



Página principal

Presentación

Equipo directivo y comité científico

Información para los autores

**INDICE**

Revistas Anteriores

Envío de artículos

Enlaces a revistas médicas

Congreso virtual de neurología

## Volumen 10, número 3, 2001

### Estado actual de la citicolina en la isquemia cerebral

F. Abad-Santos, S. Gallego-Sandín, J. Novalbos, M.A. Gálvez-Múgica

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid, España.

CORRESPONDENCIA: Dr. Francisco Abad-Santos. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario de la Princesa. Diego de León, 62.E-28006 – Madrid, España. Publicado en REV NEUROL 2000;30:663-70 y reproducido gracias al acuerdo de cooperación de la Federación de Revistas Neurológicas en Español.

**RESUMEN:** Introducción y objetivo. La citicolina posee efecto neuroprotector porque reduce la lesión de las membranas neuronales, a través del aumento de la síntesis de los fosfolípidos, y disminuye los niveles de ácidos grasos libres. En este trabajo se revisan los datos existentes sobre la eficacia de la citicolina en el tratamiento de la enfermedad cerebrovascular isquémica aguda y sus secuelas, tanto en animales como en ensayos clínicos con pacientes. Desarrollo: En distintos modelos animales, la citicolina disminuye el volumen del infarto cerebral y las secuelas neurológicas, y, además, potencia el efecto producido por otros fármacos neuroprotectores. Tras el análisis de la literatura, hemos encontrado seis ensayos clínicos aleatorizados, doble ciegos y controlados con placebo, en los que se evalúa el efecto de la citicolina en pacientes que han sufrido un accidente cerebrovascular agudo isquémico. En todos ellos se ha encontrado que la citicolina disminuye las secuelas neurológicas. El hallazgo de una ventana terapéutica amplia (24-48 horas) supone una ventaja frente a los fibrinolíticos, que deben administrarse dentro de las primeras tres a seis horas. En nueve ensayos controlados realizados en pacientes con secuelas de enfermedad cerebrovascular se han apreciado diversos grados de mejoría neurológica, aunque se requieren estudios más prolongados para ver mejoría a más largo plazo. Conclusiones: Con los datos disponibles podemos afirmar que la citicolina es un fármaco seguro y eficaz, si bien se siguen realizando ensayos clínicos con amplias poblaciones de pacientes y en los cuales se evalúa no solo el cuadro neurológico sino también el área infartada, para corroborar su eficacia.

**SUMMARY:** Introduction: Citicoline has a neuroprotector effect since it reduces the lesions of nerve membranes, by increase in the synthesis of phospholipids, and reduces the levels of free fatty acids. In this study we review the existing data on the efficacy of citicoline in the treatment of acute ischemic cerebrovascular disease and its sequelae, both in animals and in clinical trials involving patients. Development. In various animal models citicoline reduces the volume of cerebral infarction and neurological sequelae and also potentiates the effects of other neuroprotector drugs. On analysis of the literature, we found six randomised clinical trials, double-blind and placebo-controlled in which the effect of citicoline was evaluated in patients who had acute ischemic cerebrovascular accidents. In all of these it was found that citicoline reduced the neurological sequelae. The finding of a broad therapeutic window (24-48 hours) gives this an advantage over the fibrinolytic agents, which have to be given within the first three to six hours. In further controlled trials carried out in patients with sequelae of cerebrovascular disease different degrees of neurological improvement were found, although studies of greater duration are required to see improvement in a longer term. Conclusions. With the data available, we may affirm that citicoline is a safe, effective drug, although clinical trials are still underway in larger populations of patients. In these trials not only the neurological state but also the area of infarction are assessed to confirm their efficacy.

La citicolina o CDP-colina (citidina-5', difosfato de colina) es un precursor esencial en la síntesis de fosfatidilcolina y otros fosfolípidos de las membranas celulares [1-3]. La CDP-colinase sintetiza *in vivo* a partir de citidin-trifosfato mediante una enzima (CDP-colina-fosfato-citidil-transferasa) que es el paso limitante en la síntesis de fosfatidilcolina. También participa en funciones metabólicas críticas como la formación de ácidos nucleicos, proteínas y acetilcolina, y aumenta los niveles de noradrenalina y dopamina en el sistema nervioso central (SNC) [4]. La CDP-colina se transporta a través de las membranas biológicas mediante una hidrólisis enzimática previa, que va seguida de una síntesis posterior y la incorporación a las membranas celulares [5]. Cuando se administra por vía oral, se hidroliza en el intestino, se absorbe rápidamente como colina y citidina, se resintetiza en el hígado y otros tejidos, y, posteriormente, entra en las vías metabólicas de la CDP-colina [6]. La citicolina es utilizada de forma eficaz por las células cerebrales para sintetizar lípidos de membrana, donde no sólo incrementa la síntesis de fosfolípidos sino que, además, inhibe su degradación. En ratas, se ha observado que a las 24 horas de la administración de una dosis oral marcada radiactivamente, el 0,25% de la dosis total se encuentra en el cerebro, principalmente incorporada a los fosfolípidos de las membranas plasmáticas [7]. La absorción del fármaco por vía oral como por vía intravenosa es casi tan alta como por vía intravenosa, ya que en estudios realizados en voluntarios sanos se ha encontrado una biodisponibilidad del 92% [2].

**Tabla I.** Ensayos aleatorios y doble ciegos para evaluar la eficacia de la citicolina en la enfermedad cerebrovascular aguda (ECVA).

Referencia	Tratamiento (dosis diaria)	No. de pacientes	Tipo de Pacientes	Resultados
Boudouresques y Mitchel, 1980 [31]	Citicolina 750 mg (iv) frente a placebo durante 10 días	27 25	ECVA < 48 horas	Mejoría de EEG y de los déficit Neurológicos
Groas et al, 1980 [32]	Citicolina 250-750 mg (iv) frente a placebo durante 20 días	31 33	ECVA < 48 horas	Mayor recuperación del déficit motor, de la marcha y del EEG
Corso et al, 1982 [33]	Citicolina 1.000 mg (iv) frente a placebo durante 30 días	17 16	ECVA en los 7-10 días Previos	Mejoría de síndrome deficitario, memoria EEG y potencias evocadas
Tazaki et al, 1988 [34]	Citicolina 1.000 mg (iv) frente a placebo durante	133	ECVA < 14 días	Mejoría de todos los parámetros

	14 días	139		Neurológicos evaluados
Clark et al, 1997 [35]	Citicolina 500 mg (vo) frente a	62	ECVA<24 horas	La dosis de 500 mg/día y 2.000 mg/día mejoran el resultado funcional y reducen los déficits neurológicos a los tres meses
	Citicolina 1.000 mg (vo) frente a	66		
	Citicolina 2.000 mg (vo)	65		
	Frente a placebo durante 42 días			
Clark et al, 1998 [36]	Citicolina 500 mg (vo) frente a	267	ECVA<24 horas	La citicolina mejora la recuperación a los tres meses de los pacientes con ictus moderado o grave.
	Placebo durante 42 días.	127		

Durante la isquemia, la fosfatidilcolina de las membranas celulares se degrada a ácidos grasos libres que pueden generar radicales libres y aumentar el daño neuronal [8]. La administración exógena de citicolina en animales reduce la lesión de las membranas neuronales, a través de un aumento de la síntesis de fosfolípidos, y disminuye los niveles de ácidos grasos libres, con lo que impide la progresión de la lesión isquémica [9,10]. Todo ello produce una mejoría de la función neurológica. Además, citicolina aumenta la síntesis de acetilcolina [11] y algunos autores creen que posee un efecto agonista colinérgico directo [1]. También parece que posee propiedades antiplaquetarias que producirían una mejoría de la microcirculación cerebral [3,12] y efectos antiparkinsonianos a través del aumento de la síntesis de dopamina, de la inhibición de su recaptación y del aumento de la sensibilidad de los receptores dopaminérgicos [1,13,14].

Este efecto protector es específico de la citicolina y no lo producen sus metabolitos, ya que en neuronas cultivadas la citicolina protege frente la lesión hipóxica, a diferencia de la colina o la fosforilcolina [15].

Debido a estas características se postula que posee propiedades neuroprotectoras, por lo que se ha evaluado en las enfermedades cerebrovasculares y en otras enfermedades neurológicas como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la demencia vascular, las discinesias y los traumatismos craneoencefálicos [4]. En Europa y Japón es un fármaco ampliamente utilizado desde hace años en pacientes con ictus o traumatismos craneoencefálicos. Actualmente, en Estados Unidos se considera un fármaco en investigación, pues se están realizando allí nuevos estudios con amplias poblaciones de pacientes, para evaluar los efectos neurológicos y sobre el tamaño del infarto cerebral de la citicolina [16].

Los datos preclínicos y clínicos disponibles hasta hora apoyan la hipótesis de que la citicolina puede ser segura y eficaz en el ictus [16]. En este trabajo, nos hemos planteado el objetivo de revisar las evidencias existentes sobre la eficacia de la citicolina en el tratamiento de los accidentes cerebrovasculares agudos isquémicos y sus secuelas; para ello, vamos a describir en primer lugar los estudios existentes en animales y, un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que se llevó a cabo en Marsella entre 1979 y 1980 [31].

En este estudio, se incluyeron 52 pacientes que habían sufrido un accidente cerebrovascular agudo de menos de 48 horas de evolución y se aleatorizaron a recibir tratamiento con citicolina 250 mg/8 horas en perfusión intravenosa o placebo durante 10 días. En la evaluación efectuada 10 días después, los pacientes tratados con citicolina presentaron una mejoría del electroencefalograma y de la recuperación de los déficits neurológicos graves, de tal forma que el 48% de los pacientes tratados con citicolina estaban asintomáticos frente a sólo el 9% de los que habían recibido placebo. La tolerancia de la medicación fue excelente.

El otro ensayo clínico también fue aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo [32]. En él se incluyeron 64 pacientes con un infarto cerebral de menos de 48 horas de evolución que fueron tratados con placebo o con citicolina en dosis 750 mg/día durante 10 días, seguida de 250 mg/día durante otros 10 días o 750 mg/día durante otros tres días 250 mg/día durante cuatro días. A los 90 días, se observó que los pacientes tratados con citicolina presentaban una mejoría de los déficits motores, de la fuerza muscular, de la marcha, de la sensibilidad, de las funciones corticales superiores y del electroencefalograma. Así, consiguieron una recuperación completa (secuelas ausentes o mínimas a los 90 días) el 52% de los tratados con citicolina frente a sólo el 24% de los pacientes a los que se administró placebo; así mismo, podrían andar por sí mismos el 48% del grupo de citicolina frente a sólo el 21% de los pacientes con placebo. Además, parecía que lo citicolina necesitaban estar ingresados o habían muerto el 35% de los pacientes, mientras que en el grupo placebo el porcentaje se elevaba al 61%.

En otro ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, realizado en Italia, se incluyeron 33 pacientes que habían sufrido un accidente cerebrovascular en los 7-10 días previos [33]. En este estudio se excluyeron los pacientes clínicamente muy graves o con accidentes isquémico transitorio. Los enfermos incluidos recibieron tratamiento con citicolina 500 mg/12 horas iv placebo durante 30 días.

En cuanto al déficit motor, sensitivo y del lenguaje, se apreció una mejoría del 76,5% en los pacientes tratados con citicolina y sólo del 31,3% en los tratados con placebo ( $p<0,01$ ). Además, se observó una mejoría de la memoria inmediata, de los potenciales somatosensoriales evocados y del electroencefalograma, aunque se desconoce la significación clínica o pronóstica que puedan tener estos hallazgos.

En 1988, Tazaki et al [34] publicaron un ensayo clínico correctamente diseñado, con un número importante de pacientes, realizado en 63 hospitales de Japón entre noviembre de 1982 y febrero de 1985. En este estudio se incluyeron 272 pacientes (183 varones y 89 mujeres) que habían sufrido un infarto cerebral agudo en los 14 días previos, confirmado con TC y acompañado de pérdida de conciencia ligera-moderada. Se excluyeron los pacientes con afasia total, hemorragia subaracnoidea intracerebral y aquellos en los que se iban a realizar intervenciones neuro-quirúrgicas. Se asignaron aleatoriamente a recibir tratamiento de forma doble ciega con citicolina 1.000 mg/día iv o placebo (suero salino IV) durante 14 días. El nivel de conciencia se evaluó mediante una escala japonesa de 10 puntos y, a partir de los siete días de tratamiento, se encontraron diferencias significativas: mejoría del nivel de conciencia del 51% del grupo de tratamiento frente al 33% del grupo placebo a los 14 días. Se observó también una mayor recuperación de todos los parámetros neurológicos evaluados y, en una

escala cualitativa de mejoría global a los 14 días, habían mejorado el 54% de los pacientes en tratamiento con citicolina y el 29% del grupo placebo. Sin embargo, en un análisis de subgrupos se encontró que no existían diferencias en la mejoría de los pacientes con edema cerebral. El tratamiento fue muy bien tolerado y la incidencia de acontecimientos adversos fue similar en ambos grupos: presentaron alteración de las enzimas hepáticas tres enfermos con citicolina y cuatro con placebo, exantema cutáneo tres pacientes del grupo placebo y alteración de la función renal un individuo de cada grupo. Durante los 14 días de tratamiento fallecieron seis pacientes tratados con citicolina y 11 del grupo placebo. Aunque no se presentan muchos datos sobre el seguimiento, los autores indican que a los 18 meses de probabilidades de supervivencia era mayor en el grupo de citicolina.

En 1997 se publicó el estudio con mayor calidad metodológica de citicolina en pacientes que habían sufrido un accidente cerebro vascular agudo [35], razón por la cual vamos a comentarlo con más detalle. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, realizado en Estados Unidos, cuyo objetivo era evaluar la eficacia de tres dosis de citicolina en pacientes que sufren un accidente cerebrovascular agudo isquémico de la arteria cerebral media. Se incluyeron 259 pacientes (121 varones y 138 mujeres), que se asignaron aleatoriamente a uno de los cuatro grupos de tratamiento por vía oral: placebo, citicolina 500 mg/12 horas o citicolina 1.000 mg/12 horas, durante seis semanas. Posteriormente, los pacientes se evaluaron a los tres meses, momento en el que se realizó el análisis principal mediante el índice de Barthel, que mide la capacidad para realizar las actividades de la vida diaria. El tratamiento se inició en las primeras 24 horas del comienzo de los síntomas, después de la realización de una tomografía cerebral que fuera compatible con ictus isquémico. No hubo diferencias en las características basales de los cuatro grupos, excepto en el peso, que fue superior en el grupo de 1.000 mg/día. El 67% de los pacientes eran hipertensos, el 30% diabéticos, el 25% fumadores, el 19% presentaban antecedentes de infarto de miocardio y el 25% habían sufrido previamente un accidente isquémico transitorio o un ictus. El tiempo medio de inicio del tratamiento fue de 14,5 horas.

**Tabla II.** Resultados de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en el que se evalúan tres dosis de citicolina en pacientes con ictus <24 horas de evolución [35]

Evaluación a los tres meses	Placebo (n=65)	500 mg/día (n=62)	1.000 mg/día (n=66)	2.000 mg/día (n=66)
Recuperación funcional completa (índice de Barthel <sup>3</sup> 95)	33%	53% <sup>a</sup>	29%	45% <sup>a</sup>
Mejoría global (escala modificada de Rankin)	3,1	2,5 <sup>a</sup>	3,1	2,6
Recuperación de la función cognitiva (MMSE>25)	35%	59% <sup>a</sup>	48%	50%
Recuperación neurológica casi normal (escala de ictus del NIH £ 1)	16%	34% <sup>a</sup>	17%	23%
Mortalidad	15%	11%	24%	11%
Mareos	3%	2%	12% <sup>a</sup>	11% <sup>a</sup>
Caídas accidentales	6%	11%	15%	26% <sup>a</sup>

A los tres meses, el porcentaje de pacientes con recuperación funcional completa, definida como un índice de Barthel de 95 o superior, fue significativamente mayor en los grupos de 500 y 2.000 mg/día que en el placebo, pero no en el grupo de 1.000 mg/día (Tabla II). Si analizamos conjuntamente los tres grupos de citicolina, el 42% de los pacientes se recuperaron completamente frente a sólo el 33% con placebo; ello indica que con citicolina podemos conseguir la recuperación de nueve de cada 100 pacientes tratados o, con la dosis de citicolina de 500 mg/día, la recuperación de 20 de cada 100 pacientes tratados, lo que supone un importante reducción de las secuelas. La mejoría global se midió con la escala modificada de Rankin, la recuperación de la función cognitiva con la escala del minexamen cognoscitivo (MMSE, del inglés *Mini Mental Status Examination*) y la recuperación neurológica con la escala de ictus del Instituto de Salud Americano (NIH); en todas ellas el beneficio en el grupo de citicolina 500 mg/día fue significativamente superior al placebo (Tabla II). No obstante, no hubo diferencias significativas en la mortalidad a los tres meses, aunque fue un poco inferior en los grupos de 500 mg/día y 2.000 mg/día (11%) y superior en el grupo de 1.000 mg/día (24%), con respecto al placebo (15%).

Los beneficios encontrados con la dosis de 500 mg/día de citicolina oral en este estudio americano son semejantes a los hallados en otros ensayos clínicos europeos [31-33] o japoneses [34], en los que se ha administrado citicolina por vía intravenosa en dosis de 750-1.000 mg/día durante 10 a 30 días e iniciadas en las primeras 48 horas o en los primeros 14 días. La administración por vía oral facilita mucho el tratamiento y permite continuarlo a largo plazo sin prolongar la hospitalización del paciente. Llama la atención que en este estudio no se aprecie ningún efecto beneficioso en el grupo de 1.000 mg/día pesar de que tanto la dosis inferior como la superior son eficaces y que esta dosis se había mostrado eficaz en los estudios previos. No parece existir ninguna explicación clara para este hallazgo, salvo que este grupo de pacientes tenía un peso superior. Ello justifica el seguir realizando nuevos ensayos clínicos con un mayor número de pacientes, como se está haciendo actualmente en Estados Unidos.

En 12 pacientes de este estudio (cuatro que recibieron placebo y ocho que fueron tratados con citicolina 500 o 2.000mg/día), se determinó el volumen del infarto con una técnica de resonancia magnética de difusión ponderada, en el momento del infarto y una media de nueve semanas después [37]. Mientras que en tres de los cuatro pacientes que recibieron placebo se observó un aumento de la lesión, en siete de los ocho enfermos que recibieron citicolina el volumen de la lesión disminuyó. Este resultado sugiere que la citicolina reduce el tamaño del infarto cerebral, por ello se están realizando estudios con mayor número de pacientes para confirmarlo [38].

No se encontraron efectos adversos graves por citicolina. Los únicos efectos adversos que resultaron más frecuentes en los grupos de dosis altas de citicolina que en el grupo placebo fueron cefalea, mareos y lesiones accidentales, principalmente por caídas. Con la dosis de 500 mg/día, la incidencia de estos efectos adversos no fue superior a placebo.

Animados por los resultados de este estudio, estos mismos autores han realizado otro ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que todavía no se ha publicado, pero cuyos primeros resultados se presentaron en 1998 en un congreso [36]. La metodología es similar al estudio previo. Se incluyeron 394 pacientes que habían sufrido un accidente cerebrovascular agudo isquémico de la arteria cerebral media y, antes de 24 horas, se les asignó a recibir tratamiento con citicolina 500 mg/día por vía oral o placebo durante 6 semanas, seguido de otras seis semanas de evaluación después del tratamiento. Los dos grupos de tratamiento no eran homogéneos, ya que en el grupo placebo habían más pacientes con ictus leve (puntuación inferior a 8 en la escala de ictus NIH): 34% frente al 22% en el grupo de citicolina ( $p=0,01$ ) hecho que dificulta la comparación entre los grupos. Al analizar conjuntamente todos los pacientes, no se encontró ninguna diferencia en la recuperación funcional completa (índice de Barthel del 95 o superior: 40% con placebo y 41% con citicolina) ni en la mortalidad (17% placebo y 18% citicolina). Sin embargo, en un análisis de subgrupos, en los pacientes con lesión moderada o grave-definida como una puntuación en la escala de ictus NIH mayor o igual a 8-, la recuperación completa era más frecuente con citicolina (33%) que con placebo (21%) ( $p=0,05$ ). No existían diferencias en cuanto a la recuperación completa entre los pacientes con una puntuación en la escala NIH menos de 8 (placebo 79% y citicolina 71%). Tampoco se han encontrado problemas de seguridad importantes.

Todos estos datos sugieren que la citicolina es un tratamiento seguro y sería beneficiosa en los pacientes con una lesión cerebral mayor, lo que contrasta con algunos resultados en modelos animales en los que la citicolina no era eficaz cuando se producía una lesión máxima [21]. No obstante, una lesión inferior a máxima en animales, que es la que se beneficia del tratamiento con citicolina, podría corresponder a un ictus moderado o grave en pacientes, y una lesión máxima correspondería a los pacientes que fallecen en las primeras 24 horas. Además no siempre existe buena correlación entre los estudios en animales y en humanos. Actualmente, se están realizando ensayos clínicos a mayor escala en Estados Unidos para confirmar la hipótesis de que la citicolina sería eficaz en pacientes con lesión moderada o grave.

La citicolina es un fármaco seguro porque en ninguno de los estudios comentados se han detectado efectos adversos graves y porque, a pesar de su utilización en muchos países desde hace años, no se han descrito efectos adversos graves ni fallecimientos relacionados con este fármaco. En los distintos ensayos clínicos realizados, los principales efectos adversos han sido cefalea (2,2% frente al 0,3% con placebo), vértigo (1,1% frente al 0,6%) y mareos (1,0% frente al 0,2%) [35].

### ENSAYOS CLINICOS EN SECUELAS DE ACCIDENTES CEREBROVASCULARES ISQUEMICOS

Dentro de este apartado se consideran los ensayos clínicos realizados en pacientes que han sufrido un infarto cerebral, pero en los cuales se inicia el tratamiento más de 14 días después del comienzo de la sintomatología. Varios estudios abiertos sugieren que la citicolina podría ser beneficiosa en pacientes ancianos con insuficiencia cerebrovascular crónica, con o sin demencia senil, tratados durante 1-2 meses con una dosis de 100 a 800 mg/día por vía oral [3,29,39]. Las mejorías más importantes se manifestaron en el habla, los déficit motores, la espasticidad y los déficit de atención y memoria. Dadas las limitaciones de los estudios abiertos, vamos a fijarnos en los estudios controlados, de los cuales hemos encontrado nueve (Tabla III) y que vamos a describir a continuación por orden cronológico de publicación.

**Tabla III.** Ensayos clínicos aleatorizados y doble realizados para evaluar la eficacia de la citicolina en las secuelas de la enfermedad cerebrovascular

Referencia	Tratamiento (dosis diaria)	No. de Pacientes	Tipo de Pacientes	Resultados
Hazama et al, 1980 [40]	Citicolina 1.000 mg (iv) frente a	55	Hemiplejía posterior	Mejoría de la recuperación  De la hemiplejía
	Citicolina 250 mg (iv) frente a	56	Ictus sufrido	
	Placebo durante 56 días	54	En el último año	
Fioravanti et al, 1982 [41]	Citicolina 1.000 mg (iv) frente a	15	Secuelas de ECV	Mejoría de parámetros psíquicos y neurológicos
	Placebo durante 28 días	18	ECVA>2 meses	
Moglià et al, 1984 [42]	Citicolina 1.000 mg (iv) frente a	40 en total	Secuelas de ECV	Mejoría del EEG y test neuropsicológicos
	Placebo durante 28 días		ECVA>2 meses	
Agnoli et al, 1985 [43]	Citicolina 1.000 mg (iv) frente a	100 en total	Secuelas de ECV	Mejoría de los parámetros neurológicos, de la atención y de la estabilidad emocional
	Placebo durante 28 días		ECVA> mes	
Motta et al, 1986 [44]	Citicolina 1.000 mg (iv) frente a	50 en total	Secuelas de ECV	Mejoran los síntomas depresivos, el comportamiento, la inteligencia, la atención y la capacidad perceptivo-motora
	Placebo durante 28 días		ECVA>2 meses	
Sinforiani et al, 1986 [45]	Citicolina 1.000 mg (iv) frente a	26	Secuelas de ECV	Mejoría de la capacidad de atención, memoria, afectividad y psicomotricidad
	Placebo durante 28 días	32	ECVA > 2 meses	
Ebernhardt y Schurmann,	Citicolina 600 mg (vo) frente a	45	Insuficiencia cerebral	Mejoría de la memoria y de otros

1986 [46]	Placebo durante cinco semanas (cruzado)	44		tests psicométricos
Piccoli et al, 1994 [47]	Citicolina 1.000 mg (im) frente a Placebo durante dos ciclos De cuatro semanas	46 46	Secuelas de ECV	Mejoría de la memoria, el comportamiento y la atención
Capurso et al, 1996 [48]	Citicolina 1.000 mg (im) frente a Placebo durante tres ciclos De 28 días	31 en total	Secuelas de ECV	Mejoría de la memoria a largo Y corto plazo

El primer ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, se realizó en 10 hospitales japoneses entre 1973 y 1975 [40]. Se incluyen 165 pacientes con hemiplejía posterior un ictus sufrido en el año previo, que estaban en un programa de rehabilitación, y se asignaron aleatoriamente para recibir uno de estos tres tratamientos: citicolina 1.000 mg/día, citicolina 250 mg/día o placebo por vía intravenosa durante ocho semanas. En la recuperación funcional de los miembros superiores, a las cuatro semanas de tratamiento, se apreció una mejoría en el 44.4%

Con la dosis alta, en el 29.3 % con la dosis baja y en el 29,3 % con placebo, pero esas diferencias no fueron estadísticamente significativas. A las ocho semanas, los resultados estaban en el límite de la significación estadística ( $p=0.06$ ): habían mejorado el 53,3 %, el 54,8 % y el 31,8 %, respectivamente. En la recuperación funcional de los miembros inferiores no se encontraron diferencias significativas aunque se apreciaba una tendencia a mejorar más con citicolina.

En otro ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, presentado como una comunicación a un congreso [41], se incluyeron 33 pacientes con enfermedad cerebrovascular crónica, definida como antecedentes de accidentes cerebrovasculares agudos focales, pero en quienes hubiera transcurrido al menos dos meses del último episodio. Los pacientes recibieron placebo o citicolina 1.000 mg/día iv durante 28 días. En el grupo de tratamiento activo se observó una mejoría del comportamiento, de la atención, de la actuación motora, de la sensación de bienestar y de otras variables psicológicas. Además, el 80% de los pacientes del grupo de citicolina consideraban que habían mejorado frente a solo el 44 % del grupo placebo.

En otro ensayo clínico de características similares [42] se incluyeron 40 pacientes varones con enfermedad cerebrovascular crónica definida como en el estudio anterior [41], que fueron tratados con placebo o citicolina 1.000 mg/día iv durante cuatro semanas. Con el tratamiento con citicolina, en el electroencefalograma se observó una disminución de las frecuencias lentas delta y un aumento de la actividad alta, acompañado de una mejoría de los tests neuropsicológicos, lo que, según los autores, puede reflejar un mejor metabolismo cerebral. No obstante, la relación entre los parámetros electroencefalográficos y las alteraciones del flujo cerebral no está totalmente demostrada.

Durante 1984, en varios hospitales universitarios italianos se realizó un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo [43]. Se incluyeron 100 pacientes (77 varones y 23 mujeres) que había sufrido uno ó más episodios de enfermedad vascular cerebral focal, que incluían accidentes isquémicos transitorios, al menos un mes antes de iniciar el tratamiento. Fueron tratados con placebo o citicolina 1.000 mg/día por vía intravenosa durante 28 días y, después de ese período, se observó que la citicolina mejoraba la actividad perceptiva y motora, la atención, la estabilidad emocional, el comportamiento y la sensación de bienestar referida por el propio paciente. Una limitación de este estudio es que los dos grupos no eran homogéneos, ya que el 90 % del grupo placebo presentaban signos neurológicos focales, frente a solo el 69 % de los tratados con citicolina, hecho que puede sesgar los resultados.

En 1986 se publicaron otros dos ensayos clínicos doble ciegos de citicolina en enfermedad cerebrovascular crónica, realizados en Italia. En el primero de ellos [44], se incluyeron 50 pacientes con antecedentes de accidentes isquémicos transitorios, con más de dos meses de intervalo desde el último episodio. Se trataron con citicolina 1.000 mg/día o placebo por vía intravenosa durante 28 días, al final de los cuales se encontró que en el grupo de citicolina mejoraban los síntomas depresivos, el comportamiento, la inteligencia, la atención y la capacidad perceptivo-motora. En el segundo estudio [45], se incluyeron 58 pacientes varones que se aleatorizaron para recibir tratamiento con citicolina 1.000 mg/día iv o placebo durante 28 días. En los enfermos tratados con citicolina se observó una mejoría de la capacidad de atención, la memoria, la afectividad y la psicomotricidad.

Ese mismo año se publicó otro trabajo realizado en Alemania [46]. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, cruzado y controlado con placebo, en el que participaron 89 pacientes con insuficiencia cerebral, aunque no definen los criterios diagnósticos de esta entidad. Los pacientes fueron tratados con citicolina 600 mg/día por vía oral o placebo durante cinco semanas al final de las cuales se cambiaba el tratamiento durante otras cinco semanas. No obstante, debido al efecto de arrastre del tratamiento administrado durante el primer período, no pudo analizarse el segundo espacio de tiempo. La citicolina produjo una mejoría de las pruebas psicométricas utilizadas, entre ellas de la memoria. En la evaluación global de la eficacia por los médicos la final del primer período, se observó un efecto bueno o muy bueno en el 44 % de los tratados con citicolina y en el 25 % del grupo placebo. El 55 % de los pacientes que completaron el estudio prefirieron la citicolina y el 35 % se desentaron por el placebo.

En 1994 se publicó otro ensayo clínico con 92 pacientes que padecían enfermedades cerebrovasculares crónicas y que fueron tratados con citicolina 1.000 mg/día por vía intramuscular y placebo durante los dos ciclos de cuatro semanas separados por una semana [47]. En el grupo de citicolina una mejoría significativa de la atención, la memoria y la conducta.

En otro ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, realizado en 31 pacientes con enfermedad cerebrovascular, la administración de citicolina 1.000 mg/día por vía intramuscular durante tres ciclos de 28 días mejoró la función cognitiva, especialmente la memoria a corto y largo plazo [48]. No se presentó ningún efecto adverso. La demencia multifarcto también puede considerarse una secuela de numerosos accidentes cerebrovasculares agudos. En algunos estudios no controlados

parece que la citicolina produce una mejoría de los síntomas [3,49,50], aunque los resultados no son concluyentes. En un estudio no controlado con 237 pacientes que recibieron dos ciclos de 21 días de 1.000 mg/día de citicolina separados por una semana de lavado, se observó una mejoría del comportamiento, de la capacidad para prestar atención, de las relaciones humanas y sociales y de la independencia [51]. En otro estudio no controlado de tres meses de seguimiento con 150 pacientes tratados con citicolina en ciclos de cuatro semanas separados por una semana de lavado, se obtuvo una mejoría de las facultades cognitivas, principalmente memoria y atención, que se mantenía a largo plazo [52]. En otro estudio con 120 pacientes, la administración de citicolina o de otro producto similar (alfa-glicerilfosforilcolina) en dosis de 1.000 mg/día por vía intramuscular durante noventa días mejoró los síntomas depresivos, el diálogo, el comportamiento y la memoria [49].

En un metanálisis reciente realizado por la colaboración Cochrane, que incluía doce ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, con un pequeño tamaño muestral (entre 17 y 60) en pacientes ancianos con alteraciones cognitivas, emocionales y de conducta asociadas a enfermedades cerebrales crónicas, se llegó a la conclusión de que la citicolina posee un efecto sobre la memoria y el comportamiento, al menos a corto plazo [53].

## CONCLUSIONES

La evaluación de los datos experimentales indica que la citicolina es un fármaco seguro, con una biodisponibilidad excelente, que asegura la recuperación de la sintomatología en diversos modelos posteriormente, los ensayos clínicos realizados en pacientes centrándose especialmente en los estudios con mayor calidad metodológica. Debemos tener en cuenta que los accidentes cerebrovasculares suponen una causa importante de morbilidad y mortalidad, sin embargo, todavía no existe un tratamiento que haya demostrado plenamente su eficacia. De ahí la enorme trascendencia que supondría el beneficio aportado por este fármaco.

## ESTUDIOS EN MODELOS ANIMALES DE ISQUEMIA CEREBRAL

El tratamiento con citicolina ha demostrado ser beneficioso en distintos modelos animales de isquemia o hipoxia [4,6]. En estos estudios se ha visto que el tratamiento con citicolina mejora los signos neurológicos, disminuye los déficits motores, restaura la capacidad de aprendizaje de los animales, mejora los cambios del comportamiento a largo plazo y aumenta la supervivencia neuronal. A continuación, vamos a comentar algunos de los estudios que nos parecen más relevantes.

En un modelo en ratas de isquemia cerebral inducida mediante oclusión de ambar carótidas durante 20-30 minutos, la administración de las CDP-colina intraperitoneal acortó significativamente y de manera dependiente de la dosis, el tiempo requerido para la recuperación de la actividad motora espontánea [17]. Los autores sugerían que parte de este efecto podía explicarse por una mejoría del metabolismo glucídico inducido por CDP-colina a través del estímulo de la síntesis de fosfolípidos. En otro estudio en ratas, la isquemia cerebral durante cinco minutos producía la liberación de ácidos grasos libres y la pérdida de fosfolípidos; ambos efectos se prevenían con la administración de CDP-colina intracerebral [10].

Igualmente, en un modelo en jерbo de isquemia cerebral producida por ligadura bilateral de las arterias carótidas, la administración intraventricular de citicolina previno el aumento de los ácidos grasos libres, principalmente del ácido araquidónico, y la disminución de la fosfatidilcolina cerebral que aparecen como consecuencia de la isquemia [9].

En un estudio aleatorizado y doble ciego de isquemia cerebral temporal en ratas, el tratamiento con citicolina en dosis de 500 mg/kg/día por vía intraperitoneal durante siete días disminuyó el volumen del infarto cerebral, el edema cerebral, las secuelas neurológicas y la mortalidad [18]. En un modelo de hemorragia intracerebral en ratones, la citicolina administrada por vía intraperitoneal redujo el volumen de la lesión isquémica alrededor del hematoma y mejoró la recuperación funcional de los animales [19]. En otro estudio de isquemia y repercusión en ratas, se encontró que la administración de citicolina encapsulada en liposomas era más eficaz que la citicolina libre, ya que aumentaba un 24 % la supervivencia y reducía un 60 % la peroxidación lipídica con respecto a la citicolina libre [20].

En un estudio de isquemia focal en ratas espontáneamente hipertensas, se llegó a la conclusión de que la citicolina era eficaz en aquellos animales en los que se producía una lesión isquémica inferior a la máxima, ya que en los animales con lesión isquémica máxima (isquemia de duración superior a 75 min.) no producía ningún beneficio [21]. Ello podría indicar que existe un umbral de daño de las membranas por encima del cual la citicolina es incapaz de restaurar la integridad de la membrana.

La citicolina también disminuye la toxicidad neurológica producida por la hipoxia crónica y otros agentes tóxicos. A un grupo de 40 ratas se les sometieron a una hipoxia progresiva durante 103 días y se observó que su comportamiento se iba deteriorando lo que podía prevenirse parcialmente si se trataban con citicolina oral [22]. En otro estudio de éstos mismos autores se sometió a 72 ratas de una hipoxia crónica (óxígeno al 7%) durante seis meses [23].

Las ratas empezaron a desarrollar síntomas patológicos y a morir a partir de las 19 semanas. La mitad de las ratas que se trataron con citicolina 100 mg/kg por vía oral, desarrollaron menos alteraciones patológicas y murieron en menor número o más tarde. En otro estudio se ha visto que la administración de citicolina oral (50 mg/kg/día) previene la neurotoxicidad producida por acrilamida en ratas y ratones [24]. También protege la toxicidad producida por cianuro potásico en un modelo experimental de hipoxia [25].

Además, la citicolina potencia el efecto producido por otros neuroprotectores, hecho que puede sostener la hipótesis de su utilización asociada a otros compuestos. En un estudio reciente la citicolina tenía efecto sinérgico con el factor de crecimiento fibroblástico básico en un modelo de isquemia cerebral focal en ratas [26]. Se trata aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo con 48 ratas en la que la asociación de citicolina con una dosis baja de factor de crecimiento fibroblástico reducía la mortalidad, el tamaño del infarto y las secuelas neurológicas, respecto a cada tratamiento por separado o al placebo. En el mismo modelo experimental también se ha demostrado que la citicolina posee un efecto sinérgico con el MK-801, un antagonista de los receptores para glutamato de tipo NMDA [27]. Igualmente, la asociación de los dos fármacos disminuía la mortalidad y el tamaño del infarto en mayor cuantía que el placebo o cada uno de los fármacos por separado.

## ENSAYOS CLINICOS EN ACCIDENTES EN ACCIDENTES CEREBROVASCULARES AGUDOS ISQUEMICOS

Varios estudios no controlados con citicolina oral, intravenosa o intramuscular, los accidentes cerebrovasculares agudos trombóticos y hemorrágicos han proporcionado resultados favorables en cuanto a recuperación funcional [12,28,29]. En 1997 se

publicó un estudio no controlado, realizado por 15 Neurólogos belgas en que se concluyó que la citicolina es beneficiosa en pacientes que han sufrido un ictus [30]. En dicho estudio se incluyeron 123 pacientes que empezaron a tomar citicolina en las primeras 48 horas después del ictus; se les administró una dosis de 1 g/12 horas iv los primeros cinco días, seguida de 500 mg/12 horas IM durante cinco-nueve días. Utilizando la escala neurológica canadiense se comprobó que el 79 % de los pacientes mostraban mejoría. Aparecieron efectos adversos posiblemente relacionados con el tratamiento con el 7.4 % de los pacientes, los más frecuentes de los cuales, cefalea, vértigos y mareos. Es una pena que este estudio no fuera controlado. A continuación vamos a centrarnos en los ensayos clínico controlados.

Tras el análisis de la literatura científica, hemos encontrado seis ensayos clínicos aleatorizados, con diseño doble ciego, en los que se evalúa el efecto de la citicolina comparada con placebo en pacientes que han sufrido un accidente cerebrovascular agudo (tabla I ). Los estudios más antiguos incluían un pequeño tamaño muestral y en algunos el seguimiento es demasiado corto. A continuación, vamos a comentar con más detenimiento cada uno de estos ensayos, siguiendo el orden cronológico de publicación.

Los dos primeros estudios realizados se presentaron en un congreso en 1980 y no se han publicado [31,32]. Uno de ellos es animales de isquemia cerebral. A nivel clínico se han realizado al menos seis ensayos clínicos correctamente diseñados en pacientes con accidentes cerebrovasculares agudos, en los que se demuestra que la citicolina produce una mejoría de los trastornos de conciencia y del déficit motor, que es evidente aunque el tratamiento se inicie en las primera 24-48 horas o en los primeros 14 días. De acuerdo con los resultados de los últimos ensayos clínicos, parece que la dosis óptima es 500 mg/día por vía oral, empezando en las primeras 24 horas y continuando durante seis semanas.

El hallazgo de una ventana terapéutica tan amplia (24-48 horas) contrasta con los estudios fibrinolíticos en el ictus isquémico agudo, en los que la ventana terapéutica parece ser de solo 3-6 horas. Ello puede depender del mecanismo de acción. Mientras que los fibrinolíticos reestablecen el flujo sanguíneo para evitar que se lesionen más neuronas, la citicolina ayudaría a reparar las neuronas que ya se habían lesionado. De acuerdo con esta hipótesis, la asociación de fibrinolíticos y citicolina sería el tratamiento más eficaz pero todavía no existe ningún ensayo clínico que haya estudiado esta asociación y todavía no está claro que pacientes con un ictus agudos deben recibir fibrinolíticos. Los resultados de estudios animales recientes apoyan la idea de la utilización de citicolina en combinación con otros factores neuroprotectores, por lo que pronto se empezarán a realizar estudios clínicos.

En todos los estudios llevados a cabo en pacientes con secuelas de accidentes cerebrovasculares se han apreciado diversos grados de mejoría neurológica, aunque se necesitan más datos para confirmar que la mejoría de la calidad de vida se mantiene a largo plazo.

Podemos concluir que la citicolina es un fármaco seguro que parece mejorar la recuperación de los pacientes que han sufrido un accidente cerebrovascular agudo. Los nuevos ensayos clínicos que se están realizando con amplias muestras de pacientes proporcionarán nuevos datos sobre la eficacia de la citicolina oral para el tratamiento del ictus.

## BIBLIOGRAFIA

1. García- Mars A, Rossinol A , Roca M, Lozano R, Rosselló J, Llinás J *Effects of citicoline in subortical demnetia associate with parkingsons disease assessed by quantified electroensephalography. Clean Thee* 1992; 14: 718-29.
2. Dinsdeal JR Griffiths GK, Wroulands C, Castello J, Ortiz JA, Maddock J, et al. *Pharmacokinetics of C CDP-choline. Arzneimittelforschung* 1983; 33: 1066-70.
3. De la Morena E. *Efficacy of CDP -choline in teh treatment of senile alterations in memory. Ann N Y Acad Sci* 1991; 640: 233-6.
4. Secades JJ, Frontera G. *CDP -choline: pharmacological and clinical review. Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1995; 14 (Suppl B): 2-54.
5. Agut J, López-Coviella I, Ortiz JA, Wurtman RJ. *Oral cytidine 5' -diphosphate choline administration to rats increases brain phospholipid levels. Ann N Y Acad Sci* 1993; 695: 318-20.
6. Weiss GB. *Metabolism and actions of CDP -choline as an endogenous compound and administered exogenously as citicoline. Life Sci* 1995; 56: 637-60.
7. Agut J, Font E, Sacristán A, Ortiz JA. *Radioactivity incorporation into different cerebral phospholipids after oral administration of C-Methyl CDP -choline. Arzneimittelforschung* 1983; 33: 1048-50.
8. Yatsu FM, Mosa SA. *Brain lipid changes following hypoxia. Stroke* 1971; 2: 587-93.
9. Trovarelli G, DeMedio GE, Dorman RV, Piccinin GL, Horrocks LA, Porcellati G. *Effect of cytidine diphosphate choline (CDP-choline) on ischemia-induced alterations of brain lipid in the gerbil. Neurochem Res* 1981; 6: 821-33.
10. Dorman RV, Dabrowiecki Z, Horrocks LA. *Effects of CDP -choline and CDP- ethanolamine on the alterations in rat brain lipid metabolism induced by global ischemia. J Neurochem* 1983; 40: 276-9.
11. Arrigoni E, Averet N, Cohadon F. *Effects of CDP -choline of phospholipase and cholinephosphotransferase activities following a cryogenic brain injury in the rabbit. Biochem Pharmacol* 1987; 36: 3697-700.
12. Spagnoli A, Tognoni G. *"Cerebroactive" drugs: clinical pharmacology and therapeutic role in cerebrovascular disorders. Drugs* 1983; 26: 44-69.
13. Eberhardt R, Birbamer G, Gerstenbrand F, Rainer E, Traegner H. *Citicoline in the treatment of Parkinson's disease; Clin Ther* 1990; 12: 489-95.
14. Marti Massó JF, Urtasun M. *Citicoline in the treatment of Parkinson's disease. Clin Ther* 1991; 13: 239-42.
15. Mykita S, Golly F, Dreyfus H, Freysz L, Massarelli R. *Effect of CDP -choline on hypocapnic neurons in culture. J Neurochem* 1986; 47:223-31.

16. D'Orlando KJ, Sandage BW. Citicolina (CDP-choline): mechanisms of action and effects in ischemic brain injury. *Neurol Res* 1995; 14: 281-4.
17. Kakihana M, Fukuda N, Suno M, Nagaoka A. Effects of CDP -choline on neurologic deficits and cerebral glucose metabolism in a rat model of cerebral ischemia. *Stroke* 1988; 19: 217-22.
18. Schabitz WR, Weber J, Tanako K, Sandage BW, Locke KW, Fisher M. The effects of prolonged treatment with citicolina in temporary experimental focal ischemia. *J Neurol Sci* 1996; 138: 21-5.
19. Clark W, Gunion-Rinker L, Lessov N, Hazel K. Citicolina treatment for experimental intracerebral hemorrhage in mice. *Stroke* 1998; 29: 2136-40.
20. Fresta M, Puglisi G, Giacomo C, Russo A. Liposomes as in-vivo carriers for citicolina: effects on rat cerebral post-ischemic reperfusion. *J Pharm Pharmacol* 1994; 46: 974-81.
21. Aronowski J, Strong R, Grotta JC. Citicolina for treatment of experimental focal ischemia: histologic and behavioral outcome. *Neurol Res* 1996; 18: 570-4.
22. Hamdorf G, Cervos-Navarro J. Study of the effects of oral administration of CDP -choline on open- field behavior under conditions of chronic hypoxia. *Arzneimittelforschung* 1990; 40: 519-22.
23. Hamdorf G, Cervos-Navarro J, Muller R. Increase of survival time in experimental hypoxia by cytidine diphosphate choline. *Arzneimittel-forschung* 1992; 42: 421-4.
24. Agut J, Font E, Sacristán A, Ortiz JA. Effect of oral CDP -choline on acrylamide- induced lesion. *Arzneimittelforschung* 1983; 33: 1029-33.
25. Tomos ME, Sacristán A, Ortiz JA. Pharmacological study of CDP -choline: protection against toxicity in a model of experimental hypoxia. *Arzneimittelforschung* 1983; 33: 1022-4.
26. Schabitz WR, Li F, Irie K, Sandage BW, Locke KW, Fisher M. Synergistic effects of a combination of low-dose basic fibroblast growth factor and citicolina after temporary experimental focal ischemia. *Stroke* 1999; 30: 427-32.
27. Onal MZ, Li F, Tatlisumak T, Locke KW, Sandage BW, Fisher M. Synergistic effects of citicolina and MK-801 in temporary experimental focal ischemia in rats. *Stroke* 1997; 28: 1060-5.
28. Centrone G, Ragno G, Calicchio G. Uso della citicolina ad alti dosaggi nelle affezioni acute cerebro- vascolari. *Minerva Med* 1986; 77: 371-7.
29. Fernández RL. Efficacy and safety of oral CDP -choline *Arzneimittelforschung* 1983; 33: 1073-80.
30. 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.
31. Boudouresques BA, Mitchel B. Conduite thérapeutique devant un accident vasculaire cérébral: place de la CDP -choline. *Symposium International: Souffrance Cérébrale et Précurseurs des Phospholipides. Paris, 1980.*
32. Goas JY, Bastard J, Missoum A. Bilan a 90 jours du traitement des accidents vasculaires cérébraux par la CDP -choline: a propos d' un essai en double insu. *Symposium International: Souffrance Cérébrale et Précurseurs des Phospholipides. Paris 1980.*
33. Corso EA, Arena M, Ventimiglia A, Bizzarro B, Campo G, Rodolico F. La CDP -colina nelle vasculopatie cerebrali: valutazioni cliniche e di semeiologia strumentale. *Clin Ter* 1982; 102: 379-86.
34. Tazaki Y, Sakai F, Otomo E, Ikutsuzawa T, Kameyama M, Omae T, et al. Treatment of acute cerebral infarction with a choline precursor in a multicenter double-blind placebo-controlled study. *Stroke* 1988; 19: 211-6.
35. Clark WM, Warach SJ, Pettigrew LC, Gammans RE, Sabounjian LA, for the Citicolina Stroke Study Group. A randomized dose-response trial of citicolina in acute ischemic stroke patients. *Neurology* 1997; 49: 671-8.
36. Clark WM, Williams BJ, Selzer KA, Zweifler RM, Sabounjian LA, for th Citicolina Study Group. Randomized efficacy trial of citicolina in acute ischemic stroke. In 23<sup>rd</sup> International Joint Conference on Stroke and Cerebral Circulation . Orlando, February 1998.
37. Warach S, Benfield A, Schlaug G, Siewert B, Edelman RR, Reduction of lesion volume in human stroke by citicolina detected by diffusion weighted magnetic resonance imaging: a pilot study. *Ann Neurol* 1996; 40: 527-8
38. Warach S, Sabounjian A, for the Citicolina Stroke study Group. Effect of citicolina on evolution of lesion volume detected by diffusion weighted magnetic resonance imaging. 23<sup>rd</sup> International Joint Conference on Stroke an Cerebral Circulation. Ananheim, February 1997.
39. Rossi M, Zanardi M. studio in aperto sull'efficacia clinica della citicolina in pazienti affetti da cerebrovasculopatia cronica. *Clin Ter* 1993; 142:141-4.
40. Hazama T, Hasegawa T, Ueda S, Sakuma A. Evaluation of the effect of CDP-choline on poststroke hemiplegia employing a double-blind controlled trial: assessed by a new rating scale for recovery in hemiplegia. *Int J Neurosci* 1980; 11:211-25.
41. Fioravanti M, Buckley AE Agnoli A, Nappi G, Arrigo A, Gerstenbrand F. Citicolina in CCVD: preliminary results of a multicenter study. *International Multidisciplinary Seminar: Cerebral Pathology in Old Age. Pavia, september 1982.*
42. Moglia A, Arrigo A, Bono G, et al. Citicolina in patients with chronic cerebrovascular disease (CCDV): quantitativamente EEG study. *Cur Ther Res* 1984; 36:309-13.



43. Agnoli A, Fioravanti M, Lechner H. Efficacy of CDP-choline in chronic cerebral vascular diseases (CCVD). In Zappia V, Kennedy EP, Nilson BI, Galletti P, eds. *Novel biochemical, pharmacological and clinical aspects of cytidinediphocholine*. New York: Elsevier Science; 1985.p. 305-15.
44. Motta L, Tiralosi G, Fichera G, Di Stefano A. La citicolina nel trattamento delle cerebrovasculopatia croniche. *Giorn Geront* 1986; 34: 149-58.
45. Sinforiani E, Trucco M, Pacchetti C, Gualtieri S. Valutazione degli effetti della citicolina nella malattia cerebro-vascolare cronica. *Minerva Med* 1986; 77: 51-7.
46. Eberhardt R, Schurmann W. Valoración clínica de la citicolina en pacientes con insuficiencia cerebral. *Med Clin (Barc)* 1986; 87 (Supl 1): S26-9.
47. Piccoli F, Battistini N, Carbonin P, et al. CDP-choline in the treatment of chronic cerebrovasculopathies. *Arch Gerontol Geriatr* 1994; 18: 161-8.
48. Capurso A, Capurso S, Panza F, et al. Efficacy of cytidine diphosphate choline in patients affected by chronic cerebrovascular disease. *Clin Drug Invest* 1996: 26-38.
49. Di Perri R, Coppola G, Ambrosio LA, Grasso A, Puca FM, Rizzo M. A multicentre trial to evaluate the efficacy and tolerability of alpha-glycerolphosphorylcholine versus cytosine diphosphocholine in patients with vascular dementia. *J Int Med Res* 1991; 19:330-41.
50. Cacabelos R, Alvarez XA, Franco-Maside A, Fernández-Novoa L, Caamano J. Effect of CDP-choline on cognition and immune function in Alzheimer's disease and multi-infaect dementia. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 695: 321.3.
51. Serra F, Diaspri GP, Gasbarrini A, Giancane S, Rimondi A, Tame MR, et al. Effetto della CDP-choline sul decadimento mentale senile: esperienza policentrica su 237 casi. *Minerva Med* 1990; 80: 465-70.
52. Di Trapani G, Fioravanti M. La citicolina nel trattamento dei disturbi cognitivi e comportamentali del decadimento senile patologico. *Clin Ter* 1991; 137: 403-13.
53. Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine for cognitive and behavioral disturbances associated with chronic cerebral disordes in the elderly (Cochrane

Esta página está hospedada en [www.medicosecuador.com](http://www.medicosecuador.com)



**www.medicosecuador.com**

- Directorio de Médicos
- Directorio de Empresas
- Consulta en Línea a Médicos
- Artículos para Pacientes
- Artículos para Médicos
- Congresos Médicos

Desea más información? [Búsquela en medicosecuador.com](http://www.medicosecuador.com)