unidos (E.U.) el riesgo de un primer EVC es mayor en pacientes negros, llegando a ser de 2 a 5 veces más alto este riesgo en menores de 65 años comparados con los blancos americanos de la misma edad (16). En la población negra y la hispana el mayor riesgo de HICP se encuentra en los jóvenes y adultos (24, 25).

Esta información se corroboró en un estudio con 1038 pacientes con HICP realizado en área metropolitana de Cincinnati y el norte de Kentucky, donde la mayor incidencia fue en negros (48,9/100000) vs blancos (26.6/100000) y el riesgo más alto fue en los pacientes jóvenes (35 y 54 años) con hemorragias de tallo

cerebral (RR, 9.8; 95% CI, 4.2 - 23.0) y profundas (RR, 4.5; 3.0 - 6.8); siendo la hipertensión arterial el factor de riesgo más importante para estas localizaciones (24).

En el Proyecto BASIC (*Brain Attack Surveillance in Corpus Christi*), se observó mayor incidencia de HICP en Mexicano-Americanos con RR ajustados para la edad de 1.63 (IC 95%: 1.24 - 2.16), y además los adultos entre 45 y 59 años triplicaron este riesgo comparados con los blancos no hispanos de la misma edad (26).

Con respecto al género se ha documentado mayor riesgo de HICP en los hombres frente a las mujeres, sin embargo después de los 64 años esta diferencia tiende a desaparecer y a igualarse (16, 27). En la población masculina negro americana se observa un riesgo de 2,3/1000 vs 1,9/1000 de las mujeres, a diferencia de la población blanca donde se reporta un riesgo 0,9/1000 en hombres vs 0,6/1000 de las mujeres (16).

Factores de Riesgo Modificables

Hipertensión Arterial

El más importante y prevalente factor de riesgo modificable es la Hipertensión arterial sistémica. En el estudio poblacional de Cincinnati, se observó una tasa elevada de HAS con una distribución homogénea entre blancos (69%) y afro americanos (67%), al igual entre hombres (72%) y mujeres (73%) (28). Sin embargo el mayor riesgo se encuentra en los pacientes hipertensos sin tratamiento regular o con discontinuación de la medicación vs los que reciben tratamiento regular. En el estudio de Woo et al; con 322 pacientes de la población de Cincinnati, se documentó que la hipertensión arterial no tratada fue un factor de riesgo significativo para HICP (OR 3.5, IC 95% 2.3-5.2; $p < 0.0001$), y en menor proporción con los que recibían tratamiento (OR 1.4; 1-1.9, $p < 0.003$).

Con estos resultados se estimó que un cuarto de las HICP (17 – 28%), se podrían prevenir si todos los pacientes hipertensos recibieran tratamiento médico (29). En el estudio de Thrift et al; se observó que la presencia de hipertensión duplica el riesgo de HICP (OR 2.45, IC 95% 1.61-3.73), y también el OR aumentaba en los pacientes que suspendían la medicación antihipertensiva (OR 4.98, IC 95% 2.25 – 11.02) comparados con los que no la suspendían (1.95, IC 95% 1.20-3.16), De igual forma se incrementó el riesgo si eran < 55 años (OR 7.68, IC 95% 2.65 - 22.5) y en los fumadores activos (OR 6.12, IC 95% 2.29 - 16.35) (30).

Niveles De Colesterol

Mientras la hipercolesterolemia claramente es un factor de riesgo para enfermedad isquémica coronaria y cerebral, sucede todo lo contrario con la HICP donde aparentemente la hipocolesterolemia incrementa el riesgo, manteniéndose una relación inversa entre los niveles de colesterol y el riesgo de hemorragia intracerebral según lo reportado en estudios de casos y controles (29, 30). Esto también se documentó en un estudio contra placebo en prevención secundaria de pacientes con ataque isquémico transitorio o permanente que recibieron altas dosis de atorvastatina y durante su seguimiento presentaron una tendencia a eventos hemorrágicos recurrentes (31), aunque no en todos los subtipos de EVC (32).

El estudio GRFHSS (*Genetic and Environmental Risk Factors of Hemorrhagic Stroke Study*), observó que la hipercolesterolemia fue asociada a bajo riesgo de HICP, sin documentar incremento del riesgo por uso de estatinas (33). Otros estudios experimentales con estatinas en prevención primaria y secundaria cardiovascular tampoco reportan mayor riesgo de sangrado intracraneal (34, 35). En apoyo a esta teoría recientemente se publicó el estudio NASIS (*Prospective Data from the National Acute Stroke Israeli Surveys*), donde sugiere un efecto protector de las estatinas en pacientes con HICP que previamente las recibían (36).

Alcohol

El alcohol es otro factor de riesgo relacionado con HICP, probablemente su mecanismo es dosis dependiente y se observa en alcoholismo pesado. También se asocia a expansión temprana del hematoma (37), lo cual posiblemente se explique por alteración en la función plaquetaria y hepática (38).

Diabetes

La diabetes mellitus está asociada a un gran riesgo de HICP en algunos estudios de casos y controles, Ariesen et al, en una revisión sistemática observó una leve significancia estadística con OR 1.3 (IC 95%, 1.02 - 1.67) (31). También en el análisis de datos realizado por Feldmann et al, del HSP (*Hemorrhagic Stroke Project*), los pacientes entre 18 a 49 años y diabetes mellitus tenían un OR, 2.40 (IC 95%, 1.15 - 5.01) (39).

Tabaquismo

El antecedente de tabaquismo (previo y/o actual al EVC), ha mostrado ser un débil factor de riesgo independiente de hemorragia intracerebral tanto en pacientes jóvenes como en mayores de edad (31). Esto se evidenció en un análisis de 10 estudios de casos y controles que reportaron un OR 1.25 (IC 95%, 0.94 – 1.66) para tabaquismo actual y un RR de 1.06 (IC 95%, 0.89 – 1.26) cuando se juntaron los estudios de cohorte con los casos y controles. Otros estudios muestran en cambio, una relación lineal de mayor riesgo en hombres que fuman >20 cigarrillos/día con un OR de 2.06 (IC 95%, 1.08 – 3.96), y en mujeres que fuman >15 cigarrillos/día con un OR de 2.67 (IC 95%, 1.04 – 6.90) (40). En el estudio de Ruiz-Sandoval et al, se observó que el 20% de los mexicanos menores de 40 años tenían antecedente de tabaquismo sin embargo, no tuvo significancia estadística en el análisis multivariado (41).

Factores Pronósticos

Una gran variedad de factores demográficos, clínicos y radiológicos se han asociado con el pronóstico tanto favorable como desfavorable después de una HICP. Entre los factores de mal pronóstico funcional y vital se encuentra la edad avanzada, pobre estado neurológico o baja escala de Glasgow (GSC) al ingreso, gran tamaño y crecimiento temprano del hematoma, drenaje de la hemorragia al sistema ventricular, uso de anticoagulantes y localización en tallo cerebral (1, 23).

En el estudio prospectivo de Leira et al, se registraron 266 pacientes con HICP. El 22.9% presentó deterioro neurológico temprano y los predictores de este deterioro clínico al ingreso fueron la temperatura inicial >37.5° (OR 24.5, IC 95% 4.8 – 125), neutrofilia con incremento de >1000 unidades (OR 2.1, IC 95% 1.6 – 2.6) y el nivel de fibrinógenemia >523 mg/dl (OR 5.6, IC 95% 1.9 – 16.2). En el análisis multivariado de los datos registrados en las 48 horas, se observó que la presencia de crecimiento temprano del hematoma (OR 4.3, IC 95% 1.3 – 14.5), sangrado intraventricular (OR 2.6, IC 95% 1.4 – 5) y presión arterial sistólica alta con incremento en >10 unidades (OR 1.17, IC 95% 1.02 – 1.32) se asociaron al deterioro neurológico (42).

Garibi et al, realiza un análisis multivariado en 185 pacientes observando que el volumen del hematoma, localización profunda, tratamiento quirúrgico y estado preictal en relación a las actividades de la vida diaria son factores independientes del resultado según mRs. Siendo los factores clínicos decisivos para definir necesidad de intervención quirúrgica: GSC<8 (p=0.0001), volumen del hematoma entre 30 y 60 cm³ (p=0.002) y edad <45 años (p=0.04) (43). En el estudio poblacional en Cincinnati, se observó que el volumen del hematoma junto con la escala de Glasgow inicial, predicen mortalidad a los 30 días con una sensibilidad y especificidad del 96% y 98% respectivamente.

Los pacientes con GSC<8 y volumen >60 cm³ predice una mortalidad del 91%. Otro estudio poblacional oriental de la ciudad de Izumo (Japón), el nivel de conciencia, volumen y drenaje intraventricular del hematoma fueron los más importantes predictores de mortalidad a 30 días. Siendo la edad y el nivel de conciencia los que se asociaron a la sobrevivencia anual. Tanto el sitio de la hemorragia y la severidad del sangrado fueron relacionados con los resultados a corto y a largo plazo (23). En el oriente medio se realizó un estudio con 122 pacientes de Tehran (Irán), y se observó cómo predictores de mortalidad la presencia de GSC<8 (OR 10.483, IC 95% 1.884–58.348; p=0.007), diabetes mellitus (OR 6.152, IC 95% 1.361 – 27.8;

p=0.018), drenaje intraventricular (OR 5.773, IC 95% 1.6 – 20.8; p=0.007) y volumen del hematoma (OR 1.028, IC 95% 1.001 – 1.055; p=0.018) (44).

La localización anatómica se relaciona con el mal pronóstico neurológico, como se observa en el estudio de Izumo (Japón) donde la mortalidad a 30 días se distribuyó así: 53% en hemorragias de tallo cerebral, 14% del caudado, 11% lobares y putaminales y 0% del cerebelo. También los peores resultados funcionales según la escala pronóstica de Glasgow se observó en las HICP de tallo cerebral y los mejores en las cerebelosas (23).

Con respecto a la escala del NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*), las puntuaciones elevadas se asocian a mal pronóstico y viceversa. Cheung et al, observo mal pronóstico con NIHSS (31.7 ± 8.8) y buen pronóstico con NIHSS (6.8 ± 5.1) en el análisis univariado, siendo predictor independiente de mal pronóstico la presencia de un alto puntaje en el NIHSS con OR 1.3 (IC 95%, 1.1 – 1.6; p=0.008) y de buen pronóstico los puntajes bajos en el NIHSS con OR 1.5 (IC 95%, 1.3 – 1.8; p<0.001) (45).

Folgehalm et al, en 411 pacientes con HICP documenta que la presión arterial media (PAM) > 134 mmHg al ingreso (OR 2.7, IC 95% 1.4 – 2.7; p=0.003) junto con el estado de coma (OR 15.3, IC 95% 6.6 – 35.4; p=0.000), desviación de la línea media, hiperglucemia >7.7 mmol/l (OR 2.6, IC 95% 1.4 – 4.9; p=0.004), tratamiento anticoagulante (OR 2.8, IC 95% 1.2 – 6.8; p=0.021) y la presencia de extrasístoles ventriculares (OR 3.2, IC 95% 1.1 – 9.6; p=0.035) fueron predictores de muerte al primer mes. Posterior al mes de la HICP, los predictores de mortalidad fueron el sexo masculinos, ser mayor de edad y antecedente de falla cardiaca (46).

Nilsson et al, en 340 pacientes encontró que el antecedente de enfermedad cardiaca previo al evento hemorrágico se asocia a incremento en la mortalidad a 30 días, junto con el volumen del hematoma y el nivel de conciencia inicial. Siendo este último, un factor clínico independiente de mortalidad al año junto con la localización del hematoma y la edad (47).

Entre los factores de buen pronóstico, tenemos la localización cortical (OR 3.79, IC 95% 1.2 – 12.01), puntuación alta en la escala canadiense (CSS Score) (OR 2.3, IC 95% 1.6 – 3.1; p = 0.0001) y bajas concentraciones de fibrinógeno (OR 0.92, IC 95% 0.87 – 0.97; p=0.001) (48).

Mortalidad

La HICP es una enfermedad neurológica bastante incapacitante y con alta morbi-mortalidad. En los primeros 30 días esta mortalidad se encuentra entre el 40 al 50 %, y de un tercio a la mitad de estos pacientes fallece en los primeros tres días. Dennis et al, en una revisión de 12 estudios poblacionales, observó una mortalidad del 42% al primer mes posterior a la HICP (49). Fogelholm et al, observa una mortalidad del 50.6% al primer mes, con un incremento en la mortalidad de 4.5 veces al año y de 2.2 veces entre el segundo y el sexto año posterior a la HICP en los pacientes sobrevivientes (46).

En el estudio de Flaherty et al, realizado en dos cohortes poblacionales en Cincinnati reportó mortalidad del 31 al 34% a los 7 días, del 53 al 59% al año y del 82% a los 7 años (24). Otros estudios europeos, como el de Mc Guire et al, el cual es basado en un registro hospitalario retrospectivo en UK, observo que la mortalidad hospitalaria fue del 45.7% en agudo, del 39.9% al año y 76% a los 11 años (50). En otro estudio multicéntrico alemán con 586 pacientes se observó una mortalidad del 33.5% a los 3 meses (51). Esto contrasta con lo publicado en poblaciones orientales donde la mortalidad es del 11% a los 7 días y 13 al mes; con buenas tasas de supervivencia a los 30 días, 3 meses y 3 años entre el 87, 83 y 73% respectivamente (23).

En un estudio poblacional Finlandés, se observó que la mortalidad a 7 años de pacientes con HICP es del 32.9% vs 19.4% en controles sanos (p=0.0034). El riesgo anual de muerte fue del 5.6% y de recurrencia fatal del 1.3%. Los pacientes con buena recuperación funcional después de 3 meses mostraron un riesgo similar a los pacientes sanos del control (52). Ruiz-Sandoval et al, reporto en un Hospital Centro-Occidente de México una mortalidad del 49% a los 30 días (12). Este mismo autor en otra serie comparó pacientes jóvenes (<40

años) contra mayores (>40 años), y observo que la mortalidad fue menor en los jóvenes ($p=0.001$), sin embargo tenían un mayor número de pacientes severamente discapacitados (41).

Efectos de la EVC sobre la Función Motora

En la EVC, la rehabilitación y la readaptación sólo se ocupan de los accidentes establecidos caracterizados por la aparición rápida de síntomas que persisten durante más de 24 horas. En esos casos, los cuadros clínicos son muy diversos según el mecanismo, la etiología y la topografía. En los cuadros clínicos establecidos se asocian múltiples deficiencias que interactúan entre sí y tienen sus propias complicaciones, que en unos casos pueden amenazar el pronóstico vital y en otros el pronóstico funcional. El primer balance de rehabilitación se debe realizar en la fase inicial, inmediatamente después de las primeras medidas de urgencia, durante las primeras 24-48 horas y se repite al finalizar la primera semana o al comienzo de la segunda semana, cuando el estado del paciente empieza a estabilizarse (53). Hay que valorar las deficiencias, anotar los primeros factores de pronóstico funcional, precisar la rehabilitación y orientar a los pacientes, ya sea hacia la unidad de rehabilitación de EVC o hacia otros sectores de atención médica (54).

Deficiencias Motoras

Son las deficiencias más aparentes en el hemipléjico porque dificultan o impiden la ejecución de movimientos voluntarios (55). La complejidad de su análisis deriva de la complejidad del control motor y de su mal funcionamiento. Clásicamente, se describen por separado tres trastornos elementales: el déficit motor o déficit de la orden motora, la hipertonía piramidal o espasticidad y las sincinesias o co-contracciones, a los que hay añadir los cambios musculares como hipo-extensibilidad y retracciones. De la interconexión de todos ellos dependerá la motricidad del hemipléjico.

También parece más acorde con la realidad clínica intentar objetivar y evaluar estos trastornos durante los dos tiempos sucesivos de la exploración motora: movilidad pasiva y movilidad activa. La movilidad activa es en realidad la resultante de la parálisis o déficit de la orden motora y de las co-contracciones o sincinesias, pero también del acortamiento muscular y de la espasticidad. En el hemipléjico, al no poderse expresar la intencionalidad ni la regulación automática del movimiento, la motricidad pierde su capacidad adaptativa y su flexibilidad y se vuelve estereotipada, desorganizada, arcaica y desprovista de toda funcionalidad.

La respuesta del paciente a la orden es una motricidad esencialmente involuntaria que consiste en co-contracciones funcionalmente ineficaces que sustituyen a las sinergias fisiológicas. La co-contracción es una hiperactividad anormal del músculo antagonista que aparece durante el esfuerzo voluntario del agonista, incluso en ausencia de estiramiento y que perturba gravemente el movimiento (56). Una observación atenta permite detectar precozmente su difusión a toda la extremidad, incluso al hemicuerpo, e identificar los músculos implicados: generalmente, se trata de sincinesias de coordinación que se producen en flexión en la extremidad superior y en extensión en la extremidad inferior (sin embargo, la sollicitación excesiva de los isquiotibiales puede hacer pensar en una flexión). La mejoría de la motricidad del hemipléjico requiere el control voluntario de estas sincinesias involuntarias que, además, suelen ser inconscientes.

Bases Neurales de la Recuperación Motora en las Lesiones Cerebrales

La neuroplasticidad es la propiedad del sistema nervioso de modificar su funcionamiento y reorganizarse en compensación ante cambios ambientales o lesiones. Los infartos cerebrales y los traumas craneoencefálicos son las causas más frecuentes de discapacidad motora en adultos (57, 58); posterior a un evento de este tipo se puede apreciar cierta recuperación a corto plazo relacionada a la reabsorción del edema y del tejido necrótico, o la apertura de vasos colaterales que irrigan nuevamente una región

isquémica. La recuperación que tiene lugar después de semanas, meses o años de la lesión, se debe a la activación de mecanismos plásticos. En las últimas décadas el desarrollo tecnológico y metodológico en las neurociencias ha enriquecido extraordinariamente el conocimiento de los fenómenos que median la restauración de las funciones neurológicas (59-62).

Causas de Reorganización o Plasticidad Cortical

Varias décadas atrás Rosenzweig y Bennet demostraron que roedores criados en ambientes enriquecidos (cajas espaciosas, con escaleras, laberintos y otros objetos) se diferenciaban de otros criados en medios pobres de estímulos, describiendo asimetrías en cuanto al grosor de la corteza cerebral, número de dendritas y espinas dendríticas, y por ende de contactos sinápticos (63); o sea que las experiencias individuales y el medio pueden llegar a ser determinantes en la organización y desarrollo de la corteza cerebral. El segundo factor inductor que podríamos mencionar es la lesión del sistema nervioso central (SNC) o periférico (SNP). Posterior a la amputación de dígitos en animales experimentales se ha descrito la existencia de una reorganización en corteza somestésica, con redistribución del territorio correspondiente a los dedos de la pata lesionada (64). En humanos, la amputación de una extremidad se asocia a la expansión funcional del área representada en los homúnculos sensitivos y motores de los segmentos proximales al sitio de la lesión (brazo, cara, etc.) (65, 66). La recuperación que tiene lugar después de una lesión cortical irremediamente imbrica la puesta en marcha de mecanismos reorganizativos, como fenómeno adaptativo a las nuevas condiciones de funcionamiento.

Neurotransmisores y Mecanismos Celulares de la Plasticidad Cortical.

En su mayoría estos fenómenos son de origen cortical, y dependen del balance entre circuitos excitatorios e inhibitorios sensibles al GABA (67, 68). Hoy se conoce que aquellos fármacos que incrementan la excitabilidad cortical de forma general (anfetaminas) favorecen la aparición de cambios neuroplásticos, probablemente por el incremento que producen en las concentraciones de noradrenalina tisular.

La activación de receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDA), juega un papel importante en estos procesos, especialmente en los mecanismos sinápticos de potenciación y depresión a largo plazo (LTP y LTD de sus siglas en inglés) (69-72). Los mecanismos de potenciación post-tetánica (calcio-dependiente) y LTP son responsables del incremento en la eficacia sináptica a corto y a largo plazo respectivamente.

El glutamato es otro de los principales neurotransmisores cerebrales, para comprender los mecanismos sobre los cuales descansan los fenómenos plásticos; se ha demostrado que la administración de antigitamatergicos (Riluzole) suprime o disminuye significativamente el mecanismo de facilitación intra cortical. Existen además evidencias de que en algunas enfermedades el glutamato contribuye a la degeneración neuronal por un efecto excito-tóxico, existiendo un incremento significativo en la excitabilidad cortical (73-75). La acetilcolina también es un mediador importante de estos procesos, pues los antagonistas muscarínicos impiden que tenga lugar el fenómeno de LTP, y por otra parte la interacción glutamato-acetilcolina parece jugar un papel importante en la morfogénesis cortical (76).

Principales Experiencias Clínicas en Plasticidad Cortical

Existen variadas experiencias que confirman la proyección clínica de las propiedades plásticas del sistema nervioso. En pacientes con amputaciones de manos, por ejemplo, los registros de potenciales evocados motores de músculos proximales a la amputación, son de mayor amplitud que los obtenidos estimulando el lado contralateral, el área de evocación es mayor y el umbral de excitación es menor (77). Muchos de estos cambios observados en modelos experimentales tienen lugar horas o minutos después de la lesión, de ahí que se plantee que los mismos se basan más bien en un proceso de reorganización funcional, que en modificaciones estructurales. La disminución de la actividad gabaérgica en el SNC, propicia el desenmascaramiento de determinadas conexiones habitualmente "silentes", y la consolidación de vías paralelas o alternativas a la lesionada, bien sea a partir de áreas vecinas a la

lesión, o más distantes como pueden ser las zonas homólogas del hemisferio contralateral (vías directas ipsilaterales) (78).

Tanto la privación sensorial como la estimulación, inducen cambios en la actividad gabaérgica que se cree constituyen la base neuroquímica de gran parte de los fenómenos reorganizativos. Se conoce que las cortezas premotora y motora suplementaria presentan eferencias directas al tallo cerebral, a estructuras estrechamente relacionadas con el control motor, y a la médula espinal cervical. Estos grupos de fibras siguen trayectos diferentes a través de la cápsula interna; por lo tanto existe cierta independencia y paralelismo entre ellas. En algunos pacientes con recuperación motora después de infartos capsulares posteriores, se piensa que esta distribución sea un factor que favorece su recuperación.

El Papel de las Vías Directas en la Plasticidad Cortical

Las evidencias más dramáticas en humanos corresponden a pacientes hemisferectomizados como medida terapéutica ante un cuadro de epilepsia intratable farmacológicamente, que han recuperado de forma significativa la función motora con la evolución posterior. En estos casos, claro está, la recuperación se debe a la activación de vías directas (ipsilaterales) correspondientes al hemisferio remanente. En estos casos, y también en pacientes con lesiones hemisféricas congénitas se ha demostrado inobjetablemente la existencia de un control hemisférico unilateral de las funciones motoras de ambos hemicuerpos (67, 79-81).

En algunos estudios se ha descrito que las respuestas motoras obtenidas en ambos hemicuerpos con EMT, no se diferencian significativamente entre sí, siendo similares en cuanto a amplitud y latencia; especialmente en casos con movimientos en espejo, a consecuencia de lesiones conocidas, lo cual apunta hacia la corteza motora primaria como diana del cambio plástico. Los cambios plásticos no se limitan a la vía o corteza motora, sino que se pueden ver también en otros sistemas de igual forma, como en el sistema somestésico; identificándose también proyecciones corticales ipsilaterales (82).

En pacientes con infartos cerebrales la activación de vías ipsilaterales puede jugar un papel importante en los primeros momentos; pero la persistencia de estas respuestas con la evolución posterior al parecer traduce un peor pronóstico en cuanto a las posibilidades de recuperación (83). En personas sanas las vías directas desempeñan también algún papel en el movimiento voluntario; y cuando se presenta un infarto cerebral, se pueden demostrar alteraciones en los dos hemicuerpos si se realiza un examen neurológico exigente. Por eso, en algunos pacientes recuperados de una lesión hemisférica, ante la ocurrencia de un segundo infarto cerebral en el hemisferio sano, es posible observar el empeoramiento en el lado recuperado, además de las alteraciones esperadas en el hemicuerpo afectado por la nueva lesión (84, 85).

Reorganización del Hemisferio Lesionado.

Las probabilidades de recuperación motora en el hemisferio afectado dependen en primer lugar de la magnitud de la lesión, pues mientras más tejido esté comprometido menos reserva funcional para apoyar la recuperación. El fenómeno más evidente parece ser la expansión funcional del mapa motor de las extremidades afectadas, con corrimiento de la zona central de esta representación; dicho de otra forma, se produce el reclutamiento de otros grupos neuronales de cortezas vecinas, con proyecciones a motoneuronas inferiores vía haz corticospinal, que eran menos activas antes de la lesión. Esta es una de las llamadas formas de plasticidad reconocidas en el humano, y se asocia en general con una evolución clínica favorable, y un mejor pronóstico en cuanto a la futura respuesta a la rehabilitación. El efecto del uso, y el uso forzado de la extremidad. Es posible que la práctica de determinados movimientos, pueda inducir cambios plásticos en la "representación cortical del movimiento" a corto plazo, aspecto de trascendental importancia pues abre un amplio camino en cuanto al diseño de terapias físicas dirigidas a facilitar la expresión de determinados procesos, e inhibir o "desfacilitar" otros (86). Estos elementos constituyen evidencias sobre el efecto modulador de la rehabilitación física en la recuperación de la

función motora. Un posible efecto modulador sobre la plasticidad motora cortical, lo tenemos en las experiencias publicadas sobre el uso forzado del miembro afectado (mediante el método de restricción del miembro sano) (87), logrando con ello que se produzcan modificaciones sustanciales desde el punto de vista clínico y electrofisiológico en pacientes con secuelas motoras producto de infartos cerebrales, en estadio crónico. No existen demostraciones claras sobre la superioridad de uno u otro método hasta el momento, pero en teoría este efecto no publicado antes, parece estar relacionado al uso forzado de la extremidad afectada.

Modulación de la Plasticidad Cortical Mediante el Uso de Fármacos

Es un hecho aceptado por todos que la rehabilitación física, ejerce un efecto modulador sobre las propiedades plásticas del sistema nervioso; y que la utilización de determinadas técnicas fisioterapéuticas puede en algunos pacientes reportar beneficios adicionales a la terapia convencional; de ahí que en la actualidad se desarrollen diversas investigaciones en este sentido (88, 89). Otro elemento que se va introduciendo es el empleo de determinados fármacos (anfetaminas, serotoninérgicos, adrenérgicos), por sus efectos potenciadores de la expresión de fenómenos plásticos. A pesar de que no está completamente demostrado el efecto beneficioso de la terapia con anfetaminas, se han realizado pequeños ensayos no controlados, valorando sobre todo los efectos a largo plazo de dicha terapia. La máxima evidencia acerca del uso de fármacos como alternativa terapéutica en la recuperación motora posterior a EVC se ha logrado en tiempos muy recientes. Varias intervenciones como fármacos monoaminérgicos, han mostrado modular la plasticidad cerebral posterior a EVC y reducir el déficit neurológico residual y la discapacidad subsecuente (90-92). Las anfetaminas han incrementado la recuperación motora en modelos animales de lesiones cerebrales agudas, mientras que los neurolépticos y las benzodiazepinas lo han reducido (93). Existe poca evidencia en estudios animales del uso de la eficacia del uso de inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS), pero estos inhibidores tienen una acción neuroprotectora aguda sobre el cerebro isquémico y promueven la neuro-génesis hipocampal (94-96). En estudios clínicos del uso de anfetaminas en pacientes con EVC, no se ha encontrado efectos positivos en la recuperación motora o sus resultados fueron contradictorios (97-102).

Fluoxetina como Alternativa Terapéutica en la Recuperación Motora Post EVC

Todos los estudios clínicos usando ISRS que han sido reportados (Tabla 1) sugieren que este tipo de fármacos tienen un efecto positivo sobre la recuperación motora de pacientes con EVC (103-107).

Tabla 2 Estudios con el uso de ISRS para recuperación motora.

Autor	Fármaco	Dosis y duración	n	Diseño	Tiempo de inclusión	Criterio de Desenlace	Otros Desenlaces	Rehabilitación	Resultado
Dam et al	Fluoxetina	20mg/día 90 días	48	Grupos Paralelos	1-6 meses	HSS	Ninguno	Sí	10.7% Mejoría
Pariente et al	Fluoxetina	20mg DU	8	Crossover	15-30 días	Dinamómetro	RM	Sí	20-30% Mejoría funcional
Zittel et al	Citalopram	40mg DU	8	Crossover	>6 meses	Destreza motora	Ninguno	Sí	11.4% Mejoría
Acler et al	Citalopram	10mg/día 30 días	20	Ensayo clínico	No reportado	NIHSS	TMS	Sí	38.85 Mejoría
Chollet et al	Fluoxetina / Placebo	20mg/día 90 días	59	Ensayo clínico	5-10 días	EFM, emR	Efectos Adversos	Sí	34vs24 puntos de Mejoría

HSS= hemispheric stroke scale, RM= Resonancia Magnética, TMS= transcranial magnetic stimulation, NIHSS= National Institutes of Health stroke scale, EFM= escala

de Fugl-Meyer, emR= escala modificada de Rankin.

El uso de RMf en otros estudios han mostrado que dosis únicas de fluoxetina y paroxetina produjeron sobre activación de las cortezas motoras comparados con placebo tanto en individuos sanos como en pacientes post EVC, y el uso de estimulación magnética transcraneal mostró que la sobre activación cortical se asoció con hiper-excitabilidad inducida por el fármaco (108). Finalmente el estudio de fluoxetina en la recuperación motora en pacientes con EVC isquémico (estudio FLAME) (107) se probó el tratamiento por 3 meses con 20mg de fluoxetina en 113 pacientes sin depresión con EVC reciente y hemiparesia severa. 57 pacientes con una Escala de Fugl-Meyer (EFM) media de 17.1 ± 11.7 . El tratamiento se comenzó una media de 8.9 ± 1.8 días después del evento y se continuó por 90 días; El tratamiento llevo a una mejoría media en la EFM de 34 puntos (IC 95% 29.7-38.4) comparado con un incremento de 24.3 puntos (IC 19.9-28.7; $p=0.003$) con el placebo y la diferencia persistió después de controlar por sitio del EVC, edad, EVC previo y EFM basal. Este es el estudio aleatorizado más grande en mostrar que el tratamiento con un ISRS se asocia con mejoría motora después de EVC. El análisis de medidas de desenlace secundario mostraron una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con una escala modificada de Rankin (emR) de 0-2 (34%) a 90 días comparado con placebo (11%; regresión binomial $p=0.021$) después de controlar por sitio, edad, EVC previo y emR basal. La superioridad de la fluoxetina sobre el placebo medida con la EFM fue independiente del efecto de la fluoxetina sobre la depresión.

Plausibilidad Biológica de la Fluoxetina como Modulador de la Plasticidad Cortical

El mecanismo exacto de acción por medio del cual los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina modulan la plasticidad cortical y mejoran la recuperación motora no es del todo conocido (109). Ejercen sus efectos a través del incremento en las concentraciones de serotonina al bloquear de una manera muy específica su recaptación en la membrana de la neurona.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina tienen menos efectos sedantes, anticolinérgicos y cardiovasculares que los antidepresivos tricíclicos por no ser ligandos para los receptores a la histamina, acetilcolina y norepinefrina. Tampoco tienen ningún efecto inhibitor sobre la monoaminoxidasa (110).

Estudios de investigación básica han demostrado que el transportador funcional de serotonina, expresado en el SNC así como la molécula de adhesión celular con homología a L1CAM (CHL1) (111), constituyen el blanco principal de la acción de la fluoxetina, el aumento de la estimulación de estas proteínas en el SNC está implicado en aumento neto de la neurogénesis y la sinaptogénesis a través del aumento en la síntesis de una proteína de adhesión celular neuronal (112) y del aumento de la transmisión sináptica a través de circuitos desde el sistema límbico hacia la corteza cerebral (113).

Además los fármacos anti depresivos en general han sido asociados con una remodelación dendrítica, lo que genera plasticidad cerebral y la mejoría de los síntomas depresivos (114). Estos mecanismos son los que están implicados en la mejoría de la función motora observada en estudios previos de pacientes con deterioro motor por EVC.

Dosis de Fluoxetina como Modulador de la Plasticidad Cortical

La ingesta de fluoxetina a la dosis de 20 gramos/día ha sido considerada estándar desde los estudios iniciales de aprobación del fármaco por la FDA (115). Los análisis de eficacia y seguridad realizados a esta dosis han mostrado las incidencias de los efectos secundarios. Si bien es cierto que existen esquemas terapéuticos en psiquiatría con dosis hasta 60mg/día, no se ha encontrado una relación dosis/respuesta para este fármaco y si se han documentado mayor incidencia de efectos adversos graves con dosis mayores a 20mg/día (116, 117).

Finalmente, en los 3 estudios existentes en los cuales se utilizó la fluoxetina como adyuvante a la rehabilitación para la recuperación motora de pacientes con déficit neurológicos (103, 106, 107), se ha utilizado la dosis de 20mg/día.

Examen de la Función Motora en Pacientes con EVC

El examen analítico de la orden motora se llevará a cabo a partir de la capacidad del paciente para efectuar un movimiento sin ninguna finalidad funcional, teniendo en cuenta que las demás perturbaciones de la motricidad interferirán con él. Se busca cualquier posibilidad de movimiento activo y se aprecia la amplitud, la producción contra la gravedad o contra resistencia. Es necesario variar la posición corporal y segmentaria del paciente para facilitar la contracción del grupo muscular evaluado y el inicio del movimiento. Resulta útil hacer ejecutar previamente el movimiento solicitado en el lado sano o bien imitarlo. Teniendo en cuenta la representación somatotópica de la motricidad en el córtex cerebral, el déficit es tanto más intenso cuanto más distal es el territorio corporal y cuanto más fina y precisa es su actividad motora, es decir, más sometida al control de la voluntad.

A continuación se dan algunos ejemplos de este estudio de la motricidad. Generalmente se examinan en primer lugar los músculos proximales, cuyo funcionamiento es más sinérgico con el homólogo contralateral y cuyo reflejo de estiramiento está más atenuado. Así pues, para la extremidad inferior, con el paciente en decúbito dorsal y las rodillas flexionadas, se le pide que haga el puente, es decir, que eleve las nalgas utilizando el doble apoyo de los pies y la espalda. Este ejercicio también tiene la ventaja de apreciar la estabilidad de la pelvis y de detectar una eventual sincinesia en extensión del lado deficitario que se pone de manifiesto cuando la extremidad se desliza sobre la camilla de exploración.

En territorio distal, la dorsiflexión voluntaria del pie suele ser imposible con la rodilla extendida y sólo se consigue en una postura sincinética con flexión de la cadera y de la rodilla. En la extremidad superior, es esencial apreciar la calidad de fijación de la articulación escapulotorácica, indispensable para la actividad de transporte de la extremidad afectada, sucesivamente en decúbito lateral y en sedestación, pidiendo al paciente que intente mantener la elevación anterior y luego la elevación lateral. En situación distal, en muñeca y mano, las anomalías son máximas en la hemiplejía silviana: déficit importante de los agonistas; espasticidad y sincinesias de los antagonistas; movimiento nulo o global en flexión de la muñeca y flexión hipertónica de los dedos, pulgar en flexión-aducción; ausencia absoluta de extensión activa de la muñeca y de los dedos y de motricidad disociada.

Esta exploración minuciosa de la motricidad activa es indispensable para el seguimiento de la evolución de un determinado paciente pero difícilmente permite comparar distintos grupos de pacientes. Por eso, parece conveniente utilizar escalas de evaluación del déficit motor.

Las escalas más sencillas evalúan la fuerza del movimiento y se inspiran en la valoración muscular de las parálisis periféricas elaborada por el Medical Research Council (MRC). Se puede utilizar la escala ordinal clásica de seis niveles o el índice motor de Demeurisse, escala validada que permite una rápida evaluación (118, 119). El Trunk Control Test también es una escala validada y sencilla de utilizar. Evalúa la motricidad del tronco valorando los giros y el equilibrio en sedestación. Existen otras muchas escalas validadas (18 compiladas por Roques en 1997) (120) que evalúan de manera más fina y más completa la motricidad y el equilibrio del paciente, con un valor predictivo bastante bueno del pronóstico funcional, especialmente la EFM, cuya correlación con el índice de Barthel y la medida de independencia funcional (MIF) es muy buena.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

En pacientes con Hemorragia Intracerebral Primaria, ¿el tratamiento con fluoxetina mas rehabilitación comparado con rehabilitación solamente, mejora la recuperación motora medida por la escala de Fugl-Meyer?

JUSTIFICACIÓN

La EVC es la primera causa de discapacidad física en el mundo, en general se considera una causa muy importante de pérdidas económicas no solo por los elevados costos de atención durante la etapa aguda, sino además por la pérdida de la productividad y los costos asociados a la rehabilitación de los pacientes que la sufren, en Latinoamérica se ha reportado una elevada frecuencia de HICP, que se estima es dos a tres veces mayor a la observada en países desarrollados. La incidencia es alta en descendientes México americanos, llegando a presentarse anualmente entre 10 – 30/100.000 personas y representa entre el 10 al 15% de todos los EVC. En México la incidencia para 1996 fue de 32,5/100.000, con frecuencia del 28 al 34,2%, la mortalidad a los 30 días es cercana al 50% y la recurrencia reportada va del 6 al 13% según diferentes series hospitalarias.

Los pacientes que sufren HICP tienen una mayor discapacidad física a su ingreso comparados con aquellos pacientes con infarto cerebral aun después de ajustar para factores como edad, días de estancia hospitalaria y tiempo de inicio de la rehabilitación después del evento agudo.

Dado que se ha comprobado por medio de ensayo clínico el efecto beneficio de la fluoxetina sobre la recuperación motora en pacientes con infarto cerebral, consideramos un paso natural en la investigación de las terapia encaminadas a la recuperación motora en pacientes con EVC; el utilizar este fármaco en la subpoblación de pacientes con HICP.

Ya que en caso de existir mejoría en la función motora que sea parecida a la que se encontró en pacientes con EVC isquémico, el tratamiento con fluoxetina representaría una alternativa terapéutica para los pacientes con HICP y mejoraría su pronóstico funcional.

Esto permite un estudio factible, interesante y novedoso que mediante la intervención de los servicios de la clínica de enfermedad vascular cerebral y de rehabilitación, logre determinar el impacto de este fármaco en la recuperación motora de los pacientes con HICP.

A futuro esto puede llevar al desarrollo de nuevos proyectos encaminados a dilucidar si la respuesta al fármaco es distinta entre la enfermedad vascular isquémica y hemorrágica o dentro del campo de la rehabilitación si la terapia adyuvante con fluoxetina es mejor dependiendo de la modalidad de rehabilitación aplicada a los pacientes, siendo de extrema importancia el determinar las características, alcances y mejores interacciones entre los factores de riesgo vascular, el uso de fluoxetina y el tipo de rehabilitación aplicada.

OBJETIVOS

Objetivo Primario

1. Comparar la magnitud de la recuperación motora, medida por la escala de Fugl-Meyer en pacientes con HICP que reciban rehabilitación y fluoxetina con la de aquellos que reciban solamente rehabilitación.

Objetivo Secundario

1. Determinar la relación entre la recuperación motora, medida por la escala de Fugl-Meyer en pacientes con HICP con la recuperación funcional medida por el índice de actividades de la vida cotidiana de Barthel.

HIPÓTESIS

1. **Hipótesis de Investigación.** El cambio en la media de EFM después de 3 meses de tratamiento es mayor en por lo menos 12 puntos en pacientes con HICP tratados con fluoxetina y rehabilitación física comparado con aquellos tratados solo con rehabilitación física.
2. **Hipótesis Nula.** El cambio en la media de EFM después de 3 meses de tratamiento es el mismo en pacientes con HICP tratados con fluoxetina y rehabilitación física como en los tratados solo rehabilitación física.
3. **Hipótesis Alternativa.** El cambio en la media de EFM después de 3 meses de tratamiento es diferente en pacientes con HICP tratados con fluoxetina y rehabilitación física y en los tratados solo rehabilitación física.
4. **Hipótesis Estadísticas.**

$$H_i = \text{tratamiento} - \text{placebo} \geq 12$$

$$H_o = \text{tratamiento} = \text{placebo}$$

$$H_a = \text{tratamiento} \neq \text{placebo}$$

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Se plantea la realización de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.

POBLACIÓN Y MUESTRA

Población

Población Blanco. Pacientes con deterioro motor secundario a HICP.

Población elegible. Pacientes con deterioro motor secundario a HICP que sean atendidos en el Hospital Juárez de México.

Población de Estudio. Pacientes con deterioro motor secundario a HICP que sean atendidos en el Hospital Juárez de México que cumplan los criterios de inclusión del estudio y cuenten con consentimiento informado firmado.

Cálculo del Tamaño de la Muestra.

Sea:

$$N = \frac{\left(\frac{1}{q1} + \frac{1}{q2}\right) S^2 (Z_a + Z_b)^2}{E^2}$$

Dónde:

$q1 =$ proporción de sujetos en el grupo tratado = 0.5

$q2 = 1 - q1 = 1 - 0.5 = 0.5$

$Z_a = 1.96$

$Z_b = 0.84$

$E =$ Tamaño del Efecto Estandarizado = -, donde:

$e =$ Tamaño del efecto = 12 puntos, tomado del estudio FLAME.

$S =$ Desviación Estándar del tamaño del efecto: 18 puntos, tomado del estudio FLAME.

$$E = \frac{12}{18} = 0.66$$

Simplificado para:

Alfa = 0.05 y Beta = 0.20

$$N = \frac{16}{E^2}$$
$$N = \frac{16}{0.66^2} = \frac{16}{0.4353} = 36.75$$

N = 37 pacientes por grupo.

Procedimiento de Muestreo y Aleatorización.

Muestreo consecutivo no aleatorio de la población de estudio para inclusión. Una vez incluidos los pacientes, por medio de Aleatorización Simple con una tabla de números aleatorios se asignaran las botellas con medicamento/placebo a cada paciente.

Criterios de Selección

Criterios de Inclusión

1. Paciente con diagnóstico de HICP en los 10 días previos a la inclusión en el estudio
2. Consentimiento Informado firmado
3. Déficit Motor secundario a la HICP con EFM ≤ 55

Criterios de Exclusión

1. Depresión
2. NIHSS >20
3. Rankin previo >2
4. Afasia Sensitiva
5. Embarazo
6. Comorbilidad que reduzca la esperanza de vida a menos de 3 meses o impida acudir a rehabilitación
7. Otras enfermedades mayores que impidan el seguimiento

Criterios de Eliminación

1. Pérdida del seguimiento
2. Asistencia al servicio de rehabilitación física $< 80\%$ del tiempo
3. Inconstancia en la ingesta del medicamento del estudio evidenciada por conteo de tabletas ($>20\%$ de no ingesta)

MEDICIONES.

A todos los Pacientes se les realizaran las siguientes mediciones:

Sub Escala Motora de la Escala de Fugl-Meyer

La escala de Fugl-Meyer (EFM) es un instrumento creado para la cuantificación de los déficits neurológicos posteriores a enfermedad vascular cerebral que se basa en el desempeño del paciente. Está diseñada para valorar la función motora, equilibrio, sensibilidad y función articular en pacientes hemipléjicos posterior a enfermedad vascular cerebral (121). Se aplica clínicamente y en investigación para determinar la severidad de la enfermedad, describir la recuperación motora y para planear y asesorar tratamientos. La EFM se utiliza como estándar dorado para medir la validez de otras escalas para déficit neurológico post enfermedad vascular cerebral (122).

Características de la Escala

La escala comprende 5 sub escalas y tiene 155 ítems en total:

1. Función motora (en la extremidad superior e inferior)
2. Función sensitiva (evalúa tacto superficial en 2 superficies del brazo y pierna, y la sensación de posición en 8 articulaciones)
3. Equilibrio (contiene 7 pruebas, 3 sentado y 4 de pie)
4. Rango de movimiento de las articulaciones (8 articulaciones)
5. Dolor articular

Tiempo de Aplicación.

Las diferentes secciones de la EFM son usualmente aplicadas de forma separada (123). La duración media para la administración de las sub escalas motora, sensitiva y del equilibrio tiene un rango reportado entre 34 y 110 minutos, con una media de administración de 58 minutos (124). Cuando la sub escala motora se aplica exclusivamente, toma aproximadamente 20 minutos para completarse (125).

Puntaje

El puntaje está basado en la observación directa del desempeño. Los ítems de la escala se califican en base a la habilidad de completar cada ítem utilizando una escala ordinal de 3 puntos donde 0= no lo realiza, 1= lo realiza parcialmente y 2= lo realiza completamente. La puntuación total máxima posible es de 226. Los puntajes divididos entre las sub escalas son los siguientes:

1. Función motora: va de 0 (hemiplejía) hasta 100 puntos (desempeño motor normal)
2. Función sensitiva: va de 0 a 24 puntos divididos en 8 puntos de tacto superficial y 16 puntos de sentido de posición.
3. Equilibrio: va de 0 a 14 puntos divididos en 6 puntos sentado y 8 puntos de pie.
4. Rango de movimiento de las articulaciones: va de 0 a 44 puntos.
5. Dolor articular: va de 0 a 44 puntos.

Sub escala motora

Las 5 sub escalas pueden ser evaluadas independientemente, dada su naturaleza subjetiva, las sub escalas sensitiva y de dolor articular son las menos usadas (125). La sub escala motora incluye ítems para valorar el movimiento, coordinación y reflejos en el hombro, codo, brazo, antebrazo, muñeca, mano, cadera, rodilla y tobillo. Los ítems en esta sub escala se derivaron de la descripción de (126) de la historia natural de la recuperación motora después de un evento vascular cerebral e integra las etapas de la recuperación motora de Brunnstrom. Los ítems de la EFM están diseñados para valorar la recuperación en el contexto del sistema motor. No se incluyen tareas funcionales dentro de esta evaluación (127).

Se han desarrollado clasificaciones de severidad para los déficits motores detectados por la EFM (0 a 100 puntos):

Fugl-Meyer (1980)(128)	Fugl-Meyer(1975)(121)	Duncan (1994)(129)
<50 = Severo		0-35 = Muy severo
50-84 = Marcado	≤84 = Hemiplejía	36-55 = Severo
85-94 = Moderado	85-95 = Hemiparesia	56-79 = Moderado
95-99 = Leve	96-99 = Leve	>79 = Leve

Confiabilidad

Lin et al. (130) examinaron la consistencia interna de la EFM en 176 pacientes con EVC en los días 14 y 180 después del evento. Las alfas de Cronbach para la EFM en 4 mediciones post evento fueron excelentes, con un rango de alfa = 0.94 a 0.98. La confiabilidad inter evaluador de la puntuación total de la EFM fue excelente también, con un coeficiente de correlación intercalase (CCI) de 0.93. Platz et al. (131) evaluaron el mismo parámetro con CCI para la puntuación motora exclusivamente encontrando un resultado de 0.99. También calcularon la confiabilidad prueba-re prueba con un CCI de 0.97 para la sub escala motora solamente.

Duncan et al (132) evaluaron la confiabilidad inter evaluador y la prueba-re prueba de la EFM en pacientes con EVC crónica. La confiabilidad inter evaluador se examinó en 5 diferentes evaluadores. Las correlaciones de Pearson entre los evaluadores para cada dominio de la sub escala motora se encontró como excelente, en un rango de $r=0.96$ a $r=0.97$ para la extremidad superior y de $r=0.85$ a $r=0.95$ para la extremidad inferior.

Validez

Varios estudios de validación han provisto de buena evidencia de que la EFM mide lo que está diseñada para medir. Sonde et al (133) encontraron que las puntuaciones de la EFM reflejaron cambios en la respuesta muscular a la estimulación nerviosa eléctrica trans cutánea de baja frecuencia. La prueba de U de Mann-Whitney se utilizó para probar la significancia en las diferencias de la puntuación de la EFM al inicio y al término de la estimulación entre los grupos control y de tratamiento. Esta prueba reveló que las puntuaciones de la EFM difirieron significativamente entre el grupo tratado y el grupo control (U de Mann-Whitney = 130.5) Yendo más lejos, la correlación de Spearman entre los puntajes de la EFM fue excelente ($r=0.95$)

Fugl-Meyer (134) comparó el dominio motor de la EFM con el desempeño en actividades de la vida diaria en 64 pacientes con EVC mas de 6 meses después del egreso hospitalario. La escala de actividades de la vida diaria comprendía 52 ítems que examinaban la independencia en alimentación, higiene, vestido, locomoción, cuidado doméstico y funcionamiento psicosocial. Se encontraron excelentes correlaciones entre el grado de alteración motora medida por la EFM y la escala de actividades de la vida diaria (puntaje total $r=0.75$, higiene $r=0.89$, locomoción $r=0.76$, alimentación $r=0.72$ y vestido $r=0.76$).

Índice de Barthel.

El Índice de Barthel (IB) es una medida del grado en el que una persona puede funcionar independientemente y tiene movilidad en sus actividades de la vida diaria (AVD) por ejemplo alimentación, baño, vestido, etc. El índice también indica la necesidad de asistencia para el cuidado.

Características de la Escala

El IB fue desarrollado por Mahoney & Barthel en 1965 (137). Su versión original consta de 10 ítems acerca de AVD comunes incluyendo: alimentación, baño, vestido y arreglo personal, control vesical, transferencia de una silla, marcha y subir escaleras. Los ítems son calificados en términos de si los individuos los realizan independientemente, con alguna ayuda o son dependientes.

Tiempo de Aplicación

El IB puede tomar tan poco como 5 minutos para completarse y de forma auto reportada se puede llenar en 20 minutos.

Puntuación

El IB es un agregado sumado con peso preferencial en la movilidad la continencia. Las puntuaciones son

colocadas de la siguiente forma: 0 o 5 puntos para baño y arreglo personal, 0, 5, 10 o 15 puntos por ítem de transferencia y movilidad y 0, 5 y 10 puntos para todos los demás ítems. El índice da una puntuación total de 100 (mientras más alta la puntuación; mayor el grado de independencia funcional (138).

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

Confiabilidad

La confiabilidad inter evaluador entre los ítems del IB utilizando kappa varia ente 0.53 a 0.94, en un estudio de 121 pacientes en 4 puntos post EVC (14, 30, 90 y 180 días). La confiabilidad inter evaluador para la puntuación total, calculada utilizando correlación intra clase (ICC) fue de 0.94 en el mismo estudio. La consistencia interna calculada utilizando la alfa de Cronbach es excelente con un rango entre 0.89-0.92 (139).

Validez

Wade et al. (140) demostraron excelente validez del IB ($r=0.73-0.77$) con una medida de habilidad motora. El IB ha demostrado predecir la duración de la estancia hospitalaria. En un estudio de 330 pacientes con primer EVC, el IB predijo significativamente la duración de la estancia en hospital (141). El IB también predice la evolución post EVC. Patel et al. (142) estudiaron 324 sobrevivientes de EVC con incontinencia 1 semana después del EVC encontrando que los pacientes medidos a 3 meses con puntuaciones menores del IB tenían peor independencia.

Temporalidad de las mediciones en investigación de EVC

De acuerdo a una revisión sistemática y recomendaciones para mejorar la práctica de investigación en EVC, el tiempo modal para la medición de un desenlace clínico en pacientes con EVC es 3 meses. Por lo anterior es a este punto temporal que se realizara el fin del seguimiento de los pacientes y la suspensión del tratamiento, a partir de ese momento quedara a decisión del médico tratante del paciente el continuar el uso de la fluoxetina de manera abierta (144).

Definiciones Operacionales

EVC. Síndrome clínico caracterizado por el rápido desarrollo de síntomas y signos correspondientes a afección neurológica focal, con persistencia mayor de 24 horas, sin otra causa aparente que el origen vascular y con confirmación mediante estudios de neuroimagen (tomografía o resonancia magnética).

HICP. EVC cuyo mecanismo de producción es, de acuerdo a los resultados de estudios auxiliares diagnósticos: hipertensión arterial, angiopatía amiloidea, asociada al uso de anticoagulantes o fármacos y trastornos hematológicos.

VARIABLES

Independiente:

Modalidad de Tratamiento.

Dependientes:

Variable	Definición Operacional	Definición Conceptual	Instrumento	Tipo de Variable	Codificación / Unidades
Fuerza Motora	Puntuación de la sub escala motora de la EFM		Escala de Fugl-Meyer. 0 a 100	Discreta	Sin unidades
Funcionalidad	Puntuación en el Índice de Barthel	Capacidad del paciente para realizar las actividades de la vida cotidiana	Índice de Barthel. 0 a 100	Discreta	Sin unidades

Covariables:

Variable	Definición Operacional	Definición Conceptual	Instrumento	Tipo de Variable	Codificación / Unidades
Edad	Calculo de tiempo basado en interrogatorio para la historia clínica	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente	Historia Clínica	Continua	Años
Sexo	Sexo del	Fenotipo Sexual	Historia Clínica	Categórica	1 Femenino

	paciente basado en interrogatorio para la historia clínica	del paciente		Nominal Dicotómica	2	Masculino
Hipertensión Arterial	Presión sistólica sostenida por encima de 139mm _{Hg} o una presión diastólica sostenida mayor de 89mm _{Hg} , O si el paciente toma medicamentos anti hipertensivos previo a la HICP	Enfermedad crónica caracterizada por un incremento continuo de las cifras de presión sanguínea en las arterias	Historia Clínica	Categórica Nominal Dicotómica	0 1	No Hipertenso Hipertenso
Diabetes mellitus	Glucosa sérica en ayuno >125mg/dL O sí el paciente toma medicamentos hipoglucemiantes es previo a la HICP.	Conjunto de trastornos metabólicos, que afectan a diferentes órganos y tejidos, caracterizados por un aumento de los niveles de glucosa en la sangre	Historia Clínica	Categórica Nominal Dicotómica	0 1	Sin Diabetes Con Diabetes
Tabaquismo	Consumo de por lo menos 1 cigarrillo semanal por lo menos 2 semanas de cada mes durante los últimos 6 meses	El hábito de fumar (inhalar y exhalar los humos producidos al quemar el tabaco	Historia Clínica	Categórica Nominal Dicotómica	0 1	No Fumador Fumador
Hipercolesterolemia	Nivel de colesterol total sérico >200mg/dL	Aumento de los niveles séricos de colesterol en la sangre	Historia Clínica	Categórica Nominal Dicotómica	0 1	Colesterol Normal Colesterol Alto

Covariables modificadoras:

Variable	Definición Operacional	Definición Conceptual	Instrumento	Tipo de Variable	Codificación / Unidades
Depresión	Puntuación en la escala HAD>14	Trastorno psiquiátrico que se caracteriza por estado de infelicidad y abatimiento crónico que repercute en las actividades cotidianas del paciente	Escala HAD.	Catógica Nominal Dicotómica	0 Con Depresión 1 Sin Depresión
Localización de la HICP	Localización neuro anatómica del hematoma intra parenquimatos o cerebral	Presencia de sangre dentro del parénquima cerebral en el estudio de neuroimagen (TAC o IRM)	TAC o IRM	Catógica Nominal Dicotómica	Lobar talámica, lenticulocapsular cerebelosa tallo cerebral intraventricular
Severidad de a HICP	Severidad de la afectación Motora causada por el hematoma	Presencia de déficit motor secundario a	EFM	Catógica	0-35=Muy severo 36- 55=Severo

PROCEDIMIENTOS

Entorno de la Investigación y Reclutamiento

El estudio se llevara a cabo en la clínica de enfermedad vascular cerebral del Hospital Juárez de México. Los pacientes serán captados por el alumno de maestría, del servicio de urgencias del mismo hospital e ingresados al piso de neurología. Aquellos pacientes que cumplan los criterios diagnósticos de HICP de acuerdo a lo ya establecido por la clínica serán candidatos a participar en el estudio. Se corroborara que el paciente cumpla con los criterios de inclusión del estudio y si es el caso se explicara el protocolo al paciente y sus familiares y una vez obtenido el consentimiento informado se les iniciara la administración del fármaco.

El fármaco será administrado en la forma de tabletas que vendrán empaquetadas en botellas pre-selladas por el laboratorio que las elabora, todas las botellas de medicamento serán iguales y el registro codificado de cuales corresponden a placebo y cuales a fluoxetina estará resguardado por el tutor de este proyecto.

Evaluaciones

La evaluación inicial de la EFM la realizara un médico adscrito (en su defecto un médico residente asignado al azar) previo al inicio de la primera dosis del fármaco/placebo. El paciente llevara su hospitalización de forma normal hasta que se decida su egreso a domicilio de la forma habitual en la que se hace en el piso de neurología.

De acuerdo al manual de medición del desempeño de la rehabilitación del EVC, del sistema de EVC de Ontario, las actividades realizadas con miras a la rehabilitación de los pacientes con EVC que son llevadas a cabo por el cuidador/familia del paciente pueden ser medidas por medio del porcentaje de tiempo en horas del día que la familia/cuidador dedica a actividades de rehabilitación física con el paciente, en todos los casos esto se realiza a través de una bitácora que llena cada cuidador/familia. Por lo que en el presente estudio se realizara de esta forma y las bitácoras serán revisadas en la visita intermedia (Día 45) y en la visita final del estudio (Día 90).

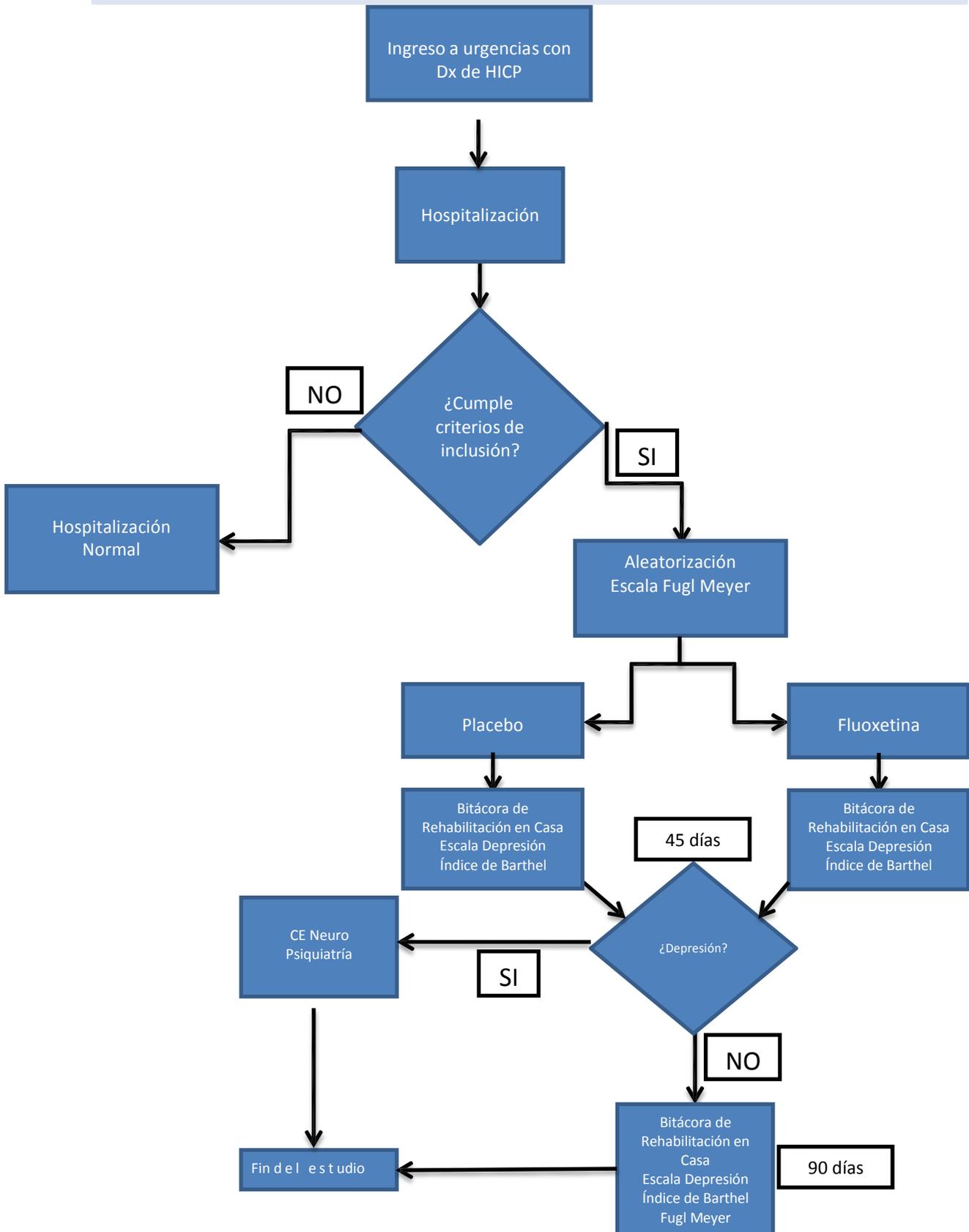
Al egreso, el paciente será citado para una visita intermedia a los 45 días de inicio del fármaco donde se le aplicaran escalas (índice de Barthel y depresión hospitalaria) En caso de presentarse depresión, el paciente se enviara a la consulta de neuropsiquiatría y saldrá del estudio. La visita final tendrá lugar a los 90 días de iniciado el fármaco.

Personal a Cargo del reclutamiento y evaluaciones

Todas estas evaluaciones serán llevadas a cabo por el médico residente en adición a un médico adscrito quienes en todo momento estarán ciegos al tratamiento que recibió el paciente. Por lo tanto las escalas serán valoradas por 2 observadores ciegos independientes en cada caso. Cada evaluación será registrada por la persona que la realizó en un Formato de Registro de Caso (FRC) diseñada exprofeso para este estudio.

Adicionalmente el residente de Neurología sustentante estará a cargo del vaciado de los FRC's en una base de datos electrónica dentro del programa statistical program for social sciences (SPSS).

Flujograma del Estudio



PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los análisis estadísticos en este estudio serán llevados a cabo sobre un principio de intención de tratamiento con comparaciones hechas entre los grupos de fluoxetina y placebo por resultados primarios y secundarios. La estratificación se hará según la severidad de la hemorragia al momento del ingreso al hospital.

Se realizará análisis exploratorio de los datos basales con estadística descriptiva para determinar las frecuencias de las variables de estudio, así como medidas de tendencia central y dispersión (media y desviación estándar para variables continuas y tabulaciones de frecuencias para las categóricas) para todos los sujetos y por grupo de tratamiento. Para establecer el comportamiento normal de cada variable se hará uso de la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Las puntuaciones de las escalas al día 90 se compararan entre grupos de tratamiento por medio de análisis bivariado mediante la prueba de χ^2 o exacta de Fisher para variables categóricas y prueba t de *student* para muestras independientes / U de Mann–Whitney para variables continuas, con el fin de identificar aquellas variables que puedan ser incorporadas al análisis de regresión lineal múltiple.

Los pacientes serán clasificados de acuerdo a la escala de Fugl-Meyer como independientes (>85 puntos) no independientes (<85 puntos) y los grupos serán comparados al día 90 por medio de la prueba de χ^2 .

El análisis primario de eficacia consistirá de la comparación del cambio en la distribución de las puntuaciones en la escala de Fugl-Meyer (puntuación total, puntuación de miembro superior e inferior) a los 90 días.

El mismo abordaje estadístico se utilizara para valorar los cambios en la distribución de las puntuaciones del Índice de Barthel (objetivo secundario). Se calculara el coeficiente de correlación de Spearman entre las puntuaciones de la escala de Fugl-Meyer y el Índice de Barthel.

Para los casos anteriores (objetivo primario y secundario) se realizara análisis estratificado utilizando el procedimiento de Mantel-Haenszel en base a subgrupos por gravedad de la hemorragia.

Los resultados serán expresados mediante razón de riesgo o razón de prevalencia con sus intervalos de confianza al 95%.

En todos los casos se considerará estadísticamente significativo una $p < 0.05$.

Los análisis estadísticos se realizaran con el programa estadístico SPSS versión 17 para Windows.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

En la realización del presente proyecto de investigación se consideraron y se tomaron en cuenta los diferentes principios éticos para la investigación en humanos, los cuales están disponibles en la Declaración Internacional de Helsinki (En su versión revisada por la 59ª Asamblea Médica Mundial de Seúl, Corea de 2008 y por la Asamblea General de la OMS.

De acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en su título segundo, capítulo I, artículo 17 (145), el presente estudio queda clasificado como: III. Investigación con riesgo mayor que el mínimo, y cumple con los supuestos del título segundo, capítulo II, artículo 71 (146), referentes a la investigación farmacológica.

De acuerdo con el Centro de Investigación Clínica General de los Institutos Nacionales de Salud de EEUU se le considera una investigación con riesgo grado II (Riesgo mayor que mínimo con potencial para beneficio) en una escala de I a IV (147). En base a que la investigación involucra el uso de un fármaco con un perfil de efectos adversos ampliamente conocidos que no exceden el 5% en el caso de efectos adversos simples y el 2% en el caso de efectos adversos de moderados a severos. Con una probabilidad de lesión severa muy baja (p. ej. Anafilaxis).

Tanto el protocolo de investigación como el formato de consentimiento informado han sido revisados y aprobados por el Comité de investigación y por el Comité de Bioética del Hospital Juárez de México previo a su instrumentación en pacientes.

Nota Acerca de la No Inclusión de Pacientes Deprimidos en este Estudio

En el presente estudio no se incluirán pacientes con depresión debido a la limitación ética que supone el administrar placebo en el caso de pacientes que requieren tratamiento para la depresión en la forma de un fármaco antidepresivo de la misma familia que la Fluoxetina, o la misma fluoxetina en la mayoría de los casos. Por esta razón es un criterio de exclusión para ingresar al estudio la presencia de depresión (como lo fue también en el estudio FLAME (107), detectada por medio de la escala de depresión hospitalaria, así como la presencia de afasia que impida al paciente comunicarse adecuadamente y/o responder la escala de depresión hospitalaria. Por lo anterior y basados en los principios de beneficencia y no maleficencia no está éticamente justificado incluir pacientes deprimidos en este estudio.

CONSIDERACIONES GENERALES

Cronograma de Actividades

Periodos en meses (x)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Planeación 15%	x	x	x	x	x	x																		
Ejecución 50%							x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x				
Análisis 20%																				x	x	x		
Preparación manuscrito 15%																						x	x	x

Consideraciones Financieras

El financiamiento de este proyecto será obtenido en 100% por el sustentante del grado de especialización en Neurología, con las aportaciones voluntarias de la iniciativa privada que deseen participar previa invitación en el estudio, cabe mencionar que dichas aportaciones serán en especie (Dinero en efectivo y compras directas con los proveedores designados por los organizadores del estudio) y no podrán influir ni en la metodología .

Dichos fondos se destinarán a la compra y manufactura del medicamento y del placebo, además de papelería en general para el desarrollo del proyecto.

Obtención del Fármaco y del Placebo

La manufactura, empaquetamiento y etiquetado aleatorios de los frascos que contengan las tabletas a administrar a los pacientes será responsabilidad de Psicofarma S.A. de C.V. Por medio de un contrato se suministrarán 25 frascos con 90 tabletas de fluoxetina cada uno y otros 25 frascos idénticos con placebo. Además se ordenarán 5 frascos extras de cada compuesto que serán utilizados solo en caso de pacientes que salgan del estudio antes de concluirlo, dichos frascos quedarán a resguardo del laboratorio para poder asignar el mismo tratamiento al paciente que sustituya al abandono sin romper el ciego.

Resultados

Se obtuvieron 80 pacientes que cumplían como población blanco y con los criterios de inclusión del estudio. Seis pacientes salieron del estudio: 3 por depresión a los 45 días, medida por escala de depresión hospitalaria, 2 por no incluir la rehabilitación al menos 80% de asistencias y uno por fallecimiento asociado a neumonía y úlceras por presión en la cuarta semana de su ingreso a Neurología. Los 74 pacientes restantes se distribuyeron de manera aleatoria en 2 grupos: uno tratado con placebo y otro tratado con fluoxetina, ambos de 37 personas. El grupo placebo tenía más pacientes con hipercolesterolemia y hábito tabáquico vs el grupo con fluoxetina (17vs 5 y 20 vs 11) así como 5 casos severos más y una ligera proporción mayor de mujeres.

Estos pacientes incluidos restantes culminaron el estudio a 90 días sin cumplir criterios de exclusión y con un asistencia mínima del 80% a rehabilitación.

Se comprueba el objetivo primario del estudio e hipótesis de investigación: a 90 días, la escala de Fugl-Meyer en el grupo tratado con fluoxetina fue en promedio 12 puntos mayor que la del ingreso en el mismo grupo. Comparada con placebo la diferencia entre la media de Escala de Fugl-Meyer al ingreso vs Fugl Meyer a 90 días fue de 11.8 puntos en el grupo ratado con Fluoxetina y de 7.27 puntos en el grupo placebo, lo cual implica una diferencia entre medias a 90 días de 4.53 puntos (tabla 1). Cabe mencionar que el grupo placebo mostro cierta mejoría sólo con rehabilitación (7.27 puntos, tabla 1)

Se alcanzó el objetivo secundario del estudio habiendo correlación por coeficiente de Spearman entre las mediciones del índice de Barthel y la Escala de Fugl-Meyer al ingreso y al final del estudio en ambos grupos, lo cual implica que hubo una adecuada correlación del grado de discapacidad y la recuperación motora (el primero medido por índice de Barthel y la segunda por escala de Fugl-Meyer), así que en esta medida, toda mejoría en las escalas implica superación de la discapacidad de ingreso tanto por rehabilitación y placebo como por rehabilitación más fluoxetina. Ésta última medida arrojó una mejoría significativamente mayor medida por ambas escalas (v. párrafo anterior).

Otros Resultados

El número total de casos severos definidos por EFM de 55 o menor fue de 17 y de muy severos definidos por EFM de 35 o menor fue de 5, de los cuales 37.5% (6) severos y 25% (4) muy severos al ingreso estuvieron en el grupo fluoxetina y 64.7% (11) severos y 6.25% (1) muy severos al ingreso en el grupo placebo (tabla 1).

El porcentaje de casos severos al ingreso en el grupo fluoxetina fué de 16.1% (6) y en el grupo placebo de 27% (10). El número total de casos muy severos en el grupo fluoxetina ascendió a 4(10.8%) y en el grupo placebo a 0% (0) (tabla 1)

Cabe mencionar que el porcentaje de discapacitados medido por escalar de Fugl-Meyer menor a 85 puntos en ambos grupos continuó siendo por encima del 75%, pero hubo menor número de discapacitados en el grupo fluoxetina a 90 días comparado con fluoxetina al ingreso (-19%) y fluoxetina a 90 días comparado con placebo a 90 días (-3pacientes, pero el total de recuperación en el grupo fluoxetina fue de 4.05% vs 4.1% del grupo placebo). También la recuperabilidad en el grupo placebo fue menor que en el grupo fluoxetina (porcentaje de discapacitados 41% vs 37.83%) (Tabla 1).

El número de pacientes independientes a 90 días en el grupo fluoxetina fue también mayor que en el grupo placebo: 12.16%(9) vs 6 (8.1%) a pesar de medias de ingreso en Barthel y Fugl- Meyer menores en el primer grupo.

TABLA 1. COMPARACIÓN DE RESULTADOS POR GRUPO.

Variables	Grupo Fluoxetina+rehabilitación, N=37	Grupo Placebo+rehabilitación, N=37
Media EFM ingreso	60.8919	65.54
Media EFM 90 días	72.7297	72.8108
Media Barthel Ingreso	44.86	48.6486
Media Barthel 90 días	77.7027	58.78
Edad	64.81*	63.29*
Hombres	71%(26)	75%(28)
Mujeres	29%(11)	40.54% (15)
Edad promedio	64.81	63.9
Hipertensos	94.59%(35)	89.18%(33)
Diabéticos	72.97%(27)	64.86%(24)
Hipercolesterolemia	13.51%(5)	45.94%(17)
Tabaquismo	29.72%(11)	54%(20)
Casos severos al inicio	16.21%(6)	29.7%(11)
Casos muy severos al inicio	10.8%(4)	0% (0)
Casos severos al día 90	10.8%(4)	0%(0)
Casos muy severos al día 90	0%(0)	0%(0)
Discapacitados al inicio	94.7% (35)	91.9%(35)
Discapacitados al día 90	75.1%(28)	83.8%(31)

*La media de edad para todos los casos fue de 63.93 (IC 95%, 61.80-66.07)

La fluoxetina y una rehabilitación física en los pacientes con hemorragia intracerebral primaria demostraron mejoría significativa en la función motora y el grado de discapacidad comparada con los pacientes rehabilitados y tratados con placebo a 90 días del tratamiento.

La fluoxetina asociada a rehabilitación tuvo un efecto discretamente mayor en la recuperabilidad de la discapacidad motora y de la discapacidad general que en los grupos rehabilitados no tratados con fluoxetina, por lo que puede considerarse como un tratamiento adyuvante en la recuperación de la hemorragia intracerebral aunque se requiere reproducibilidad y demostrar el mismo perfil de seguridad en series a gran escala.

La correlación entre discapacidad motora y alteración funcional fue consistente y confiable a lo largo del estudio de acuerdo con el coeficiente de Spearman.

Se requiere reproducibilidad de éste resultado en las hemorragias no tálamocapsulares: cerebelosas, pontinas y lobares por la baja incidencia de las mismas en los grupos analizados.

No se registró sino una muerte en un paciente que por enfermedad grave sólo completó 2 días de tratamiento hospitalario por complicación infecciosa y dado esto, se requiere ampliar el conocimiento sobre los predictores de mortalidad en los pacientes con hemorragia intracerebral tratados con fluoxetina vs placebo.

En nuestro estudio el abandono de tratamiento no estuvo relacionado a efectos indeseables y tampoco encontramos complicaciones asociadas al fármaco.

Discusión

Nuestros resultados apoyan el hecho observado en otros estudios experimentales realizados en infarto cerebral isquémico de que el uso de ciertos fármacos ahora considerados como neuromoduladores, como los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, mejoran la discapacidad motora durante la fase crónica del infarto cerebral y éste resultado es asociado a la ausencia de depresión y la mejoría de la plasticidad neuronal en la regeneración de las vías motoras de Sistema Nervioso Central. El efecto demuestra que lo mismo ocurre en el ictus hemorrágico, pero se requieren más ensayos para establecer un perfil de eficacia y seguridad que permita la recomendación general de dichos fármacos en ésta patología y sus respectivos subgrupos.

La fluoxetina por su parte ha demostrado en nuestro estudio y población estudiada un buen perfil de eficacia y seguridad.

El efecto deseado de la fluoxetina según otros estudios ocurre varias semanas después de iniciado el fármaco así que no fué posible determinar el grado de mejoría en la fase temprana, sin embargo este dato no fue uno de nuestros objetivos ni lo ha sido en estudios previos, debido a la gran cantidad de variables que afectan la morbimortalidad en la fase aguda de la hemorragia intracerebral primaria.

APÉNDICE 1. INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA DE LA FLUOXETINA.

La fluoxetina es un fármaco antidepresivo que pertenece a la familia de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Este fármaco difiere tanto química como farmacológicamente de otros fármacos antidepresivos como los inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAOs) o los antidepresivos tricíclicos.

Absorción

La fluoxetina, se absorbe eficazmente en el tracto gastrointestinal luego de la administración oral y su biodisponibilidad llega al 72% de la obtenida con la dosis intravenosa. Luego de una dosis oral, la concentración plasmática máxima (C_{max}) de fluoxetina y norfluoxetina se alcanza entre las 4 y las 8 horas posteriores a la dosis. Sin embargo, el efecto máximo sobre el sistema nervioso central se observa entre las 8 y las 10 horas después de la dosis. La diferencia temporal entre la C_{max} y los efectos máximos podría deberse en parte, al retraso en la formación del metabolito activo. Los valores de C_{max} son proporcionales a la dosis pero, dado que la fluoxetina sufre un extensivo metabolismo de primer paso en el hígado, se observan importantes diferencias interindividuales en la C_{max}. Durante el tratamiento prolongado, se alcanzan concentraciones plasmáticas constantes entre las 2 y las 4 semanas de terapia (148).

Distribución

La fluoxetina y la norfluoxetina, tienen un elevado volumen de distribución como resultado de su alto grado de unión a proteínas plasmáticas (> 95%) y su extensiva distribución tisular. Una hora después de administrar fluoxetina a las ratas, la relación entre las concentraciones de fluoxetina y norfluoxetina es similar en la corteza cerebral, el cuerpo estriado, el hipocampo, el hipotálamo, el tallo cerebral y el cerebelo. En pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo o con depresión mayor sometidos a tratamiento prolongado con fluoxetina, las concentraciones de la droga y su metabolito son significativamente mayores en el cerebro que en plasma (149).

Metabolismo y Eliminación

La norfluoxetina, principal metabolito de la fluoxetina, tiene una potencia y una selectividad similar a la de la droga madre en cuanto a la inhibición de la recaptación de serotonina. Aproximadamente el 80% de la dosis de fluoxetina se excreta en orina y cerca del 15% se elimina por heces. Alrededor del 11% de la dosis se elimina como droga madre, el 7% como norfluoxetina, el 7% como glucurónido de fluoxetina, el 8% como glucurónido de norfluoxetina y más del 20% como ácido hipúrico. La vida media de eliminación de la fluoxetina varía entre 1 y 4 días, mientras que la de la norfluoxetina se ubica entre los 7 y los 15 días (150).

Farmacocinética en Poblaciones Particulares

La farmacocinética de la fluoxetina y la norfluoxetina es igual en ancianos que en jóvenes. El deterioro de la función renal no afecta significativamente la farmacocinética de la droga, indican, ya que el proceso que controla la biodisponibilidad de la droga es el metabolismo hepático. En cambio, la farmacocinética de la fluoxetina se ve afectada en caso de disfunción hepática. La vida media de eliminación es significativamente mayor en los pacientes con cirrosis alcohólica que en los individuos con función hepática normal. En personas obesas, la fluoxetina muestra igual farmacocinética que en personas delgadas (151).

Relación entre Concentración y Respuesta

En pacientes tratados con una dosis diaria de 60 mg de fluoxetina, no se observó relación entre las concentraciones plasmáticas y la respuesta terapéutica, pero si entre esta respuesta y las concentraciones de norfluoxetina. Estos hallazgos sugieren, que la dosis apropiada de fluoxetina debe ser menor a los 60 mg diarios. No está claro si los efectos adversos habituales, tales como náuseas, se relacionan con las concentraciones plasmáticas de la droga, pero si se sabe, que estos trastornos aumentan a medida que se

incrementa la dosis. Aunque el monitoreo de las concentraciones plasmáticas de fluoxetina no es necesario en situaciones normales, puede ser utilizado en casos de sobredosificación, uso concomitante de inhibidores de la monoamino oxidasa o falta de respuesta a las dosis estándar de la droga (152).

Interacciones Farmacológicas

Dada la prolongada vida media de la fluoxetina, las interacciones farmacológicas pueden producirse aún después de varias semanas de interrumpida la terapia con esta droga. La fluoxetina aumenta significativamente la vida media y la concentración plasmática de los antidepresivos tricíclicos. La inhibición del metabolismo mediado por el sistema CYP2D6, lleva a alteraciones en el perfil farmacocinético de las drogas que son sustrato de esta enzima. Por ejemplo, la fluoxetina reduce en más de un 400% la depuración plasmática de la desipramina y otros antidepresivos tricíclicos. Sin embargo, las concentraciones de fluoxetina no se ven afectadas por la interacción, ya que esta droga es un inhibidor más potente del CYP2D6 que los antidepresivos tricíclicos.

La combinación de un inhibidor de la monoamino oxidasa (MAO) y fluoxetina produce el denominado síndrome serotoninérgico caracterizado por trastornos gastrointestinales, neurológicos, cardiovasculares y psicológicos. Por ello, se recomienda no iniciar el tratamiento con inhibidores de la MAO hasta después de 5 semanas de concluido el tratamiento con fluoxetina. Se ha determinado además que la fluoxetina interacciona con el diazepam, el alprazolam y la carbamazepina. La fluoxetina parece inhibir el metabolismo de drogas antipsicóticas tales como clozapina, haloperidol, pimozida, flufenazina y perfenazina, llevando a la potenciación de los síntomas extrapiramidales. En cambio, la fluoxetina no interfiere con el metabolismo del alcohol (153).

Efectos Adversos

Las reacciones adversas más comúnmente observadas con el uso de fluoxetina (frecuencia mayor al 2%) son: síntomas referidos al sistema nervioso central incluyendo ansiedad, nerviosismo e insomnio, somnolencia y astenia, temblor, mareo ó sudoración; alteraciones gastrointestinales incluyendo anorexia, náuseas ó diarrea. Reacciones menos frecuentes incluyen: cefalea, sequedad de boca, dispepsia y vómito. También se han comunicado reacciones graves (frecuencia menor al 1%) que incluyen: síncope, arritmia cardíaca, anomalías en las pruebas de función hepática, hipo e hipertiroidismo, aumento del tiempo de hemorragia, síndrome cerebral agudo y convulsiones (154).

Contraindicaciones y Precauciones

La fluoxetina está contraindicada en los pacientes con hipersensibilidad al fármaco o a cualquiera de los componentes de su formulación. La retirada de ISRS se debe hacer gradualmente para evitar un síndrome de retirada. En el caso de la fluoxetina el riesgo de que se produzca este síndrome es menor debido a la larga semi-vida del fármaco y de su metabolito activo. La fluoxetina se debe utilizar con precaución en pacientes con epilepsia o desórdenes convulsivos. Aunque se han comunicado convulsiones con la fluoxetina sólo en raras ocasiones, pueden ocurrir en caso de sobredosis. Se desconocen los efectos de la fluoxetina sobre la terapia electroconvulsiva, aunque algunos autores han comunicado una prolongación de las convulsiones en los pacientes tratados con el fármaco.

Como ocurre con todos los fármacos antidepresivos, la fluoxetina puede transformar un estado depresivo en una manía o hipomanía en los sujetos predispuestos. Si un paciente desarrolla síntomas maníacos, debe discontinuarse la fluoxetina y administrar un tratamiento adecuado para la manía. La posibilidad de un suicidio es inherente a todo paciente con síndromes depresivos, y puede ocurrir tanto en una depresión primaria como en una depresión asociada a otros desórdenes. Los pacientes con historia de intento de suicidio deben ser vigilados estrechamente al iniciarse un tratamiento con fluoxetina. Además, la fluoxetina se debe administrar en las menores dosis posibles con objeto de minimizar el riesgo de sobredosis. En los pacientes con cirrosis, la semi-vida de eliminación de la fluoxetina y de la norfluoxetina están prolongadas

de forma significativa y, por lo tanto se debe administrar con precaución, reduciendo la dosis o aumentando el intervalo entre dosis.

La fluoxetina puede ocasionar el síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética (SIADH). Los ancianos y los pacientes tratados con diuréticos son más propensos a desarrollar este síndrome. La fluoxetina debe ser administrada con precaución en los pacientes con diabetes mellitus que pueden ver afectado el control de su enfermedad y necesitar ajustes en su medicación hipoglucémica. La fluoxetina ocasiona una pérdida de peso y se debe administrar con precaución en los pacientes con anorexia nerviosa (155).

B. Muñeca

6. Estabilidad de la Muñeca		
a) Dorsiflexión con codo en 90°, Hombro en 0° y pronación con resistencia. (asistir si es necesario)	<input type="checkbox"/>	Máximo 10. a) y c) 0. El paciente no puede dorsiflexionar la muñeca.
b) Máxima flexión/extensión de la muñeca, codo 90°, Hombro 0°, flexión de los dedos y pronación. (asistir si es necesario)	<input type="checkbox"/>	1. El paciente dorsiflexiona pero no soporta resistencia. 2. El paciente dorsiflexiona en contra de resistencia.
c) Dorsiflexión con codo en 0°, Hombro 30° y pronación con resistencia	<input type="checkbox"/>	b), d) y e) 0. No ocurren movimientos volitivos.
d) Máxima flexión/extensión de la muñeca, Con codo en 0°, Hombro 30° y pronación	<input type="checkbox"/>	1. El paciente no puede mover la muñeca en todo el rango de movimiento pasivo.
e) Circunducción de la muñeca	<input type="checkbox"/>	2. Lo realiza sin falla.

Total – Muñeca

C. Mano

7. Agarre		
a) Flexión dedos	<input type="checkbox"/>	Máximo 14.
b) Extensión dedos	<input type="checkbox"/>	a)
c) Agarre 1: Extensión de articulaciones Metacarpo falángicas con flexión de las Inter falángicas. (contra resistencia)	<input type="checkbox"/>	0. No lo puede realizar 1. Lo realiza parcialmente 2. Realizado sin falla
d) Agarre 2: Sostener una hoja entre el pulgar en aducción y el 2do dedo	<input type="checkbox"/>	b)
e) Agarre 3: Sostener un lápiz entre el pulgar y el 2do dedo en oposición.	<input type="checkbox"/>	0. No hay flexión. 1. Alguna flexión. 2. Flexión completa
f) Agarre 4: Sostener un objeto cilíndrico Entre las superficies volares del 1er y 2do dedos. Uno en contra del otro.	<input type="checkbox"/>	c)
g) Agarre 5: Sostener una pelota de tenis	<input type="checkbox"/>	0. La posición no puede llevarse a cabo. 1. Agarre débil 2. Agarre en contra de resistencia
		d), e), f) y g) 0. No realiza la función. 1. Mantiene el papel/lápiz/objeto/pelota de tenis en posición pero no al aplicarle un jalón. 2. Mantiene el papel/lápiz/objeto/pelota a pesar de aplicarle un jalón.

Total – Mano

8. Coordinación y Velocidad.		
a) Temblor	<input type="checkbox"/>	Máximo 6.
b) Dismetría	<input type="checkbox"/>	a)
c) Velocidad (dedo nariz 5 veces)	<input type="checkbox"/>	0. Temblor Marcado. 1. Leve. 2. Sin temblor.
		b)
		0. Dismetría marcada. 1. Leve. 2. Sin dismetría.
		c)
		0. Seis segundos más lento que el contralateral 1. Dos a cinco segundos más lento 2. Menos de dos segundos de diferencia

Puntaje Total Motor de la Extremidad Superior

9. Actividad Refleja Aquileo / Patelar	<input type="checkbox"/>	Máximo 2. 0 sin actividad refleja 2 con actividad refleja
10. Sinergia Flexora Cadera Rodilla Pie -Dorsiflexión	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Máximo 6. 0 No lo puede realizar 1 Lo realiza parcialmente 2 Realizado sin falla
11. Sinergia Extensora Cadera -Extensión -Aducción Rodilla Pie -Flexión Plantar	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Máximo 8. 0 No lo puede realizar 1 Lo realiza parcialmente 2 Realizado sin falla
12. Movimientos con o sin sinergia a) Flexionar la rodilla más de 90° (sentado) b) Dorsi flexión plantar (sentado) c) Flexionar la rodilla por lo menos 90° (parado) d) Dorsi flexión plantar (parado)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Máximo 8. a) 0 No lo puede realizar 1 Lo realiza parcialmente 2 Realizado sin falla b) y d) 0. No puede. 1. Falla en la flexión activa. 2. Dorsi flexión normal c) 0. No puede flexionar a menos que flexione la cadera 1. Flexiona la cadera en algún punto del movimiento 2. Lo realiza sin falla
13. Reflejos -Aquiles/Patelar/Aductor	<input type="checkbox"/>	Máximo 2. 0. Dos o tres reflejos hiperactivos (++++) 1. Un reflejo hiperactivo o dos exaltados (+++) 2. No más de un reflejo exaltado (+++)
14. Coordinación y Velocidad. a) Temblor b) Dismetría c) Velocidad (talón a la rodilla contralateral 5 veces)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Máximo 6. a) 0. Temblor Marcado. 1. Leve. 2. Sin temblor. b) 0. Dismetría marcada. 1. Leve. 2. Sin disimetría. c) 0. Seis segundos más lento que el contralateral 1. Dos a cinco segundos más lento 2. Menos de dos segundos de diferencia

Puntaje Total Motor de la Extremidad Inferior

Puntaje Total Motor

Médico que administró la escala

Apéndice 3. Índice de Barthel

Fluoxetina en la Recuperación
Motora de Hemorragia Intracerebral

FORMA C. INDICE DE BARTHEL

Iniciales _ _ _

Fecha: _ / _ / _
 d m a

Razón para llenar la Forma: Basal Visita 45 días Visita 90 días
 Terminación Temprana del Estudio

Otro/Especificar: _____

1. Comer	0 = Dependiente (necesita ser alimentado por otra persona) 5 = Necesita ayuda (para cortar los alimentos, pero es capaz de comer solo) 10 = Independiente	<input type="text"/> <input type="text"/>
2. Traslado (sillón - cama)	0 = Dependiente (necesita ser cargado, incapaz de permanecer sentado) 5 = Gran ayuda (ayuda de una persona fuerte o entrenada) 10 = Mínima ayuda (supervisión verbal o pequeña ayuda física) 15 = Independiente	<input type="text"/> <input type="text"/>
3. Aseo	0 = Necesita ayuda con cuidado personal 5 = Independiente (los instrumentos pueden ser provistos por otra persona)	<input type="text"/> <input type="text"/>
4. Ir al retrete	0 = Dependiente (incapaz de manejarse sin ayuda mayor) 5 = Necesita ayuda (pequeña ayuda, capaz de usar el cuarto de baño, se limpia solo) 10 = Independiente	<input type="text"/> <input type="text"/>
5. Bañarse	0 = Dependiente 5 = Independiente (en una regadera)	<input type="text"/> <input type="text"/>
6. Deambulación	0 = Inmóvil 5 = Independiente (en silla de ruedas, no requiere ayuda ni supervisión) 10 = Camina con ayuda de una persona (verbal o física, uso de andador) 15 = Independiente (puede usar ayudas instrumentales, muletas o bastón, excepto andador, si usa prótesis debe ser capaz de ponérsela y quitársela solo)	<input type="text"/> <input type="text"/>
7. Subir y bajar escaleras	0 = Incapaz 5 = Necesita ayuda (necesita ayuda verbal o física) 10 = Independiente	<input type="text"/> <input type="text"/>
8. Vestirse y desvestirse	0 = Dependiente 5 = Necesita ayuda (realiza solo al menos la mitad de las tareas sin ayuda) 10 = Independiente (es capaz de hacerlo sin ayuda alguna)	<input type="text"/> <input type="text"/>
9. Continencia de esfínteres	0 = Incontinente (o necesita enemas) 5 = Accidente ocasional (menos de una vez a la semana) 10 = Continente	<input type="text"/> <input type="text"/>
10. Continencia de la micción	0 = Incontinente (con sonda e incapaz de manejarla por si mismo) 5 = Accidente ocasional (máximo 1 al día) 10 = Continente	<input type="text"/> <input type="text"/>

Total:

Médico que administró la escala: _____

Página 1/1

Apéndice 4. Escala de Depresión Hospitalaria

Fluoxetina en la Recuperación
Motora de Hemorragia Intracerebral

FORMA A. ESCALA DE DEPRESION HOSPITALARIA

Iniciales _ _ _

Fecha: ___/___/___
 di mes año

Razón para llenar la Forma: Basal Visita 45 días Visita 90 días
 Terminación Temprana del Estudio
 Forma de Llenado: Auto aplicado Entrevista

Instrucciones: A continuación leerá unas frases que pueden describir cómo se siente usted afectiva y emocionalmente. Lea cada frase y marque con una cruz la respuesta que coincida mejor con como se ha sentido en la última semana. No hay repuestas buenas ni malas. No es necesario que piense mucho tiempo en cada repuesta.

1. Me siento tenso/a o nervioso/a:

Casi todo el día	<input type="checkbox"/>
Gran parte del día	<input type="checkbox"/>
De vez en cuando	<input type="checkbox"/>
Nunca	<input type="checkbox"/>

2. Sigo disfrutando con las mismas cosas de siempre:

Igual que antes	<input type="checkbox"/>
No tanto como antes	<input type="checkbox"/>
Solamente un poco	<input type="checkbox"/>
Ya no disfruto con nada	<input type="checkbox"/>

3. Siento una especie de temor como si algo malo fuera suceder:

Si y muy intenso	<input type="checkbox"/>
Si, pero no muy intenso	<input type="checkbox"/>
Si, pero no me preocupa	<input type="checkbox"/>
No siento nada de eso	<input type="checkbox"/>

4. Soy capaz de reírme y ver el lado gracioso e las cosas:

Igual que siempre	<input type="checkbox"/>
Actualmente algo menos	<input type="checkbox"/>
Actualmente mucho menos	<input type="checkbox"/>
Actualmente en absoluto	<input type="checkbox"/>

5. Tengo la cabeza llena de preocupaciones:

Casi todo el día	<input type="checkbox"/>
Gran parte del día	<input type="checkbox"/>
De vez en cuando	<input type="checkbox"/>
Nunca	<input type="checkbox"/>

6. Me siento alegre:

Gran parte del día	<input type="checkbox"/>
En algunas ocasiones	<input type="checkbox"/>
Muy pocas veces	<input type="checkbox"/>
Nunca	<input type="checkbox"/>

7. Soy capaz de permanecer sentado/a tranquilo/a y relajadamente:

Siempre	<input type="checkbox"/>
A veces	<input type="checkbox"/>
A menudo	<input type="checkbox"/>
Gran parte del día	<input type="checkbox"/>

8. Me siento lento/a y torpe:
- Nunca
 - A veces
 - A menudo
 - Gran parte del día
9. Experimento una desagradable sensación de "nervios y hormigueos en el estomago":
- Nunca
 - Solo a algunas ocasiones
 - A menudo
 - Muy a menudo
10. He perdido el interés por mi aspecto personal:
- Me cuido como siempre lo he hecho
 - Es posible que no me cuide como debiera
 - No me cuido como debiera de hacerlo
 - Completamente
11. Me siento inquieto/a como si no pudiera parar de moverme:
- Realmente mucho
 - Bastante
 - No mucho
 - En absoluto
12. Tengo ilusión por las cosas:
- Como siempre
 - Algo menos que antes
 - Mucho menos que antes
 - En absoluto
13. Experimento de repente sensaciones de gran angustia o temor:
- Muy a menudo
 - Con cierta frecuencia
 - Raramente
 - Nunca
14. Soy capaz de disfrutar con un buen libro o un buen programa de radio de televisión:
- A menudo
 - Algunas veces
 - Pocas veces
 - Casi nunca

Médico que administró la escala:

1. Qureshi AI, Mendelow AD, Hanley DF. Intracerebral haemorrhage. *Lancet*. 2009;373(9675):1632-44. Epub 2009/05/12.
2. Burns JD, Manno EM. Primary intracerebral hemorrhage: update on epidemiology, pathophysiology, and treatment strategies. *Comprehensive therapy*. 2008;34(3-4):183-95. Epub 2009/01/14.
3. Morgenstern LB, Hemphill JC, 3rd, Anderson C, Becker K, Broderick JP, Connolly ES, Jr., et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2010;41(9):2108-29. Epub 2010/07/24.
4. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(1):e2-e220. Epub 2011/12/20.
5. Hilbig A, Britto A, Coutinho LM. [Cerebrovascular disorders: analysis of 190 autopsy cases]. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 1988;46(3):272-7. Epub 1988/09/01. Accidente vascular cerebral: Análise de 190 casos autopsiados.
6. Del Brutto OH, Mosquera A, Sanchez X, Santos J, Noboa CA. Stroke subtypes among Hispanics living in Guayaquil, Ecuador. Results from the Luis Vernaza Hospital Stroke Registry. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1993;24(12):1833-6. Epub 1993/12/01.
7. Barinagarrementeria F R-SJ AA, Amaya L, Cantú C. A Hospital Stroke Register in Mexico City: analysis of 2,045 patients. *Neurology*. 1999;52 Suppl2(52):442.
8. Domínguez Álvarez J NAA, Brañas Valdés R, Pérez Corrales AJ. Mortalidad por enfermedades cerebrovasculares en mayores de 15 años. *Revista Cubana de Medicina General Integral*. 1999(15):253-8.
9. Saposnik G, Caplan LR, Gonzalez LA, Baird A, Dashe J, Luraschi A, et al. Differences in stroke subtypes among natives and caucasians in Boston and Buenos Aires. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2000;31(10):2385-9. Epub 2000/10/07.
10. Lavados PM, Sacks C, Prina L, Escobar A, Tossi C, Araya F, et al. Incidence, 30-day case-fatality rate, and prognosis of stroke in Iquique, Chile: a 2-year community-based prospective study (PISCIS project). *Lancet*. 2005;365(9478):2206-15. Epub 2005/06/28.
11. Rotta-Escalante R LM MC, Curatolo L. Accidente cerebrovascular en la policlínica bancaria: registro de 1.699 eventos consecutivos. *Revista Neurológica Argentina*. 2003(28):91-5.
12. Ruiz-Sandoval JL, Ortega-Alvarez L, Garcia-Navarro V, Romero-Vargas S, Gonzalez-Cornejo S. [Intracerebral haemorrhage in a referral hospital in the central-western region of Mexico]. *Revista de neurologia*. 2005;40(11):656-60. Epub 2005/06/11. Hemorragia intracerebral en un hospital de referencia de la region centro-occidente de Mexico.
13. Qureshi AI, Tuhim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *The New England journal of medicine*. 2001;344(19):1450-60. Epub 2001/05/11.
14. Labovitz DL, Halim A, Boden-Albala B, Hauser WA, Sacco RL. The incidence of deep and lobar intracerebral hemorrhage in whites, blacks, and Hispanics. *Neurology*. 2005;65(4):518-22. Epub 2005/08/24.
15. Sacco S, Marini C, Toni D, Olivieri L, Carolei A. Incidence and 10-year survival of intracerebral hemorrhage in a population-based registry. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2009;40(2):394-9. Epub 2008/11/29.
16. Kissela B, Schneider A, Kleindorfer D, Khoury J, Miller R, Alwell K, et al. Stroke in a biracial population: the excess burden of stroke among blacks. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2004;35(2):426-31. Epub 2004/02/06.
17. Broderick JP, Brott T, Tomsick T, Miller R, Huster G. Intracerebral hemorrhage more than twice as common as subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgery*. 1993;78(2):188-91. Epub 1993/02/01.
18. Qureshi AI, Suri MF, Nasar A, Kirmani JF, Ezzeddine MA, Divani AA, et al. Changes in cost and outcome among US patients with stroke hospitalized in 1990 to 1991 and those hospitalized in 2000 to 2001. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2007;38(7):2180-4. Epub 2007/05/26.
19. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet neurology*. 2003;2(1):43-53. Epub 2003/07/10.
20. Jiang B, Wang WZ, Chen H, Hong Z, Yang QD, Wu SP, et al. Incidence and trends of stroke and its subtypes in China: results from three large cities. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2006;37(1):63-8. Epub 2005/11/25.
21. Kubo M, Kiyohara Y, Kato I, Tanizaki Y, Arima H, Tanaka K, et al. Trends in the incidence, mortality, and survival rate of cardiovascular disease in a Japanese community: the Hisayama study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2003;34(10):2349-54. Epub 2003/09/06.
22. Morgenstern LB, Spears WD. A triethnic comparison of intracerebral hemorrhage mortality in Texas. *Annals of neurology*. 1997;42(6):919-23. Epub 1997/12/24.
23. Inagawa T, Ohbayashi N, Takechi A, Shibukawa M, Yahara K. Primary intracerebral hemorrhage in Izumo City, Japan: incidence rates and outcome in relation to the site of hemorrhage. *Neurosurgery*. 2003;53(6):1283-97; discussion 97-8. Epub 2003/11/25.

24. Flaherty ML, Woo D, Haverbusch M, Sekar P, Khoury J, Sauerbeck L, et al. Racial variations in location and risk of intracerebral hemorrhage. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2005;36(5):934-7. Epub 2005/03/26.
25. Morgenstern LB, Smith MA, Lisabeth LD, Risser JM, Uchino K, Garcia N, et al. Excess stroke in Mexican Americans compared with non-Hispanic Whites: the Brain Attack Surveillance in Corpus Christi Project. *American journal of epidemiology*. 2004;160(4):376-83. Epub 2004/08/03.
26. Zahuranec DB, Brown DL, Lisabeth LD, Gonzales NR, Longwell PJ, Eden SV, et al. Differences in intracerebral hemorrhage between Mexican Americans and non-Hispanic whites. *Neurology*. 2006;66(1):30-4. Epub 2006/01/13.
27. Ayala C, Croft JB, Greenlund KJ, Keenan NL, Donehoo RS, Malarcher AM, et al. Sex differences in US mortality rates for stroke and stroke subtypes by race/ethnicity and age, 1995-1998. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2002;33(5):1197-201. Epub 2002/05/04.
28. Broderick JP, Brott T, Tomsick T, Huster G, Miller R. The risk of subarachnoid and intracerebral hemorrhages in blacks as compared with whites. *The New England journal of medicine*. 1992;326(11):733-6. Epub 1992/03/12.
29. Woo D, Haverbusch M, Sekar P, Kissela B, Khoury J, Schneider A, et al. Effect of untreated hypertension on hemorrhagic stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2004;35(7):1703-8. Epub 2004/05/25.
30. Thrift AG, McNeil JJ, Forbes A, Donnan GA. Three important subgroups of hypertensive persons at greater risk of intracerebral hemorrhage. Melbourne Risk Factor Study Group. *Hypertension*. 1998;31(6):1223-9. Epub 1998/06/11.
31. Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJ, Algra A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2003;34(8):2060-5. Epub 2003/07/05.
32. Tirschwell DL, Smith NL, Heckbert SR, Lemaitre RN, Longstreth WT, Jr., Psaty BM. Association of cholesterol with stroke risk varies in stroke subtypes and patient subgroups. *Neurology*. 2004;63(10):1868-75. Epub 2004/11/24.
33. Woo D, Sauerbeck LR, Kissela BM, Khoury JC, Szaflarski JP, Gebel J, et al. Genetic and environmental risk factors for intracerebral hemorrhage: preliminary results of a population-based study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2002;33(5):1190-5. Epub 2002/05/04.
34. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *The New England journal of medicine*. 2006;355(6):549-59. Epub 2006/08/11.
35. Woo D, Kissela BM, Khoury JC, Sauerbeck LR, Haverbusch MA, Szaflarski JP, et al. Hypercholesterolemia, HMG-CoA reductase inhibitors, and risk of intracerebral hemorrhage: a case-control study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2004;35(6):1360-4. Epub 2004/04/17.
36. Leker RR, Khoury ST, Rafaeli G, Shwartz R, Eichel R, Tanne D. Prior use of statins improves outcome in patients with intracerebral hemorrhage: prospective data from the National Acute Stroke Israeli Surveys (NASIS). *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2009;40(7):2581-4. Epub 2009/05/02.
37. Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O, Minakawa T, Tanaka R. Multivariate analysis of predictors of hematoma enlargement in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1998;29(6):1160-6. Epub 1998/06/17.
38. Thrift AG, Donnan GA, McNeil JJ. Heavy drinking, but not moderate or intermediate drinking, increases the risk of intracerebral hemorrhage. *Epidemiology*. 1999;10(3):307-12. Epub 1999/05/07.
39. Feldmann E, Broderick JP, Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, Brott T, et al. Major risk factors for intracerebral hemorrhage in the young are modifiable. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2005;36(9):1881-5. Epub 2005/08/06.
40. Kurth T, Kase CS, Berger K, Gaziano JM, Cook NR, Buring JE. Smoking and risk of hemorrhagic stroke in women. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2003;34(12):2792-5. Epub 2003/11/15.
41. Ruiz-Sandoval JL, Romero-Vargas S, Chiquete E, Padilla-Martinez JJ, Villarreal-Careaga J, Cantu C, et al. Hypertensive intracerebral hemorrhage in young people: previously unnoticed age-related clinical differences. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2006;37(12):2946-50. Epub 2006/11/11.
42. Leira R, Davalos A, Silva Y, Gil-Peralta A, Tejada J, Garcia M, et al. Early neurologic deterioration in intracerebral hemorrhage: predictors and associated factors. *Neurology*. 2004;63(3):461-7. Epub 2004/08/12.
43. Garibi J, Bilbao G, Pomposo I, Hostalot C. Prognostic factors in a series of 185 consecutive spontaneous supratentorial intracerebral haematomas. *British journal of neurosurgery*. 2002;16(4):355-61. Epub 2002/10/23.
44. Togha M, Bakhtavar K. Factors associated with in-hospital mortality following intracerebral hemorrhage: a three-year study in Tehran, Iran. *BMC neurology*. 2004;4:9. Epub 2004/06/15.
45. Cheung RT, Zou LY. Use of the original, modified, or new intracerebral hemorrhage score to predict mortality and morbidity after intracerebral hemorrhage. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2003;34(7):1717-22. Epub 2003/06/14.
46. Fogelholm R, Murros K, Rissanen A, Avikainen S. Long term survival after primary intracerebral haemorrhage: a retrospective population based study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2005;76(11):1534-8. Epub 2005/10/18.
47. Nilsson OG, Lindgren A, Brandt L, Saveland H. Prediction of death in patients with primary intracerebral hemorrhage: a prospective study of a defined population. *Journal of neurosurgery*. 2002;97(3):531-6. Epub 2002/09/26.

48. Castellanos M, Leira R, Tejada J, Gil-Peralta A, Davalos A, Castillo J. Predictors of good outcome in medium to large spontaneous supratentorial intracerebral haemorrhages. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2005;76(5):691-5. Epub 2005/04/19.
49. Dennis MS. Outcome after brain haemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2003;16 Suppl 1:9-13. Epub 2003/04/17.
50. McGuire AJ, Raikou M, Whittle I, Christensen MC. Long-term mortality, morbidity and hospital care following intracerebral hemorrhage: an 11-year cohort study. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23(2-3):221-8. Epub 2006/12/05.
51. Weimar C, Weber C, Wagner M, Busse O, Haberl RL, Lauterbach KW, et al. Management patterns and health care use after intracerebral hemorrhage. a cost-of-illness study from a societal perspective in Germany. *Cerebrovasc Dis*. 2003;15(1-2):29-36. Epub 2002/12/25.
52. Saloheimo P, Lapp TM, Juvela S, Hillbom M. The impact of functional status at three months on long-term survival after spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2006;37(2):487-91. Epub 2005/12/24.
53. Rossini PM, Dal Forno G. Integrated technology for evaluation of brain function and neural plasticity. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*. 2004;15(1):263-306. Epub 2004/03/20.
54. Yourganov G, Schmah T, Small SL, Rasmussen PM, Strother SC. Functional connectivity metrics during stroke recovery. *Archives italiennes de biologie*. 2010;148(3):259-70. Epub 2010/12/24.
55. Ryu JS, Lee JW, Lee SI, Chun MH. Factors predictive of spasticity and their effects on motor recovery and functional outcomes in stroke patients. *Topics in stroke rehabilitation*. 2010;17(5):380-8. Epub 2010/12/07.
56. Gracies JM, Bayle N, Vinti M, Alkandari S, Vu P, Loche CM, et al. Five-step clinical assessment in spastic paresis. *European journal of physical and rehabilitation medicine*. 2010;46(3):411-21. Epub 2010/10/12.
57. Association AH. *Stroke Facts*. Dallas Tex, AIIA. 1998.
58. Dombovy ML, Basford JR, Whisnant JP, Bergstralh EJ. Disability and use of rehabilitation services following stroke in Rochester, Minnesota, 1975-1979. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1987;18(5):830-6. Epub 1987/09/01.
59. Rose VL. NIH issues consensus statement on the rehabilitation of persons with traumatic brain injury. *American family physician*. 1999;59(4):1051-3. Epub 1999/03/09.
60. Rossini PM, Caltagirone C, Castriota-Scanderbeg A, Cicinelli P, Del Gratta C, Demartin M, et al. Hand motor cortical area reorganization in stroke: a study with fMRI, MEG and TCS maps. *Neuroreport*. 1998;9(9):2141-6. Epub 1998/07/23.
61. Kristeva-Feige R, Rossi S, Feige B, Mergner T, Lucking CH, Rossini PM. The bereitschaftspotential paradigm in investigating voluntary movement organization in humans using magnetoencephalography (MEG). *Brain research Brain research protocols*. 1997;1(1):13-22. Epub 1997/02/01.
62. Kristeva-Feige R, Walter H, Lutkenhoner B, Hampson S, Ross B, Knorr U, et al. A neuromagnetic study of the functional organization of the sensorimotor cortex. *The European journal of neuroscience*. 1994;6(4):632-9. Epub 1994/04/01.
63. Rosenzweig MR, Bennett EL. Psychobiology of plasticity: effects of training and experience on brain and behavior. *Behavioural brain research*. 1996;78(1):57-65. Epub 1996/06/01.
64. Mandic M, Rancic N. The recovery of motor function in post stroke patients. *Medicinski arhiv*. 2011;65(2):106-8. Epub 2011/05/19.
65. Merzenich MM, Kaas JH, Wall JT, Sur M, Nelson RJ, Felleman DJ. Progression of change following median nerve section in the cortical representation of the hand in areas 3b and 1 in adult owl and squirrel monkeys. *Neuroscience*. 1983;10(3):639-65. Epub 1983/11/01.
66. Merzenich MM, Nelson RJ, Stryker MP, Cynader MS, Schoppmann A, Zook JM. Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys. *The Journal of comparative neurology*. 1984;224(4):591-605. Epub 1984/04/20.
67. Cohen LG, Bandinelli S, Findley TW, Hallett M. Motor reorganization after upper limb amputation in man. A study with focal magnetic stimulation. *Brain : a journal of neurology*. 1991;114 (Pt 1B):615-27. Epub 1991/02/01.
68. Hernandez TD, Jones GH, Schallert T. Co-administration of Ro 15-1788 prevents diazepam-induced retardation of recovery of function. *Brain research*. 1989;487(1):89-95. Epub 1989/05/15.
69. Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Annals of neurology*. 1996;40(3):367-78. Epub 1996/09/01.
70. Goldstein LB. Effects of amphetamines and small related molecules on recovery after stroke in animals and man. *Neuropharmacology*. 2000;39(5):852-9. Epub 2000/03/04.
71. Kirkwood A, Dudek SM, Gold JT, Aizenman CD, Bear MF. Common forms of synaptic plasticity in the hippocampus and neocortex in vitro. *Science*. 1993;260(5113):1518-21. Epub 1993/06/04.
72. Bear MF, Malenka RC. Synaptic plasticity: LTP and LTD. *Current opinion in neurobiology*. 1994;4(3):389-99. Epub 1994/06/01.
73. Hess G, Donoghue JP. Long-term potentiation of horizontal connections provides a mechanism to reorganize cortical motor maps. *Journal of neurophysiology*. 1994;71(6):2543-7. Epub 1994/06/01.

74. Hess G, Aizenman CD, Donoghue JP. Conditions for the induction of long-term potentiation in layer II/III horizontal connections of the rat motor cortex. *Journal of neurophysiology*. 1996;75(5):1765-78. Epub 1996/05/01.
75. Myers WA, Churchill JD, Muja N, Garraghty PE. Role of NMDA receptors in adult primate cortical somatosensory plasticity. *The Journal of comparative neurology*. 2000;418(4):373-82. Epub 2000/03/14.
76. Liepert J, Schwenkreis P, Tegenthoff M, Malin JP. The glutamate antagonist riluzole suppresses intracortical facilitation. *J Neural Transm*. 1997;104(11-12):1207-14. Epub 1997/01/01.
77. Ziemann U, Winter M, Reimers CD, Reimers K, Tergau F, Paulus W. Impaired motor cortex inhibition in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Evidence from paired transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. 1997;49(5):1292-8. Epub 1997/12/31.
78. Calabresi P, Centonze D, Gubellini P, Bernardi G. Activation of M1-like muscarinic receptors is required for the induction of corticostriatal LTP. *Neuropharmacology*. 1999;38(2):323-6. Epub 1999/04/28.
79. Welker E, Soriano E, Dorfl J, Van der Loos H. Plasticity in the barrel cortex of the adult mouse: transient increase of GAD-immunoreactivity following sensory stimulation. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Experimentation cerebrale*. 1989;78(3):659-64. Epub 1989/01/01.
80. Carr LJ, Harrison LM, Evans AL, Stephens JA. Patterns of central motor reorganization in hemiplegic cerebral palsy. *Brain : a journal of neurology*. 1993;116 (Pt 5):1223-47. Epub 1993/10/01.
81. Zhang L, Butler AJ, Sun CK, Sahgal V, Wittenberg GF, Yue GH. Fractal dimension assessment of brain white matter structural complexity post stroke in relation to upper-extremity motor function. *Brain research*. 2008;1228:229-40. Epub 2008/07/02.
82. Schiemanck SK, Kwakkel G, Post MW, Kappelle LJ, Prevo AJ. Impact of internal capsule lesions on outcome of motor hand function at one year post-stroke. *Journal of rehabilitation medicine : official journal of the UEMS European Board of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2008;40(2):96-101. Epub 2008/05/30.
83. Maegaki Y, Yamamoto T, Takeshita K. Plasticity of central motor and sensory pathways in a case of unilateral extensive cortical dysplasia: investigation of magnetic resonance imaging, transcranial magnetic stimulation, and short-latency somatosensory evoked potentials. *Neurology*. 1995;45(12):2255-61. Epub 1995/12/01.
84. Seitz RJ, Hoflich P, Binkofski F, Tellmann L, Herzog H, Freund HJ. Role of the premotor cortex in recovery from middle cerebral artery infarction. *Archives of neurology*. 1998;55(8):1081-8. Epub 1998/08/26.
85. Brodal A. Self-observations and neuro-anatomical considerations after a stroke. *Brain : a journal of neurology*. 1973;96(4):675-94. Epub 1973/12/01.
86. Weiller C, Ramsay SC, Wise RJ, Friston KJ, Frackowiak RS. Individual patterns of functional reorganization in the human cerebral cortex after capsular infarction. *Annals of neurology*. 1993;33(2):181-9. Epub 1993/02/01.
87. Jones RD, Donaldson IM, Parkin PJ. Impairment and recovery of ipsilateral sensory-motor function following unilateral cerebral infarction. *Brain : a journal of neurology*. 1989;112 (Pt 1):113-32. Epub 1989/02/01.
88. Classen J, Liepert J, Wise SP, Hallett M, Cohen LG. Rapid plasticity of human cortical movement representation induced by practice. *Journal of neurophysiology*. 1998;79(2):1117-23. Epub 1998/04/18.
89. Taub E. Harnessing brain plasticity through behavioral techniques to produce new treatments in neurorehabilitation. *The American psychologist*. 2004;59(8):692-704. Epub 2004/11/24.
90. Taub E, Miller NE, Novack TA, Cook EW, 3rd, Fleming WC, Nepomuceno CS, et al. Technique to improve chronic motor deficit after stroke. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 1993;74(4):347-54. Epub 1993/04/01.
91. Liepert J, Miltner WH, Bauder H, Sommer M, Dettmers C, Taub E, et al. Motor cortex plasticity during constraint-induced movement therapy in stroke patients. *Neuroscience letters*. 1998;250(1):5-8. Epub 1998/08/08.
92. Tallelli P, Werring DJ. Pharmacological augmentation of motor recovery after stroke: antidepressants for non-depressed patients? *Journal of neurology*. 2009;256(7):1159-60. Epub 2009/03/10.
93. Liepert J. Pharmacotherapy in restorative neurology. *Current opinion in neurology*. 2008;21(6):639-43. Epub 2008/11/08.
94. Goldstein LB. Pharmacology of recovery after stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1990;21(11 Suppl):III139-42. Epub 1990/11/01.
95. Sonde L, Løkk J. Effects of amphetamine and/or L-dopa and physiotherapy after stroke - a blinded randomized study. *Acta neurologica Scandinavica*. 2007;115(1):55-9. Epub 2006/12/13.
96. Windle V, Corbett D. Fluoxetine and recovery of motor function after focal ischemia in rats. *Brain research*. 2005;1044(1):25-32. Epub 2005/05/03.
97. Lim CM, Kim SW, Park JY, Kim C, Yoon SH, Lee JK. Fluoxetine affords robust neuroprotection in the postischemic brain via its anti-inflammatory effect. *Journal of neuroscience research*. 2009;87(4):1037-45. Epub 2008/10/16.
98. Li WL, Cai HH, Wang B, Chen L, Zhou QG, Luo CX, et al. Chronic fluoxetine treatment improves ischemia-induced spatial cognitive deficits through increasing hippocampal neurogenesis after stroke. *Journal of neuroscience research*. 2009;87(1):112-22. Epub 2008/08/20.
99. Treig T, Werner C, Sachse M, Hesse S. No benefit from D-amphetamine when added to physiotherapy after stroke: a randomized, placebo-controlled study. *Clinical rehabilitation*. 2003;17(6):590-9. Epub 2003/09/16.

100. Platz T, Kim IH, Engel U, Pinkowski C, Eickhof C, Kutzner M. Amphetamine fails to facilitate motor performance and to enhance motor recovery among stroke patients with mild arm paresis: interim analysis and termination of a double blind, randomised, placebo-controlled trial. *Restorative neurology and neuroscience*. 2005;23(5-6):271-80. Epub 2006/02/16.
101. Gladstone DJ, Danells CJ, Armesto A, McIlroy WE, Staines WR, Graham SJ, et al. Physiotherapy coupled with dextroamphetamine for rehabilitation after hemiparetic stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2006;37(1):179-85. Epub 2005/12/03.
102. Walker-Batson D, Smith P, Curtis S, Unwin H, Greenlee R. Amphetamine paired with physical therapy accelerates motor recovery after stroke. Further evidence. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1995;26(12):2254-9. Epub 1995/12/01.
103. Pariente J, Loubinoux I, Carel C, Albucher JF, Leger A, Manelfe C, et al. Fluoxetine modulates motor performance and cerebral activation of patients recovering from stroke. *Annals of neurology*. 2001;50(6):718-29. Epub 2002/01/05.
104. Zittel S, Weiller C, Liepert J. Citalopram improves dexterity in chronic stroke patients. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2008;22(3):311-4. Epub 2008/01/26.
105. Acler M, Robol E, Fiaschi A, Manganotti P. A double blind placebo RCT to investigate the effects of serotonergic modulation on brain excitability and motor recovery in stroke patients. *Journal of neurology*. 2009;256(7):1152-8. Epub 2009/03/24.
106. Dam M, Tonin P, De Boni A, Pizzolato G, Casson S, Ermani M, et al. Effects of fluoxetine and maprotiline on functional recovery in poststroke hemiplegic patients undergoing rehabilitation therapy. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1996;27(7):1211-4. Epub 1996/07/01.
107. Chollet F, Tardy J, Albucher JF, Thalamas C, Berard E, Lamy C, et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet neurology*. 2011;10(2):123-30. Epub 2011/01/11.
108. Gerdelat-Mas A, Loubinoux I, Tombari D, Rascol O, Chollet F, Simonetta-Moreau M. Chronic administration of selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) paroxetine modulates human motor cortex excitability in healthy subjects. *NeuroImage*. 2005;27(2):314-22. Epub 2005/07/16.
109. Majeed F, Kamal AK. Can selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) improve motor recovery after stroke? What is the role of neuroplasticity? *JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2011;61(11):1147-8. Epub 2011/12/01.
110. Apparsundaram S, Stockdale DJ, Henningsen RA, Milla ME, Martin RS. Antidepressants targeting the serotonin reuptake transporter act via a competitive mechanism. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2008;327(3):982-90. Epub 2008/09/20.
111. Laifenfeld D, Klein E, Ben-Shachar D. Norepinephrine alters the expression of genes involved in neuronal sprouting and differentiation: relevance for major depression and antidepressant mechanisms. *Journal of neurochemistry*. 2002;83(5):1054-64. Epub 2002/11/20.
112. Montag-Sallaz M, Schachner M, Montag D. Misguided axonal projections, neural cell adhesion molecule 180 mRNA upregulation, and altered behavior in mice deficient for the close homolog of L1. *Molecular and cellular biology*. 2002;22(22):7967-81. Epub 2002/10/23.
113. Demyanenko GP, Siesser PF, Wright AG, Brennaman LH, Bartsch U, Schachner M, et al. L1 and CHL1 Cooperate in Thalamocortical Axon Targeting. *Cereb Cortex*. 2011;21(2):401-12. Epub 2010/06/26.
114. Gorman JM, Docherty JP. A hypothesized role for dendritic remodeling in the etiology of mood and anxiety disorders. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 2010;22(3):256-64. Epub 2010/08/06.
115. Wong DT, Horng JS, Bymaster FP, Hauser KL, Molloy BB. A selective inhibitor of serotonin uptake: Lilly 110140, 3-(p-trifluoromethylphenoxy)-N-methyl-3-phenylpropylamine. *Life sciences*. 1974;15(3):471-9. Epub 1974/08/01.
116. Hansen L. Fluoxetine dose-increment related akathisia in depression: implications for clinical care, recognition and management of selective serotonin reuptake inhibitor-induced akathisia. *J Psychopharmacol*. 2003;17(4):451-2. Epub 2004/02/12.
117. Lavin MR, Mendelowitz A, Block SH. Adverse reaction to high-dose fluoxetine. *Journal of clinical psychopharmacology*. 1993;13(6):452-3. Epub 1993/12/01.
118. Collin C, Wade D. Assessing motor impairment after stroke: a pilot reliability study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1990;53(7):576-9. Epub 1990/07/01.
119. Demeurisse G, Demol O, Robaye E. Motor evaluation in vascular hemiplegia. *European neurology*. 1980;19(6):382-9. Epub 1980/01/01.
120. Roques CF, Mathe JF. Physical medicine and rehabilitation in France. *Disability and rehabilitation*. 1997;19(9):366-70. Epub 1997/10/23.
121. Fugl-Meyer AR, Jaasko L, Leyman I, Olsson S, Steglind S. The post-stroke hemiplegic patient. 1. a method for evaluation of physical performance. *Scandinavian journal of rehabilitation medicine*. 1975;7(1):13-31. Epub 1975/01/01.

122. Mao HF, Hsueh IP, Tang PF, Sheu CF, Hsieh CL. Analysis and comparison of the psychometric properties of three balance measures for stroke patients. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2002;33(4):1022-7. Epub 2002/04/06.
123. Poole JL, Whitney SL. Motor assessment scale for stroke patients: concurrent validity and interrater reliability. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 1988;69(3 Pt 1):195-7. Epub 1988/03/01.
124. Malouin F, Pichard L, Bonneau C, Durand A, Corriveau D. Evaluating motor recovery early after stroke: comparison of the Fugl-Meyer Assessment and the Motor Assessment Scale. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 1994;75(11):1206-12. Epub 1994/11/01.
125. Gladstone DJ, Danells CJ, Black SE. The fugl-meyer assessment of motor recovery after stroke: a critical review of its measurement properties. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2002;16(3):232-40. Epub 2002/09/18.
126. Twitchell TE. The restoration of motor function following hemiplegia in man. *Brain : a journal of neurology*. 1951;74(4):443-80. Epub 1951/12/01.
127. Chae J, Labatia I, Yang G. Upper limb motor function in hemiparesis: concurrent validity of the Arm Motor Ability test. *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists*. 2003;82(1):1-8. Epub 2003/01/03.
128. Fugl-Meyer AR. Post-stroke hemiplegia assessment of physical properties. *Scandinavian journal of rehabilitation medicine Supplement*. 1980;7:85-93. Epub 1980/01/01.
129. Duncan PW, Goldstein LB, Horner RD, Landsman PB, Samsa GP, Matchar DB. Similar motor recovery of upper and lower extremities after stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1994;25(6):1181-8. Epub 1994/06/01.
130. Lin JH, Hsueh IP, Sheu CF, Hsieh CL. Psychometric properties of the sensory scale of the Fugl-Meyer Assessment in stroke patients. *Clinical rehabilitation*. 2004;18(4):391-7. Epub 2004/06/08.
131. Platz T, Pinkowski C, van Wijck F, Kim IH, di Bella P, Johnson G. Reliability and validity of arm function assessment with standardized guidelines for the Fugl-Meyer Test, Action Research Arm Test and Box and Block Test: a multicentre study. *Clinical rehabilitation*. 2005;19(4):404-11. Epub 2005/06/03.
132. Duncan PW, Propst M, Nelson SG. Reliability of the Fugl-Meyer assessment of sensorimotor recovery following cerebrovascular accident. *Physical therapy*. 1983;63(10):1606-10. Epub 1983/10/01.
133. Sonde L, Gip C, Fernaeus SE, Nilsson CG, Viitanen M. Stimulation with low frequency (1.7 Hz) transcutaneous electric nerve stimulation (low-tens) increases motor function of the post-stroke paretic arm. *Scandinavian journal of rehabilitation medicine*. 1998;30(2):95-9. Epub 1998/06/02.
134. Fugl-Meyer AR, Jaasko L. Post-stroke hemiplegia and ADL-performance. *Scandinavian journal of rehabilitation medicine Supplement*. 1980;7:140-52. Epub 1980/01/01.
135. Cerrato-Cuadra A C-MR. Activación del área motora primaria mediante RMf posrehabilitación en pacientes con miembro torácico parético, como secuela de enfermedad vascular cerebral. *Arch Neurocién (Mex)*. 2005;10(2):57-65.
136. Sánchez-Villavicencio I H-FJ, Sucar E, Leder RS. Actividades simuladas de la vida diaria para rehabilitación motora del miembro superior en pacientes con enfermedad vascular cerebral. *Arch Neurocién (Mex)*. 2009;14(4):237-42.
137. Mahoney FI, Barthel DW. Functional Evaluation: The Barthel Index. *Maryland state medical journal*. 1965;14:61-5. Epub 1965/02/01.
138. Hobart J. Measuring outcomes in clinical trials of stroke: time for state-of-the-art clinical trials to reject state-of-the-art rating scales. *Journal of neurology*. 2007;254(8):1119. Epub 2007/09/01.
139. Hsueh IP, Lin JH, Jeng JS, Hsieh CL. Comparison of the psychometric characteristics of the functional independence measure, 5 item Barthel index, and 10 item Barthel index in patients with stroke. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2002;73(2):188-90. Epub 2002/07/18.
140. Wade DT. Functional abilities after stroke: measurement, natural history and prognosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2012. Epub 2012/01/10.
141. Chang KC, Tseng MC, Weng HH, Lin YH, Liou CW, Tan TY. Prediction of length of stay of first-ever ischemic stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2002;33(11):2670-4. Epub 2002/11/02.
142. Patel M, Coshall C, Lawrence E, Rudd AG, Wolfe CD. Recovery from poststroke urinary incontinence: associated factors and impact on outcome. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2001;49(9):1229-33. Epub 2001/09/18.
143. Diener HC, Sacco RL, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) trial: a double-blind, active and placebo-controlled study. *Lancet neurology*. 2008;7(10):875-84. Epub 2008/09/02.
144. Duncan PW, Jorgensen HS, Wade DT. Outcome measures in acute stroke trials: a systematic review and some recommendations to improve practice. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2000;31(6):1429-38. Epub 2000/06/03.
145. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Diario Oficial de la Federación. 6 de enero de 1987;Título II. Capítulo I:Artículo 17.
146. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Diario Oficial de la Federación. 6 de enero de 1987;Título II. Capítulo II:Artículo 71.

147. Regulations USCoF. Title 45 CFR 46.01 (b) and 45 CFR 46.401 Protection of Human Subjects. Department of Health and Human Services.
148. Shi S, Liu Y, Wu J, Li Z, Zhao Y, Zhong D, et al. Comparative bioavailability and tolerability of a single 20-mg dose of two fluoxetine hydrochloride dispersible tablet formulations in fasting, healthy Chinese male volunteers: an open-label, randomized-sequence, two-period crossover study. *Clinical therapeutics*. 2010;32(11):1977-86. Epub 2010/11/26.
149. Franceschi L, Faggiani A, Furlanut M. A simple method to monitor serum concentrations of fluoxetine and its major metabolite for pharmacokinetic studies. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2009;49(2):554-7. Epub 2009/01/02.
150. Qu Y, Aluisio L, Lord B, Boggs J, Hoey K, Mazur C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of norfluoxetine in rats: Increasing extracellular serotonin level in the frontal cortex. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*. 2009;92(3):469-73. Epub 2009/05/26.
151. Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, Lehman ME, Greenspan A, Mahmoud RA, et al. Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2008;56(7):1333-41. Epub 2008/05/31.
152. Nelson LS, Erdman AR, Booze LL, Cobaugh DJ, Chyka PA, Woolf AD, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor poisoning: An evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)*. 2007;45(4):315-32. Epub 2007/05/09.
153. Spina E, Santoro V, D'Arrigo C. Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: an update. *Clinical therapeutics*. 2008;30(7):1206-27. Epub 2008/08/12.
154. Gartlehner G, Gaynes BN, Hansen RA, Thieda P, DeVeugh-Geiss A, Krebs EE, et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants: background paper for the American College of Physicians. *Annals of internal medicine*. 2008;149(10):734-50. Epub 2008/11/20.
155. O'Kane M, Wiles PG, Wales JK. Fluoxetine in the treatment of obese type 2 diabetic patients. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1994;11(1):105-10. Epub 1994/01/01.