

# La era de la neuroprotección: citicolina en el infarto cerebral

## *The neuroprotection age: citicoline in stroke*

Yesenia Núñez-Coronado,<sup>1</sup> Danny Barrientos-Imán<sup>2</sup>

### RESUMEN

La neuroprotección es la estrategia para antagonizar los eventos deletéreos bioquímicos y moleculares que se inician con la ausencia del flujo sanguíneo cerebral. Sin embargo, hasta el momento no contamos con un solo agente neuroprotector incluido en las guías internacionales para el tratamiento del infarto cerebral agudo. El neuroprotector citicolina es un intermediario clave en la biosíntesis de la fosfatidilcolina, un importante componente de la membrana celular neuronal. La citicolina ha demostrado que produce efectos beneficiosos en modelos animales y al momento también ha sido estudiada en ensayos clínicos realizados en varios países con resultados que muestran un modesto pero significativo beneficio.

**PALABRAS CLAVE.** Citicolina, Infarto cerebral, Neuroprotección

### ABSTRACT

Neuroprotection is a strategy to antagonize the deleterious biochemical and molecular events that start with the absence of cerebral blood flow. However, so far we do not have a neuroprotective agent included in international guidelines for the treatment of acute cerebral infarction. The citicoline neuroprotective is a key intermediate in the biosynthesis of phosphatidylcholine, a major component of the neuronal cell membrane. Citicoline has been shown to produce beneficial effects in animal models and at the moment has also been studied in clinical trials in several countries with results showing a modest but significant benefit.

**KEYWORDS.** Citicoline, neuroprotection, stroke.

### INTRODUCCION

La enfermedad cerebrovascular (ECV) es una de las principales causas de mortalidad y de morbilidad en todo el mundo.<sup>1-4</sup> Según la OMS, supone la tercera causa de muerte y la primera de invalidez en la población adulta en el mundo;<sup>4</sup> ello unido al elevado costo económico por hospitalización durante el periodo agudo, así como por los gastos de rehabilitación que requieren los supervivientes al presentar diversos grados de discapacidad,<sup>3</sup> supone un problema sanitario de primer orden en las sociedades desarrolladas.<sup>1,2,4</sup>

1 Médico neurólogo Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas.

2 Fellow en Enfermedad Cerebrovascular del Instituto de Medicina Vascular Mãe de Deus, Porto Alegre, Brasil.

Esto ha motivado un progresivo avance en el conocimiento y en la terapéutica de esta entidad, de forma que cada vez existen más evidencias para considerarla como una verdadera urgencia médica, obligando a establecer las mejores pautas de prevención y tratamiento para reducir su incidencia y sus secuelas.<sup>2,4</sup>

En ese sentido la neuroprotección cobra una importancia vital, entendida como las estrategias que, aplicadas solas o en combinación, antagonizan los eventos deletéreos bioquímicos y moleculares que se inician con la ausencia del flujo sanguíneo cerebral, y que llevan finalmente al daño irreversible. En los últimos años el campo de la neuroprotección ha sido uno de los más activos en la investigación en neurociencias. Aunque muchos estudios de los fármacos han fracasado cuando se estudian en humanos, la investigación continúa y se espera que en los siguientes años se cuente con potentes neuroprotectores que reduzcan la zona de isquemia cerebral y mejoren la morbilidad de los pacientes con infarto cerebral.<sup>5</sup>

El presente trabajo revisa los principales aspectos de la farmacología del neuroprotector citicolina y los más importantes ensayos clínicos referidos a este fármaco.

## FARMACOLOGÍA

La citicolina, conocida como CDP-colina, es una molécula orgánica compleja que funciona como un intermediario en la biosíntesis de los fosfolípidos que conforman la membrana celular. Este compuesto forma parte de los nucleótidos los cuales juegan un rol importante en el metabolismo celular. Esta compuesto de ribosa, pirofosfato, citosina y colina. Las investigaciones en estudios experimentales en animales y en estudios clínicos en humanos proveen evidencia de su acción neuroprotectora y colinérgica. La ingesta de citicolina mejoraría la integridad estructural y funcionalidad de la membrana neuronal.

## Bioquímica

La colina es una base nitrogenada trimetilada que junto con el complejo de vitamina B entra en tres vías metabólicas:<sup>1</sup> síntesis de fosfolípidos;<sup>2</sup> síntesis de acetilcolina;<sup>3</sup> oxidación a betaína. La formación de citicolina endógena a partir de la colina es un paso limitante en la síntesis de fosfatidilcolina, un importante fosfolípido de membrana.<sup>6</sup> La citidina que es un componente del ARN (ácido ribonucleico) es convertida en el citoplasma a citidina trifosfato (CTP). En la vía metabólica de la citicolina, la colina es fosforilada por la enzima colinacinasas; la

fosforilcolina resultante se une a la citidina trifosfato para formar la citicolina.<sup>7</sup> La citicolina luego se combina con un diacilglicerol formando la fosfatidilcolina, mediante la acción de la colina fosfotransferasa.<sup>8</sup>

## Farmacocinética

La citicolina es un compuesto hidrosoluble con más del 90% de biodisponibilidad.<sup>8</sup> Los estudios farmacocinéticos en adultos saludables demuestran que las dosis orales de citicolina son rápidamente absorbidas con menos del 1% de excreción por las heces. Los niveles plasmáticos pico se dan de forma bifásica, primero a la hora después de la ingesta y luego a las 24 horas posdosis. La citicolina es metabolizada en el intestino y en el hígado. Los bioproductos de la citicolina exógena formados en el intestino delgado son la colina y la citidina. Después de la absorción la colina y la citidina son dispersados por todo el cuerpo, entrando en la circulación para ser utilizadas en varias vías metabólicas y gracias a su pasaje a través de la barrera hematoencefálica se les utiliza para la síntesis de citicolina en el cerebro.<sup>9</sup> Los estudios farmacocinéticos demuestran que la eliminación de la citicolina ocurre en dos fases, acorde con sus dos picos plasmáticos, principalmente por la vía respiratoria con la eliminación del CO<sub>2</sub> y por excreción urinaria. La vida media es de 56 horas para la eliminación por vía respiratoria y de 71 horas por excreción urinaria.<sup>10</sup>

## Mecanismo de acción

Precursor de fosfolípidos. La evidencia del rol de la citicolina como un precursor de fosfatidilcolina ha sido fundamentada en estudios animales.<sup>11</sup> El cerebro usa la colina preferentemente para la síntesis de la acetilcolina, lo cual puede limitar la cantidad de colina disponible para la producción de fosfatidilcolina. Cuando la demanda de acetilcolina se incrementa o los depósitos de colina en el cerebro disminuyen, los fosfolípidos de las membranas neuronales pueden ser catabolizadas para suplir la necesidad de colina.<sup>8</sup> La citicolina exógena puede ayudar a preservar la integridad estructural y funcional de la membrana neuronal. En un estudio in vitro la citicolina en altas concentraciones estimula a la acetilcolinesterasa cerebral a través de la Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPasa.<sup>12</sup> El mecanismo postulado involucra la bioconversión de la citicolina a fosfatidilcolina.

Reparación de la membrana neuronal. La citicolina ha sido investigada como terapia para pacientes con infarto cerebral. Se postulan tres mecanismos: 1) reparación de la membrana neuronal, vía el incremento de la síntesis de fosfatidilcolina; 2) reparación de las neuronas colinérgicas

dañadas, vía la potenciación de la producción de la acetilcolina; y 3) reducción del ácido graso libre en el sitio del daño producido por el infarto cerebral.<sup>8</sup> Además de la fosfatidilcolina, la citicolina sirve como un intermediario en la síntesis de la esfingomielina, otro importante componente de la membrana neuronal. La citicolina ha demostrado elevar los niveles de esfingomielina posisquemia;<sup>13</sup> y también eleva los niveles de cardiolipina, un importante fosfolípido componente de la mitocondria, el mecanismo es desconocido pero los datos sugieren que la citicolina inhibe la hidrólisis enzimática de la cardiolipina por la fosfolipasa A2.<sup>14</sup> En estudios en animales, la citicolina disminuye la formación de radicales hidroxilo producidos por la isquemia y perfusión, esto nuevamente sugiere que la citicolina actúa disminuyendo la acción de la fosfolipasa.<sup>15</sup>

Efecto sobre los neurotransmisores. La evidencia que demuestra que la citicolina mejora la liberación de norepinefrina en humanos fue encontrada en un estudio que encontró que la ingesta de citicolina elevaba la concentración urinaria de 3 metoxi-4-hidroxifenilglicol, un metabolito de la norepinefrina.<sup>16</sup> Estudios en ratas han encontrado evidencia que la citicolina potencia la liberación de dopamina en el cerebro<sup>17</sup> (Tabla 1).

## EFICACIA CLÍNICA Y SEGURIDAD

Al momento disponemos de tres ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego que comparan la eficacia de la citicolina frente al placebo (Clark 1997, Clark 1999 y Clark 2001). Se dispone también de un ensayo que evalúa las lesiones isquémicas (Warach 2000), y de un metaanálisis (Dávalos 2002) (Tabla 2).

Clark y col.,<sup>18</sup> compararon las dosis de 500, 1 000 y 2 000 mg de citicolina versus placebo, durante 42 días. Las dosis de 500 y 2000 mostraron eficacia reduciendo los déficit neurológicos a los tres meses en comparación al placebo. La dosis de 1 000 mg no demostró beneficio clínico.

Clark y col.,<sup>19</sup> evaluaron la eficacia dosis de 500 mg de citicolina versus placebo durante 42 días. No se demostró beneficio con esta dosis a pesar de realizarse el ensayo con un tamaño de muestra mayor que el estudio anterior. Como justificación de la falta de diferencia significativa, los investigadores reevaluaron el estudio anterior encontrando que los pacientes tratados con 500 mg habían sufrido un infarto cerebral menos grave, lo que podía haber facilitado su recuperación y que la dosis de 2 000 mg debería ser estudiada en un siguiente estudio.

Clark y col.,<sup>20</sup> en otro ensayo, compararon la eficacia de 2 000 mg de citicolina versus placebo. Un análisis post hoc del estudio demostró un beneficio en el resultado funcional para los pacientes que recibieron citicolina.

Warach y col.<sup>21</sup> evaluaron la recuperación de las lesiones isquémicas medidas por resonancia magnética tras tratamiento con citicolina 500 mg/d, durante seis semanas. Aunque las diferencias no fueron significativas, el aumento que se produjo del volumen de la lesión en los pacientes tratados con placebo fue de 180% versus 34%. Los autores señalaron que la causa de la no significancia pudo deberse a que se evaluaron lesiones mínimas que produjeron un sesgo en la media de valores.

Dávalos y col.,<sup>22</sup> realizaron un metaanálisis, el cual tuvo como objetivo principal estimar el efecto a los tres meses de citicolina comparado con placebo en la recuperabilidad del infarto cerebral moderado-severo; NIHSS (National Institute Health Stroke Scale) mayor o igual a 8. La valoración se realizó según una combinación de las tres escalas más utilizadas: NIHSS, índice de Barthel y la escala modificada de Rankin. Como objetivos secundarios buscaron estimar la eficacia de la droga con las escalas individuales y la eficacia de la droga respecto al riesgo de mortalidad. En este metaanálisis se indica que la única dosis que ha mostrado resultados de eficacia ha sido la de 2 000 mg de citicolina. La dosis de 500 mg no ha mostrado

**Tabla 1.** Mecanismos de acción de la citicolina

• Precursor de fosfolípidos	La citicolina exógena puede ayudar a preservar la integridad estructural y funcional de la membrana neuronal. El mecanismo postulado involucra la bioconversión de la citicolina a fosfatidilcolina.
• Reparación de la membrana neuronal	Incrementa la síntesis de fosfatidilcolina y sirve como un intermediario en la síntesis de la esfingomielina.
• Efecto sobre los neurotransmisores.	Mejora la liberación de norepinefrina en humanos. Potencia la liberación de dopamina en el cerebro según estudios en animales

**Tabla 2.** Resultados de los estudios de citicolina.

Estudio	Tratamiento				Conclusiones	Observaciones
	Placebo	Citicolina (mg)				
		500	1 000	2 000		
• Clark y col. (18)*	65	62	66	66	Las dosis de 500 y 2 000 mg mostraron eficacia en la reducción del déficit neurológico.	
• Clark y col. (19)*	127	267			No se demostró beneficio.	Mediante un análisis post hoc
• Clark y col. (20)*	446			453	Demostó un beneficio en el resultado funcional para los pacientes que recibieron citicolina.	
• Warach y col. (21)*	48	52			El volumen de la lesión en los pacientes tratados con placebo fue de 180% versus 34% en los tratados con citicolina, sin diferencias significativas.	
• Dávalos y col. (22)*	686	381	66	519	La citicolina oral (2 000 mg) administrada dentro de las 24 horas posterior al infarto cerebral por 6 semanas incrementó en 33% el <i>odds ratio</i> global de recuperación a los tres meses comparados con placebo.	Meta análisis

\* Todos los estudios hicieron un seguimiento de 12 semanas.

ventajas significativas La dosis de 1 000 mg es ineficaz e incluso peor que placebo, la explicación que se apunta es porque fue el grupo con menos pacientes y la gravedad del ictus fue la mayor (puntuación basal de NIHSS 17 frente a 14 en los otros grupos). Esta revisión sistemática es la primera que obtiene resultados positivos con un agente neuroprotector. En pacientes con infarto cerebral severo, la citicolina oral administrada dentro de las 24 horas posterior al infarto cerebral por seis semanas incrementó en 33% el *odds ratio* global de recuperación a los tres meses comparados con placebo. La mejor respuesta se observó en el grupo de 2 000 mg/d. La citicolina fue igual de segura y tolerada como el placebo y sin efectos en la mortalidad. Aunque la capacidad de rescatar tejido isquémico puede ser escasa, es probable que su perfil de seguridad determine un cociente beneficio/riesgo favorable. En todo caso los resultados son modestos, medidos en variables intermedias combinadas derivadas de los objetivos de los ensayos primarios pero distintos de estos.

Actualmente, Dávalos y col., realizan el ensayo clínico multicéntrico Ictus, que reclutará 3 350 pacientes y que tendrá como desenlace final la evolución clínica a los tres meses, mediante el uso combinado de tres escalas clínicas (NIHSS, índice de Barthel y escala modificada de Rankin). Se utilizará citicolina, 1 g, endovenoso, cada 12 horas, por tres días, seguido de dosis vía oral, hasta completar seis semanas. Se esperan los resultados para 2013.

## CONCLUSIONES

El neuroprotector citicolina brinda un área de investigación dinámica. La evidencia de los estudios experimentales con este fármaco justifican los ensayos clínicos realizados en el infarto cerebral. Por otro lado, dichos ensayos clínicos hasta el momento han demostrado que la citicolina tiene un modesto pero significativo beneficio.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fernández-Concepción O, Fiallo-Sánchez M, Álvarez-González M, Roca M., Concepción-Rojas M y Chávez L. La calidad de vida del paciente con accidente cerebrovascular: una visión desde sus posibles factores determinantes. *Rev Neurol.* 2001;32:725-31.
2. Conde-Sendín M, Aladro Y, Amela-Peris R. Análisis de la demora prehospitalaria en la asistencia al ictus. *Rev Neurol.* 2005;41:321-6.
3. Lira D. y Concha G. Factores asociados al tiempo de llegada de pacientes con enfermedad cerebrovascular al servicio de urgencias de un hospital peruano. *Rev Neurol.* 2004;39:508-12.
4. Alonso de Leciñana M, Pérez-R. GE, Díez-Tejedor E, en representación de la Sociedad Iberoamericana de Enfermedad Cerebrovascular (SIECV). Recomendaciones para el tratamiento y prevención del ictus. *Rev Neurol.* 2004;39:465-86.
5. Fernando Barinagarrementeria, Carlos Cantú, Antonio Arauz. *Terapéutica de la enfermedad vascular cerebral.* Editorial Alfil. 2009.
6. Agut J, Font E, Sacristan A, Ortiz JA. Radioactivity incorporation into different cerebral phospholipids after oral administration of <sup>14</sup>C methyl CDP-choline. *Arzneimittelforschung.* 1983;33:1048-1050.
7. G-Coviella IL, Wurtman RJ. Enhancement by cytidine of membrane phospholipid synthesis. *J Neurochem.* 1992;59:338-343.
8. D'Orlando KJ, Sandage BW Jr. Citicoline (CDP- choline): mechanisms of action and effects in ischemic brain injury. *Neurol Res.* 1995;17:281-284.
9. Rao AM, Hatcher JF, Dempsey RJ. CDP-choline: neuroprotection in transient forebrain ischemia of gerbils. *J Neurosci Res.* 1999;58:697-705.
10. Dinsdale JR, Griffiths GK, Rowlands C, Castello J, Ortiz JA, Maddock J, et al. Pharmacokinetics of <sup>14</sup>C CDP-choline. *Arzneimittelforschung.* 1983;33:1066-1070.
11. De la Morena E. Efficacy of CDP-choline in the treatment of senile alterations in memory. *Ann N Y Acad Sci* 1991;640:233-236.
12. Plataras C, Tsakiris S, Angelogianni P. Effect of CDP-choline on brain acetylcholinesterase and Na(+), K(+)-ATPase in adult rats. *Clin Biochem.* 2000;33:351-357.
13. Adibhatla RM, Hatcher JF. Citicoline mechanisms and clinical efficacy in cerebral ischemia. *J Neurosci Res.* 2002;70:133-139.
14. Rao AM, Hatcher JF, Dempsey RJ. Does CDP-choline modulate phospholipase activities after transient forebrain ischemia? *Brain Res.* 2001;893:268-272.
15. Adibhatla RM, Hatcher JF. Citicoline decreases phospholipase A2 stimulation and hydroxyl radical generation in transient cerebral ischemia. *J Neurosci Res* 2003;73: 308-315.
16. Lopez I, Coviella G, Agut J, Wurtman RJ. Effect of cytidine(5') diphosphocholine (CDP-choline) on the total urinary excretion of 3-methoxy-4- hydroxyphenylglycol (MHPG) by rats and humans. *J Neural Transm.* 1986;66:129-134.
17. Petkov VD, Stancheva SL, Tocuschieva L, Petko VV. Changes in brain biogenic monoamines induced by the nootropic drugs adafenoxate and meclufenoxate and by citicholine (experiments on rats). *Gen Pharmacol.* 1990;21:71-75.
18. Clark WM, Warach SJ, Pettigrew LC, Gammans. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients. *Citicoline Stroke Study Group. Neurology.* 1997; 49:671-8.
19. Clark WM, Williams BJ, Selzer KA, Zweifler RM, Sabounjian LA, Gammans RE. A randomized efficacy trial of citicoline in patients with acute ischemic stroke. *Stroke.* 1999 ;30:2592-7.
20. Clark WM, Wechsler LR, Sabounjian LA, Schwiderski UE; Citicoline Stroke Study Group. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients. *Neurology.* 2001 13;57:1595-602.
21. Warach S, Pettigrew LC, Dashe JF, Pullicino P, Lefkowitz DM, Sabounjian L, et al. Effect of citicoline on ischemic lesions as measured by diffusion- weighted magnetic resonance imaging. *Citicoline O10 Investigators. Ann Neurol.* 2000;48:713-22.
22. Davalos A, Castillo J, Alvarez-Sabin J, Secades JJ, Mercadal J, Lopez S, et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke.* 2002;33:2850-7.

### Correspondencia del autor

Dra. Yesenia Núñez-Coronado

Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas. Jr. Ancash 1271. Lima, Perú.