

# Efectividad y tolerabilidad de la Citicolina en el Ictus Isquémico agudo, estudio aleatorizado, doble ciego comparado con placebo

Alviarez Elena. MD<sup>1</sup>; González María. MD<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Dr. Alfredo Van Grieken, Coro, Estado Falcón. <sup>2</sup>Laboratorios Leti, S.A.V., Guarenas, Estado Miranda.

Recibido: 15/06/2007

Aceptado: 24/08/2007

## Resumen

**Introducción:** Estudios previos sugieren que la CDP colina reduce los síntomas neurológicos en pacientes con isquemia cerebral. Acelerando la recuperación de los síntomas motores, la conciencia y disminuyendo el volumen del infarto.

**Objetivo:** Evaluar la efectividad de Citicolina en el Ictus agudo

**Métodos:** Estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego de grupos paralelos. Un grupo recibió adicionalmente al tratamiento convencional citicolina 1000 mg endovenoso cada 12h. por 3 días, luego 2g VO por 6 semanas y otro placebo.

Se evaluaron: NIHSS, BARTHEL y RANKIN, neuroimagen a través de Tomografía Helicoidal Cerebral, a las 3 y 6 semanas.

**Resultados:** Participaron 77 pacientes, 65 ingresaron a análisis.

BARTHEL. Con un punto de corte de 50, en el grupo citicolina al final del tratamiento, el 55% fueron independientes y en el grupo que recibió placebo, 43.3 % pacientes fueron independientes (P: 0.52). RANKIN: El punto de corte es menor de 3. Al final del tratamiento tuvieron un escore menor de 3 puntos, 33.3 % pacientes en el grupo placebo y 45% en el grupo que recibió Citicolina (P 0.002). El volumen final del infarto fue inferior en el grupo que recibió citicolina (P 0.057).

**Tolerancia:** Un paciente en el grupo activo con antecedente de ulcus gástrico, sangró; no se reportaron efectos adversos en el grupo placebo.

**Conclusiones:** La citicolina fue superior a placebo para mejorar el porcentaje de pacientes independientes después de un episodio de ictus, producido por la oclusión de la cerebral media.

**Palabras claves:** Barthel, Citicolina, ICC, Ictus, NIHSS, Rankin.

## Summary

**Background:** Previous studies have suggested that the CDP choline reduces the neurological symptoms in patient with cerebral ischemic, accelerating the recovery of the motors symptoms, the conscience and diminishing the volume of the infarct.

**Objective:** To evaluated affectivity of Citicholine in acute Ictus.

**Methods:** It was a prospective, randomized, double blind, of parallel groups study. A group received conventional treatment plus citicholine 1000 mg endovenous each 12 h. for 3 days, after 2g VO, for 6 weeks, and other placebo.

Were evaluated: NIHSS, BARTHEL, RANKIN and volume of the infarct. The evaluations were carried out at 3 and 6 weeks.

**Results:** The study was carried out in 77 patients, 65 patients entered to analysis.

BARTHEL: Point of court of 50 points. After the treatment, the group that received citicholine, 55 % were independent and in placebo group 43.3% were independent (P: 0.52). RANKIN: The court point is smaller than 3. At the end of the treatment had a score smaller than 3, 33.3% patient placebo group and 45% in the Citicoline group (P 0.002). The final volume was inferior in the Citicholine group (P 0.057).

**Tolerance:** A patient in the active group with antecedent of gastric ulcer, bled, adverse effects were not reported in the group placebo.

**Conclusions:** The Citicholine was superior to placebo to improve the percentage of patients that can be assisted to if same after an episode of ictus acute, taken place by the occlusion of the cerebral media artery.

**Key words:** Barthel, Citicholine, ICC, Ictus, NIHSS, Rankin.

## Introducción

La Citicolina CDP- Colina (Histidina-5 difosfato de Colina) es un precursor de la síntesis de la fosfatidilcolina, constituyente de las membranas celulares. En la Isquemia Cerebral, Demencia y Traumatismo Cerebral se produce una pérdida de fosfolípidos de la membrana neuronal que conlleva a un deterioro de sus funciones.

La Citicolina activa la síntesis de fosfolípidos de las membranas neuronales, incrementando el metabolismo cerebral, protege a las neuronas en situación de isquemia cerebral y promueve la proliferación celular. En la Isquemia Cerebral Aguda acelera la recuperación de los síntomas motores, nivel de conciencia y disminuye el volumen del infarto cerebral, siendo bien tolerada.

Desde el año 1960 los estudios han sugerido que la CDP colina reduce los síntomas neurológicos en pacientes con isquemia cerebral aguda<sup>1,2</sup>.

En vista de que algunos de estos estudios no fueron concluyentes y de la no existencia de drogas que se mostrasen activas en esta patología, se realizó un meta análisis con los resultados de los estudios realizados en isquemia cerebral con citicolina oral.

Los investigadores analizaron 4 estudios doble ciego y randomizados, donde se utilizó citicolina oral en el tratamiento del accidente cerebro vascular agudo, todos realizados en Estados Unidos<sup>1,5</sup>, estos abarcaron 1.652 pacientes, 686 en el grupo placebo y 966 en el grupo de citicolina, 318 con 500 mg/día; 66 con 1000 mg/día y 519 con 2000 mg/día.

El primer análisis midiendo recuperación total NIHSS  $\leq 1$  a los 3 meses el OR fue de 1.22 (0.98 – 1.52) P 0.07 sin embargo se encontró significancia estadística en los pacientes que recuperaron su capacidad de realizar las actividades de la vida diaria: Índice de Barthel  $\geq 95$  después de 3 meses 1.26 (1.02 – 1.55) y la recuperación funcional medida por la obtención de 1 o menos, en la escala modificada de Rankin 1.36 (1.06 – 1.74) P = 0.01, los resultados indicaron que la droga trabaja mejor en ictus moderado a severo (NIHSS  $\geq 8$ )<sup>5,6</sup>.

En este estudio se evaluó la seguridad y tolerabilidad de la citicolina en pacientes con Ictus Isquémico Agudo, analizando sus funciones motoras, nivel de conciencia a través de las escalas de Stroke y la reducción del volumen del infarto por neuroimágenes (Tomografía Cerebral helicoidal) en un estudio prospectivo transversal observacional en 2 grupos asignados al azar, doble ciego, controlado con placebo.

## Objetivo

Evaluar la efectividad y tolerabilidad de la Citicolina en las funciones motoras, nivel de conciencia y disminución del volumen del infarto cerebral a través de las escalas de Stroke (NIHSS, BARTHEL, RANKIN) y neuroimagen cerebral en pacientes con Ictus Isquémico Cerebral Agudo.

## Material y métodos

Se realizó un estudio prospectivo, doble ciego, aleatorio, controlado con placebo en 65 pacientes con diagnóstico de Ictus Isquémico Cerebral Agudo, cuyo protocolo fue aproba-

do por un comité de ética institucional, con el fin de evaluar la seguridad, efectividad y tolerabilidad de la Citicolina en sus funciones motoras, nivel de conciencia a través de las escalas de Stroke (NIHSS, BARTHEL, RANKIN) y la disminución del volumen del infarto cerebral con procedimientos de neuroimagen cerebral.

Se incluyeron pacientes de ambos sexos y todas las edades, con diagnóstico de Ictus Isquémico Agudo del territorio de la arteria cerebral media, definidos por estudios de neuroimagen con un tiempo de evolución de menos de 8 horas (ventana terapéutica), con: NIHSS  $\geq 5$  con al menos 2 puntos en las secciones motoras; ambulatoria y funcionalmente independiente antes del accidente, confiables en cuanto a la toma del medicamento, suficientemente informados ellos o sus familiares del ensayo y que hubiesen firmado ellos o sus familiares responsables un consentimiento informado de la participación en el mismo.

No se permitió el ingreso de pacientes con: hemorragia cerebral parenquimatosa, enfermedad hepática, renal o cardiovascular severa; en tratamiento con clonidina, reserpina, metildopa, antiepilépticos, antidepresivos o neurolepticos; pacientes con psicosis, tumores cerebrales, malformaciones vasculares, arritmias cardíacas, encefalopatía tóxica metabólica; pacientes con reciente o planteada terapia trombolítica.

Los pacientes se dividieron aleatoriamente en dos grupos: Citicolina y placebo.

Un grupo recibió tratamiento convencional con antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico, 325 miligramos), bloqueantes del calcio (90 miligramos), vitamina E (400 miligramos) y citicolina. Otro grupo solo recibió tratamiento convencional con ácido acetilsalicílico, bloqueantes del calcio, vitamina E y placebo.

Se administró citicolina 2 ampollas de 500 mg endovenoso cada 12 horas (2 gramos) durante 3 días, luego 2 gramos por vía oral, 2 comprimidos de 500 mg cada 12 horas por 6 semanas.

En cada caso se evaluaron los siguientes aspectos:

1. Historia clínica (motivo consulta, tiempo de evolución del Ictus Isquémico)
2. Factores de riesgo (antecedentes)
3. Escala de Jeps: Pares craneales. Fuerza Muscular
4. Escalas de Stroke: NIHSS, BARTHEL, RANKIN.
5. Neuroimagen: Tomografía Helicoidal Cerebral (volumen del infarto).

Las evaluaciones se realizaron al inicio del evento vascular, es decir, a las 3 semanas y a las 6 semanas.

## Resultados

Ingresaron al estudio 77 pacientes, de los cuales 12 no ingresaron a análisis ya que al momento de su retiro solo tenían la evaluación de ingreso, 9 por fallecimiento antes de la primera evaluación bajo tratamiento, los otros tres fueron: 1 por violación al protocolo, el segundo no deseó continuar el estudio y el tercero se le diagnosticó una insuficiencia renal.

Dos pacientes no finalizaron el estudio pero ingresan a análisis por intención de tratamiento, 1 paciente presentó una hemorragia digestiva por una úlcera duodenal (citicolina) y un paciente por cambio de domicilio.

Un paciente falleció al día siguiente de finalizar el estudio por infarto al miocardio (citicolina) y un paciente falleció por infarto al miocardio después de la tercera semana de tratamiento (placebo).

Los principales motivos de consulta en ambos grupos fueron: disartria, trastornos del nivel de conciencia y paresia o parálisis del lado contrario a la arteria cerebral media afectada.

En cuanto a los antecedentes o variables de riesgos encontramos: hipertensión arterial: Citicolina 59%, placebo 65%; antecedentes de enfermedad isquémica cerebral transitoria: 35.5% en el grupo citicolina, grupo placebo 41.6%; Diabetes: citicolina 13%, placebo 23.5%; hábito tabáquico: citicolina 5%, placebo 8.8%. Tabla I

diez (10) pacientes (33.3%) en el grupo placebo y 13 (45%) en el grupo que recibió Citicolina (P 0.002).

El volumen final del infarto fue menor en el grupo que recibió Citicolina 26.9 cc vs. 40.32 cc en el grupo placebo P=0.057.

### Tolerancia

Un paciente en el grupo activo con antecedentes de úlcus gástrico, presentó un sangramiento digestivo y se suspendió el tratamiento, no se reportaron efectos adversos en el grupo placebo.

### Discusión

La demostración del beneficio de la terapia trombolítica durante la fase aguda de la isquemia cerebral (1,5 a 3 h desde inicio de los síntomas) ha reactivado la necesidad de disponer de tratamientos neuroprotectores que prevengan la aparición

Tabla I. Descripción de los grupos en estudio a su ingreso

	Sexo F/M	Edad	Peso	Talla	IMC	Tiempo de evolución	ACM afectada D//Bilat	PAS mmHg	PAD mmHg
Citicolina N° 31	13/18	69.23+/-10.7	78.63+/-9.8	1.67+/-0.1	28.24+/-3.8	6.1+/-1.7	17/13/1	156.13 ±19.4	96.03 ±14.4
Placebo N° 34	19/15	70.38+/-11.1	78.52+/-8.8	1.68+/-0.1	28+/-4.1	6 +/-1.63	18/16/0	154.74 ± 21.85	95.88 ± 14.59
P	0.07	0.67	0.96	0.68	0.94	0.85	0.58	0.000	0.000

NIHSS: Al ingreso del paciente al área de emergencia se evidencia un compromiso importante de las funciones cognitivas, nivel de conciencia, poca capacidad de responder y ejecutar órdenes sencillas, siendo similar en ambos grupos, medidos cuantitativamente mediante esta escala, encontrándose mejoría en los pacientes tratados con respecto a estas funciones no habiendo diferencia entre los grupos y su recuperación fue igual. Eso se explica porque en ambos grupos se administraron tratamiento tradicional para el ictus.

BARTHEL: Con un punto de corte para dependencia severa (limitaciones en el cuidado personal) de 50 puntos<sup>7</sup> el grupo activo estaba más comprometido en sus funciones motoras a su ingreso. Al inicio 1 paciente de este grupo fue independiente (3%) y 30 dependientes (97%), en el grupo placebo 3 pacientes eran independientes al inicio (9%) y 31 dependientes (91%) (P: 0.5).

Al final del tratamiento en el grupo que recibió Citicolina 16 pacientes fueron independientes (55%) y 13 (45%) dependientes al final de las 6 semanas de tratamiento y en el grupo que recibió placebo 13 pacientes (43.3%) fueron independientes y 17 fueron dependientes (56.6%) (P: 0.52).

RANKIN: En esta escala el punto de corte es menor de 3 (leve incapacidad) a pesar de tener síntomas, incapaz de realizar las actividades que realizaba previamente, pero es capaz de atenderse a si mismo sin asistencia. Al inicio del estudio se encontraron pacientes con independencia importante (menos de tres puntos): 1 paciente en cada grupo (3%), y al final del tratamiento tuvieron un score menor de 3 puntos,

de complicaciones y disminuir el tamaño de la lesión cerebral y de las secuelas. Sin embargo por diferentes razones que no se discutirán aquí, muchas veces no es posible realizar la terapia trombolítica (tiempo, localización de la trombosis) y toma primordial importancia la neuroprotección<sup>7,8</sup>.

Las intervenciones farmacológicas están destinadas a aquellas zonas donde la isquemia es incompleta, las neuronas están funcionalmente inactivas pero aún son viables.

En estudios realizados en ictus agudo con dosis de citicolina entre 500 y 2000 mg/día durante 6 semanas y una ventana terapéutica de 24 h, a pesar de evidenciarse una tendencia positiva sobre el efecto neuroprotector del fármaco, estos no fueron concluyentes, muy probablemente por la variabilidad de estos pacientes<sup>1,2</sup>.

La ventana terapéutica que determina viabilidad neuronal no está establecida y posiblemente no sea igual para todos los pacientes, en este estudio la ventana terapéutica fue de 8 horas con un promedio de 6 horas, mucho menor que en los estudios previos mencionados.

En un metaanálisis donde se evaluaron todos los estudios realizados en ictus con citicolina comparada con placebo, se observó que el déficit extremo o déficit mínimo se beneficia más con la terapia neuroprotectora, por lo cual es una variable a tomar en cuenta en este tipo de estudio<sup>5,6</sup>.

En relación a los resultados en las escalas de stroke obtenidos en este estudio para el INHSS, ambos grupos estaban comprometidos en sus funciones cognitivas en forma equi-

tativa, y su recuperación fue igual. Eso se explica porque en ambos grupos se administró tratamiento adecuado para ictus, lo que puede explicar su mejoría.

En este estudio logramos observar que mas pacientes obtuvieron escores  $\leq 3$  en la escala de Rankin, o sea que son capaces de atenderse a si mismos sin asistencia. Lo que es lo mismo, son independientes para su cuidado personal.

A pesar de que el mayor porcentaje de pacientes se encontraban independientes al inicio en el grupo placebo para realizar las actividades de la vida diaria medidas por la escala de Barthel, al final el porcentaje 55% Vs 45% de pacientes que alcanzaron este grado de independencia fue más favorable en el grupo que recibió citicolina.

Se obtuvieron resultados positivos para el volumen final del infarto el cual tuvo una media de 26.9cc en el grupo que recibió citicolina y de 40.32cc en el grupo de placebo. Estos resultados concuerdan con los observados por Warach<sup>3</sup> en un estudio realizado en 81 pacientes, 40 tratados con placebo y 41 con citicolina por 6 semanas y evaluados a las 12 semanas, donde se encontró que aquel nivel de expansión del volumen fue de 180% en los pacientes que recibieron placebo y de 34% en los pacientes tratados. En un segundo análisis el volumen de la lesión creció en 69cc en el grupo placebo versus 17,2 cc en el grupo de citicolina.

En un estudio ECCO 2000 en el cual no se observaron diferencias en el volumen del infarto al analizar el grupo completo, cuando se realizó el subanálisis de pacientes con infarto y afectación cortical se encontraron diferencias en el volumen medio final, fue de 54 cc en el grupo placebo y en el grupo tratado con citicolina fue de 38cc. En el grupo que recibió citicolina redujeron el volumen del infarto el 67% de los pacientes y 54% en el grupo que recibió placebo. Cuando se seleccionaron solo aquellos con afectación cortical los pacientes que redujeron el volumen del infarto en el grupo de citicolina fue el 70% y en el grupo placebo el 47%<sup>4</sup>.

Es sumamente difícil obtener resultados positivos de medicamentos neuroprotectores debido a múltiples razones: variabilidad del objeto de estudio, mecanismos de neuroplasticidad cerebral, desconocimiento de ventana terapéutica, sensibilidad de las pruebas utilizadas.

Sin embargo si logramos obtener como resultados que una mayor cantidad de pacientes puedan ser capaces de valerse por si mismos en cuanto a su atención personal y esto esté correlacionado con mayor cantidad de pacientes que reducen el tamaño de la lesión cerebral con un medicamento que tiene muy buena tolerancia, estaremos beneficiando a los pacientes con ictus agudo con un mínimo de riesgo.

## Conclusiones

La citicolina fue superior a placebo para mejorar el porcentaje de pacientes que pueden atenderse a si mismos después de un episodio de ictus agudo, producido por la oclusión de la cerebral media.

## Recomendaciones

Utilizar una ventana terapéutica en lo posible de 6 horas.  
Tiempo de tratamiento: 12 semanas.  
Usar Neuroimagen para seguimiento.  
Considerar la localización de las lesiones para pronóstico.  
Realizar estudios en estas condiciones con un mayor número de pacientes.

## Referencias

1. Clark W, Warach S, Pettigrew L, Gammans R, Sabounjian L. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients. *Neurology* 1997; 49:671-8.
2. Clark W, Williams B, Selzer K, Zweifler R, Samboinjian L, Gammans R, et al. Effect of citicoline on Ischemic Lesions as Measured by Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging. *Ann Neurol* 2000; 48:713-22
3. Warach S, Creed L, Dashe J.F, Pullicino P, Lefkowitz D, Sabounjian L, et al. Effect of citicoline on Ischemic Lesions as Measured by Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging. *Ann Neurol* 2000; 48:713-22
4. Gammans R.; Sherman D. ECCO 2000 study of citicoline for treatment of acute ischemic stroke: Final results 25<sup>th</sup> International Stroke Conference, USA 2000. *Stroke* 2000; 31:278.
5. Dávalos A. Citicolina en el tratamiento del Ictus Isquémico Agudo. Metaanálisis de los Estudios Clínicos y Neuroimagen con Citicolina en el Ictus. Simposio Satélite, IX Curso en Español de La Academia Americana de Neurología. Miami, 2000.
6. Dávalos A, Castillo J, Alvarez J, Secades J, Mercadal J, López S, et al. Oral Citicoline in Acute Ischemic Stroke An Individual Patient Data Pooling Analysis of Clinical Trials. *Stroke* 2002; 33:2850-2857.
7. Sulter G, Steen S, De Keyser J. Use of the Barthel Index and Modified Rankin Scale in Acute Stroke Trials. *Stroke* 1999; 30:1538-1541.
8. Adams H, Adams R, Brott T, Del Zoppo G, Furlan A, Goldstein L, et al. Guidelines for the Early management of patients with Ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34:1056-1083.

## Agradecimiento:

Los autores agradecen a la Sra. Osleyda Guillén por su colaboración en la monitorización del presente estudio.