

REVISANDO LOS CLÁSICOS: CITICOLINA Y SU LUGAR EN LA TERAPÉUTICA ACTUAL

INTRODUCCIÓN

La citicolina pertenece al grupo farmacoterapéutico de psicoestimulantes y nootrópicos. Las indicaciones terapéuticas autorizadas en España son¹:

-Tratamiento de los trastornos neurológicos y cognitivos asociados a los accidentes cerebrovasculares

-Tratamiento de los trastornos neurológicos y cognitivos asociados a los traumatismos craneales.

La dosis recomendada es entre 500-2000 mg/día, dependiendo de la gravedad del cuadro a tratar. La ficha técnica no establece la duración del tratamiento óptimo, no existiendo estudios en los que se haya administrado el tratamiento en un tiempo superior a seis semanas.

EFICACIA Y SEGURIDAD

La citicolina es un intermediario esencial en la generación de fosfatidilcolina, un fosfolípido que se degrada durante la isquemia cerebral. La citicolina acelera la resíntesis de fosfolípidos y aumenta el proceso neuroregenerativo después de un ictus experimental en ratas y aunque en modelos preclínicos había mostrado preservar la integridad de la membrana neuronal inhibiendo las vías celulares que lesionan y destruyen la neurona², esta propiedad neuroprotectora teórica no ha sido claramente demostrada posteriormente.

Los ensayos clínicos y metaanálisis que se han publicado para determinar la eficacia de la citicolina oral en la recuperación de pacientes con ictus isquémico agudo moderado o grave realizados han sido heterogéneos, tanto por la gravedad de los pacientes incluidos como por la duración del tratamiento o la distinta metodología seguida en la evaluación de resultados^{3,4,5}.

El metaanálisis de Dávalos (Stroke, 2002), que recogía los estudios realizados hasta ese momento, indicaba que la única dosis que ha mostrado resultados de eficacia ha sido de 2 g de citicolina. Los autores concluyen que la citicolina administrada 24 horas postictus es eficaz, con resultados modestos y sin esclarecer la duración óptima de tratamiento, recomendando un nuevo ensayo que confirmara estos resultados⁶.

En este sentido, el reciente estudio ICTUS⁷, el de mayor tamaño realizado hasta la fecha con citicolina, trataba de confirmar los resultados del estudio anterior. Para ello establecía como objetivo principal evaluar los efectos de la citicolina en comparación con placebo en la re-

cuperación de los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo moderado a severo en tres meses, después de haber recibido 2000 mg diarios durante seis semanas mediante una valoración global medida con una combinación de tres escalas: índice de Barthel, escala de ictus NIHSS y la escala de Rankin modificada.

Los resultados **no mostraron diferencias en el objetivo principal de recuperación** y tampoco hubo diferencias significativas en términos de mortalidad o efectos adversos graves (variables secundarias), no demostrándose **eficacia de la citicolina en el ictus isquémico moderado-grave**.

Con el nivel actual de cuidados del ictus agudo en las unidades de ictus y la aplicación de tratamientos revascularizadores extendidos en nuestro medio, como la trombolisis o la trombectomía, el efecto de la citicolina puede quedar minimizado o diluido tal como sugiere la publicación de dicho ensayo.

Por otro lado, **en relación a los beneficios de la citicolina en los trastornos cognitivos y funcionales asociados a traumatismos craneoencefálicos (TCE)**, el reciente estudio COBRIT⁸, ensayo clínico aleatorizado-doble ciego administrando 2 g/día o placebo 24 horas después de un TCE agudo y valorando el estado cognitivo a los 90 días, **no encontró diferencias significativas y por tanto cuestiona su beneficio en estos pacientes**.

En esta línea, las recientes guías de práctica clínica no incorporan dentro de sus recomendaciones los neuroprotectores como la citicolina. La actualización de 2013 de la Guía de Práctica Clínica AHA/ASA para el manejo del ictus agudo no recomienda la utilización de agentes neuroprotectores (Clase III, nivel de evidencia A) al no demostrar, actualmente, eficacia en mejorar los resultados tras un ictus isquémico⁹. Así mismo, la guía del Sistema Nacional de Salud (SNS) sobre prevención primaria y secundaria del ictus no contempla la citicolina en ninguna de estas indicaciones¹⁰.

CITICOLINA Y DETERIORO COGNITIVO

En cuanto al papel de la citicolina en los procesos de deterioro cognitivo, la Guía de Práctica Clínica sobre Atención Integral a las Personas con Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias¹¹, establece que con la evidencia actual, **citicolina no es eficaz por vía oral en el tratamiento de la demencia vascular y por tanto no se recomienda** (nivel de evidencia 1+, recomendación B). Esta indicación no está recogida en ficha técnica.

En términos de seguridad, la citicolina potencia los efectos de los medicamentos con L-Dopa.

CONCLUSIONES

Las indicaciones para las que ha sido aprobada la citicolina quedan en evidencia conforme a:

- Ensayo ICTUS: citicolina es segura pero no eficaz en el tratamiento del accidente cerebro vascular isquémico agudo moderado-grave.
- Ensayo COBRIT: citicolina no fue superior a placebo como terapia aguda o subaguda en pacientes con amplio rango de severidad de lesión cerebral traumática.

Y por ello, no se recomienda su utilización.

SITUACIÓN EN CANARIAS

La incertidumbre sobre la eficacia no se ha traducido en la utilización que se realiza del fármaco. Actualmente la citicolina ocupa el décimo lugar dentro de los fármacos más prescritos con un gasto anual en 2013 de seis millones y medio de euros en nuestra Comunidad Autónoma.

DURACIÓN DE TRATAMIENTO (MESES)	TRATAMIENTO CON CITICOLINA
< 3 meses	1023 (7,5%)
3-6 meses	982 (7,2%)
6-12 meses	1797 (13%)
> 12 meses	9797 (72%)

Fuente: Historia clínica electrónica Drago - AP

Las indicaciones registradas en mayor medida no se ajustan a la ficha técnica y la prescripción se mantiene de forma indefinida sin que se cuestione su continuidad.

Así, los datos obtenidos de la historia clínica electrónica de Drago-AP muestran que actualmente 13.599 pacientes están en tratamiento activo con citicolina de los cuales menos de un 3% tienen un diagnóstico relacionado con las indicaciones en ficha técnica, principalmente ACV, mientras que el resto se relaciona con otros diagnósticos como demencia tipo Alzheimer o senil.

En cuanto a la duración del tratamiento el 92% de los pacientes superan los 90 días de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha Técnica Somazina solución oral®. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Disponible: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/53168/FT_53168.pdf
2. Hankey GJ. How effective is citicolone for acute ischaemic stroke? *Lancet* 2012; published online June 11, DOI:10.1016/S0140-6736(12)60912-X380,2012
3. Clark WM, WARACH SJ, Pettigrew LC, Gammans. A randomized dose-response trial of citicolone in acute ischemic stroke patients. *Citicoline stroke Study Group. Neurology.* 1997 SEP; 49 (3) 671-8
4. Clark WN, Williams BJ, Selzer KA, Zweifler RM, Sabounjian LA, Gammans RE. A randomized efficacy trial of citicolone in patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 1999 Dec; 30(12):2592-7.
5. Clark WM, Wechsler LR, Sabounjian LA, Schwiderski UE; Citicolone Stroke Study Group. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicolone in acute ischemic stroke patients. *Neurology.* 2001 Nov 13;57(9):1595-602
6. Dávalos et al. Oral citicolone in acute ischemic stroke : An individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke* 2002;33:2850-7
7. Dávalos, A, Alvarez-Sabin J, Castillo J, Díez-Tejedor E, Ferro J, Martínez-Vila E et al. Citicolone in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet.* 2012 Jul 28;380(9839):349-57. doi:10.1016/S0140-6736(08)61345-8
8. Zafonte RD, Bagiella E, Ansel BM, Novack TA, Friedewald WT, Hesdorffer et al. Effect Of Citicolone On Functional And Cognitive Status Among Patients With Traumatic Brain Injury. *Citicoline Brain Injury treatment Trial (COBRIT); JAMA.* 2012; 308(19):1993-2000. doi:10.1001/jama.2012.13256.
9. Edward C. Jauch, Jeffrey . Saber, Haold P. Adams JR, Askiel Bruno, JJ (Buddy) Connors, Bart M Demaerschak, Pooja Khatri, Paul W Macmullan, Jr, , Debbi R. Summers, David Z. Wang, Max Wintermark and Howard Yonas , Scott PA, American Heart Association, American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology Stroke 20013;44: 870-947
10. Grupo de trabajo de la Guía de prevención del ictus. Centro Cochrane Iberoamericano, coordinador. Guía de práctica clínica sobre la prevención primaria y secundaria del ictus. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques; 2008. Guía de práctica clínica: AATRM N.º 2006/15
11. 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
12. Duración del tratamiento con citicolina en el ictus isquémico de moderado a grave. *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra: Volumen 16. Número 1. Enero 2008.*

AUTORES

Pérez Mendoza M (Médico de Familia, DGPPAA), Plasencia Núñez M (Farmacéutica, DGPPAA), Montes Gómez E (Médico de Familia, DGPPAA), López Navarro A (Farmacéutica, DGPPAA), Pérez Pérez M (Farmacéutica, DGPPAA), Mirdavood S (Neurólogo, CHUIMI), Pinar Sedeño G (Neuróloga, CHUIMI), García García N (Neuróloga, CHUIMI), Rodríguez Segovia A (Farmacéutica, DGPPAA), De la Nuez Viera F (Farmacéutica, DGPPAA).

Edita: Dirección General de Programas Asistenciales del Servicio Canario de Salud / SERVICIO CANARIO DE SALUD.

ISSN: 1889-0989. **Depósito Legal:** GC 1103-2008

Pueden solicitar el envío del boletín remitiendo un correo a jperment@gobiernodecanarias.org

FE DE ERRATAS

INFARMA Vol 5 N°3-Diciembre 2013:

El título correcto de la tabla 2 es "Elección de principio activo según condiciones clínicas específicas"