

REHABILITACIÓN

Revista de la Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina Física

ORIGINALES

Eficacia del FOLREX® en la rehabilitación motora de los miembros superiores, en pacientes con infarto cerebral agudo

Efficacy of FOLREX® in motor rehabilitation of the upper limbs in patients with acute cerebrovascular infarction

J.L. Giroud Benítez, M.R. Abreu Vázquez, O.G. Rodríguez Miranda, D.E. Loor Alcivar y M. Carrasco García

VOL. 46 - N.º 1 - Enero-Marzo 2012



REHABILITACIÓN

www.elsevier.es/rh



ORIGINAL

Eficacia del Folrex[®] en la rehabilitación motora de los miembros superiores, en pacientes con infarto cerebral agudo

J.L. Giroud Benítez^{a,*}, M.R. Abreu Vázquez^b, O.G. Rodríguez Miranda^a,
D.E. Loo Alcivar^a y M. Carrasco García^a

^a Hospital Docente Clínico Quirúrgico Dr. Salvador Allende, Ciudad de La Habana, Cuba

^b Bioestadística, Instituto de Gastroenterología, Ciudad de La Habana, Cuba

Recibido el 4 de agosto de 2011; aceptado el 7 de octubre de 2011

PALABRAS CLAVE

Enfermedad
cerebrovascular;
Fugl-Meyer;
NIHSS y rehabilitación

Resumen

Introducción: La enfermedad cerebrovascular es la tercera causa de muerte y la causa más frecuente de discapacidad del adulto. El déficit motor es la secuela más frecuente superando el 50%. La rehabilitación motora se ve limitada por procesos inflamatorios locales, por lo tanto el uso de cremas con acción antiinflamatoria asociado a la fisioterapia habitual pudiera ser útil en estos pacientes.

Material y métodos: Se realizó un ensayo clínico controlado con placebo en dos grupos paralelos para demostrar la eficacia del Folrex[®] en la rehabilitación motora de los miembros superiores en los pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica aguda. Los criterios de inclusión, edad entre 18 y 90 años de menos de 24 horas de evolución y con una puntuación superior de 4 en NIHSS, apoyo familiar y consentimiento a participar en esta investigación. El tamaño muestral necesario fue de 20 pacientes para cada grupo. El criterio principal de evaluación fue la escala de Fugl-Meyer, con evaluaciones al inicio, al quinto día y al mes.

Resultados: Hubo una mejoría significativa ($p < 0,04$) del estado motor según la escala de Fugl-Meyer en el grupo de estudio en comparación con el control.

Conclusiones: Folrex[®] en crema es eficaz en la rehabilitación motora de los miembros superiores de los pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica aguda.

© 2011 Elsevier España, S.L. y SERMEF. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Cerebrovascular
disease;
Fugl-Meyer;
NIHSS and
rehabilitation

Efficacy of Folrex[®] in motor rehabilitation of the upper limbs in patients with acute cerebrovascular infarction

Abstract

Introduction: Cerebrovascular disease is the third most common cause of death and the most common cause of disability in the adult. Motor deficit is one of the most significant sequels, this being found in over 50% of the patients. Motor rehabilitation is limited by local inflammatory

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: giroud@enet.cu (J.L. Giroud Benítez).

conditions, so that topical application of anti-inflammatory creams, associated to the usual physiotherapy, may be useful in these patients.

Material and methods: A placebo-controlled trial performed was performed in two parallel groups to demonstrate the efficacy of Folrex® in motor rehabilitation of the upper limbs in patients with acute ischemic cerebrovascular disease. Inclusion criteria were age from 18 to 90 years, less than 24 hours of evolution, score on NIHSS superior to 4, adequate family support, with explicit consent to participate in this study obtained from patients and their families. The necessary sample size was 20 patients per group. The main evaluation criteria was the Fugl-Meyer scale, with evaluations at the onset, on the first day and at one month.

Results: There was significant improvement in motor function ($P < 0.04$) on the Fugl-Meyer scale, compared to the control group.

Conclusions: Folrex® cream is effective in motor rehabilitation of the upper limbs in patients with acute ischemic cerebrovascular disease.

© 2011 Elsevier España, S.L. and SERMEF. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad cerebro vascular (ECV) es la tercera causa de muerte y la más frecuente discapacidad observada en el adulto¹. El defecto motor es la secuela más importante, con cifras que superan el 50%², por lo tanto la recuperación motora constituye un aspecto vital en la rehabilitación de los pacientes.

La recuperación motora depende de varios factores como el tipo de ECV, la intensidad, el grado de circulación colateral, la conducta precoz, complicaciones de la fase aguda, la comorbilidad y la neuroplasticidad. Existen varios estudios que han demostrado que la rehabilitación temprana en las primeras 24 horas con movilización pasiva de los miembros y una vez que exista estabilidad hemodinámica sentarlo fuera del lecho, mejora el pronóstico de los pacientes³.

La rehabilitación motora temprana puede verse limitada por la presencia de procesos inflamatorios asociados a la ECV, lo cual puede interferir en la pronta y necesaria recuperación en las primeras semanas después del evento. Las complicaciones locales de los miembros paréticos asociadas a ésta, impiden la rehabilitación y tienen un peor pronóstico, siendo más costosos, con una mayor estancia intrahospitalaria.

En estudios de serie de casos, más del 60% de los pacientes al año de haber presentado una ECV tienen complicaciones de los miembros superiores, como contracturas, dolor local, hombro congelado, que limitan importante mente la rehabilitación de los pacientes interfiriendo en la recuperación y el validismo⁴.

Con el objetivo de limitar el proceso inflamatorio local de los miembros superiores, lograr una rehabilitación precoz y mejorar el defecto motor residual; se realizó un ensayo clínico en pacientes con ECV isquémica aguda, ingresados en la Unidad de Ictus del Hospital Docente Clínico Quirúrgico «Dr. Salvador Allende», para demostrar la eficacia del Folrex® en crema, en la rehabilitación de los miembros superiores en pacientes con ECV isquémica aguda.

Material y métodos

Pacientes

Nuestro estudio estuvo constituido por los pacientes consecutivos, que ingresaron con una ECV isquémica aguda, en la

Unidad de Ictus del Hospital Clínico Quirúrgico «Dr. Salvador Allende». Se incluyeron todos los pacientes con edades comprendidas entre 18 y 90 años, una ECV isquémica⁵ de menos de 24 horas, de la arteria cerebral media, con afectación motora suficiente mayor de 4 en la escala del ictus del *National Institute of Health* (NIHSS), y apoyo familiar que ofrecieron su consentimiento a participar en esta investigación. Fueron excluidos los pacientes con demencia moderada a severa según criterios del DSM IV, pacientes con NIHSS superior a 17, o alteración de conciencia superior o igual a estupor.

Procedimientos éticos

Para garantizar el cumplimiento de los principios éticos de esta investigación, en pro de la seguridad de los pacientes a participar en la investigación se tuvieron en cuenta las inconveniencias, riesgos predecibles, así como el bienestar de los sujetos de la investigación. Se les aportó a todos los pacientes una información suplementaria suficiente acerca del producto a usar. Todos los pacientes fueron evaluados constantemente por los médicos investigadores responsables del estudio, recibiendo atención médica una vez requerida. A todos los pacientes se les entregó un consentimiento informado, para ser leído y firmado de estar de acuerdo con la investigación, el cual se conservó como un documento adjunto de la investigación, todos estuvieron de acuerdo con los criterios de esta investigación. Se cumplieron las normas establecidas en la Declaración de Helsinki y fue aprobada esta investigación en el Comité de Ética del Hospital Clínico Quirúrgico «Dr. Salvador Allende». Esta investigación fue registrada en ClinicalTrials.gov (NCT01016119).

Diseño del estudio

Ensayo clínico, controlado con placebo. Para determinar el número a seleccionar en cada grupo se realizó un cálculo del tamaño muestral teniendo los siguientes datos: mejoría esperada en el grupo experimental o grupo de estudio: 0,35; mejoría esperada en el grupo control: 0,15; diferencia esperada entre los grupos: 0,20; $\alpha = 0,05$; potencia: 0,85. Los resultados fueron los siguientes 20 pacientes para el grupo control y 20 para el grupo experimental o de

estudio. Se tuvo en cuenta los pacientes que ingresan con el diagnóstico de ictus durante un año, aproximadamente son 100, de éstos, 20 son pacientes con un ictus hemorrágico. Los 80 restantes, con una enfermedad cerebrovascular isquémica, 60 tienen toma de la arteria cerebral media y este fue nuestro estudio. En el grupo A o grupo de estudio, se utilizó el Folrex® en crema (Catalysis, S.A.), el grupo B, fue un grupo control en el que se administró un placebo en forma de crema (Catalysis, S.A.), que tuvo una presentación similar al Folrex® y en la misma frecuencia y dosis que el grupo A. A cada paciente se le asignó un esquema de tratamiento según la lista aleatoria confeccionada en el departamento de bioestadística del Laboratorio Catalysis. El centro guardó un grupo de sobres sellados para la asignación del esquema de tratamiento correspondiente.

El tratamiento en el grupo de estudio o grupo A se realizó con el Folrex®, crema tópica que tiene un poder antiinflamatorio y analgésico de acción rápida, el cual tiene los siguientes ingredientes: agua, aceite de almendra, ésteres Peg-6, laurilsulfato de sodio, alcohol cetearílico, ácido salicílico, ácido fólico, metilparabeno, BHT, propilparabeno. La crema placebo poseía todos los ingredientes excepto el ácido salicílico y el ácido fólico. El modo de administración en los grupos que utilizaron cremas (A y B) fue tópico, con una frecuencia de tres veces al día, se aplicó en las articulares de los miembros superiores paréticos, luego se esparció por todo el miembro superior afecto, aplicando masajes locales, se esperó 30 minutos y después se iniciaron los ejercicios según se establece en un plan, como parte del protocolo de diagnóstico y tratamiento de la ECV del Hospital Docente Clínico Quirúrgico «Dr. Salvador Allende», que se les enseñó a realizar a los pacientes y a sus correspondientes familiares. Este protocolo de trabajo se realizó según normas internacionales^{6,7} y tuvo como técnicas fundamentales las de compensación y facilitación. El plan de ejercicios fue común en los dos grupos, durante todo el estudio se indicaron tres secciones. Inicialmente fueron realizados por técnicas de fisioterapia, que entrenaron a los familiares, para continuar los ejercicios en el hogar. A manera de resumen el grupo A se le aplicó la crema Folrex® y después ejercicios, el grupo B crema placebo y a continuación, ejercicios. La evaluación clínica fue realizada por el especialista que no tuvo en cuenta si se les aplicó o no crema a los pacientes.

Se tuvo como criterios de interrupción del tratamiento: la presencia de efectos adversos graves que pusiesen en peligro la vida del paciente (efectos adversos grado III, clasificación de la OMS), el abandono voluntario, la aparición de enfermedad asociada que enmascare los resultados esperados, la interrupción del tratamiento y el fallecimiento del paciente.

La lista se confeccionó automáticamente en un ordenador utilizando el sistema ASAL y la custodió el departamento de Bioestadística e Investigaciones del Laboratorio Catalysis, a quienes se tuvo en cuenta durante todo el estudio, para contactar en caso de decodificación de algún paciente. La asignación se realizó a ciegas para los investigadores, después que el paciente reúna los criterios de inclusión y haya otorgado su consentimiento para participar en el estudio. Se utilizó el método de aleatorización simple. El código fue revelado a los investigadores una vez que el reclutamiento, los datos clínicos y de laboratorio fueron completados.

El criterio principal de evaluación fue la subescala motora para miembros superiores de Fugl-Meyer, ésta se aplicó al ingreso (0 días) al quinto día y al mes (30 días), siempre por el mismo investigador, el cual desconocía a qué grupo pertenecía el paciente. Los puntos de corte de la escala de NIHSS, se tuvieron en cuenta atendiendo a los criterios de ingreso de la Unidad de Ictus del Hospital «Dr. Salvador Allende». También se determinó la presencia de reacciones adversas, entre los criterios secundarios de evaluación. Las variables de control fueron el sexo, la edad y el diagnóstico etiológico. Se tuvo en cuenta la diferencia entre la puntuación inicial y la final, como muestra de la evolución en los diferentes grupos.

Análisis estadístico

El análisis exploratorio de los datos se realizó utilizando la media, desviación estándar y mediana para las variables cuantitativas. Las variables cualitativas se resumieron utilizando frecuencias absolutas y relativas. Para analizar las diferencias entre los grupos se utilizó la prueba Chi-cuadrado para las variables categóricas y la de Wilcoxon-Mann-Whitney para las variables cuantitativas. En el análisis de los resultados se incluyeron todos los pacientes que al menos recibieron una administración del producto (análisis por intención de tratar). Para las variables: escala de Fugl-Meyer (criterio principal de evaluación) y escala de NIHSS, la prueba de rangos con signos de Wilcoxon fue utilizada para evaluar los cambios antes y después de la intervención y la de Wilcoxon-Mann-Whitney para las diferencias entre grupos. La evaluación de la seguridad se realizó a todos los pacientes que tuvieron al menos una evaluación después del inicio de la intervención.

Se estimó una mejoría en la escala de Fugl-Meyer de un 45% en el grupo de pacientes con Folrex®. El estudio fue diseñado para una potencia del 80% para detectar una diferencia absoluta de 45% de mejoría en escala Fugl-Meyer (55% en el grupo estudio y 10% en el grupo control). Considerando un error tipo I de 5%, definitivamente quedaron incluidos 40 pacientes, 20 en cada grupo.

Se consideró un nivel de significación del 5% para todos intervalos de confianza y pruebas de significación estadística; todas las hipótesis fueron de formulación bilateral. La información fue introducida en una base de datos, realizada en el sistema operativo SPSS versión 18.00.

Resultados

De los 58 pacientes con posibilidades de ser elegidos, 18 fueron rechazados por diversos motivos. Los 40 pacientes incluidos se distribuyeron en los dos grupos y culminaron su evaluación como se observa en la figura 1. La media de la edad de los pacientes incluidos fue de 71,2 años (55-87), en el grupo A fue de 73,6 años y en el grupo B de 68,8 años, no existieron diferencias entre los grupos, ni al correlacionarlo con el resto de las variables. El sexo también mostró una distribución homogénea, 20 pacientes del sexo masculino y 20 del femenino. La distribución según el sexo en los diferentes grupos fue la siguiente, grupo A de estudio 8 (40%) del sexo masculino y 12 (60%) del femenino y grupo B control con placebo 12 (60%) y 8 (40%), respectivamente.

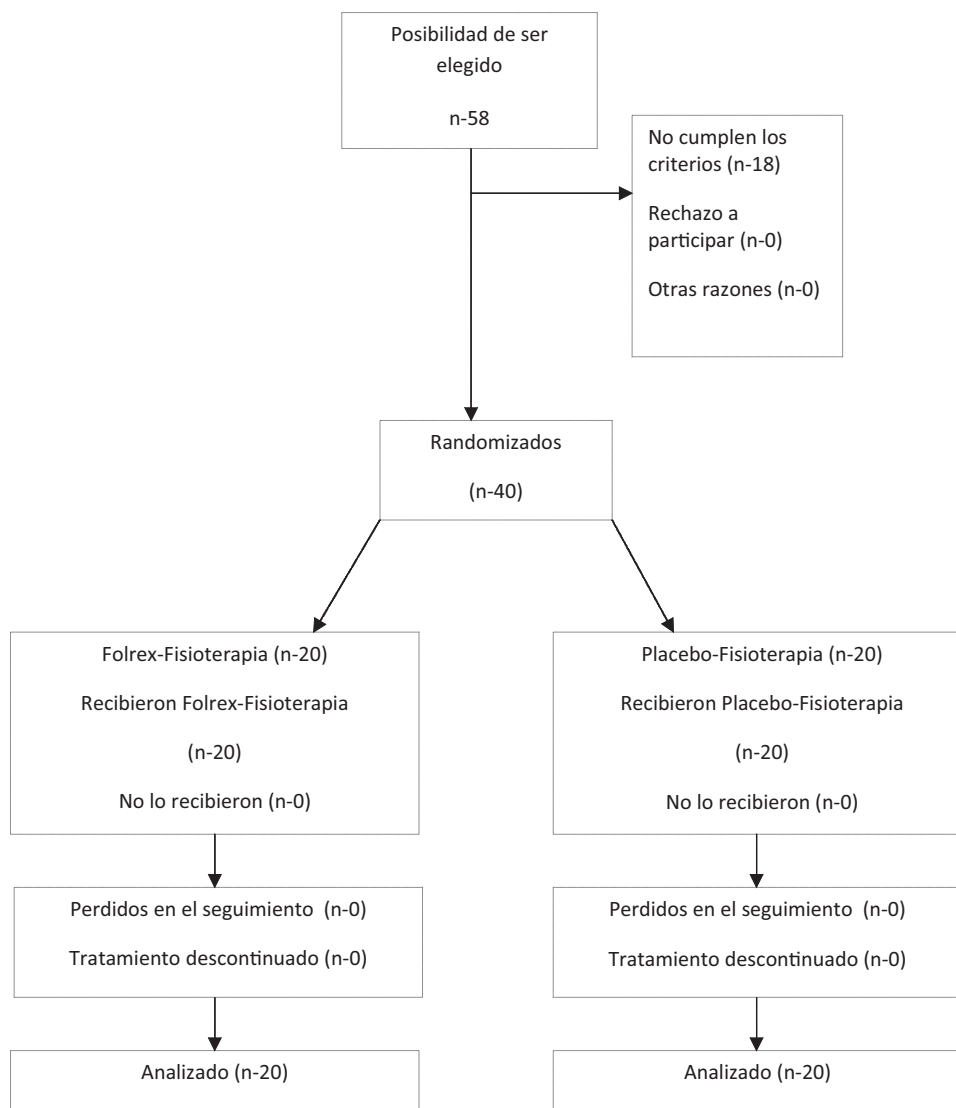


Figura 1 Flujo de los pacientes durante el estudio.

Según los diferentes tipos etiológicos de ECV isquémica, 24 pacientes tuvieron el diagnóstico etiológico de ictus aterotrombótico, para un 60%, cardioembólicos 13 pacientes (32,5%) y tres pacientes (7,5%) de tipo lacunar. No existieron diferencias significativas entre los diferentes grupos.

El defecto motor se evaluó por la subescala FM, en la cuales se obtuvo una puntuación inicial (0 día), al quinto día y al mes (30 días) y establecimos como una medida de recuperación motora, la diferencia entre el día 0 y el 30. Al comparar las medias de las diferencias entre los todos momentos evaluativos en ambos grupos, se observó que en todos los grupos existió una mejoría en ambas escalas, la cual fue superior en la FM. En el grupo A la diferencia fue de 15,1 y en el B de 10,3. Al realizar un análisis de los rangos entre ambos grupos, de la diferencia entre el día 0 y el 30, según la escala de FM, se observó en el grupo A una significación estadística a favor del grupo de estudio, $p < 0,04$, como se puede observar en la [tabla 1](#).

Discusión

En nuestro medio asistencial, como en otras unidades de ictus la gran mayoría de los pacientes con ECV llegan después de las 6 horas, por lo tanto, el tratamiento médico no trombolítico y la rehabilitación motora y neurocognitiva son las que juegan el papel fundamental en el pronóstico de estos pacientes. La rehabilitación motora constituye uno de los objetivos del tratamiento en los pacientes con ECV. En nuestra experiencia y lo observado en protocolos como el AVERT⁸, la precocidad del tratamiento rehabilitador, no solo mejora al paciente desde el punto de vista motor, sino que constituye un factor «protector» de complicaciones frecuentes como sepsis respiratoria y tromboembolismo pulmonar, ambas favorecidas por el encamamiento y la inmovilidad.

El resultado más importante de este estudio fue la diferencia entre el día 0 y el 30 según la escala de FM. En ambos grupos hubo mejoría clínica, como es de esperar en pacientes con ECV atendidos con protocolos para esta

Tabla 1 Evaluación antes y después del tratamiento en ambos grupos

Grupos	Evaluación por la escala de Fugl-Meyers				
	Antes	Después	Diferencia	Valor de p	Diferencia de p entre grupos
Folrex® (n = 20)	9,9 ± 15,0	25 ± 15,9	15,1 ± 2,1	< 0,001	< 0,04
Placebo (n = 20)	10,3 ± 12,1	20,7 ± 13,4	10,3 ± 2,0	< 0,001	

Se utilizó la prueba de Wilcoxon para muestras pareadas y las diferencias entre grupos después del tratamiento se analizaron mediante la prueba U de Mann-Whitney. Se observa que existió diferencia significativa a favor del grupo de estudio tratado con Folrex®, $p < 0,04$.

enfermedad, pero que la diferencia entre el grupo de estudio y el control, favoreció al primero, lo cual sugiere que el tratamiento con Folrex®, puede ayudar a la recuperación motora de los pacientes con ECV isquémica. La recuperación motora de los miembros afectados por una ECV, depende de varios factores, entre los cuales se incluye el tipo etiológico, la comorbilidad y la precocidad del tratamiento rehabilitador, esta última se ve limitada por procesos inflamatorios locales que generan un círculo vicioso, que redundando en la demora de este proceso, incrementando las secuelas motoras.

La aplicación del Folrex® de manera precoz, previa al tratamiento rehabilitador, favoreció a nuestro criterio, las complicaciones locales de tipo inflamatorias, que son difíciles de evaluar por el diseño propuesto y facilitó el tratamiento rehabilitador. Quizás se necesite en próximas investigaciones, incrementar el tiempo de evaluación, o la evaluación más directa de procesos inflamatorios locales y correlacionarlo con escalas clínicas, pero solo fue objetivo de este estudio, demostrar si es eficaz o no el uso del uso tópico de Folrex® y atendiendo a los resultados puede serlo. El uso de antiinflamatorios locales en la rehabilitación motora no ha sido reportado por otros autores, y su aplicación, surge como una necesidad de mejorar la función motora y limitar o atenuar los procesos inflamatorios locales, que por la inmovilidad, la mala manipulación y la adopción de posturas anormales de los miembros hipotónicos, limitan la fisioterapia precoz en los pacientes con ECV, atendidos en unidades de ictus. No tenemos evidencia publicada del uso de la crema Folrex®, para estos usos, pero no obstante a los resultados obtenidos somos del criterio que en nuestro medio, influye no solo la posible acción antiinflamatoria local, si no también que la atención de estos pacientes se hizo mayor.

En la recuperación motora influyen varios factores, uno de ellos es la reorganización y activación perilesional, ésta se observa en la corteza motora primaria y en áreas adyacentes, como son la corteza premotora y corteza parietal^{9,10}. Estas áreas son las que más se estimulan con los movimientos pasivo que se sugieren y forman parte de los mecanismos de recuperación de la fuerza muscular de los pacientes. Aunque estos mecanismos no están del todo bien definidos, existen una serie de eventos que explicarían parcialmente este proceso, entre los cuales se encuentra los axones ipsilaterales que provienen de las áreas corticales indemnes, organización perilesional, la recuperación de la vía piramidal dañada y la contribución que realiza el área motora suplementaria¹¹⁻¹⁴. Por lo tanto, se deben explorar acciones médicas rehabilitadoras, no invasivas y con pocos efectos

adversos con la finalidad de contribuir a la recuperación temprana de estos pacientes.

Conclusiones

En la rehabilitación precoz motora de los miembros superiores, de los pacientes con ECV aguda, el uso del Folrex®, por sus propiedades antiinflamatorias, puede contribuir a mejorar la recuperación motora de los pacientes con ECV. Este producto no tiene efectos adversos, es bien aceptado por los pacientes y se debería extender estudios clínicos para validar su uso en la rehabilitación motora de la ECV.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal KET-AL>. Heart disease and stroke statistics-2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009;119:e21-181.
2. Duncan PW, Goldstein LB, Matchar D, Divine GW, Feussner J. Measurement of motor recovery after stroke. Outcome assessment and sample size requirements. *Stroke*. 1992;23:1084-9.
3. Indredavik B, Bakke RPT, Slrdahl SA, Rokseth R, Haheim LL. Treatment in a combined acute and rehabilitation stroke unit: which aspects are most important? *Stroke*. 1999;30:917-23.
4. Sackley C, Brittle N, Patel S, Ellins J, Scott M, Wright C, et al. The prevalence of joint contractures, pressure sores, painful shoulder, other pain, palls, and depression in the year after a severely disabling stroke. *Stroke*. 2008;39:3329-34.
5. Arboix A, Díaz J, Pérez-Sempere A, Álvarez-Sabin J. por el Comité *ad hoc* del GEECV de la Sociedad Española de Neurología. Ictus: tipos etiológicos y criterios diagnósticos. En: Díez-Tejedor E, editor. Guías oficiales de la SEN, n. (3: Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus. Barcelona: Prous Science/SEN; 2006. p. 1-23.
6. Duarte E, Alonso B, Fernández MJ, Fernández JM, Flórez M, García-Montes I, et al. Rehabilitación del ictus: modelo asistencial. Recomendaciones de la Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina Física, 2009. *Rehabilitación*. 2010;44:60-8.
7. Management of Stroke Rehabilitation Working Group. VA/DOD Clinical practice guideline for the management of stroke rehabilitation. *J Rehabil Res Dev*. 2010;47:1-43.

8. Bernhardt J, Dewey H, Thrift A, Collier J, Donnan G. A Very Early Rehabilitation Trial for Stroke (AVERT): phase II safety and feasibility. *Stroke*. 2008;39:390–6.
9. Liepert J, Hamzei F, Weiller C. Motor cortex disinhibition of the unaffected hemisphere after acute stroke. *Muscle Nerve*. 2000;3:1761–3.
10. Manganotti P, Patuzzo S, Cortese F, Palermo A, Smania N, Fiaschi A. Motor disinhibition in affected and unaffected hemisphere in the early period of recovery after stroke. *Clin Neurophysiol*. 2002;113:936–43.
11. Netz J, Lammers T, Homberg V. Reorganization of motor output in the non-affected hemisphere after stroke. *Brain*. 1997;120:1579–86.
12. Hlustik P, Solodkin A, Gullapalli RP, Noll DC, Small SL. Somatotopy in human primary motor and somatosensory hand representations revisited. *Cereb Cortex*. 2001;11:312–21.
13. Davidoff RA. The pyramidal tract. *Neurology*. 1990;11:332–9.
14. Bushnell CD. Stroke and the female brain. *Nat Clin Pract Neurol*. 2008;4:22–33.

Effectiveness of Folrex® in the rehabilitation of upper limb motor functions in patients who have had an acute cerebral infarction

J. L. Giroud Benítez^{a,*}, M. R. Abreu Vázquez^b, O. G. Rodríguez Miranda^a, D. E. Loor Alcivar^a and M. Carrasco García^a

^a Hospital Docente Clínico Quirúrgico Dr. Salvador Allende, Havana (Cuba)

^b Bioestistics, Instituto de Gastroenterología, Havana (Cuba)

Received on the 4th of August, 2011; accepted on the 7th of October, 2011

Introduction

Cerebrovascular disease (CVD) is the third most common cause of death and the most common cause of disability among adults¹. The motor deficit is the most important sequela, that affects over 50%² of patients, which is why motor recovery is such an essential part of patients' rehabilitation.

Motor recovery depends on various factors that include the type of CVD, the intensity, the degree of collateral circulation, the treatment received early on, acute phase complications, comorbidity and neuroplasticity. Various studies have shown that early rehabilitation in the first 24 hours, which involves passive limb movement and getting the patients to sit up out of bed as soon as hemodynamic stability has been restored, improves their prognosis³.

Early motor rehabilitation might be limited if there is inflammation associated with CVD, which could obstruct the early and necessary recovery in the first few weeks after the event. The local complications of the paretic limbs associated with this hinder rehabilitation, they make the prognosis worse, and it's more expensive because the patient in question has to spend more time in hospital.

In clinical case series studies, more than 60% of the patients who have suffered from CVD have had complications associated with their upper limbs a year later; these include contractures, local pain, or frozen shoulders, that limit patients' rehabilitation considerably because they hinder their recovery and soundness⁴.

To demonstrate the effectiveness of Folrex® cream in the upper limb rehabilitation of patients with acute ischemic CVD and in the interests of limiting the local inflammation of the upper limbs, providing early rehabilitation and improving the residual motor deficit, a clinical trial was carried out on patients with acute ischemic CVD, who had been admitted into the stroke unit of the Hospital Docente Clínico Quirúrgico Dr. Salvador Allende.

Material and methods

Patients

Our clinical trial was made up of consecutive patients with acute ischemic CVD who had been admitted into the Stoke Unit of the Hospital Clínico Quirúrgico Dr. Salvador Allende. All the patients aged between 18 and 90 who had suffered from ischemic⁵ CVD of the middle cerebral artery for at least 24 hours, whose motor impairment was greater than 4 on the National Institute of Health stroke scale (NIHSS), who had the support of relatives and who had agreed to take part were included in this clinical trial. Patients with dementia classified as being moderate to severe according to DSM-IV criteria, those with more than 17 on the NIHSS, or altered consciousness greater or equal to stupor were excluded from the clinical trial.

Ethical procedures

In order to make sure that the ethical principles of this study were upheld in favour of the safety of the patients participating in the clinical trial, the inconveniences, the predictable risks, together with the well-being of the subjects under analysis were all taken into account. All the patients were given plenty of information about the product that was going to be used. They were all evaluated continually by the medical researchers in charge of the study and they received medical attention whenever it was required. They were all given an informed consent document to read and sign as proof of their agreement to take part in the clinical trial, which was documented as part of the aforesaid study. The clinical trial was carried out in accordance with the principles established in the Declaration of Helsinki and it was approved by the ethics committee at the Hospital Clínico Quirúrgico Dr. Salvador Allende. This clinical trial was registered in ClinicalTrials.gov (NCT01016119).

Design of the clinical trial

Placebo-controlled clinical trial. To determine the number of subjects that had to be selected for each group, the sample size according to the following data was calculated: expected improvement in the experimental group or the treatment group: 0.35; the expected improvement in the control group: 0.15; the expected difference between the groups: 0.20; $\alpha = 0.05$; power: 0.85. The results were as follows: 20 patients for the control group and 20 for the experimental or treatment group. Approximately, 100 patients who had been admitted into hospital over a year after being diagnosed with a stroke were considered, 20 of which had been diagnosed with a hemorrhagic stroke.

The remaining 80 patients were diagnosed as having ischemic cerebrovascular disease, 60 had samples of the middle cerebral artery taken and this was our study. In group A, which was the treatment group, Folrex® cream (Catalysis, S.A) was used. Group B was the control group in which the patients were administered a placebo cream (Catalysis, S.A.) that looked like the Folrex® cream and it was administered at the same frequency and dosage as that of group A. Each patient was assigned a treatment regimen according to the randomization list prepared at the biostatistical department of Catalysis Laboratories. The centre kept a series of sealed envelopes for the corresponding treatment regimen assignment.

The experimental group, namely group A, was treated with Folrex®, a topical cream that has fast-acting anti-inflammatory and analgesic properties, that contains the following ingredients: water, almond oil, PEG-6 esters, sodium lauryl sulphate, cetearyl alcohol, salicylic acid, folic acid, methyl paraben, BHT and propylparaben. The placebo cream contained all the aforesaid ingredients except salicylic acid and folic acid. The groups using the creams (A and B) applied them topically three times a day, on the joints of the upper paretic limbs, they were spread all over the affected upper limb and then the area was massaged. After 30 minutes, the patients started the exercises according to an established plan, as part of the CVD diagnosis and treatment protocol of the Hospital Docente Clínico Quirúrgico Dr. Salvador Allende, that was shown to the patients and their relatives. This clinical trial protocol was carried out pursuant to international standards^{6,7} whereby compensation and facilitation were established as being basic techniques. The exercise plan was the same for both groups; there were three different stages to this that were recommended during the study. First of all, the physiotherapists carried out the exercises which the patients' relatives were then given training on at the hospital, so that they could continue doing them at home later on. In short, Folrex® cream was applied to the patients from group A and then they did the exercises. The placebo cream was applied to the patients from group B and then they did the exercises. The clinical evaluation was carried out by a specialist who did not take into account the fact that the cream had or had not been used on the patients.

Criteria for stopping the treatment were: the existence of serious adverse effects that put the patient's life at risk (grade III adverse events according to the WHO classification), abandoning the clinical trial of their own free will, the onset of an associated disease that disguises the expected results, the treatment being stopped, and the death of the patient.

The list was automatically compiled in the ASAL computer system and it was kept at the Research and Biostatistical department of Catalysis Laboratories throughout the clinical trial just in case the department had to be contacted if one of the patients was decoded. The researchers used a simple blind randomization method to assign the patients to the groups who had satisfied the clinical trial inclusion criteria and had then agreed to take part in it. The code was revealed to the researchers once recruitment together with the clinical and laboratory data was complete.

The main evaluation criteria used was the Fugl-Meyer subscale assessment of motor recovery for the upper limbs, on hospital admission (0 days), on the fifth day and after a month (at 30 days). This was always done by the same researcher, who was unaware of the group that the patient in question belonged to. The cut-off points of the NIHSS stroke scale were obtained by taking into account the admission criteria of the stroke unit at the Hospital Dr. Salvador Allende. The occurrence of any adverse events was also included as secondary criteria of the evaluation. The control variables were gender, age and the etiological diagnosis. The difference between the initial and final score was recorded to show the evolution in the different groups.

Statistical analysis

The exploratory data analysis was carried out using the mean, median and standard deviation for the quantitative variables. The qualitative variables were summarised using absolute and relative frequencies. For the categorical variables, the Chi-square test was used to analyse the differences between the groups and then the Mann-Whitney-Wilcoxon test was used for the quantitative variables. All the patients that had been treated with the product at least once were included in the results analysis (intention to treat analysis). For the variables: the Fugl-Meyer scale (main evaluation criteria) and the NIHSS stroke scale. The Wilcoxon signed-rank test was used to evaluate the changes before and after the treatment, and the Mann-Whitney-Wilcoxon was used to evaluate the differences between the groups. The safety test was carried out on all the patients that were examined at least once after the treatment had started.

A 45% improvement on the Fugl-Meyer scale was determined for the group of patients being treated with Folrex®. The clinical trial was designed for an 80% statistical power so as to detect the aforesaid absolute difference of a 45% improvement on the Fugl-Meyer scale (55% in the treatment group and 10% in the control group). Considering a type I error of 5%, 40 patients were finally included, 20 in each group.

A 5% significance level was established for all the confidence intervals and tests of statistical significance; all the hypotheses were bilateral. The information was entered into a data base, using the SPSS version 18.00 program.

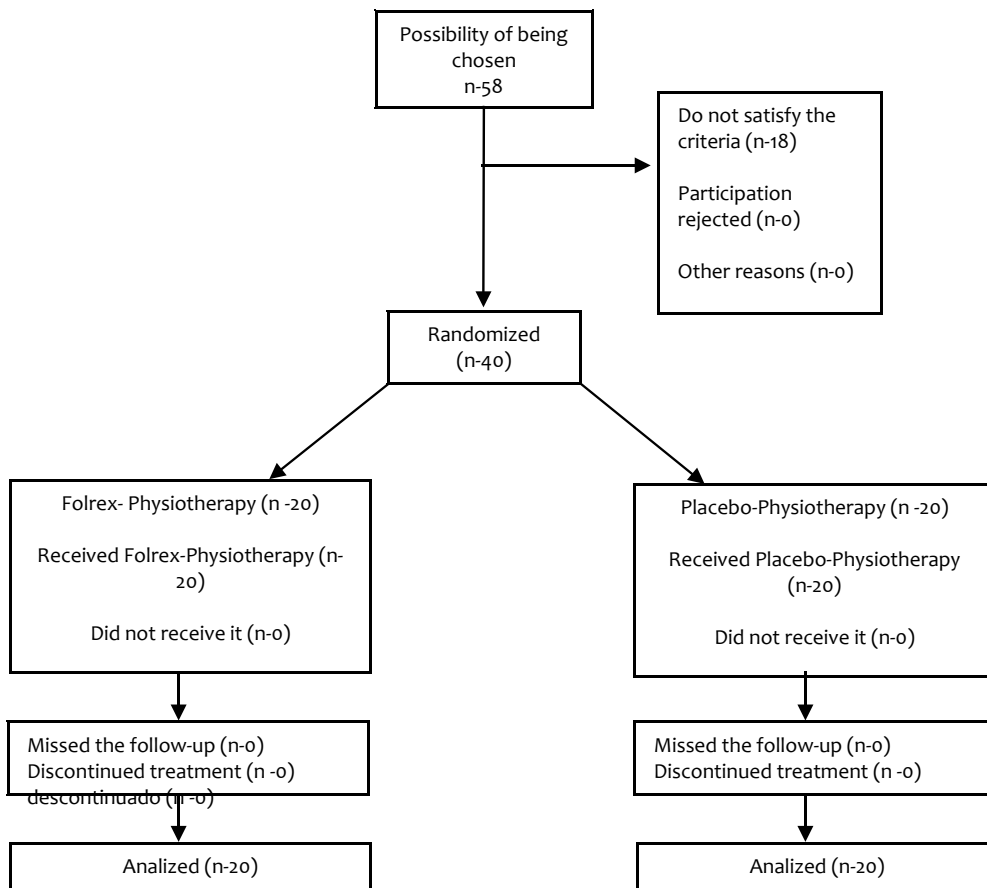
Results

Out of the 58 patients that could possibly have been chosen, 18 were rejected for different reasons. The 40 patients included were distributed into two groups and their evaluation ended as shown in figure 1. The average age of the patients included was 71.2 (55-87), in group A it was 73.6 and in group B it was 68.8. There were no differences between the groups, not even when they were correlated with the other variables. Gender was also homogeneously distributed, 20 patients were males and 20 patients were female. Distribution according to the gender in the different groups was as follows: treatment group A, 8 males (40%) and 12 females (60%) and control group B administered placebo, 12 (60%) and 8 (40%), respectively.

According to the different etiological types of ischemic CVD, 24 patients had the etiological diagnosis of an atherothrombotic stroke, which represents 60%, 13 patients (32.5%) were diagnosed with cardioembolic strokes and three patients (7.5%) with lacuna strokes. There were no significant differences between the different groups.

The motor deficit was assessed by means of the Fugl-Meyer subscale whereby the initial score (day 0), that on the fifth day and then that after one month (30 days) were obtained; the difference between day 0 and day 30 was established as being a way to gauge motor recovery. On comparing the average differences between the two groups at all the specific times assessed, an improvement on both scales was observed in both groups, the greatest being that of the FM scale. In group A the difference was 15.1, and in B it was 10.3. On analysing the ranges between both groups, in terms of the difference between day 0 and day 30 according to the FM scale, a positive statistical significance was observed in group A, that is the treatment group, $p < 0.04$, as shown in table 1.

Figure 1 - Flow chart of the patients during the study



Discussion

Just like in other stroke units, the majority of patients with CVD get to our medical care centre 6 hours after the event has occurred, therefore, the nonthrombolytic medical treatment along with the neurocognitive and motor rehabilitation all play an essential role in these patients' prognosis. Motor rehabilitation is one of the objectives set when treating patients with CVD. Given our own experience and what has already been observed in protocols such as the AVERT⁸, very early rehabilitation treatment not only improves the patient's motor functions but it also «protects» them from common associated complications such as respiratory sepsis and pulmonary thromboembolism, the risks of both are higher among bed-ridden and immobile patients.

The most important result of this study was the difference between day 0 and day 30 according to the FM scale. There was a clinical improvement in both groups, as expected in patients with CVD that are treated with protocols for this disease. However, the difference between the experimental group and the control group favoured the former, which means that the treatment with Folrex® can

enhance the motor recovery of the patients with ischemic CVD. Motor recovery of the limbs affected by CVD depends on various factors; these include the etiological type, the comorbidity and the earliness of the rehabilitation treatment, the latter is seen to be hindered by local inflammation that creates a vicious circle, it exacerbates motor sequelae which in turn, slow down this rehabilitation process.

According to our criteria, using Folrex® early on, prior to the rehabilitation treatment, helped to improve the local inflammation complications, which are difficult to evaluate given the proposed design, and it enhances the rehabilitation treatment. Perhaps in future studies, the evaluation time should be longer, or maybe a more direct evaluation of the local inflammatory process is needed, which would then be correlated with clinical trial scales. Nevertheless, in this clinical trial the objective was to determine the effectiveness of using the topical cream Folrex® and in view of the results, it does seem to have been effective. The use of local anti-inflammatory drugs in motor rehabilitation has not been reported by other authors, but they are needed in order to try and improve the motor function and stop or cut down on the local inflammation. The latter makes the patients immobile and this together with the bad manipulation and the abnormal postures that the hypotonic limbs acquire, all hinder early physiotherapy carried out on patients with CVD who are treated in stroke units. No information has been published yet on the use of the Folrex® cream used for such purposes, although considering the results obtained, we believe that in our field, not only does it have a positive local anti-inflammatory effect, but it also improves the treatment given to these patients.

Various factors influence motor recovery, one of them is perilesional reorganisation and stimulation. This is observed in the primary motor cortex and in adjacent areas, such as the premotor cortex and the parietal cortex^{9,10}. These areas are thought to be the ones that are most stimulated by passive movements and they form part of the patients' muscle strength recovery mechanisms. Even though these mechanisms are not that well defined, there is a series of events that could partly explain this process. These include the ipsilateral axons, which come from the undamaged cortical areas, perilesional organisation, recovery of the damaged pyramidal tract and the contribution made by the supplementary motor area¹¹⁻¹⁴. Therefore, the effects of non-invasive medical rehabilitation that has practically no adverse events must be studied in greater detail in order to contribute to the early recovery of these patients.

Conclusions

Thanks to its anti-inflammatory properties, using Folrex® in the early upper limb motor rehabilitation of patients with acute CVD can help to enhance their motor recovery. This product does not have side effects, it is well accepted by the patients and more clinical trials should be carried out to corroborate its use in motor rehabilitation of patients with CVD.

Conflict of interests

The authors state that there were no conflicts of interests.

Table 1 Evaluation before and after the treatment in both groups

Evaluation by means of the Fugl-Meyers scale					
Groups	Before	After	Difference	Value of p	p difference between groups
Folrex® (n=20)	9.9 ± 15.0	25 ± 15.9	15.1 ± 2.1	< 0.001	< 0.04
Placebo (n=20)	10.3 ± 12.1	20.7 ± 13.4	10.3 ± 2.0	< 0.001	

The Wilcoxon test was used for paired samples and the differences between groups after the treatment were analysed by means of the Mann-Whitney U test. A significant difference in favour of the experimental group treated with Folrex®, $p < 0.04$ was observed.