

CITICOLINA

De la Hija Díaz MB, García Díaz-Guerra MR, Arroyo Pineda V
S^o de Farmacia de AP
Gerencia de Atención Integrada de Talavera de la Reina

La citicolina pertenece al grupo de psicoestimulantes y nootrópicos, y se encuentra comercializada desde finales de los 70 para el trastorno neurológico y cognitivo que se asocia a un accidente cerebrovascular o traumatismo craneal. Su empleo en la última década ha sido importante, avalado por algunas revisiones sistemáticas y guías clínicas. Sin embargo, muy frecuentemente su uso no se ajusta a las indicaciones¹, manteniéndose además de forma indefinida su prescripción sin revisar su utilidad. Además, en los últimos años se han publicado dos estudios (ICTUS y COBRIT) que ponen en entredicho su eficacia en las indicaciones aprobadas. En EEUU y Reino Unido se comercializa como nutracéutico. De los países de nuestro entorno sólo está comercializado como medicamento en Italia, pero no financiado. En esta hoja se revisan las indicaciones, últimas evidencias y lugar en terapéutica de este "viejo conocido".

INDICACIONES

Tratamiento de los trastornos neurológicos y cognitivos asociados a accidentes cerebrovasculares y traumatismos craneales².

POSOLOGIA

Según la gravedad del cuadro a tratar, la dosis recomendada es de 500-2.000 mg/día, no requiriendo ajuste en ancianos. La forma inyectable puede administrarse vía IM, IV lenta (3-5 minutos) o en perfusión IV por goteo (40-60 gotas/minuto). La composición del preparado inyectable permite su administración oral, directamente o disuelto en medio vaso de agua (120 ml). La experiencia en niños es limitada².

En la ficha técnica no se especifica la duración adecuada del tratamiento, si bien no hay estudios en los que se haya ensayado durante más de 6 semanas.

MECANISMO DE ACCION. FARMACOCINÉTICA

Citicolina es la forma exógena de citidina-5-difosfocolina (CDP-colina), esencial para la biosíntesis de fosfolípidos de membrana. Actúa a varios niveles de la cascada isquémica con posibles efectos reparadores cerebrales³: acción estabilizadora de membrana, favorable para la reabsorción del edema cerebral; inhibición de fosfolipasas; estimulación de la síntesis de acetilcolina, etc².

Se absorbe bien tras administración oral, IM o IV. La biodisponibilidad oral es aproximadamente la misma que la IV. Se metaboliza a citidina y colina, que se distribuyen ampliamente en las estructuras cerebrales, llegando al cerebro separadamente, donde se usan para resintetizar CDP-colina. Menos del 3% de la dosis aparece en orina y heces, y el 12% se elimina a través del CO₂ expirado².

EFICACIA CLÍNICA

La citicolina ha sido estudiada en pacientes con diversas alteraciones neurológicas:

Accidentes cerebrovasculares

En tres ECA fase III publicados entre 1998 y 2001 no se encontraron diferencias significativas frente a placebo ni en la valoración global del estado cognitivo y funcional, ni en variables secundarias, pero se lanzó la hipótesis de que podría ser eficaz en ictus moderado-severo⁴⁻⁶.

- En un análisis de datos agrupados, que incluyó 1.372 pacientes de varios estudios de un máximo de 6 semanas de duración, se observó un modesto beneficio en la recuperación neurológica y funcional de pacientes con ictus moderado-grave con la dosis de 2 g, iniciada en las primeras 24 h, pero no en la supervivencia. La dosis de 1 g resultó peor que placebo⁷.

Para confirmar estos resultados se puso en marcha en 59 hospitales universitarios de Alemania, Portugal y España el estudio ICTUS³, el de mayor tamaño realizado hasta ahora con citicolina, que incluyó 2.298 pacientes con ictus moderado-grave. La dosis de citicolina, administrada en las primeras 24 h, fue de 1 g/12 h vía IV durante 3 días, seguido de 1 g/12 h VO durante 6 semanas. El objetivo principal fue determinar la recuperación a los 3 meses, mediante una combinación de tres escalas (índice de Barthel, escala de ictus NIHSS y escala de Rankin modificada) y los secundarios, analizar cada escala por separado, mortalidad y efectos adversos graves. Los resultados no mostraron diferencias en el objetivo principal (OR 1.03; IC95% 0.86-1.25, p=0.364), ni en la mortalidad (citicolina 19% vs placebo 21% p=0.31) ni en los efectos adversos graves.

Los autores realizaron un análisis conjunto del ICTUS con los 5 ensayos previos de menor número de pacientes, no encontrando beneficios convincentes para la terapia con citicolina (supervivencia libre de enfermedad OR 1,14 de citicolina vs placebo)³. El análisis por subgrupos mostró un posible beneficio de la citicolina en pacientes no tratados con trombolisis, en mayores de 70 años y en los que habían padecido ictus más severos, aunque esta hipótesis tendría que ser demostrada⁸.

Dado que el ICTUS es el más reciente y de mayor tamaño, sus resultados son más fiables y generalizables⁹.

- En una revisión sobre intervenciones para la fatiga posterior al accidente cerebrovascular, entre las que se encontraba el uso de citicolina, no se encuentran pruebas suficientes que respalden su uso para esta situación, dado que sólo existen ensayos pequeños y heterogéneos, algunos con alto riesgo de sesgo¹⁰.

Traumatismos craneales

Los datos de eficacia para esta indicación proceden de un ensayo clínico publicado en 1991, aleatorizado, de 3 meses de duración, que incluyó 216 pacientes con traumatismo craneoencefálico moderado/severo. La citicolina resultó efectiva en la mejora del resultado global, detectándose diferencias en el tiempo de estancia en planta y mejora de la escala Glasgow, aunque no se hallaron diferencias en cuanto a tiempo de estancia en UCI, síntomas neurológicos ni en la mortalidad¹¹.

- Más recientemente en el ensayo clínico COBRIT¹², aleatorizado, fase III, doble ciego, se ha evaluado la eficacia y seguridad de citicolina vs placebo durante 90 días en 1.213 pacientes de 18-70 años con lesión cerebral traumática complicada leve, moderada o grave. Fue interrumpido anticipadamente al constatar en el análisis provisional que no se producían cambios en el resultado

principal. Los resultados no muestran diferencias significativas en el estado funcional y cognitivo (tasa de mejoría escala Glasgow 35,4% citicolina vs 35,6% placebo), ni en el resto de escalas (tasa de mejoría de 37,3% a 86,5% para citicolina y de 42,7% a 84,0% para placebo). Tampoco se han encontrado diferencias entre los dos grupos de gravedad de daño ni en cuanto a efectos adversos. El estudio concluye que citicolina no es superior a placebo como terapia aguda o subaguda en pacientes con amplio rango de severidad de lesión cerebral traumática¹².

Enfermedad cerebral crónica

Esta indicación no está autorizada. En una revisión Cochrane de 14 estudios randomizados, doble ciego vs placebo, se muestran resultados no concluyentes por la heterogeneidad (en criterios diagnósticos, vía, dosis, duración de tratamiento y medidas de resultados) y corta duración de los mismos (máximo de 3 meses). Concluye que la investigación con citicolina debe centrarse en estudios a largo plazo, en pacientes diagnosticados con criterios actualmente aceptados, sobre todo en deterioro cognitivo vascular leve o demencia vascular¹³. Desde entonces no se ha publicado ningún estudio con calidad metodológica.

SEGURIDAD

Tanto en los ensayos clínicos iniciales como en los estudios ICTUS y COBRIT la citicolina no muestra diferencias significativas frente a placebo. Los efectos adversos son muy raros (<1/10.000): alucinaciones, cefalea, vértigo, hiper/hipotensión arterial, disnea, náuseas, vómitos, diarrea, rubor, urticaria, exantemas, púrpura, escalofríos, edema. Está contraindicado su uso en pacientes con hipertensión del sistema nervioso parasimpático, puede provocar asma, sobre todo en alérgicos al ácido acetilsalicílico y potencia los efectos de la L-Dopa².

LUGAR EN TERAPÉUTICA

En la neuroprotección farmacológica del ictus agudo se han probado numerosas sustancias, no existiendo en la actualidad resultados concluyentes^{14,15}.

En el caso de la citicolina, en estudios preclínicos y ensayos previos mostró cierto beneficio, que no ha sido demostrado posteriormente en otros más recientes, de mayor tamaño y de calidad metodológica (ICTUS y COBRIT), que cuestionan su papel en el tratamiento del ictus isquémico moderado-grave y en el traumatismo craneoencefálico. Se postula que los avances médicos en el manejo del ictus, sobre todo la generalización de la trombolisis plasmática, pueda haber diluido el efecto de la citicolina, al reducir la zona de penumbra isquémica y de hipoxia, en la que la citicolina desempeñaría su papel neuroprotector^{8,16}. Las guías y protocolos sobre manejo del ictus posteriores a 2012, tanto nacionales^{17,18} como internacionales no contemplan su uso. En lo que se refiere a otras indicaciones no autorizadas, la Guía del SNS sobre atención integral a personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias no recomienda su uso, ya que no se han encontrado estudios de calidad que evalúen la eficacia en el tratamiento de dicha indicación¹⁹.

CONCLUSIONES

1. Citicolina es la forma exógena de CDP-colina, precursor de los fosfolípidos de membrana de las células cerebrales.
2. En ensayos preclínicos ha mostrado propiedades neuroprotectoras, que se constataron en estudios previos.
3. Sin embargo, estudios recientes bien diseñados han puesto de manifiesto que su beneficio no difiere del placebo en ictus isquémico ni en traumatismo craneoencefálico, indicaciones de la ficha técnica.
4. Su uso mayoritario se da en trastornos cognitivos relacionados con la edad y en demencias, indicación no autorizada ni respaldada por la evidencia.
5. Las guías y protocolos sobre manejo del ictus no contemplan su uso y los de demencias no lo recomiendan.
6. Es un fármaco seguro y bien tolerado, aunque puede provocar asma, sobre todo en alérgicos.
7. Aunque su coste no es elevado, supone un gasto injustificado para el sistema.

Presentaciones: Citicolina 100 mg solución oral, 500 mg solución inyectable, 1000 mg solución oral/inyectable.

Grupo terapéutico: N06BX. Otros psicoestimulantes y nootrópicos.

Condiciones de dispensación: Receta médica. Aportación normal.

COSTE TRATAMIENTO / AÑO COMPARATIVO

Citicolina 1000 mg/día	591,30 €
Alternativa: no tratar	0,00 €

Fuente: Nomenclátor de facturación Octubre 2015.

BIBLIOGRAFÍA

1. Revisando los clásicos: Citicolina y lugar en la terapéutica actual. Infarma. Sº Canario de Salud. 2014 (4).
2. Ficha técnica de Somazina 1.000 mg solución oral. Lab. Ferrer, 2.010.
3. Dávalos, A, Álvarez-Sabin J, Castillo J, Díez-Tejedor E, Ferro J, Martínez-Vila E et al. Citicolina in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet*. 2012; 28; 380(9839):349-57.
4. Grieb P. Neuroprotective properties of citicolina: Facets, doubts and unresolved issues. *CNS Drugs*. 2014; 28: 185-193.
5. Tazaki Y, Sakai F, Otomo E, Kutsuzawa T, Kameyama M, Omae T, Fujishima M, Sakuma A. Treatment of acute cerebral infarction with a choline precursor in a multicenter double-blind placebo-controlled study. *Stroke* 1988; 19 (2): 211-6.
6. Clark WN, Williams BJ, Selzer KA, Zweifler RM, Sabounjian LA, Gammans RE. A randomized efficacy trial of citicolina in patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 1999; 30(12):2592-7.
7. Clark WM, Wechsler LR, Sabounjian LA, Schwiderski UE. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicolina in acute ischemic stroke patients. *Neurology*. 2001; 57(9):1595-602.
8. Dávalos et al. Oral citicolina in acute ischemic stroke: An individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke* 2002;33: 2850-7.
9. Overgaard K. The effects of citicolina on acute ischemic stroke: A review. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2014; 23 (7): 1764-1769.
10. Wu S, Kutlubayev M, Chun H, Cowey E, Pollock A, Macleod M et al. Intervenciones para la fatiga posterior al accidente cerebrovascular. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015 Issue 7. Art. No.: CD007030.
11. Maldonado V, Calatayud Pérez JB, Aso Escario J. Effects of CPD-choline on the recovery of patients with head injury. *J Neurol Sci* 1991; 103 Suppl: S15-8.
12. Zafonte RD, Bagella E, Ansel BM, Novack TA, Friedewald WT, Hesdorffer et al. Effect Of Citicolina On Functional And Cognitive Status Among Patients With Traumatic Brain Injury. *JAMA*. 2012; 308(19):1993-2000.
13. Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD000269.
14. Alonso de Leciana M, et al. Guía para el tratamiento del infarto cerebral agudo. *Neurología*. 2014; 29 (2):102-122.
15. Grupkea S, Halla J, Dobbsb M, Bixb GJ, Fräsera JF. Understanding history and not repeating it. Neuroprotection for acute ischemic stroke: From review to preview. *Clin Neurol Neurosurgery* 129 (2015) 1-9.
16. Alberts MJ. Citicolina did not improve recovery at 90 days after moderate-to-severe acute ischemic stroke. *ACP Journal Club*. 2012; 157 (6).
17. Código ictus 2.015. Castilla-La Mancha. Estrategia de reperusión.
18. Ictus. Proceso asistencial integrado. Jiménez MD et al. Junta de Andalucía. Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales. 2015.
19. GPC sobre atención integral a personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Plan de Calidad para el SNS del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agencia d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AIAQS Núm. 2009/07.

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Martínez Cruz S, Tejada Cifuentes F, Lara García-Escribano S, Ibarra Lorente I, Carretero Albiñana ME, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo. SESCAM.



Edita SESCAM - Área de Farmacia

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia. SESCAM

Avenida Río Guadiana 4. Toledo 45071. Teléfono:925/27.41.00. FAX:925/27.41.44. E-mail:burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.:1576-2408

D.L.: TO-602-2012