

## RECOMENDACIONES DE USO DE CITICOLINA

La citicolina pertenece al grupo farmacoterapéutico de “otros psicoestimulantes y nootrópicos”. Es un intermediario de la biosíntesis de fosfatidilcolina, componente de la membrana celular. Durante la isquemia, la fosfatidilcolina se rompe en ácidos grasos que generan radicales libres y potencian a su vez el proceso isquémico. Su administración exógena disminuye la concentración de ácidos grasos libres, mejora los signos neurológicos, preserva los niveles de fosfatidilcolina y mejora la supervivencia neuronal (1).

### INDICACIONES:

Según su ficha técnica (2) las indicaciones autorizadas son:

- Tratamiento de los trastornos neurológicos y cognitivos asociados a los accidentes cerebrovasculares en fase aguda y subaguda.
- Tratamiento de los trastornos neurológicos y cognitivos asociados a traumatismos craneales.

La dosis recomendada es de 500 a 2.000 mg/día, dependiendo de la gravedad del cuadro a tratar y en su ficha técnica no se especifica la duración del tratamiento óptimo.

### EFICACIA:

#### *Ictus isquémico*

En el año 2012 se publicó el estudio ICTUS (International Citicoline Trial on Acute Stroke) (3), que trató de confirmar los resultados de un metaanálisis (4) donde los autores del mismo concluían que únicamente el tratamiento con dosis de 2.000 mg al día de citicolina es eficaz tras su administración en las primeras 24 h después del ictus y durante 6 semanas, aunque los resultados son modestos por lo que recomendaban realizar más estudios para confirmar los mismos.

El objetivo principal del estudio ICTUS fue evaluar los efectos de la citicolina frente a placebo en la recuperación de los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo moderado-grave a los 3 meses tras haber recibido 2.000 mg al día de citicolina durante 6 semanas (1 g cada 12 horas por vía i.v. durante 3 días, seguido de 1 g cada 12 horas vía oral). La evaluación se realizaba mediante la combinación de tres escalas: índice de Barthel, escala de ictus NIHSS y escala de Rankin modificada.

Los resultados no mostraron diferencias frente al placebo en el objetivo principal y tampoco hubo diferencias en cuanto a mortalidad o efectos adversos graves (objetivos secundarios). No se demostró la eficacia de la citicolina en el ictus isquémico moderado-grave.

La guía de la American Heart Association/American Stroke Association relativa al tratamiento temprano de pacientes con ictus isquémico agudo indica que, actualmente, ningún medicamento con efectos neuroprotectores ha demostrado ser eficaz en la mejora de los resultados tras un ictus isquémico, por lo que no los recomienda (Clase III, nivel de evidencia A) (5).

No se han localizado guías relativas al ictus a nivel estatal que incluyan información del estudio ICTUS. La guía para el tratamiento del infarto cerebral agudo (6) finalizada en el año 2011 (publicada en 2014) en sus recomendaciones indica que: por el momento no hay datos suficientes para recomendar el uso general de ningún fármaco con potencial acción protectora o reparadora en el tratamiento del infarto cerebral.

### ***Traumatismo craneoencefálico***

En el año 2012 se publicaron los resultados del estudio COBRIT (Citicoline Brain Injury Treatment Trial) (7). Este fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego en el que se administró citicolina 2.000 mg o placebo durante 90 días, comenzando el tratamiento a las 24 h del traumatismo craneoencefálico. El objetivo principal del estudio fue determinar si la citicolina era beneficiosa en los trastornos cognitivos y funcionales asociados a traumatismos craneoencefálicos leves, moderados o graves complicados. En este ensayo la citicolina no fue superior al placebo en la mejora del estado funcional o cognitivo de los pacientes y los autores concluyen que los resultados ponen en cuestión el uso de la citicolina en pacientes con traumatismo craneoencefálico.

### ***Otras indicaciones (no autorizadas):***

Deterioro cognitivo vascular leve y demencia vascular: una revisión Cochrane (8) en la que se incluyeron 14 estudios (algunos no válidos para el análisis debido al bajo número de sujetos), evaluó la eficacia de la citicolina en el tratamiento de alteraciones cognitivas, emocionales o del comportamiento asociados con un deterioro cognitivo en ancianos.

Los estudios fueron heterogéneos en cuanto a la dosis, forma de administración, criterios de inclusión y la forma de medir los resultados. No hubo evidencia de un efecto beneficioso sobre la atención, pero si se observó un efecto positivo en la memoria y la conducta, al menos a corto y medio plazo.

Debido a la limitada duración de los estudios incluidos, los autores concluyeron que era necesario realizar nuevos estudios de mayor duración para poder establecer unas recomendaciones sólidas.

### Enfermedad de Alzheimer y otras demencias

La guía de práctica clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias (9), no recomienda el uso de la citicolina oral en el tratamiento de la demencia vascular, ni el uso de la citicolina intravenosa en el tratamiento del deterioro cognitivo vascular. Esto es debido a que no se han encontrado estudios de calidad que evalúen la eficacia de la citicolina en el tratamiento de la EA u otras demencias degenerativas.

En el año 2013 se publicaron los resultados del estudio IDEALE en pacientes con deterioro cognitivo vascular leve; pero se trata de un estudio con grandes deficiencias metodológicas, lo que impide extraer conclusiones (10).

## **SITUACIÓN EN LA CAPV (11)**

Aunque existe incertidumbre sobre su eficacia, en la actualidad en la CAPV 5.623 pacientes están en tratamiento con citicolina. De ellos, 5.116 pacientes llevan en tratamiento más de 3 meses.

## **CONCLUSIONES**

La citicolina únicamente tiene dos indicaciones autorizadas:

- Tratamiento de los trastornos neurológicos y cognitivos asociados a los accidentes cerebrovasculares en fase aguda y subaguda.
- Tratamiento de los trastornos neurológicos y cognitivos asociados a traumatismos craneales.

La publicación de los resultados de los ensayos ICTUS y COBRIT ha puesto en cuestión el uso de la citicolina en esas indicaciones. En ambos estudios no se observaron diferencias significativas frente al placebo en los objetivos principales de los estudios. Su uso no se recomienda en las guías de práctica clínica.

Aunque en ficha técnica no se especifica una duración óptima del tratamiento, en los ensayos la duración del tratamiento ha sido corta, 6-12 semanas según la indicación, y no hay datos a largo plazo.

Su uso en deterioro cognitivo vascular leve y demencia vascular no está autorizado en ficha técnica.

## RECOMENDACIONES

- Plantearse la idoneidad de la citicolina en las indicaciones autorizadas antes de instaurar un nuevo tratamiento debido a su escasa eficacia.
- No utilizar citicolina en indicaciones distintas a las autorizadas.
- Evaluar los beneficios del tratamiento más allá de 1,5-3 meses y considerar la suspensión del mismo.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Azparren A, Gállego J. Duración del tratamiento con citicolina en el ictus isquémico de moderado a grave. BIT Navarra. 2008;16(1):12-4.
- 2.- Ficha técnica Somazina®. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
- 3.- Dávalos A, Álvarez-Sabín J, Castillo J, et al for the International Citicoline Trial on acute Stroke (ICTUS) trial investigators. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomized, multicenter, placebo-controlled study (ICTUS trial). Lancet. 2012;380:349-57 Revisando los clásicos: citicolina y su lugar en la terapéutica actual. Infarma. 2014;5(4):1-2.
- 4.- Dávalos A, Castillo J, Álvarez-Sabín J, Secades JJ, Mercadal J, López S et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. Stroke. 2002;33(12):2850-7.
- 5.- Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors J.J, Demaerschalk BM, Khatri P, et al on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Peripheral Vascular Disease, and Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. Stroke. 2013;44:870-947.
- 6.- Lecifiana MA, Egido JA, Casado I, Ribó M, Dávalos A, Masjuan J, Caniego JL, et al. Guía para el tratamiento del infarto cerebral agudo. Neurología. 2014. 29 (2):102-22.
- 7.- Zafonte RD, Bagiella E, Ansel BM, Novack TA, Friedewald WT, Hesdorffer DC, Timmons SD. Effect of Citicoline on Functional and Cognitive Status Among Patients With Traumatic Brain Injury. Citicoline Brain Injury Treatment Trial (COBRIT). JAMA. 2012;308(19):1993-2000.
- 8.- 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. DOI:10.1002/14651858.CD000269.pub3.
- 9.- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AIAQS Núm. 2009/07
- 10.- Cotroneo AM, Castagna A, Putignano S, Lacava R, Fanto F, Monteleone F et al. Effectiveness and safety of citicoline in mild vascular cognitive impairment: the IDEALE study. Clinical Interventions in Aging 2013;8:131-7.
- 11.- Datos suministrados por la Dirección de Asistencia Sanitaria de Osakidetza.