



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Postgrado e Investigación

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

**TRATAMIENTO DEL INFARTO CEREBRAL AGUDO CON
CITICOLINA: EFECTO SOBRE EL TAMAÑO DE LA
LESIÓN ISQUÉMICA VALORADO POR TOMOGRAFÍA
AXIAL COMPUTARIZADA, EN PACIENTES DEL
HOSPITAL REGIONAL "LIC. ADOLFO LOPEZ
MATEOS"**

Trabajo de Investigación que Presenta:

**DRA. ILEANA ISABEL SANTANA
SERRANO**

Para Obtener el Diploma de la Especialidad

MEDICINA INTERNA

Asesores de Tesis:

DR. CARLOS LENIN PLIEGO REYES

DRA. GABRIELA SALAS PEREZ



194.2007

2007



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.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres: Sr. Marcelo Santana y Sra. Hilda Serrano, por su apoyo y amor incondicionales, así como el gran ejemplo y valores que me han enseñado.

A mi tía Dolores Santana por su apoyo a lo largo de toda mi carrera y su cariño.

A mis hermanos Martha, Rocio y Marcelo por su cariño y amistad.

A mis asesores Dr. Carlos Pliego y Dra. Gabriela Salas por introducirme a la investigación.

A mis amigos en especial a Lorben, Yaneth, Lizbeth y Erika que me han demostrado su amistad incondicional y solidaridad.

A todas aquellas personas; médicos, enfermeras, pacientes que a lo largo de la especialidad me ha dado una lección de vida.

ÍNDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	3
PROBLEMA	5
ANTECEDENTES	6
MARCO TEÓRICO	8
OBJETIVOS	15
HIPÓTESIS	16
JUSTIFICACIÓN	17
METODOLOGÍA	19
DISEÑO	22
RESULTADOS	23
DISCUSIÓN	29
CONCLUSIONES	30
ANEXOS	31
BIBLIOGRAFÍA	34

INTRODUCCIÓN

Hace más de 2,400 años el padre de la medicina, Hipócrates, reconoció y describió el accidente cerebro vascular como el "inicio repentino de parálisis". En tiempos antiguos el accidente cerebro vascular se conocía como apoplejía, un término general que los médicos aplicaban a cualquier persona afectada repentinamente por parálisis. Debido a que muchas condiciones pueden conducir a una parálisis repentina, el término apoplejía no indicaba diagnóstico o causa específica. Los médicos sabían muy poco acerca de la causa del accidente cerebro vascular y la única terapia establecida era alimentar y cuidar al paciente esperando el curso de la historia natural de la enfermedad.

Se le llama Enfermedad Vascolar Cerebral (EVC) a cualquier trastorno del encéfalo focal o difuso, transitorio o permanente, causado por trastornos en la circulación cerebral vascular; que se presenta como un proceso agudo con los síntomas y signos característicos de la región afectada. Los factores que aportan mayor riesgo en las lesiones vasculares del cerebro son la hipertensión y la aterosclerosis.

En la última década el diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Vascolar Cerebral ha tenido grandes avances; gracias al desarrollo de nuevas técnicas de neuroimagen muchas de ellas no invasivas; que favorecen el diagnóstico temprano y preciso. La profundización en el conocimiento de las condiciones bioquímicas dentro y alrededor de la zona de necrosis cerebral (zona de penumbra); ha permitido el desarrollo de fármacos con efecto neuroprotector.

La Enfermedad Vascolar Cerebral es la primera o segunda causa de muerte en los países desarrollados; pero sobretodo, es la principal causa de invalidez permanente en el adulto.

La Citicolina es uno de las sustancias neuroprotectoras que han demostrado tener efecto en la zona de penumbra. En México no ha sido suficientemente estudiada y a nivel internacional sólo se ha valorado la respuesta clínica sin tomar en cuenta el tamaño de la lesión; a pesar de que en algunos casos se reportó disminución del mismo. El beneficio de este neuroprotector se observa cuando se inicia el tratamiento en las primeras horas del inicio del cuadro clínico.

Hoy día, algunas de las personas que sufren un accidente cerebro vascular pueden salir del mismo sin incapacidad o con muy pocas incapacidades, si reciben tratamiento con prontitud, de esta manera la medicina contemporanea puede ofrecer a los pacientes y a sus familias algo que hasta ahora ha sido muy difícil de ofrecer:

La esperanza.

RESUMEN

En el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE Cd. de México, se realizó un estudio transversal, descriptivo, comparativo, doble ciego, para evaluar y comparar el tamaño de la lesión isquémica, por Tomografía Axial Computarizada (TAC) en pacientes con Enfermedad Cerebrovascular Aguda en el territorio de la arteria cerebral media a las seis semanas de tratamiento con Citicolina, en el período comprendido entre el 1ero de abril al 30 de junio del 2007. **MATERIAL Y METODOS:** Durante el período señalado se capturaron a los pacientes con enfermedad cerebrovascular en quienes de forma aleatoria se les administró citicolina, y a un grupo control no se le aplicó. Durante las primeras 48 horas postevento se realizó una TAC para evaluar el tamaño de la lesión. Seis semanas después se repitió el proceso para comparar. **RESULTADOS:** Se capturaron a 40 pacientes, dividiéndolos en dos grupos casos y controles, identificando además algunos factores de riesgo. Se midió el tamaño inicial y final de la lesión encontrando una disminución del tamaño de la misma en pacientes que recibieron la citicolina encontrando una diferencia estadísticamente significativa en relación al grupo control con una $p < 0.05$. **CONCLUSIONES** El uso de la citicolina en pacientes con enfermedad cerebrovascular es de gran utilidad para limitar el tamaño de la lesión y por lo tanto de la recuperación que se refleja también en los días de estancia hospitalaria. **PALABRAS CLAVE** Citicolina, Enfermedad Cerebrovascular.

SUMMARY

In the Regional Hospital Lic. Adolfo López Mateos ISSSTE Mexico's City, We carried out a traverse, descriptive, comparative study, double blind to evaluate and to compare the size of the lesion isquemic, by Axial Tomography in patient with ischemic stroke in the territory of the middle cerebral artery to the six weeks of treatment with Citicoline, in the period understood among 1st April at 30th June of 2007. MATERIAL AND METHODS: During the signal period we captured patients with illness cerebrovascular in an aleatory way, them administrated citicoline, and to a group control was not applied. During the first 48 hours of the onset an Axial Tomography was carried out to evaluate the size of the lesion. Six weeks later we repeated the process to compare. RESULTS: We captured to 40 patients in two groups cases and controls, also identifying some factors of risk. The initial and final size of the lesion observated a decrease of the size of the same one was measured in patients that received the citicolina finding a difference statistically significant in relation to the group control with a $p < 0.05$. CONCLUSIONS The use of Citicoline in patients with ischemic stroke is useful to limit the size of the lesion and therefore of the recovery that is also reflected in the days of hospital stay

KEY WORDS Citicolina, cerebral ischemia.

PROBLEMA

¿Al administrar Citicolina en dosis de 1000 mg cada 12 horas por 6 semanas, en los pacientes que cursan con enfermedad vascular cerebral isquémica aguda dentro de las primeras 48 horas de inicio del cuadro disminuirá el tamaño de la lesión isquémica en comparación a aquellos pacientes a los cuales no se les administra dicho fármaco, en el Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos del ISSSTE, en el periodo comprendido del 1ero de abril al 30 de junio del 2007?

ANTECEDENTES

La primera persona en investigar los signos patológicos de la apoplejía fue Johann Jacob Wepfer. Nacido en Schaffhausen, Suiza, en 1620. Fue el primero en identificar los signos "postmortem" de la hemorragia en el cerebro de los pacientes fallecidos de apoplejía. De los estudios de autopsias obtuvo conocimiento sobre las arterias carótidas y vertebrales que suministran sangre al cerebro. Wepfer fue también la primera persona en indicar que la apoplejía, además de ser ocasionada por la hemorragia en el cerebro, podría también ser causada por un bloqueo de una de las arterias principales que suministran sangre al cerebro.

La ciencia médica confirmaría con el tiempo las hipótesis de Wepfer, así pues, la apoplejía vino a conocerse como Enfermedad Cerebro Vascular.

La interrupción del flujo de sangre al cerebro puede ocasionar la muerte de las células cerebrales o lesionarlas debido a la falta de oxígeno. También pueden resultar afectadas las células cerebrales por una hemorragia en el cerebro o alrededor del mismo. Las alteraciones neurológicas resultantes se denominan accidentes vasculares cerebrales porque se afectan los vasos sanguíneos (vascular) y el encéfalo (cerebro).

Las primeras claves diagnósticas para el médico son los síntomas neurológicos súbitos y transitorios que sugieren una disfunción de un área específica del cerebro. A veces es necesario realizar pruebas complementarias para diferenciar de otros trastornos con síntomas semejantes, como son la epilepsia, tumores, migraña, etc.

El área en donde se lleva a cabo la reducción o interrupción del flujo cerebral es llamada zona de penumbra, ubicada alrededor de la lesión vascular. Es ahí donde se llevan a cabo una serie de eventos a nivel molecular, relacionado con la salida o entrada de iones, así como de neurotransmisores, y cuando se logra proteger esta zona es perceptible en la

recuperación final de la misma, manifestada en la funcionalidad y pronóstico de los pacientes que la padecen.

El tratamiento agudo del EVC está dirigido a salvar la penumbra isquémica, por el fin de eventos que suceden en la misma, que inicialmente puede representar hasta el 90% del tejido isquémico. Minuto con minuto, la penumbra se reduce a expensas de un aumento del área de daño irreversible. De ahí que la intervención temprana es de suprema importancia.

Con el auge de la tecnología y nuevos medicamentos, la neuroprotección permite al paciente beneficiarse con la administración de citicolina y a su vez disminuir su tiempo de hospitalización, así como las secuelas neurológicas, permitiendo una mejor calidad de vida.

Esta se basa en tres principios básicos: abrir el vaso ocluido, aumentar el flujo colateral, y evitar la excito-toxicidad.

MARCO TEORICO

La Enfermedad Vascul ar Cerebral se refiere a un trastorno neurológico agudo, el cual puede ser transitorio o permanente y está dado como resultado de un proceso que afecta la circulación sanguínea y que reduce el flujo sanguíneo cerebral (FSC) al punto que el aporte del sustrato metabólico es incapaz de cubrir la demanda del tejido neuronal.

Dos factores importantes deben considerarse con el propósito de comprender mejor la fisiopatología que se presenta en el evento vascular cerebral de tipo isquémico clásico, estos factores son la cinética cerebral de oxígeno y los aspectos neuroquímicos de la isquemia cerebral.

FISIOPATOLOGÍA

Cinética Cerebral de Oxígeno

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

El oxígeno se transporta desde los vasos pulmonares hasta el tejido cerebral a través de la sangre. La cantidad de oxígeno transportado es el producto del contenido de oxígeno en sangre arterial por el gasto cardíaco. En condiciones normales, el contenido arterial de oxígeno

(CaO₂) es de 20 ml/dl, mientras que el índice cardíaco (IC) normal es de 3.2 l/m²/min. Por consiguiente, el transporte de oxígeno (DO₂) normal es de 600 ml/O₂/m²/min. (1).

La isquemia cerebral se define como un aporte inadecuado de oxígeno y sustratos al tejido cerebral en relación a sus necesidades de consumo. Cuando el FSC se deteriora, son activados mecanismos compensadores como la vasodilatación. Sin embargo, cuando la presión de perfusión cerebral cae a niveles que no pueden ser compensados por mecanismos de autorregulación locales, se incrementa la fracción de extracción de oxígeno (FEO₂) en un intento de mantener la concentración intracelular de oxígeno en niveles óptimos, sin embargo, este mecanismo compensador es superado por las demandas y en etapas críticas, cuando el aporte de oxígeno (DO₂) disminuye progresivamente, el VO₂ se deteriora en forma paralela y la célula es incapaz de extraer más oxígeno, se inicia un metabolismo cerebral anaeróbico con producción de lactato, disminución del pH cerebral¹ y activación de mecanismos neuroquímicos que también inducen lesión cerebral secundaria (1,2).

Aspectos neuroquímicos de la Isquemia Cerebral.

Cuando el FSC disminuye por debajo de 10-12 ml/min/100gr de tejido, se provoca depleción del trifosfato de adenosina cortical (ATP) que condiciona falla del transporte iónico transmembrana dependiente del mismo y salida de potasio con ingreso de sodio y agua al citoplasma. El aumento de sodio intracelular despolariza la neurona causando activación de los canales de calcio sensibles a voltaje que permiten el ingreso masivo de calcio y secundariamente liberación presináptica de glutamato, activación de receptores de glutamato, activación de la vía del ácido araquidónico, liberación de radicales libres de oxígeno y mayor lesión neuronal que llevan a la muerte celular (1, 2).

Normalmente el glutamato actúa como neurotransmisor excitador, se une a su receptor en la membrana neuronal, interviene en la despolarización y posteriormente es depurado por los astrositos. La concentración extracelular de glutamato es de 1-5 mmol/L, mientras que dentro de la célula es de 5-10 mmol/L. Esta concentración permanece estable gracias a la acción de la bomba Na⁺ K⁺ ATPasa que favorece el intercambio de iones por glutamato (3).

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

Estas sustancias altamente reactivas entrañan el peligro de lesionar las proteínas celulares, las membranas neuronales y los ácidos nucleicos (3, 4).

Durante la isquemia además, la fosfatidilcolina de las membranas celulares se degrada a ácidos grasos libres que pueden generar radicales libres y aumentar el daño neuronal. La peroxidación de lípidos es un proceso por medio del cual los radicales libres alteran la estructura de las cadenas laterales de los ácidos grasos de las membranas celulares. Esto a su vez altera la permeabilidad de la membrana, lo que impide aún más la recuperación de la célula durante la isquemia y/o reperfusión (5).

Farmacología De Citicolina

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

receptor y señal intracelular. En el caso de la membrana se añaden las funciones específicas de conducción y transmisión del impulso nervioso (5).

La citicolina (Citidinadifosfocolina, éster de colina histidina 5'-pirofosfato, CDPC, CPC-colina, C₁₄H₂₆N₄O₁₁P₂), es un compuesto endógeno natural, formado por ribosa, citosina, pirofosfato y colina, originalmente identificado por Eugene Kennedy en 1956 como intermediario en la síntesis de fosfatidilcolina de la membrana (un fosfolípido estructural de la membrana neuronal esencial para su integridad y reparación). La citicolina también participa en la síntesis de esfingolípidos y en la de esfingomielina, un constituyente fundamental de la membrana neuronal. También participa en funciones metabólicas críticas como la formación de ácidos nucleicos, proteínas y aumenta los niveles de noradrenalina y dopamina en el sistema nervioso central. Además la citicolina se relaciona con el metabolismo de acetilcolina, de esta forma su administración supone una fuente exógena de aporte de colina para la síntesis de acetilcolina (6).

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

Posterior a la administración por vía oral, la absorción fue prácticamente completa, se recuperó de las heces sólo el 1% de la dosis. Galleta y colaboradores realizaron un análisis farmacocinético posterior a la administración vía oral de citicolina doblemente marcada. Los autores concluyeron que el metabolismo de la molécula se caracterizó por una utilización diferente de ambos componentes de la molécula de citicolina (colina y citidina). El hígado es el órgano más activo en la utilización de citicolina con captación preferencial del fragmento de colina, mientras que la molécula de histidina parece incorporarse a la fracción de ácido nucleico mediante el grupo de histidina. Aunque la captación de citicolina por el cerebro parece baja, se observa una buena utilización metabólica del fármaco, ya que la utilización de colina en la biosíntesis fosfolipídica de novo es importante. Los autores señalaron que el destino

metabólico de la citicolina administrada por vía oral no difiere del observado posterior a la administración del fármaco por vía intravenosa (6, 7).

La captación cerebral de los metabolitos de citicolina se demostró a los 30 minutos de su administración. Diversos estudios han demostrado que se distribuye por las estructuras cerebrales, principalmente en las membranas neuronales como parte de los fosfolípidos. Cuando se administra citicolina marcada, se observa una eliminación muy lenta de la radioactividad por vía urinaria, fecal y por el CO₂ espirado (6, 7).

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

Experiencia Clínica.

Adibhatla en 1980 demostró que con pacientes que habían sufrido un accidente vascular cerebral agudo de menos de 48 horas de evolución para recibir manejo con citicolina 250 mg cada 8 horas n perfusión intravenosa presentó mejoría en el electroencefalograma y de la recuperación del déficit neurológicos graves (7).

En Italia, Corso y cols demostraron en pacientes con un accidente vascular cerebral en los últimos 7 a 10 días previos, recibieron Citicolina 500 mg cada 12 horas por vía intravenosa, observando mejoría en cuanto al déficit motor, sensitivo y del lenguaje en el 76.5% de los pacientes, además de observarse una mejoría en la memoria inmediata, en potenciales somatosensoriales evocados y del electroencefalograma (7).

En 1988, Tazaki y cols estudiaron 272 pacientes que habían sufrido un infarto vascular cerebral agudo en los 14 días previos, confirmado por tomografía axial computarizada y acompañado de pérdida de conciencia ligera a moderada, recibieron Citicolina 1000 mg/día por vía intravenosa; Se encontró mejoría significativa del nivel de conciencia del 51%, observaron también mayor recuperación de todos los parámetros neurológicos evaluados de 54% de los pacientes (7, 8).

Hazama y cols. evaluaron el efecto de Citicolina en la recuperación funcional de la hemiplejía, administraron 1000 mg/día durante 8 semanas demostrando ser superior en la recuperación motora (7, 8).

Goas y cols. aplicaron 750 mg/día de Citicolina a 64 pacientes con EVC de menos de 48 horas de evolución. En la valoración a 3 meses se demostró mejora el déficit motor, hipertonía, en recuperación de la marcha, y la evolución del trazo del electroencefalograma, consiguiendo un número mayor de estados independientes (9,10, 11, 12).

En 1997 Clark y cols. evaluaron la eficacia de 3 dosis de Citicolina en pacientes que sufrieron un accidente vascular cerebral agudo isquémico de la arteria cerebral media, administraron durante las primeras 24 horas posterior al evento Citicolina 500 mg/día, Citicolina 500 mg/12 horas o Citicolina 1000 mg/12 horas por 6 semanas, evaluándose los pacientes a los 3 meses, siendo analizados con el índice de Barthel (que mide la capacidad para realizar las actividades de la vida diaria). En 12 de estos pacientes (4 tratados con placebo y 8 con citicolina 500- 2000mg/día); se midió el volumen del infarto con resonancia magnética por perfusión al inicio de la sintomatología y 9 semanas después; resultando que en 3 de los 4 pacientes que recibieron placebo aumentó el volumen de la lesión y en 7 de los 8 que recibieron citicolina disminuyó. ^(7,8,16)

En el año 2002 se publicó el análisis de datos acumulados de pacientes en ensayos clínicos respecto a Citicolina oral en el ictus isquémico agudo. Los principales criterios de inclusión fueron presentar un estudio de neuroimagen compatible con un ictus isquémico, puntuación en la escala de ictus de los National Institutes Of Health mayor o igual a 8 puntos y una puntuación de la escala de Rankin modificada menor o igual a 1.

La recuperación a 3 meses en pacientes tratados con Citicolina a dosis de 2000 mg, que obtuvo una tasa de recuperación del 27.9% concluyendo que en pacientes con ictus moderado a grave en las primeras 24 horas de aparición del cuadro, la administración de Citicolina aumenta las posibilidades de una recuperación completa a los 3 meses (17, 18, 19).

Existen pocos estudios que correlacionen la mejoría funcional con la disminución del volumen de la lesión isquémica en eventos agudos, uno de los más importantes es un estudio prospectivo multicéntrico, en el que participaron 17 diferentes hospitales de Estados Unidos reuniendo 100 pacientes con datos clínicos de isquemia cerebral en las primeras 24 horas de presentación se les aleatorizó a recibir citicolina 500mg por día o placebo. Se realizó resonancia magnética con técnica de perfusión y difusión antes de tratamiento, una semana y 12 semanas después al mismo, encontrando un aumento de volumen de la lesión en pacientes que recibieron placebo en un 181% contra 34% de aumento de la lesión en pacientes tratados con citicolina. El volumen de la lesión en los 100 pacientes medido en la Resonancia Magnética por difusión, se correlacionó con la severidad de la lesión neurológica medida con la escala de ictus del Instituto de Salud Americano (NIH) ($r=0.64$) y con el volumen de la lesión crónica ($r=0.79$). Así mismo el volumen de la lesión crónica determinado por Resonancia Magnética ponderada en T2, se correlacionó significativamente con la puntuación de la misma escala (NIH) ($r=0.63$). El factor predictivo más importante del cambio de la lesión basal en los 81 pacientes que terminaron el tratamiento de 12 semanas fue la severidad de la anomalía de perfusión ($p=0.0001$). Este estudio multicéntrico confirmó el valor de la RM como marcador de severidad de la enfermedad y progresión del ictus. ⁽²⁴⁾

Hasta el momento no se han realizado estudios que además de la mejoría clínica, valoren también lo que ocurre con el tamaño de la lesión en aquellos pacientes que reciben tratamiento con Citicolina en el contexto de un Evento isquémico cerebral, puesto que en casos aislados se observó disminución en el tamaño posterior al tratamiento con Citicolina a través de Resonancia magnética de difusión y perfusión, en comparación de quienes no recibieron el fármaco quienes no mostraron cambios e inclusive aumentó el tamaño del área infartada.

OBJETIVOS

GENERAL:

- Identificar a los pacientes con Enfermedad Cerebrovascular Aguda que acudieran al Hospital y que recibieran o no tratamiento con Citicolina, para determinar el tamaño de la lesión isquémica por medio de Tomografía axial Computarizada en el periodo comprendido del primero de abril al treinta de junio de 2007.

ESPECIFICOS:

- Medir el tamaño de la lesión isquémica, por Tomografía Axial Computarizada en pacientes con Enfermedad Cerebrovascular Aguda en tratamiento con Citicolina a las 48 horas del evento.
- Medir el tamaño de la lesión isquémica, por Tomografía Axial Computarizada en pacientes con Enfermedad Cerebrovascular Aguda a las seis semanas de tratamiento con Citicolina.
- Medir el tamaño de la lesión isquémica, por Tomografía Axial Computarizada en pacientes con Enfermedad Cerebrovascular Aguda sin tratamiento con Citicolina a las 48 horas del evento.
- Medir el tamaño de la lesión isquémica por Tomografía Axial Computarizada en pacientes con Enfermedad Cerebrovascular Aguda a las seis semanas del evento agudo, sin tratamiento con Citicolina.
- Comparar el tamaño de la lesión isquémica por Tomografía Axial Computarizada entre los pacientes con Enfermedad Cerebrovascular Aguda en tratamiento con Citicolina a las 48 horas del evento y sin tratamiento.
- Comparar el tamaño de la lesión isquémica por Tomografía Axial Computarizada entre los pacientes con Enfermedad Cerebrovascular Aguda en tratamiento y sin Citicolina, a las seis semanas

HIPOTESIS

DE INVESTIGACIÓN:

Sí se administra Citicolina dentro de las primeras 48 horas de inicio del cuadro clínico y durante 6 semanas a pacientes con enfermedad vascular cerebral isquémica aguda, entonces disminuirá el tamaño de la lesión isquémica en comparación con pacientes a los cuales no se les administra el fármaco en el Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos del ISSSTE, en el periodo comprendido del 1ero de abril al 30 de junio del 2007.

NULA:

Al no administrar Citicolina dentro de las primeras 48 horas de inicio del cuadro clínico y durante 6 semanas a pacientes con enfermedad vascular cerebral isquémica aguda, entonces no disminuirá el tamaño de la lesión isquémica, en el Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos del ISSSTE, en el periodo comprendido del 1ero de abril al 30 de junio del 2007.

.JUSTIFICACIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud , la Enfermedad Vascul ar Cerebral es la tercer causa de muerte y la primera de invalidez en todo el mundo; de ahí la importancia de realizar un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno.

Son numerosos los fármacos que han mostrado tener efecto neuroprotector ; sin embargo en estudios multicéntricos el que se ha corroborado que induce una importante mejora en la funcionalidad del paciente a mediano plazo, es la Citicolina. Su acción terapéutica sobre el área de 'penumbra' permitiría recuperar al menos parte del tejido isquémico con beneficios clínicos importantes ya que está destinada a actuar sobre los efectos bioquímicos y metabólicos de la isquemia, de manera que se prevea la muerte neuronal amén de no presentar, riesgo hemorrágico y, por lo tanto es aceptable su uso, incluso antes de descartar una hemorragia cerebral.

El Hospital Regional Adolfo López Mateos es un hospital de concentración cuya incidencia de pacientes con EVC isquémico es de

Sería sumamente beneficioso en esta población el uso de Citicolina, si se demuestra el beneficio clínico y también se corrobora el mismo mediante estudio de imagen en estos pacientes se traduciría en menos días de estancia intrahospitalaria y por tanto menos costos en los Servicios de salud y menos días de incapacidad laboral o lo más importante el mejor pronóstico funcional del paciente.

Es una investigación innovadora puesto que no hay hasta el momento, en México e inclusive a nivel internacional estudios que valoren el tamaño de la lesión en personas tratadas con Citicolina, a pesar que hay reportes aislados que observaron la disminución en el tamaño de la lesión, estadísticamente significativa mediante realización de Resonancia magnética de difusión y perfusión, estudio que no tiene adecuada disponibilidad en la mayoría de las

instituciones de Salud gubernamentales en las cuales si se dispone de la Tomografía Computarizada . La mayor resolución de los nuevos equipos y la introducción de nuevas técnicas esta venciendo las desventajas de la Tomografía en cuanto a la sensibilidad su uso es beneficioso por le menor costo que este estudio de gabinete presenta a comparación de la Resonancia Magnética.

METODOLOGÍA

Del periodo comprendido del 1ero de abril al 30 de junio del 2007, se identificó a todo paciente mayor de 18 años de edad sin importar el sexo, que cursaran con un primer Evento Vascular Cerebral Isquémico agudo (en las primeras 24 horas), que a la exploración física sugiriera ubicación en el territorio de la arteria cerebral media, y que acudiera para su atención médica al Hospital Regional “Licenciado Adolfo López Mateos” del ISSSTE.

Identificado por el Servicio de Urgencias Adultos se notificó al Médico Internista, el cual evaluó por medio de la exploración física el Evento Vascular Cerebral y el déficit neurológico focal establecido y que fuera persistente, los pacientes que reunieron las características para entrar en el estudio fueron invitados a participar y se les solicitó firmar el consentimiento informado directamente o a través de sus familiar legalmente responsable en el caso de estar incapacitado para hacerlo.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Contar con formato de aceptación de consentimiento informado de participación en el estudio firmado por el paciente de ser posible o bien por el familiar legalmente responsable.
- Edad igual o mayor de 18 años.
- Varones o mujeres.
- Presentar un déficit neurológico focal medible que se prolongase durante un mínimo de 60 minutos (dicho déficit debe persistir desde la instauración del cuadro hasta el momento de administrar el tratamiento sin que se produzca fluctuaciones relevantes del mismo).
- Presentar un evento vascular cerebral isquémico agudo clínicamente sintomático a la exploración física que sugiera que el ictus se asienta en el territorio de la arteria cerebral media.

- Obtener una puntuación NIH basal igual o mayor de 8 puntos con un mínimo de 2 de esos puntos correspondientes a las secciones 5 y 6.
- Contar con una exploración neuroradiológica compatible con el diagnóstico clínico de ictus isquémico agudo antes de la aleatorización.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

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

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

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

A quienes aceptaron participar en el estudio se les solicitó contar con Tomografía Computarizada simple y contrastada en las primeras 48 horas del inicio del cuadro clínico, utilizando un tomógrafo de alta resolución marca Phillips de 16 cortes, modelo 2006 para corroborar evento cerebral isquémico agudo.

Seguimiento:

Los pacientes incluidos en el estudio fueron citados a las seis semanas para realizar una tomografía de control simple y contrastada de cráneo tanto a quienes recibieron tratamiento con Citicolina como a los que no se les administró.

De esta manera se determinó el tamaño de la lesión en sus 3 dimensiones, al inicio y después de 6 semanas del evento, entre los pacientes que recibieron citicolina y los que no la recibieron. Los resultados se analizaron mediante el método de X^2 .

Durante el estudio excluimos a 3 pacientes: dos de ellos por presentar transformación hemorrágica del evento isquémico inicial y otro por presencia de dolor tipo anginoso relacionado con la aplicación del medicamento.

DISEÑO

Se trata de un estudio clínico, descriptivo, transversal, prospectivo, comparativo.

RESULTADOS Y ANALISIS

Se tiene un total de 40 pacientes, 20 pacientes en cada grupo en el periodo comprendido de abril a junio del 2007.

En el grupo de casos n=9 (45%) fueron del sexo femenino y n=11(55%) fueron del sexo masculino, la edad promedio fue de 66,45 años. En cuanto a los factores de riesgo se encontró que el tabaquismo fue positivo en n= 15 (75%), y negativo en n=5 (25%), etilismo positivo en n=10 (50%) y negativo en n=10 (50%), antecedentes de DM2 positivo en n=11(55%) y negativo en n=9 (45%), HAS presente en n=16 (80%), ausente en n=4 (20%), Cardiopatía presente en n=4 (20%) y ausente en n=16 (80%); antecedente de EVC previo en n=1 (5%) y sin este antecedente en n=19 (95%), IRC presente en n=2 (10%), ausente en n= 18 (90%), hepatopatía presente en n=0 (0.0%), ausente en n=20 (100%), Hipercolesterolema presente en n=4 (20%) y ausente en n=16 (80%). Presencia de fibrilación auricular en n=2 (10%) y ausente en n=18 (90%), sedentarismo positivo en n=12 (60%), negativo en n=8 (40%).

En el grupo control n=8 (40%) fueron del sexo femenino y n=12 (60%) fueron del sexo masculino, la edad promedio fue de 70,15 años. En cuanto a los factores de riesgo se encontró que el tabaquismo fue positivo en n= 4 (20%), y negativo en n=16 (80%), etilismo positivo en n=7 (35%) y negativo en n=13 (65%), antecedentes de DM2 positivo en n=7 (35%) y negativo en n=13 (65%), HAS presente en n=12 (60%), ausente en n=8 (40%), Cardiopatía presente en n=3 (15%) y ausente en n=17 (85%); antecedente de EVC previo en n=2 (10%) y sin este antecedente en n=18 (90%), IRC presente en n=1 (5%), ausente en n= 19 (95%), hepatopatía presente en n=2 (10%), ausente en n=18 (90%), Hipercolesterolemia presente en n=4 (20%) y ausente en n=16 (80%). Presencia de fibrilación auricular en n=2 (10%) y ausente en n=18 (90%), sedentarismo positivo en n=8 (40%), negativo en n=12 (60%).

En el grupo de casos la medida inicial de la lesión fue promedio(x), de largo $x=26.4$, de ancho $x=31.05$ y de profundidad $x=54.89$ mm. Las medidas finales fueron de largo $x=16.88$, de ancho 22.56 y de profundidad $x=38.04$ mm.

En el grupo control estas medidas iniciales fueron de largo $x=35.3$, ancho $x=20.30$ y profundidad de 54.1 mm. Las medidas finales fueron de largo $x=35.45$, ancho 38.55 y profundidad $x=54.1$ mm.

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

Durante el estudio excluimos a 3 pacientes: dos de ellos por presentar transformación hemorrágica del evento isquémico inicial y otro por presencia de dolor tipo anginoso relacionado con la aplicación del medicamento.

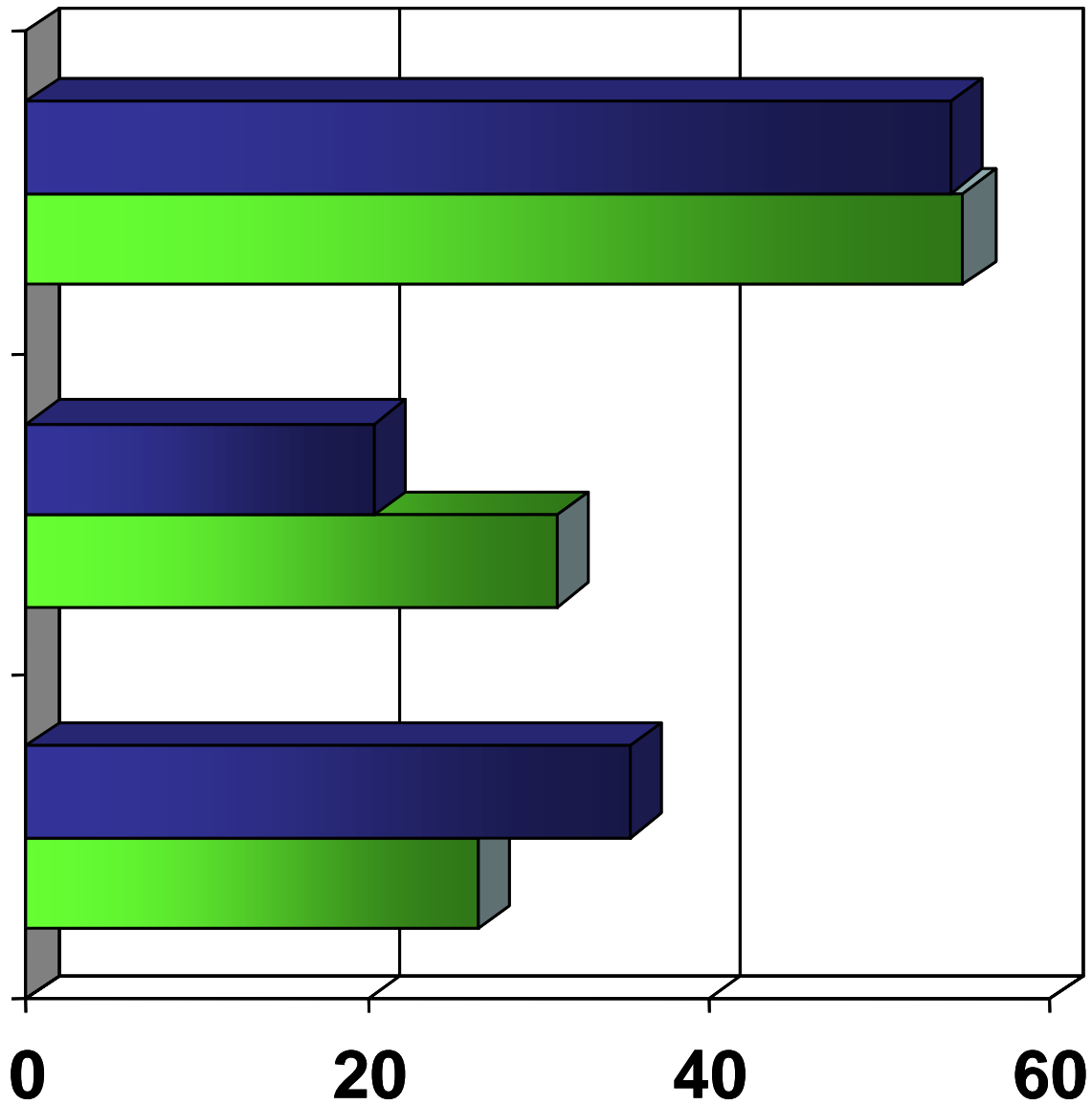
Aplicando la prueba de X^2 obtuvimos que existe una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a los resultados obtenidos con el uso de la citicolina, y el tamaño de la lesión isquémica por Tomografía Axial Computarizada ya que se encontró un valor final de 4.1 el cual es mayor que 3.84 tomando en cuenta un grado de libertad; por lo que se encontró finalmente una $p < 0.05$.

PORCENTAJE EN CAMBIO DE TAMAÑO mm.			
CASOS	LARGO	ANCHO	PROFUNDIDAD
INICIAL	26.40	31.05	54.89
FINAL	16.88	22.50	38.04
CAMBIO DE TAMAÑO DE LA LESION	- 38.40 %	- 27.50 %	- 30.69 %

PORCENTAJE EN E CAMBIO DE TAMAÑO mm.			
CONTROLES	LARGO	ANCHO	PROFUNDIDAD
INICIAL	35.3	20.30	54.10
FINAL	35.45	38.58	54.10
CAMBIO DE TAMAÑO DE LA LESION	+ 0.5 %	+ 90.04 %	0 %

ANALISIS CON X2	
4.1 > 3.84	p<0.05

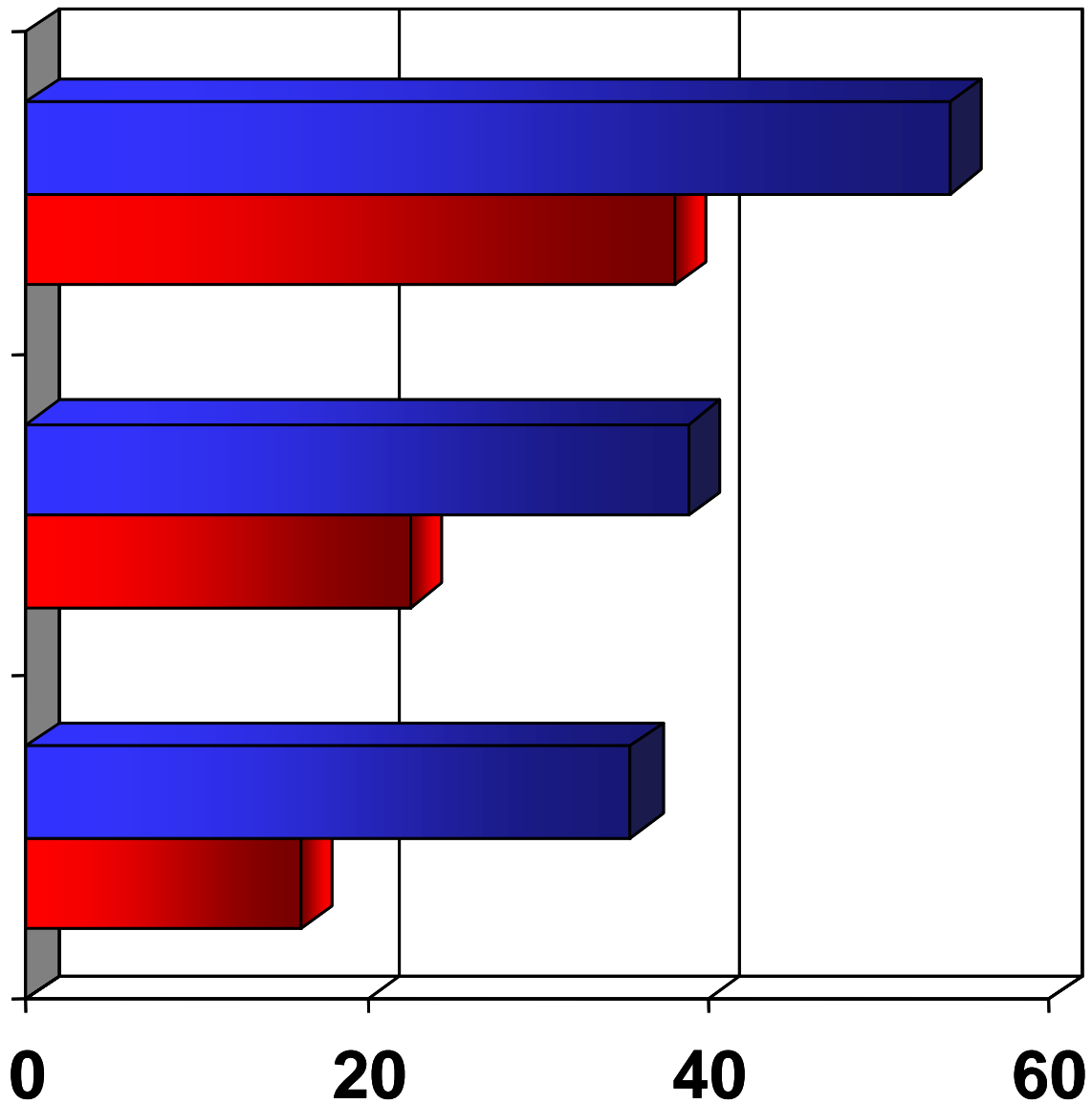
PROMEDIO DE MEDIDA EN TAMAÑO DE LA LESIÓN INICIAL



■ CONTROLES

■ CASOS

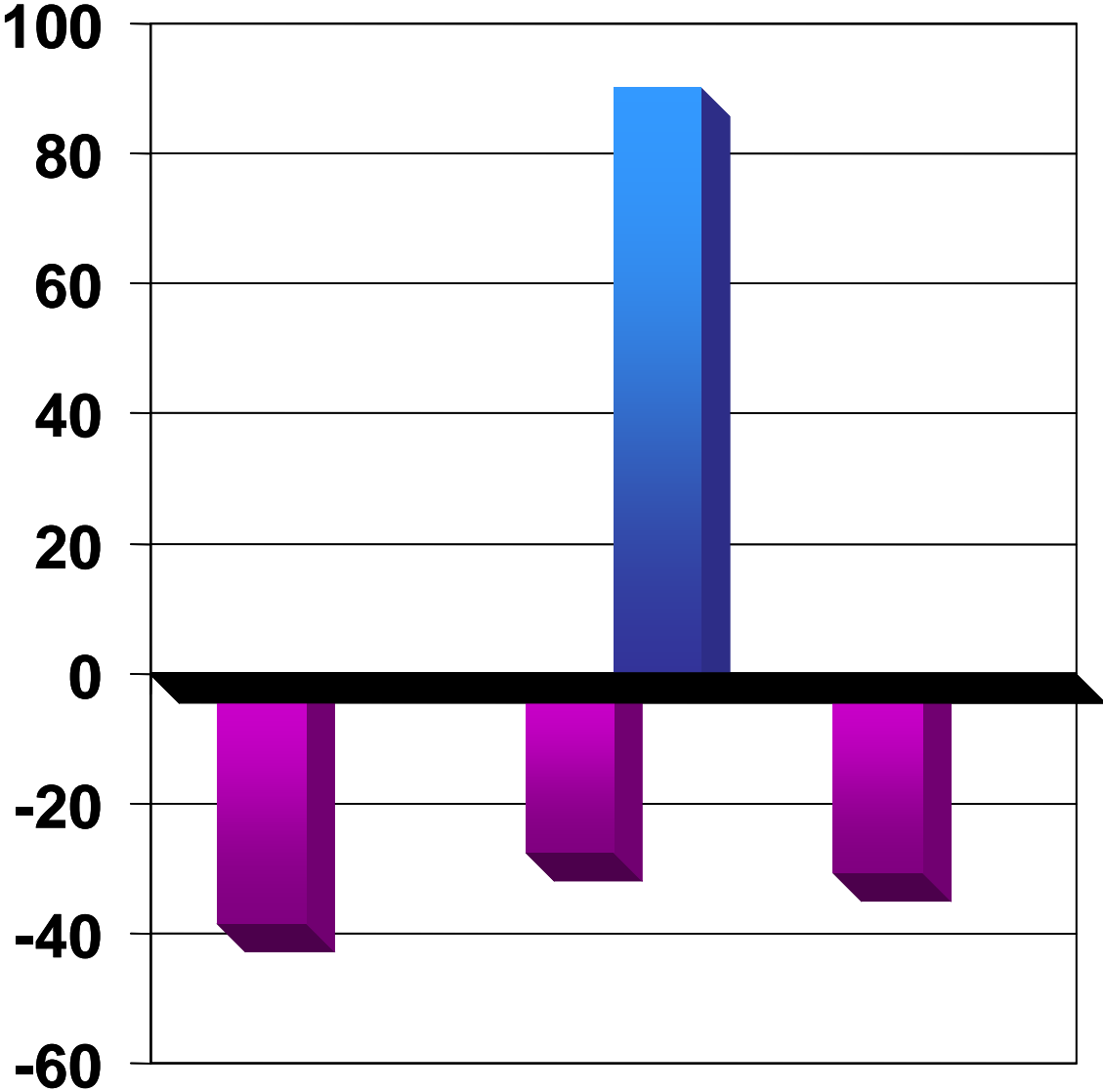
PROMEDIO DE MEDIDA EN TAMAÑO DE LA LESIÓN FINAL



■ CONTROLES

■ CASOS

PORCENTAJE DE CAMBIO DE LA LESIÓN



CASOS

CONTROLES

DISCUSIÓN

Se observó una disminución en porcentaje del tamaño de la lesión en las 3 dimensiones: de largo 38.4%, de ancho 27.5% y de profundidad 30.69% en el grupo tratado con citicolina; a comparación de los no tratados con citicolina en quienes se observó que el tamaño de la lesión no tuvo cambio o inclusive aumentó siendo el porcentaje siguiente: largo 0.5%, ancho 90% y profundidad 0%.

Por tanto se observó mejoría significativa en los pacientes tratados con citicolina lo cual coincide con la literatura internacional.

CONCLUSIONES

El tamaño de la lesión isquémica por Tomografía Axial Computarizada entre los pacientes con Enfermedad Cerebrovascular Aguda en el territorio de la arteria cerebral media en tratamiento con y sin Citicolina, a las seis semanas, es menor y estadísticamente significativo en pacientes que recibieron la Citicolina comparado con los que no lo recibieron, encontrando mediante chi cuadrada una $p < 0.05$.

No se identificaron signos neuroradiológicos de tumor cerebral, de edema cerebral con efecto de masa que provoque un desplazamiento de la línea media igual o mayor de 5 mm o compresión de los ventrículos laterales, infartos del tronco cerebral o del cerebelo, de hemorragia subaracnoidea y de hemorragias parenquimatosas y/o intraventriculares.

ANEXOS

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA.

LUGAR Y FECHA: _____

Por medio del presente acepto participar en el proyecto de investigación clínica:

**“TRATAMIENTO DEL INFARTO CEREBRAL ISQUÉMICO AGUDO CON
CITICOLINA: EFECTO SOBRE EL TAMAÑO DE LA LESIÓN DEMOSTRADO
POR TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA, EN PACIENTES DEL HOSPITAL
REGIONAL LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS”**

Se me ha explicado que mi participación consistirá en recibir el tratamiento con citicolina a dosis de 1 gramo cada 12 horas por vía parenteral de acuerdo a lo establecido en el protocolo así como se me tomarán muestras de sangre para los estudios necesarios inherentes al protocolo de investigación al ingreso y a las semanas una, tres y seis de seguimiento.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos e inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio.

El investigador principal se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como de responder a cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, riesgos, beneficios o algún otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento. Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo.

El investigador principal me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que se deriven de éste estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque ésta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Estoy enterado (a) que el investigador principal de este trabajo es la Dra. Ileana Isabel Santana Serrano y que podré estar en contacto con ella en forma personal en el Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos” del ISSSTE o al teléfono 0445540306523

También me entero que esta investigación está avalada por el comité de ética del Hospital.

Nombre Y Firma Del Paciente

Nombre y Firma Del Inv. Principal

Nombre Y Forma Testigo 1

Nombre Y Firma Testigo 2

ESCALA NIH PARA ECV AGUDO
AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY
PRACTICE COMMITTEE: Stroke Disease Management Tools
NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH STROKE SCALE

- **1a Estado de conciencia**
 - 0 Alerta
 - 1 Somnoliento
 - 2 Estuporoso
 - 3 Coma (con o sin decorticación o descerebración)
- **1b Orientación**
 - 0 Bien orientado en las 3 esferas
 - 1 Orientado parcialmente
 - 2 Totalmente desorientado o no responde
- **1c Obediencia a órdenes sencillas**
 - 0 Abre y cierra los ojos al ordenársele
 - 1 Obedece parcialmente
 - 2 No obedece órdenes
- **2 Mirada conjugada**
 - 0 Normal
 - 1 Paresia o parálisis parcial de la mirada conjugada
 - 2 Desviación forzada de la mirada conjugada
- **3 Campos visuales**
 - 0 Normal
 - 1 Hemianopsia parcial
 - 2 Hemianopsia completa
 - 3 Hemianopsia bilateral completa (ceguera cortical)
- **4 Paresia facial**
 - 0 Ausente
 - 1 Paresia leve
 - 2 Paresia severa o parálisis total
- **5a Fuerza MSD**
 - 0 Normal (5/5)
 - 1 Paresia leve (4/5)
 - 2 Paresia moderada (3/5)
 - 3 Paresia severa (2/5)
 - 4 Paresia muy severa (1/5)
 - 9 Parálisis (0/5) o no evaluable (amputación, sinartrosis)
- **5b Fuerza MSI**
 - 0 Normal (5/5)
 - 1 Paresia leve (4/5)
 - 2 Paresia moderada (3/5)
 - 3 Paresia severa (2/5)
 - 4 Paresia muy severa (1/5)
 - 9 Parálisis (0/5) o no evaluable (amputación, sinartrosis)
- **6a Fuerza MID**
 - 0 Normal (5/5)
 - 1 Paresia leve (4/5)
 - 2 Paresia moderada (3/5)
 - 3 Paresia severa (2/5)
 - 4 Paresia muy severa (1/5)
 - 9 Parálisis (0/5) o no evaluable (amputación, sinartrosis)
- **6b Fuerza MII**
 - 0 Normal (5/5)
 - 1 Paresia leve (4/5)
 - 2 Paresia moderada (3/5)
 - 3 Paresia severa (2/5)
 - 4 Paresia muy severa (1/5)
 - 9 Parálisis (0/5) o no evaluable (amputación, sinartrosis)
- **7 Ataxia**

- 0 Sin ataxia
 - 1 Presente en un miembro
 - 2 Presente en dos miembros
- **8 Sensibilidad**
 - 0 Normal
 - 1 Hipoestesia leve a moderada
 - 2 Hipoestesia severa o anestesia
- **9 Lenguaje**
 - 0 Normal
 - 1 Afasia leve a moderada
 - 2 Afasia severa
 - 3 Mutista o con ausencia de lenguaje oral
- **10 Disartria**
 - 0 Articulación normal
 - 1 Disartria leve a moderada
 - 2 Disartria severa, habla incomprensible
 - 9 Intubado o no evaluable
- **11 Atención**
 - 0 Normal
 - 1 Inatención a uno o dos estímulos simultáneos
 - 2 Hemi-inatención severa

PUNTUACION NIH PARA ECV:

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

BIBLIOGRAFIA

1. Blusztaja JK, Wurtman RJ. Choline and cholinergic neurons. *Science* 1983; 221:614-20
2. Adibhatla RM, Hatcher JF. Citicoline . neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia. *J Neurochem* 2002;80:12-23
3. Hurtado O, Moro M, Cárdenas A. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: Effects on glutamate transport. *Stroke* 2002; 20:43-9
4. Adibhatla RM, Hatcher JF. Citicoline Decreases Phospholipase A2 Stimulation and Hydroxyl radical generation in transient cerebral ischemia. *J Neuroscience Res* 2003;73:308-315
5. Adibhatla RM, Hatcher JF. Lipid alterations in transient forebrain ischemia: possible new mechanisms of CDP-choline neuroprotection. *J Neurochem* 2000;75:2528-2535
6. Agut J, Font E, Sacristán A, Ortiz JA. Bioavailability of methyl-
7. 14C CDP-choline by oral route. *Arneimittelforschung* 1983;33:1045-7
8. Warach S, Benfield A, Schlaug G, Siewert B, Edelman R. Reduction of lesion volume in human stroke by citicoline detected in diffusion weighted magnetic resonance imaging. A pilot study. *Ann Neurol* 1996, 40: 527-8.
9. Warach S. Subounjain A. For de citicoline stroke study group. Effect of citicoline on evolution of lesion volume detected by diffusion weighted magnetic resonance imaging. 22th International Joint Conference on Stroke and Cerebral Pathology in old Age. Pavia September 1982.
10. Lovblood KO Baird. Actual diagnostic approach to the acute stroke patient. *Eur Radiol* (2006) 16: 1253-1269.
11. Thurner MM, Castillo M. Imaging in acute stroke. *Eur Radiol* (2005) 15: 408-415.

12. Valencia Calderón. C. Calderón Valdiriezo a. Descripción y fundamentos de la Resonancia Magnética en el diagnóstico de la enfermedad Cerebrovascular. (2004). S.E.N. 13: 1-2
13. Secades JJ, Frontera G. CDP-choline: Pharmacological and clinical review. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1995; 17 (Supl B): 1-54
14. Abad-Santos F, Novalbos-Reina S, et al. Tratamiento del deterioro cognitivo leve: Utilidad de la citicolina. *Rev Neurol* 2002; 35:675-82
15. De la Morena E. Efficacy of CDP-choline in the treatment of senile alterations in memory. *Ann N Y Acad Sci* 1991;640:233-6
16. Calatayud V, Calatayud JB, Aso J. Effects of CDP-choline on the recovery of patients with head injury. *J Neurol Sci* 1991;103:15-8
17. Abad-Santos F, Gallego-Sandin S, Novalbos J, Gálvez-Música MA. Estado actual de la citicolina en la isquemia cerebral. *Rev Neurol* 2000; 30:663-70
18. Piccoli F, Battistini N, Carbonin P, Curro-Dossi B, Fiori L, La Bella V. CDP-choline in the treatment of chronic cerebrovasculopathies. *Arch Gerontol Geriatr* 1994;18:161-8
19. Fernández RL. Efficacy and safety of oral CDP-choline. *Arzneimittelforschung* 1983;33:1073-80
20. Bruhwyler J, Van Dorpe J, Geczy J. Multicentric Open-label study of the efficacy and tolerability of citicolina in the treatment of acute cerebral infarction. *Curr Ther Res* 1997;58:309-16
21. Tazaki Y, Sakai F, Otomo E, Kutsuzawa T, Kameyama M, Omae T. Treatment of acute cerebral infarction with a choline precursor in a multicenter double-blind placebo-controlled study. *Stroke* 1988;19:211-6
22. Clark WM, Warach SJ, Pettigrew LC, Gammans RE. A randomized dose-response trial of citicolina in acute ischemic stroke patients. *Neurology* 1997;49:671-8
23. Alastair JJ. Treatment of acute ischemic stroke. *N Engl Med* 2000;9:710-722

24. Wurtman RJ, Watkins C, Lee KK. Use of citicoline, a source of blood choline and cytidine/Uridine, for neuroprotection. CNS Drug Review 2000;6(Suppl 1):15-16