

# Citicolina en ictus

Comisión de Farmacia y Terapéutica HUSD.  
Informe preliminar 09-06-03 (pendiente de estudio y revisión).

## 1.- Identificación del fármaco y autores del informe

Identificación del fármaco: Citicolina.

Autores del informe: Dra. Iciar Martínez-López, Dr. Francesc Puigventós. Pendiente de revisar por Dr. Francisco Campoamor y por Servicio de Neurología.

## 2.- Solicitud:

Servicio de Neurología. Día: 17-02-2003.

Dra. Jiménez Martínez.

Servicio Neurología.

## 3.- Área descriptiva del medicamento

Nombre genérico: Citicolina.

Nombre comercial: Somazina.

Presentaciones: Inyectable 200, 500 y 1000 mg.

Somazina 200 mg/100 amp.(609644): PVL: 56,91€; PVP + IVA: 69,22 €

Somazina 500 mg/50 amp.(609651): PVL: 56,91 €; PVP + IVA: 69,22 €

Somazina 1000 mg/ 50 amp.(609669): PVL: 137,50 €; PVP + IVA: 167,25 €

Somazina gotas 100 mg/ml (5 mg/gota) (826008). 500 mg = 5 ml. (Frasco de 3000 mg en 30 ml). PVP + IVA: 11,20 €

Laboratorio Ferrer.

## 4.- Área de acción farmacológica. (Ver Ficha Técnica).

### 4.1 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas en España (Ver ficha técnica).

Accidente cerebrovascular isquémico agudo y su secuelas. Traumatismos craneoencefálico reciente y sus secuelas.

### 4.2 Mecanismo de acción.

La citicolina es un derivado de la colina y la citidina que interviene en la biosíntesis de lecitina. Nootrópico, estimulante del S.N.C. y vasodilatador cerebral, actúa incrementando el flujo sanguíneo y el consumo de oxígeno por el cerebro. Posee ligera actividad antiagregante plaquetaria.

### 4.3 Posología. Dosis usual y duración de tratamiento ( Ficha técnica).

Somazina 1000 mg inyectable: 1 ó 2 viales/día (im o iv).

Somazina gotas: 200 ó 600 mg/día.

La ficha técnica no especifica duración de tratamiento.

### 4.4 Farmacocinética.

Biodisponibilidad oral 92 %.

## 5.- Evaluación de la eficacia.

### 5.1 Ensayos clínicos comparativos disponibles.

Se dispone de tres ensayos clínicos randomizados, doble ciego que comparan la eficacia de citicolina frente a placebo (*Clark 1997, Clark 1999 y Clark 2001*) . Se dispone de un ensayo que evalúa las lesiones isquémicas (*Warach 2000*), y de un metanálisis (*Dávalos 2002*)

*Clarck, Neurology 1997* (estudio 001). En este ensayo se compararon las dosis de 500, 1000 y 200 mg de citicolina versus placebo. La dosis de 1000 mg no demostró beneficio clínico y la

dosis de 2000 mg, que sí fue eficaz, se desestimó por el mayor riesgo de vértigos y daños accidentales. Ver en tabla 1 los resultados tras la administración de 500 mg de citicolina.

| <b>Tabla 1. Ensayos clínicos. Clarck, 1997 (Estudio 001). Ensayo de tres dosis de citicolina 500, 1000 y 2000 mg versus placebo (n=259).</b> |                            |                              |                              |          |            |
|--|----------------------------|------------------------------|------------------------------|----------|------------|
|  | <b>500 mg<br/>n=62 (%)</b> | <b>Placebo<br/>n= 64 (%)</b> | <b>RAR (%)<br/>(IC 95 %)</b> | <b>P</b> | <b>NNT</b> |
| Distribución de la puntuación del índice Barthel a las 12 semanas/% pacientes:   |                            |                              |                              |          |            |
| ✓ Muerte   | 7 (11,3)                   | 10 (15,6)                    | -                            | ns       | -          |
| ✓ 0  | 2 (3,2)                    | 5 (7,8)                      | -                            | ns       | -          |
| ✓ 5-40   | 8 (12,9)                   | 9 (14,1)                     | -                            | ns       | -          |
| ✓ 45-60  | 4 (6,5)                    | 6 (9,4)                      | -                            | ns       | -          |
| ✓ 65-80  | 3 (4,8)                    | 9 (14,1)                     | -                            | ns       | -          |
| ✓ 85-100   | 38 (61,3)                  | 25 (39,1)                    | 22.23 (5,20-39,25)           | <0,001   | 4,5        |

La escala Barthel evalúa la incapacidad funcional post-ictus. El índice 85-100 se considera incapacidad ligera, y evaluada a las 12 semanas se obtuvieron diferencias significativas (61,3 % de los pacientes con citicolina 500 mg se recuperaron vs 39,1 % con placebo). El resultado y metodología es discutido por *Riggs JE Neurology 1998*.

*Clarck, Stroke 1999* (estudio 007). En este estudio se empleó la dosis de 500 mg porque en el estudio 001 se observó recuperación de los pacientes tras ictus, sin embargo, al realizar el 007 no se repitieron los resultados anteriores, a pesar de realizarse el ensayo con un tamaño de muestra mayor. (Ver Tabla 2).

| <b>Tabla 2. Ensayos clínicos. Clarck, Stroke 1999 (Estudio 007). Administración 500 mg citicolina oral durante 6 semanas en pacientes que habían sufrido ictus isquémico en las 24 h anteriores.</b> |   |                             |            |          |                     |
|--|---|-----------------------------|------------|----------|---------------------|
| <b>Análisis de eficacia secundaria por intención de tratar a la semana 12.</b>   |   |                             |            |          |                     |
| <b>Resultados evaluados en el estudio</b>  | <b>Citicolina<br/>500 mg (*)<br/>(n= 267)</b> | <b>Placebo<br/>(n= 127)</b> | <b>RAR</b> | <b>P</b> | <b>NNT (IC 95%)</b> |
| Distribución de la puntuación del índice Barthel a las 12 semanas/% pacientes:   |   |                             |            |          |                     |
| ✓ Muerte   | 17  | 18                          | ns         | ns       | ns                  |
| ✓ 0  | 6   | 5                           | ns         | ns       | ns                  |
| ✓ 5-40   | 12  | 9                           | ns         | ns       | ns                  |
| ✓ 45-60  | 8   | 8                           | ns         | ns       | ns                  |
| ✓ 65-80  | 10  | 15                          | ns         | ns       | ns                  |
| ✓ 85-100   | 46  | 45                          | ns         | ns       | ns                  |
| <b>Pacientes con NIHSS<math>\geq</math>8 %.</b>  | <b>Citicolina<br/>%</b>                       | <b>Placebo<br/>%</b>        | <b>RAR</b> | <b>P</b> | <b>NNT (IC 95%)</b> |
| NIHSS $\leq$ 1   | 19  | 11                          | ns         | ns       | ns                  |
| Barthel $\geq$ 95%   | 33  | 21                          | ns         | ns       | ns                  |

Como justificación de los resultados de falta de diferencia, los investigadores al reevaluar el estudio 001, indicaron que los pacientes tratados con 500 mg habían sufrido ictus menos graves lo que podía haber facilitado su recuperación y que la dosis de 2000 mg era la que realmente se debería haber empleado en el estudio 007.

*Clarck, Neurology 2001*. En este ensayo no se observó mejora para ninguno de los endpoints primarios ni secundarios. *Post hoc* se han analizado endpoints, que incluyen multivariantes, similares a los empleados en otros estudios, encontrando diferencia a favor de la citicolina, sólo cuando se administra a dosis de 2000 mg ( $p=0,03$ ) (1000 mg/12h). Ver tabla 3.

| <b>Tabla 3. Ensayos clínicos. Clarck, 2001. Neurology 57, (9).</b>                              |                                  |                           |            |          |                     |
|---|----------------------------------|---------------------------|------------|----------|---------------------|
| <b>Análisis de eficacia por intención de tratar a la semana 12.</b>                             |                                  |                           |            |          |                     |
| <b>Resultados evaluados en el estudio.</b>  | <b>Citicolina<br/>(*) n= 453</b> | <b>Placebo<br/>n= 446</b> | <b>RAR</b> | <b>P</b> | <b>NNT (IC 95%)</b> |
| <b>Endpoint primario:</b> Mejora de línea basal de NIHSS en $\geq$ 7 puntos a la semana 12 (%). | 52 %                             | 51 %                      | -          | ns       | -                   |

| Endpoint secundarios ( 5 ítems)      |         |         |    |      |   |
|--------------------------------------|---------|---------|----|------|---|
| BI vuelve a situación preictus       | 32 %    | 28%     | -  | ns   | - |
| Mejora CGI =1 ó 2                    | 57%     | 56%     | -  | ns   | - |
| Mejora CGI </= 2                     | 40%     | 40%     | -  | ns   | - |
| Respuesta global                     | 65%     | 66%     | -  | ns   | - |
| Volumen lesión mL                    | 57,7 mL | 58,9 mL | .  | ns   | - |
| Análisis de eficacia <i>post hoc</i> |         |         |    |      |   |
| Puntuación de escala Rankin ≤ 1%     | 26%     | 20%     | 6% | 0,03 | - |
| Respuesta Global                     | 19%     | 14 %    | 5% | 0,05 | - |

La justificación que dan los autores es que el periodo de ventana empleado en este estudio (24h) es mayor que los empleados en anteriores estudios que sí dieron eficacia; probablemente el acortamiento del periodo de ventana hubiera incluido pacientes con mejores recuperaciones. Por otro lado, para intentar evitar los errores de Tipo II por la recuperación espontánea muy frecuente que se produce en pacientes de puntuación de 4 a 7 de NIHSS, el grupo de pacientes del grupo placebo tiene una media de 14,5 mientras que en el grupo tratado con citicolina era 13, lo que podría haber incluido a pacientes en situaciones más graves.

Warach, Ann Neurology 2000. En este ensayo se evaluó la recuperación de las lesiones isquémicas medidas por RM tras tratamiento con citicolina 500 mg/día durante 6 semanas (los pacientes se evaluaron a las 12 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 en la media de valores un sesgo. Además, en el grupo control hubo un porcentaje más elevado que el obtenido en ensayos anteriores de recuperación espontánea; estos pacientes si se hubieran evaluado más estrictamente en el momento de la inclusión no se hubieran incluido.

## 5.2. Revisiones disponibles.

Metanálisis. Davalos A., Stroke 2002. Evalúa los 4 estudios anteriores (realizados en EEUU con un total de 1652 pacientes). El objetivo principal fue determinar el efecto de la citicolina **oral** sobre la recuperación a las 12 semanas ( tres meses) en pacientes con *ictus* isquémicos agudos, moderados o graves (NIHSS basal ≥ 8) en comparación con placebo. La valoración se realizó según una combinación de las tres escalas más utilizadas (NIHSS; I. Barthel y la Erm) a la que se denomina **GEE** (*generalized estimating equations*). Como objetivo secundario se evalúa cada escala por separado y el riesgo de mortalidad. Ver tabla 4.

| Tabla 4. Metanálisis. Citicolina vs placebo (4 ensayos, 1372 pacientes)                         |            |         |     |        |                 |     |
|---|------------|---------|-----|--------|-----------------|-----|
| Estimación de la GEE de las probabilidades de recuperación total tras 12 semanas de tratamiento | Citicolina | Placebo | RAR | P      | OR (IC 95%)     | NNT |
| Datos globales ( cualquier dosis)   | 25,2 %     | 20,2 %  | 5 % | 0,0034 | 1,33 (1,1-1,62) | 20  |
| Citicolina 500 mg/día   | 20,8%      | 15,7%   | --  | Ns     | 1,42            | --  |
| Citicolina 1000 mg/día  | 9,1 %      | 10,7%   | --  | Ns     | 0,84            | --  |
| Citicolina 2000 mg/día  | 27,9%      | 21,9%   | 6%  | 0,0043 | 1,38(1,1-1,72)  | 17  |

En este metanálisis se indica que la única dosis que ha mostrado resultados de eficacia ha sido la de 2000 mg de citicolina. La dosis de 500 mg no ha mostrado ventajas significativas La dosis de 1000 mg es ineficaz e incluso peor que placebo, la explicación que se apunta es porque ha sido el grupo con menos pacientes y la gravedad del ictus ha sido la mayor (puntuación basal de NIHSS 17 frente a 14 en los otros grupos). No hubo diferencias en términos de mortalidad La conclusión que extraen los autores del metanálisis es que el tratamiento con citicolina es eficaz administrado a las 24 h *postictus* y, 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 y no se conoce cual es la duración de tratamiento idónea.

## 5.3. Evaluación de fuentes secundarias.

Micromedex, 2003. El tratamiento de ictus con citicolina ha mostrado mejoría en grado variable. En el estudio observacional de *Bruhwyler* en el que tras 48 h del ictus administraban citicolina 2 g iv durante 5 días y posteriormente 1 g im 9 días, se observó mejoría según la escala Canadiense de Neurología.

## 6.- Evaluación de la seguridad.

### 6.1 Descripción de los efectos secundarios más significativos y su incidencia en %.

*Clark, 1997.* No muestra diferencias significativas en mortalidad ni en acontecimientos adversos severos.

| Tabla 4. Efectos adversos         | Citicolina mg |             |             | Placebo (n= 65) |
|-----------------------------------|---------------|-------------|-------------|-----------------|
|                                   | 500 (n= 62)   | 1000 (n=66) | 2000 (n=66) |                 |
| Vértigo (%)                       | 2 %           | 12 * %      | 11 * %      | 3 %             |
| Daños derivados de accidentes (%) | 11 %          | 15 %        | 26 * %      | 6 %             |
| Muertes a los 3 meses             | 7 %           | 16 %        | 7 %         | 10 %            |

p<0,05 de placebo.

A las dosis de 1000 y 2000 mg de citicolina se determinaron más reacciones severas *versus* placebo que con la dosis de 500 mg.

### 6.2 Evaluación de fuentes secundarias en relación a la seguridad.

*Metanálisis, 2002.* Se encontraron diferencias significativas siendo mayor la proporción en el tratamiento con citicolina en cuanto a ansiedad y edemas de extremidades inferiores. La proporción de depresión, caídas e incontinencia urinaria fue superior en el grupo placebo. En esta revisión no se especificaron las reacciones adversas según la dosis administrada.

## 7. Área económica ( pendiente revisar bien).

### 7.1-Coste tratamiento/ día y coste/ tratamiento completo.

Suponiendo las 12 semanas de tratamiento empleadas en la mayoría de los estudios y a la dosis de 2000 mg oral /día a PVP, teniendo en cuenta que la mayor parte del tratamiento será extrahospitalario, el coste es de 626 € por paciente

| Tabla 5. Coste adquisición. |          |         |               |                   |          |           |           |
|-----------------------------|----------|---------|---------------|-------------------|----------|-----------|-----------|
| Fármaco                     | dosis mg | PVL (€) | PVP (€) + IVA | dosis tratamiento | duración | coste PVL | coste PVP |
| Citicolina iv               | 1000     | Pend    | 3,345         | 2000 mg/día       | 84 días  | pend      | 562 €     |
| Citicolina oral             | 1000     | pend    | 3,73          | 2000 mg/día       | 84 días  | pend      | 626,6 €   |

Nota. Por vía oral sólo se dispone de la presentación oral en gotas (frasco 30 ml 100 mg/ml). En ficha técnica la dosis oral recomendada es de 200-600 mg/día, en los ensayos clínicos se han empleado dosis de 500 a 2000 mg/día. El coste se ha calculado para 2000 mg que es la única que ha mostrado eficacia en los ensayos clínicos

### 7.2-Coste eficacia incremental.

Según los resultados del metanálisis hay que tratar a 17 pacientes a 2000 mg/día para obtener una mejoría en la escala combinada GEE. El coste eficacia incremental (teniendo en cuenta sólo el coste del medicamento solución oral) será: 10.652 € (curso de 84 días de tto. X NNT (17))

### 7.3 Impacto económico potencial en el hospital y atención primaria

Se estima en 200 el número de pacientes anuales candidatos a ser tratados con citicolina.

Se estima que el impacto sería del orden de 200 x 626,6 € = 125.300 € (20.848.000 ptas), suponiendo 12 semanas de tratamiento por paciente con citicolina solución oral a 2000 mg/día.

### 7.4 Estimación de costes y de beneficios clínicos esperables en el hospital, durante un año.

Se estima, en base a tratar 200 pacientes, será de 125.300 € y el beneficio potencial obtenible será que 12 pacientes presentarán mejor evolución en la escala GEE.

## 8.-Área de conclusiones

### 8.1 Resumen de los aspectos más significativos.

**-Eficacia.** De los cuatro ensayos clínicos revisados, sólo uno muestra mayor eficacia tras el tratamiento con citicolina en una escala funcional, no confirmada en estudios posteriores. No queda establecida la dosis idónea y la duración del tratamiento. El metanálisis publicado muestra una modesta mayor eficacia (en un 5% de los pacientes) en la escala combinada GEE.

**-Seguridad.** A la dosis que muestra eficacia, 2000 mg/día, la citicolina también muestra mayores RAM (vértigos y daños derivados de accidentes).

**-Coste.** El coste por 12 semanas de tratamiento es de 626 €. El coste eficacia incremental es de 10.652 €. El coste para el Hospital / primaria se estima en al menos 125.300€/año.

## 9 Bibliografía:

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 Sep;49(3):671-8.

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 Dec;30(12):2592-7.

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 Nov 13;57(9):1595-602.

Davalos A, Castillo J, Alvarez-Sabin J, Secades JJ, Mercadal J, Lopez S, Cobo E, Warach S, Sherman D, Clark WM, Lozano R.

Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials.

Stroke 2002 Dec; 33(12): 2850-7.

Micromedex, 2003. Revisado 03/2002.

Warach S, Pettigrew LC, Dashe JF, Pullicino P, Lefkowitz DM, Sabounjian L, Harnett K, Schwiderski U,, Gammans R. Effect of citicoline on ischemic lesions as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. Citicoline 010 Investigators. Ann Neurol. 2000 Nov; 48(5):713-22.

Riggs JE, Hobbs GR Clinical trials, outcomes, and statistics: how better can be worse. Neurology. 1998 Oct;51(4):1234-5.