

Revisión actualizada de los beneficios de la Citicolina como neuroprotector en el post evento cerebro vascular

Updated review of the benefits of Citicoline as a neuroprotector in the post-cerebrovascular event

Para citar este trabajo:

Castro, E., Cedeño, A., Cedeño, S., García, L., García, M., y Ponce, J., (2024) Revisión actualizada de los beneficios de la Citicolina como neuroprotector en el post evento cerebro vascular. *Reincisol*, 3(6), pp. 207-307. [https://doi.org/10.59282/reincisol.V3\(6\)207-307](https://doi.org/10.59282/reincisol.V3(6)207-307)

Autores:

Castro Freire Edgar Santiago

Estudiante de la carrera de medicina

Universidad Técnica de Manabí
Ciudad: Portoviejo, País: Ecuador
Correo Institucional:

ecastro4057@utm.edu.ec

Orcid <https://orcid.org/0009-0001-4970-7555>

García Zambrano Luis Clemente

Estudiante de la carrera de medicina

Universidad Técnica de Manabí
Ciudad: Portoviejo, País: Ecuador
Correo Institucional:

lgarcia7094@utm.edu.ec

Orcid <https://orcid.org/0009-0000-0252-1385>

Cedeño Patiño Andrea Aracely

Estudiante de la carrera de medicina

Universidad Técnica de Manabí
Ciudad: Portoviejo, País: Ecuador
Correo Institucional:

acedeno1844@utm.edu.ec

Orcid <https://orcid.org/0009-0009-5222-0754>

García Muguera Mauro Enrique

Estudiante de la carrera de medicina

Universidad Técnica de Manabí
Ciudad: Portoviejo, País: Ecuador
Correo Institucional:

mgarcia6080@utm.edu.ec

Orcid <https://orcid.org/0009-0001-1560-7994>

Cedeño Párraga Steban Xavier

Estudiante de la carrera de medicina

Universidad Técnica de Manabí
Ciudad: Portoviejo, País: Ecuador
Correo Institucional:

scedeno6657@utm.edu.ec

Orcid <https://orcid.org/0009-0003-0425-2774>

Jhon Alexander Ponce Alencastro

Docente de la carrera de medicina en la Universidad Técnica de Manabí

Ciudad: Portoviejo, País: Ecuador
Correo Institucional:

jhon.ponce@utm.edu.ec

Orcid <https://orcid.org/0000-0002-3666-7865>

RECIBIDO: 19 mayo 2024

ACEPTADO: 21 junio 2024

PUBLICADO: 30 julio 2024

Resumen

Una causa considerable de discapacidad física y cognitiva es el accidente cerebrovascular. Para evitar daños o reducir la aparición de lesiones luego de un evento cerebrovascular a nivel del sistema nervioso central, se utilizan los fármacos neuroprotectores como la citicolina. Los agentes neuroprotectores tienen su importancia en la prevención de enfermedades neurodegenerativas y en la protección de lesiones traumáticas. Describir los beneficios de la citicolina como neuroprotector en el post evento cerebro vascular. Investigación de tipo descriptiva documental. Los descriptores DeCS/MeSH nos proporcionaron las palabras clave “beneficio”, “neuroprotector”, “accidente cerebrovascular” y “Citicolina” para una posterior recolección, revisión y análisis de fuentes bibliográficas en bases de datos como PubMed, Elsevier y Scopus, en español e inglés, a través del motor de búsqueda Google Académico y los operadores booleanos AND, OR y NOT, relacionados con el tema planteado. Los estudios revisados muestran evidencia de que los pacientes con ictus agudo pueden beneficiarse del tratamiento con citicolina al obtener una mejor recuperación funcional y neurológica, además de ser un fármaco seguro y útil. En conclusión, la citicolina presenta una alta seguridad e induce la regeneración neuronal. De esta manera, representa una opción farmacológica viable para los pacientes que han sufrido un accidente cerebrovascular isquémico.

Palabras clave: accidente cerebrovascular, citicolina, beneficios, neuroprotector

Abstract

A considerable cause of physical and cognitive disability is stroke. To prevent damage or reduce the appearance of lesions after a cerebrovascular event at the level of the central nervous system, neuroprotective drugs such as citicoline are used. Neuroprotective agents are important in the prevention of neurodegenerative diseases and in the protection of traumatic injuries. Describe the benefits of citicoline as a neuroprotector in the post-cerebrovascular event. Documentary descriptive type research. The DeCS/MeSH descriptors provided us with the keywords “benefit”, “neuroprotective”, “cerebrovascular accident” and “Citicoline” for subsequent collection, review and analysis of bibliographic sources in databases such as PubMed, Elsevier and Scopus, in Spanish and English, through the Google Academic search engine and the Boolean operators AND, OR and NOT, related to the topic raised. The studies reviewed show evidence that patients with acute stroke can benefit from treatment with citicoline by obtaining better functional and neurological recovery, in addition to being a safe and useful drug. In conclusion, citicoline is highly safe and induces neuronal regeneration. In this way, it represents a viable pharmacological option for patients who have suffered an ischemic stroke.

Keywords: stroke, citicoline, benefits, neuroprotective.

INTRODUCCIÓN

Los neuroprotectores son agentes que contribuyen a la preservación de la estructura y correcta función del sistema nervioso central y periférico, siendo fármacos que pueden mejorar la reparación y la plasticidad cerebral endógena, reduciendo el daño cerebral agudo y reparando la funcionalidad después de un accidente cerebrovascular isquémico agudo (ACVI) (Agarwal et al., 2022a; Secades & Gareri, 2022)

La importancia de los neuroprotectores radica en la prevención de las enfermedades neurodegenerativas, además, presenta un rol fundamental en la protección de lesiones traumáticas y a la vez protege las neuronas de algunas enfermedades y tratamientos que pueden generar neurotoxicidad (Gandolfi et al., 2020).

El accidente cerebrovascular (ACV) es una emergencia médica que ocurre cuando se interrumpe o se reduce el suministro de sangre en alguna parte del cerebro, provocando que este deje de recibir oxígeno y nutrientes (Knight-Greenfield et al., 2019). Existen dos tipos, los hemorrágicos y los isquémicos (Barthels & Das, 2020a). El ACV se ha convertido en un problema grave a nivel mundial, siendo la edad avanzada el factor más importante, por lo que el uso de fármacos neuroprotectores tiene como finalidad evitar o disminuir la aparición de lesiones a nivel del sistema nervioso central (SNC) luego de un ACV (Knight-Greenfield et al., 2019). La Edaravona, Nimodipino, Nerinetida y Citicolina, según estudios de farmacovigilancia, han demostrado ser eficaces durante los ACVI agudos y lesiones posteriores a estos (Mehta et al., 2019). Los efectos adversos en el uso terapéutico de los neuroprotectores generalmente muestran tendencia a la no gravedad (Agarwal et al., 2022b; Secades & Gareri, 2022).

La citicolina o CDP-colina (Citidina 5'-difosfocolina) es un compuesto endógeno que interviene en la síntesis de las membranas celulares con efectos neuroprotectores que está en estudio en distintas condiciones neurológicas, tal es el caso del ACV, mejorando la función cognitiva en pacientes con un deterioro leve, en particular de origen vascular (Almeria et al., 2023; Gandolfi et al., 2020; Jasielski et al., 2020). También participa dentro del tratamiento en niños después de un paro cardíaco, en el que predomina una lesión hipóxica (Salamah et al., 2021), además de esto, ha participado en la evaluación de enfermedades neurodegenerativas como el

Parkinson, el Alzheimer, y demuestra tener beneficios en neuropatías ópticas, incluyendo el glaucoma, donde se ha demostrado mejoría de la función del nervio óptico (Gandolfi et al., 2020).

De manera que, en base a lo antes mencionado, el objetivo del presente estudio es describir los beneficios de la Citicolina como neuroprotector en el post evento cerebro vascular, generando conocimientos sobre la seguridad y eficacia en base a la literatura científica disponible.

METODOLOGÍA

La presente investigación es de tipo descriptiva y de revisión documental, utilizando descriptores DeCS/MeSH de la organización Panamericana de la Salud (OPS) que proporcionaron las palabras clave “accidente cerebrovascular”, “Citicolina” “neuroprotector” y “beneficio” a partir de la deconstrucción terminológica del título de la investigación para una posterior recolección, revisión y análisis de fuentes bibliográficas en bases de datos como PubMed, Elsevier y Scopus, en español e inglés, a través del motor de búsqueda Google Académico y los operadores booleanos “AND”, “OR” y “NOT”, relacionados con el tema planteado. La organización de la bibliografía se realizó mediante el gestor Mendeley, seleccionando un total de 29 fuentes bibliográficas, a partir de la descarga inicial de 100 artículos pertenecientes a la literatura actual, cumpliendo los criterios de selección (Tabla 1) y aquellos que resaltan la importancia de la citicolina como neuroprotector y como reductor de la discapacidad cognitiva y motora. Por lo tanto, es importante plantear la siguiente pregunta que direccionará la investigación: ¿Cuáles son los beneficios de la Citicolina como neuroprotector en el post evento cerebro vascular, para generar conocimientos sobre la seguridad y eficacia en base a la literatura científica disponible?

Tabla1. Criterios de selección

| |
|---|
| Publicaciones en inglés y español |
| Publicaciones indexadas en PubMed, Elsevier y Scopus |
| Artículos originales, de revisión y completos |
| Publicaciones de los últimos 5 años |
| Publicaciones de alto impacto de acuerdo al número de citas |

Fuente: Elaboración propia

RESULTADOS

En base a los descriptores del tema de investigación y la búsqueda sistematizada de la literatura científica, se establecieron las siguientes líneas teóricas:

1.1 Accidente cerebrovascular

El ACV es una emergencia médica que ocurre cuando se interrumpe o se reduce el suministro de sangre en alguna parte del cerebro, lo que provoca que este deje de recibir oxígeno y nutrientes. Este se ha convertido en un problema grave a nivel mundial, tomando como referencia el caso de E.E.U.U. en el que aproximadamente 795.00 personas sufren de esta afección cada año, siendo la edad avanzada un factor fundamental en la aparición del ACV, ya que cuanto más avanzada sea la edad, mayor será la probabilidad de que esta condición ocurra (Knight-Greenfield et al., 2019). Otro factor que contribuye a la tendencia es la raza, ya que los riesgos de sufrir un ACV son dos veces más alto en personas afroamericanas; del mismo modo ocurre con el sexo, en el que las mujeres tienen un mayor riesgo de sufrir un ACV en relación con los hombres (Barthels & Das, 2020b).

Existen dos tipos de ACV que constituyen la mayoría de los casos. Los ACV hemorrágicos, los cuales son causados por la ruptura de un vaso sanguíneo dentro del cerebro, y los ACV isquémicos, que son causados por el bloqueo de alguna arteria en el interior del cerebro (Knight-Greenfield et al., 2019). Los ACV hemorrágicos pueden ser causados por la Hipertensión Arterial, rotura de aneurismas, malformaciones arteriovenosas, trastornos de la coagulación o lesiones traumáticas en el cráneo; los ACV isquémicos pueden ser causados por la aterosclerosis de las arterias, embolias, trombosis cerebral u otras condiciones cardíacas (Ciarambino et al., 2022).

Los ACV pueden dejar diversas secuelas en aquellas personas que las padecen, entre las cuales tenemos trastornos tanto motores como cognitivos. Los trastornos del movimiento son diversos, y su pronóstico, historia natural y tratamiento va a variar. Estos trastornos pueden dividirse en hipercinéticos, caracterizados por ser movimientos involuntarios anormales excesivos, y en trastornos hipocinéticos, que se manifiestan por ser lentos y escasos. Los trastornos del movimiento notificados tras un accidente cerebrovascular incluyen corea-balismo-atetosis, distonía, temblor, mioclonos, asterixis, estereotipias, acatisia, tics, parkinsonismo vascular,

parálisis supranuclear progresiva, congelamiento aislado de la marcha y síndrome corticobasal (Tater & Pandey, 2021). Los trastornos cognitivos post ACV se manifiestan en un periodo de tiempo de alrededor de 3 a 6 meses, estos incluyen déficits propios dependiendo de la zona del cerebro que se vea afectada, como lo son la afasia o los déficits en la memoria, deterioros ocurridos de infartos que ocurren en hipocampos, talamos y en regiones de la corteza cerebral. También se pueden encontrar disfunciones en la atencional y ejecutiva de orden superior, así como también disfunciones visoespaciales. Por ello, es importante el uso de neuroprotectores que promuevan la recuperación de los pacientes y contribuya previniendo la aparición de secuelas que afectan de forma negativa a la vida de los pacientes (Rost et al., 2022). (Figura 1)

Figura 1. Enfoque de la neuroprotección

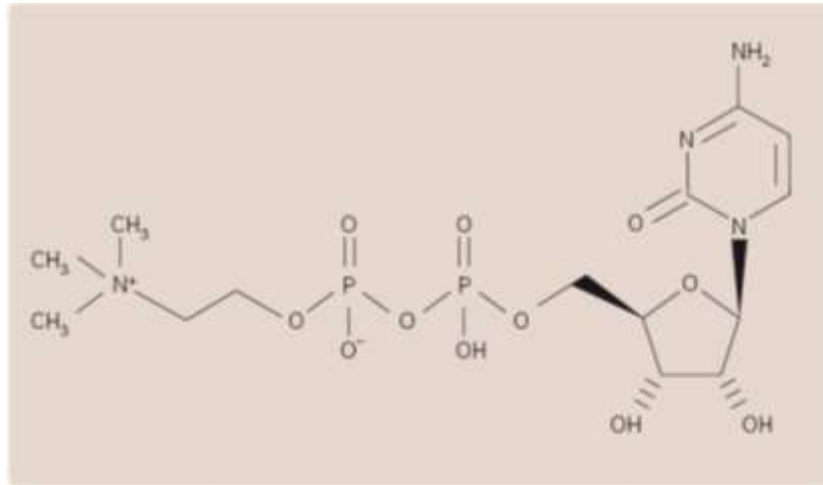


Fuente: Mosqueda et al. 2023

3.2 Citicolina

La citicolina es un mononucleótido que está formado por moléculas de ribosa, citosina, pirofosfato y colina, su nombre químico es citidina 5'-difosfocolina (CDP-colina) (Jasielski et al., 2020). (Figura 2) Es una sustancia química cerebral, se produce de forma natural en las células, sobre todo en los órganos de los seres humanos y los animales. La citicolina tiene un rol fundamental en la síntesis de la bicapa de fosfolípidos en las membranas celulares y la estabilización del sistema de neurotransmisores, funcionando como precursor de la fosfatidilcolina y la acetilcolina. Además, el ciclo de la citicolina participa en diversas vías metabólicas, y su alteración puede afectar a la distribución de algunos metabolitos lipídicos (Secades & Gareri, 2022). (Figura 3)

Figura 2. Estructura química de la citicolina.



Fuente: Secades et al. 2022

Figura 3. Relación de la citicolina con el metabolismo de la colina, los fosfolípidos cerebrales y la acetilcolina.



Fuente: Secades et al. 2022

3.3 Propiedades generales

En la práctica clínica, la citicolina se sintetiza en presentaciones orales y enterales. Este, es un compuesto soluble en agua, y estudios farmacocinéticos llevados a cabo en adultos sanos demostraron una absorción eficiente en dosis orales e intravenosas. Tras la absorción, la citicolina se descompone en colina y citidina, conteniendo cantidades equimolares de esta, circula en el organismo y pasa la barrera hematoencefálica para ser resintetizadas en citicolina en el cerebro (Martí-Carvajal et al., 2020; Synoradzki & Grieb, 2019). En cualquiera de las vías de administración, la dosis letal media de citicolina es superior a la de colina, lo que

indica una menor toxicidad de la citicolina. Las moléculas de citicolina simuladamente sanas no causan toxicidad colinérgica aguda, quizás por no ser sustratos para la síntesis de acetilcolina (Synoradzki & Grieb, 2019). Por lo tanto, la citicolina tiene una mínima toxicidad, se metaboliza rápidamente, y sus productos se excluyen en forma de dióxido de carbono (Jasielski et al., 2020).

3.4 Propiedades específicas

La citicolina posee un gran conjunto de efectos que podrían resultar esenciales en el tratamiento de muchas enfermedades neurológicas (Jasielski et al., 2020). La citicolina puede revertir la alteración del metabolismo cerebral de fosfolípidos, proteínas y ácidos nucleicos en el contexto de la fisiopatología del envejecimiento cerebral (Secades & Gareri, 2022). Mediante varios mecanismos, la citicolina reduce la lesión neuronal que ocurre después de un ACV, también ha demostrado resultados positivos para el tratamiento del glaucoma y la ambliopía, así como en enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson (Jasielski et al., 2020; Martí-Carvajal et al., 2020). Investigaciones realizadas en animales y humanos afirman que la citicolina puede preservar las funciones cerebrales en los déficits cognitivos (Almeria et al., 2023). Un estudio en ratas demostró que el tratamiento con citicolina mejora los efectos adversos de la privación del sueño (Cakir et al., 2022). Se comprobó mediante estudios en animales que la citicolina es beneficiosa en la regeneración de nervios periféricos y la reducción del dolor neuropático e inflamatorio (Jasielski et al., 2020).

3.5 Neuroprotección de la citicolina en el accidente cerebrovascular

Los neuroprotectores son agentes que contribuyen a la preservación de la estructura y correcta función del sistema nervioso central y periférico, siendo fármacos que pueden mejorar la reparación y plasticidad cerebral endógena, reduciendo el daño cerebral agudo y reparando la funcionalidad después de un accidente cerebrovascular isquémico agudo (Agarwal et al., 2022a; Secades & Gareri, 2022). Los fármacos neuroprotectores seguros y eficaces podrían mejorar el resultado de millones de pacientes con ictus agudos a través de la prevención del deterioro cognitivo (Agarwal et al., 2022c). Está ampliamente demostrado que los pacientes con infarto cerebral se pueden beneficiar del tratamiento con citicolina, consiguiendo una mejor recuperación funcional y neurológica (Secades & Gareri, 2022).

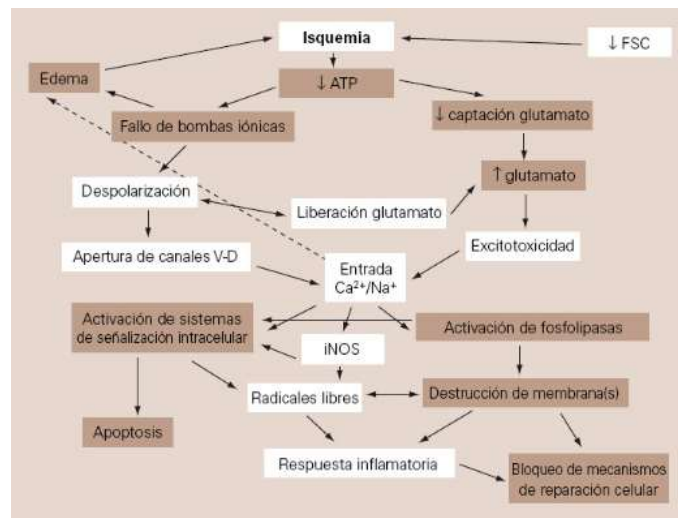
3.6 Mecanismos principales de la citicolina como neuroprotector en el accidente cerebrovascular

La citicolina es un medicamento idóneo para el tratamiento de la patología vascular cerebral, especialmente en su período crónico, esta afirmación es explicada por las acciones farmacológicas que tiene sobre el sistema nervioso central (Secades & Gareri, 2022). (Figura 4) La citicolina estimula la reparación de las membranas celulares neuronales al incrementar los niveles de fosfatidilcolina, esta molécula constituye un elemento estructural de las membranas plasmáticas que se degrada durante la isquemia cerebral (Jasielski et al., 2020; Sagaro & Amenta, 2023a). La citicolina posee efectos antiinflamatorios por medio de la inhibición de la fosfolipasa A2 con lo cual se bloquea la conversión de los fosfolípidos de membrana en ácido araquidónico, produciendo una reducción de la neuroinflamación y menor liberación de especies reactivas de oxígeno (Jasielski et al., 2020). La citicolina mejora el metabolismo energético cerebral en el contexto de isquemia, ya que aumenta la captación y el metabolismo de glucosa, al mismo tiempo que disminuye la acumulación de lactato en el cerebro e incrementa levemente el flujo sanguíneo cerebral (Secades & Gareri, 2022). Diversos estudios indican que la citicolina puede disminuir el volumen del infarto cerebral, protegiendo de esta forma al cerebro de la lesión por ACV isquémico (Zhao et al., 2024). Un estudio demostró que este beneficio se puede conseguir con la administración de citicolina en dosis altas, y con la combinación de citicolina en dosis más bajas con fibrinolíticos. Esto significa que la citicolina presenta efectos sinérgicos con otros fármacos en el tratamiento de la isquemia cerebral (Secades & Gareri, 2022). La liberación de glutamato que acompaña a la isquemia cerebral contribuye a la excitotoxicidad celular y a la formación de radicales libres, generando lesiones cerebrales posteriores. En este contexto, la citicolina ha demostrado inhibir la acumulación de glutamato (Salamah et al., 2023). Se ha establecido que la citicolina tiene la capacidad de bloquear determinadas señales intracelulares que participan en procesos apoptóticos luego de una isquemia cerebral focal (Secades & Gareri, 2022). Un estudio reciente sugiere que la citicolina por medio de sus múltiples acciones farmacológicas es capaz de activar la vía relativa de los mecanismos de defensa endógenos para minimizar el daño de la lesión isquémica (Goel et al., 2024). Datos han revelado que la citicolina aumenta la supervivencia de neuronas sometidas a

daño oxidativo mediante el incremento de la expresión del gen BDNF, el cual tiene una participación importante en la reparación neuronal, la supervivencia y la prevención de la degeneración. Asimismo, este estudio concluye que es posible que la citicolina mejore la respuesta de defensa por medio de mecanismos genéticos en lugar de una intervención directa sobre la muerte celular o los mecanismos de reparación (P et al., 2024).

La citicolina puede aumentar la incorporación y el metabolismo de la glucosa y reducir los niveles de lactato en el cerebro durante la isquemia. Además, se menciona que la citicolina reduce el volumen del infarto y mejora el pronóstico con una dosis de 300-500 mg/kg, considerada óptima para tomarlo como un fármaco neuroprotector candidato para el ACV. Sin embargo, se necesitan más investigaciones para explorar todo el potencial de la citicolina mejorando el estado funcional y los déficits neurológicos en los pacientes con ictus, en especial cuando existen casos de hemorragia intracerebral supratentorial (Secades & Gareri, 2022).

Figura 3. Cascada isquémica. Los cuadros más oscuros indican los lugares en los que se ha comprobado que la citicolina tiene algún efecto farmacológico.



Fuente: Secades et al. 2022

DISCUSIÓN

Una vez que se han dado a conocer los resultados de esta investigación, existen estudios, como los metaanálisis, que corresponden al nivel más alto de evidencia que dan paso a establecer un debate entre los principales resultados de estos. Demostrando la utilidad dentro de vicisitudes y controversias desde diferentes criterios científicos.

La citicolina es capaz de disminuir las manifestaciones neurológicas mediante sus funciones pleiotrópicas en pacientes post ACVI (Secades & Gareri, 2022). Fueron seleccionados ocho estudios doble ciego para realizar un metaanálisis sobre los efectos del manejo del ACVI agudo y subagudo utilizando citicolina y otros derivados de la colina. La terapia con citicolina estuvo relacionada a una menor tasa de mortalidad e incapacidad tardía: citicolina 611/1.119 (64,6%) a comparación del placebo 561/844 (54,4%) –OR, 0,64 (IC 95%, 0,53-0,77); $p < 0,00001$ –. Los autores afirman que la citicolina posee efectos beneficiosos en el tratamiento del ACVI, ya que reduce a largo plazo la tasa de incapacidad y mortalidad en un 10-12%, en otras palabras, se produjo una reducción importante en la cantidad de pacientes con puntajes de 3 o más en la mRS (Secades & Gareri, 2022). Estos mismos autores elaboraron otro metaanálisis con la finalidad de valorar si comenzando el tratamiento con citicolina en los 14 días posteriores al ACV mejora la recuperación en pacientes con ACVI agudo controlado con placebo, para esto se efectuó una búsqueda sistemática, donde diez estudios clínicos fueron seleccionados. La terapia con citicolina se vinculó con aumentos en las tasas de independencia (OR, 1,56; IC 95%, 1,12-2,16 bajo efectos aleatorios; OR, 1,2; IC 95%, 1,06-1,36 bajo efectos fijos). Los datos que corresponden al subgrupo no tratado con rTPA (OR, 1,63; IC 95%, 1,18-2,24 bajo efectos aleatorios; OR, 1,42; IC 95%, 1,22-1,66 bajo efectos fijos) y los datos de pacientes no tratados con rTPA que se les administró la más alta dosis de citicolina (2 g/día/6 semanas) durante las 24 horas posteriores a la presentación clínica (OR, 1,27; IC 95%, 1,05-1,53) constituyen evidencias sobre la disminución del efecto de la citicolina con el transcurso del tiempo, de manera paralela con el perfeccionamiento del tratamiento estándar. Con esto se deduce que el efecto positivo de la citicolina utilizada en una etapa temprana del ACVI agudo se basa en el aumento de la cantidad de pacientes independientes, aunque estos resultados son pequeños en

pacientes tratados con rTPA (Secades & Gareri, 2022). Un metaanálisis paramétrico reafirmó los hallazgos demostrados en el metaanálisis anterior, y sugiere que la terapia con citicolina ofrece mejoras estadísticamente importantes sobre la independencia posterior al ACVI (Yu & Zelterman, 2019). Se destacó el rol que cumple la citicolina en el tratamiento del ACVI agudo en una revisión sistemática, la cual concluyó que en los pacientes que recibieron citicolina se observó una mejora significativa de los resultados funcionales (Secades & Gareri, 2022). Durante un estudio experimental piloto, aleatorizado, simple ciego, se observó que la administración de citicolina durante ocho semanas post ACVI agudo es capaz de reestablecer las medidas de excitabilidad intracortical, determinada parcialmente por la transmisión colinérgica (Premi et al., 2022).

Existen estudios recientes que han combinado la citicolina con otros agentes neuroprotectores, demostrando resultados interesantes en el manejo del ACVI (Secades & Gareri, 2022). Un metaanálisis examinó la seguridad y los efectos de varios fármacos neuroprotectores (citicolina, cerebrolisina, edaravona y MLC601) durante la fase de recuperación de pacientes con ACVI. Los autores manifiestan que su estudio recomienda el uso de medicamentos neuroprotectores en pacientes con ACVI agudos que no son candidatos para trombólisis o trombectomía con el objetivo de incrementar a largo plazo sus mejorías funcionales y, en definitiva, la calidad de vida (Secades & Gareri, 2022). Se llevó a cabo un ensayo clínico que incluyó 60 pacientes con ACV, y se los distribuyó aleatoriamente en dos grupos de 30. Al grupo de control se le brindó tratamiento médico estándar sin ningún tipo de fármaco neuroprotector, a diferencia del grupo de intervención que fue tratado con citicolina, vinpocetina, edaravona y cerebrolisina, en este último grupo se documentaron importantes mejoras precoces en la rehabilitación motora y cognitiva. Los autores sugieren que el tratamiento combinado de neuroprotectores, que interviene en ambas vías de los mecanismos endógenos de defensa, puede ser eficaz en la recuperación funcional en el post ACVI agudo (Goel et al., 2024).

La citicolina podría cumplir un papel importante en el tratamiento farmacológico de pacientes con ACV hemorrágicos (Secades & Gareri, 2022). Un estudio demostró mediante un ejemplo de hemorragia intracerebral en 68 ratones, que los animales tratados con citicolina no presentaron diferencias en las dimensiones de los hematomas, sin embargo, exhibieron una reducción notable en el tamaño de la

lesión isquémica alrededor, lo que representa una probable función terapéutica de la citicolina en el ACV hemorrágico (Secades & Gareri, 2022). Durante un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico y de grupos paralelos, se les administró 4 g de citicolina o placebo al día a pacientes con su primera hemorragia intracerebral supratentorial durante 14 días desde el ACV. Los resultados indican que existió un mayor número de pacientes con puntajes favorables de BI (2,2 frente a 0, 9,2 frente a 8,5 y 50,8 frente a 31,9) en el grupo tratado con citicolina, a diferencia del grupo con placebo. No obstante, la disparidad fue clínicamente relevante solo después del día 90. Los pacientes tratados con citicolina presentaron una calificación mRS más conveniente (7,9 frente a 13,4, 18,2 frente a 20,3 y 46,1 frente a 33,8) que el grupo tratado con placebo en el día 90, aunque esta última observación no fue estadísticamente relevante. El NIHSS no presentó discordancias en los dos grupos, con puntajes de 76,3 frente a 75,6, 93,9 frente a 91,9 y 96,8 frente a 94,3. Los autores afirman que la citicolina es útil para inducir mejoras en el BI y mRS por su capacidad de incrementar la independencia funcional a partir de los 90 días luego de un ACV (Secades & Gareri, 2022). En un metaanálisis que examina diferentes estudios doble ciego que usan citicolina en el ACV agudo se demuestra una vez más los resultados favorables de este medicamento al conseguir reducir a largo plazo la dependencia (Secades & Gareri, 2022).

Los pacientes que sufrieron un ACV pueden beneficiarse de la terapia con citicolina ya que mejora la rehabilitación motora y las funciones cognitivas (Secades & Gareri, 2022). Se reveló por medio de un metaanálisis que la inclusión de citicolina en el proceso de recuperación motora genera incrementos en la capacidad motora de los miembros superiores (Secades & Gareri, 2022). El tratamiento con citicolina en el sofisticado plan de rehabilitación de pacientes durante el período temprano incrementa la habilidad de caminar, mejora la autonomía funcional, las tareas cotidianas y las condiciones de vida (Secades & Gareri, 2022). En un estudio desarrollado en Senegal, se demostró el potencial de la citicolina al mejorar la recuperación funcional de pacientes post ACV agudo (Secades & Gareri, 2022). Se llevó a cabo un estudio abierto, aleatorizado y paralelo que evalúa la terapia de citicolina versus el tratamiento habitual en pacientes con ACVI, el cual incluyó 347 sujetos para la administración de citicolina (1 g/día por vía oral) durante 12 meses

o placebo (grupo control). A los 6 y 12 meses posteriores al ACV las capacidades cognitivas experimentaron un incremento en ambos grupos, sin embargo, a diferencia del grupo control, los pacientes que recibieron citicolina exhibieron mejores resultados en las tareas ejecutivas de atención y percepción temporal durante la vigilancia. Se concluye que el uso de citicolina a lo largo de 12 meses en pacientes con su primer ACVI es seguro y potencialmente útil para optimizar el déficit cognitivo post ACV (Secades & Gareri, 2022). Posteriormente, se efectuó el seguimiento del estudio anterior después de dos años de terapia con citicolina agregando el cuestionario EuroQoL-5D a la evaluación cognitiva. La administración de citicolina aumentó de manera significativa la función cognitiva ($p = 0,005$), presentando un mejoramiento paulatino en el transcurso del seguimiento, mientras que la ausencia de la terapia con citicolina se tradujo en un peor pronóstico de vida (Secades & Gareri, 2022). Se elaboró un estudio prospectivo donde pacientes con ACV recibieron un placebo ($n = 40$) o 500 mg/12 horas de citicolina ($n = 35$) durante 12 semanas (por vía oral o intravenosa), se ratificó que la citicolina induce resultados positivos en cuanto al estado cognitivo, memoria y discapacidad posterior al ACV (Secades & Gareri, 2022). Un estudio observacional y prospectivo que utilizó citicolina con 81 pacientes durante 12 meses concluyó que el consumo diario de 1 g de citicolina puede producir influencias favorables en distintos aspectos cognitivos, además, se recomienda usarla en pacientes con déficit cognitivo o malestares cognitivos asociados con factores de riesgo vascular, por lo tanto, existe la posibilidad de que con el uso duradero la citicolina induzca efectos neuroprotectores (Almeria et al., 2023).

La depresión posterior a un ACV puede ser tratada con citicolina ya que esta puede mostrar efectos antidepresivos. Se efectuó una revisión narrativa para averiguar si la terapia antidepresiva o el uso fármacos adyuvantes (citicolina o alfoscerato de colina), como alternativa a la terapia estándar, disminuye la depresión post ACV. Los resultados de este estudio avalan la citicolina como un tratamiento eficaz para la depresión (Corallo et al., 2020). Mediante un estudio de cohorte retrospectivo donde participaron 44 pacientes con depresión post ACV, se señaló que el uso de citicolina posiblemente constituya una opción terapéutica viable para el tratamiento de pacientes post ACV con ansiedad de leve a moderada o síndrome ansioso-depresivo (Arcadi et al., 2021).

Varias investigaciones o metaanálisis han indicado que en pacientes con ACV agudo la citicolina no presenta eficacia (Yanık & Yanık, 2024). El estudio ICTUS fue un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo, en el que participaron 2298 pacientes de España, Alemania y Portugal.

Los resultados establecieron que la recuperación total fue similar en ambos grupos. Por lo tanto, los autores concluyeron que para el tratamiento del ACVI agudo de moderado a grave la citicolina no es eficiente (Secades & Gareri, 2022). Un metaanálisis valoró la eficacia y la seguridad de la temprana administración de citicolina en el tratamiento de pacientes con ACV. Se consiguieron 1027 artículos en la recuperación inicial, y finalmente se incluyeron 7 artículos, con un total de 4039 casos, para su análisis. No se encontraron significativas diferencias en la mortalidad a largo plazo (OR=0,91; IC del 95%: 0,07 a 1,09; p=0,30), la tasa de dependencia (OR=1,02; IC del 95%: 0,87 a 1,24; p=0,85) y la tasa efectiva (OR=0,98; IC del 95%: 0,84 a 1,14; p=0,82) entre el grupo de citicolina y el de control. La tasa total de eventos adversos en el grupo de citicolina no fue muy diferente del grupo de control (p = 0,30). Por lo tanto, la mortalidad a largo plazo y la tasa de dependencia en el tratamiento del ACV agudo no puede ser reducida por la citicolina, y la tasa efectiva de esta puede no ser mejor que la de los controles, pero posee una seguridad confiable (Yanık & Yanık, 2024). Se obtuvo una debatida revisión sobre el uso de citicolina en el tratamiento del ACVI agudo, donde los autores proponen que puede haber poca o ninguna diferencia entre la citicolina y los controles en cuanto a la mortalidad por todas las causas, la discapacidad, la dependencia en las actividades diarias, los eventos adversos graves, la recuperación funcional y la evaluación de la función neurológica, en base a evidencia de baja certeza (Martí-Carvajal et al., 2020). El estudio CAISR, un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, ejecutado en un solo centro y con grupos paralelos, no encontró diferencias características entre los grupos de citicolina o placebo con relación a los resultados primarios o secundarios (Agarwal et al., 2022a). Se llevó a cabo una revisión sistemática sobre los efectos de la citicolina y el alfoscerato de colina en pacientes con ACV agudos y hemorrágicos. No causó una mejoría de la función neurológica el tratamiento con citicolina (NIHSS < 1, OR = 1,05; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,87-1,27) ni de la recuperación funcional (mRS < 1, OR = 1,36; IC del 95%: 0,99-1,87) en pacientes con ictus

agudo. Se llegó a la conclusión de que la citicolina no optimizó los resultados neurológicos o funcionales en pacientes con ACV agudo (Sagaro & Amenta, 2023b).

CONCLUSIÓN

El accidente cerebrovascular es una afección que limita gravemente las capacidades físicas y psíquicas de los pacientes, por lo tanto, es importante promover el uso de fármacos neuroprotectores con el fin de disminuir estas secuelas. Actualmente el uso de Citicolina para el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico no ha sido aprobado en varios países, sin embargo, se ha demostrado que la Citicolina puede funcionar como un fármaco neuroprotector, ya que induce la regeneración neuronal. Además, se ha evidenciado que la Citicolina es un medicamento que posee una alta seguridad con efectos adversos leves. De esta forma, la Citicolina representa una opción farmacológica para mejorar la calidad de vida de las personas afectadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agarwal, A., Vishnu, V. Y., Sharma, J., Bhatia, R., Garg, A., Dwivedi, S., Upadhyay, A., Goyal, V., Singh, M. B., Gupta, A., Rajan, R., & Padma Srivastava, M. V. (2022a). Citicoline in acute ischemic stroke: A randomized controlled trial. *PLoS ONE*, 17(5 May). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269224>
- Agarwal, A., Vishnu, V. Y., Sharma, J., Bhatia, R., Garg, A., Dwivedi, S., Upadhyay, A., Goyal, V., Singh, M. B., Gupta, A., Rajan, R., & Padma Srivastava, M. V. (2022b). Citicoline in acute ischemic stroke: A randomized controlled trial. *PLOS ONE*, 17(5), e0269224. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0269224>
- Agarwal, A., Vishnu, V. Y., Sharma, J., Bhatia, R., Garg, A., Dwivedi, S., Upadhyay, A., Goyal, V., Singh, M. B., Gupta, A., Rajan, R., & Padma Srivastava, M. V. (2022c). Citicoline in acute ischemic stroke: A randomized controlled trial. *PLoS ONE*, 17(5). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0269224>
- Almeria, M., Alvarez, I., Molina-Seguin, J., Besora, S., Buongiorno, M., Romero, S., Casas, L., Cano, C., Castejon, J., Arribas, S., & Krupinski, J. (2023). Citicoline May Prevent Cognitive Decline in Patients with Cerebrovascular Disease. *Clinical Interventions in Aging*, 18, 1093. <https://doi.org/10.2147/CIA.S409994>
- Arcadi, F. A., Corallo, F., Torrisi, M., Scarfi, C., Lo Buono, V., Formica, C., Bramanti, P., Marino, S., Bonanno, L., & De Cola, M. C. (2021). Role of citicoline and choline in the treatment of post-stroke depression: an exploratory study. *The Journal of International Medical Research*, 49(11), 1–7. <https://doi.org/10.1177/03000605211055036>
- Barthels, D., & Das, H. (2020a). Current Advances in Ischemic Stroke Research and Therapies. *Biochimica et Biophysica Acta. Molecular Basis of Disease*, 1866(4), 165260. <https://doi.org/10.1016/J.BBADIS.2018.09.012>
- Barthels, D., & Das, H. (2020b). Current Advances in Ischemic Stroke Research and Therapies. *Biochimica et Biophysica Acta. Molecular Basis of Disease*, 1866(4), 165260. <https://doi.org/10.1016/J.BBADIS.2018.09.012>
- Cakir, A., Ocalan, B., Koc, C., Suyen, G. G., Cansev, M., & Kahveci, N. (2022). Effects of citicoline administration on synaptic proteins in rapid eye movement sleep-deprived rats. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 25(5), 562–568. <https://doi.org/10.22038/IJBMS.2022.60756.13462>

- Ciarambino, T., Crispino, P., Mastrolorenzo, E., Viceconti, A., & Giordano, M. (2022). Stroke and Etiopathogenesis: What Is Known? In *Genes* (Vol. 13, Issue 6). MDPI. <https://doi.org/10.3390/genes13060978>
- Corallo, F., Scarfi, C., Arcadi, F. A., Formica, C., Di Cara, M., Palmeri, R., Romeo, L., Lo Buono, V., Bramanti, P., Marino, S., & De Cola, M. C. (2020). Role of functional pharmacological therapy in post-stroke depression: a narrative review. *The Journal of International Medical Research*, 48(10). <https://doi.org/10.1177/0300060520950557>
- Gandolfi, S., Marchini, G., Caporossi, A., Scuderi, G., Tomasso, L., & Brunoro, A. (2020). Cytidine 5'-Diphosphocholine (Citicoline): Evidence for a Neuroprotective Role in Glaucoma. *Nutrients*, 12(3). <https://doi.org/10.3390/NU12030793>
- Goel, D., Shangari, S., Mittal, M., & Bhat, A. (2024). Endogenous defense mechanism-based neuroprotection in large-vessel acute ischemic stroke: A hope for future. *Brain Circulation*, 10(1), 51. https://doi.org/10.4103/BC.BC_56_23
- Jasielski, P., Piędel, F., Piwek, M., Rocka, A., Petit, V., & Rejdak, K. (2020). Application of Citicoline in Neurological Disorders: A Systematic Review. *Nutrients* 2020, Vol. 12, Page 3113, 12(10), 3113. <https://doi.org/10.3390/NU12103113>
- Knight-Greenfield, A., Nario, J. J. Q., & Gupta, A. (2019). Causes of Acute Stroke: A Patterned Approach. *Radiologic Clinics of North America*, 57(6), 1093. <https://doi.org/10.1016/J.RCL.2019.07.007>
- Martí-Carvajal, A. J., Valli, C., Martí-Amarista, C. E., Solà, I., Martí-Fàbregas, J., & Bonfill Cosp, X. (2020). Citicoline for treating people with acute ischemic stroke. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(8). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013066.PUB2>
- Mehta, A., Mahale, R., Buddaraju, K., Javali, M., Acharya, P., & Srinivasa, R. (2019). Efficacy of neuroprotective drugs in acute ischemic stroke: Is it helpful? *Journal of Neurosciences in Rural Practice*, 10(4), 576–581. <https://doi.org/10.1055/S-0039-1700790>
- P, A., Rengarajan, S., Venkatachalam, S., Pattabi, S., Jones, S., K, P., Krishna, V., & Prasanth, K. (2024). Neuroprotection by Cerebrolysin and Citicoline Through the Upregulation of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Expression in the Affected Neural Cells: A Preliminary Clue Obtained Through an In Vitro Study. *Cureus*, 16(2). <https://doi.org/10.7759/CUREUS.54665>

- Premi, E., Cantoni, V., Benussi, A., Gilberti, N., Vergani, V., Delrio, I., Gamba, M., Spezi, R., Costa, A., Padovani, A., Borroni, B., & Magoni, M. (2022). Citicoline Treatment in Acute Ischemic Stroke: A Randomized, Single-Blind TMS Study. *Frontiers in Neurology*, *13*, 915362. <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2022.915362>
- Rost, N. S., Brodtmann, A., Pase, M. P., van Veluw, S. J., Biffi, A., Duering, M., Hinman, J. D., & Dichgans, M. (2022). Post-stroke cognitive impairment and dementia. *Circulation Research*, *130*(8), 1252–1271. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.122.319951/ASSET/A0E712DD-23EE-42C4-8EA2-AABDDCF77F2B/ASSETS/GRAPHIC/CIRCRESAHA.122.319951.FIG03.JPG>
- Sagaro, G. G., & Amenta, F. (2023a). Choline-Containing Phospholipids in Stroke Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*, *12*(8). <https://doi.org/10.3390/JCM12082875/S1>
- Sagaro, G. G., & Amenta, F. (2023b). Choline-Containing Phospholipids in Stroke Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*, *12*(8). <https://doi.org/10.3390/JCM12082875/S1>
- Salamah, A., El Amrousy, D., Elsheikh, M., & Mehrez, M. (2023). Citicoline in hypoxic ischemic encephalopathy in neonates: a randomized controlled trial. *Italian Journal of Pediatrics*, *49*(1), 55. <https://doi.org/10.1186/S13052-023-01452-5>
- Salamah, A., Mehrez, M., Faheem, A., & El Amrousy, D. (2021). Efficacy of Citicoline as a Neuroprotector in children with post cardiac arrest: a randomized controlled clinical trial. *European Journal of Pediatrics*, *180*(4), 1249–1255. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03871-6>
- Secades, J. J., & Gareri, P. (2022). Citicolina: revisión farmacológica y clínica, actualización 2022. *Revista de Neurología*, *75*(Supl 5), S1. <https://doi.org/10.33588/RN.75S05.2022311>
- Synoradzki, K., & Grieb, P. (2019). Citicoline: A Superior Form of Choline? *Nutrients*, *11*(7). <https://doi.org/10.3390/NU11071569>
- Tater, P., & Pandey, S. (2021). Post-stroke Movement Disorders: Clinical Spectrum, Pathogenesis, and Management. *Neurology India*, *69*(2), 272–283. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.314574>

- Yanık, T., & Yanık, B. (2024). Current neuroprotective agents in stroke. *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 70(2), 157. <https://doi.org/10.5606/TFTRD.2024.15287>
- Yu, C., & Zelterman, D. (2019). A parametric meta-analysis. *Statistics in Medicine*, 38(21), 4013–4025. <https://doi.org/10.1002/sim.8278>
- Zhao, G., Chen, H., Yan, J., Tong, Z., Fu, Y., Xie, Z., & Han, H. (2024). Efficacy of Citicoline Delivered via Brain Extracellular Space against Experimental Acute Ischemic Stroke in Rats. *International Journal of Medical Sciences*, 21(7), 1274. <https://doi.org/10.7150/IJMS.93482>

Conflicto de intereses

Los autores indican que esta investigación no tiene conflicto de intereses y, por tanto, acepta las normativas de la publicación en esta revista.

Agradecimientos

Esta investigación también fue posible gracias a nuestro docente, el dr Raju Maddela, el cual brindó cariñosamente su tiempo para emitir recomendaciones

Con certificación de:

