

Efecto de citicolina en el tratamiento de enfermedades neurológicas

Juan Carlos Morales Ruiz¹
Virginia Palacios Expósito²

Resumen

El envejecimiento poblacional se encuentra asociado a una gran variedad de patologías crónicas, incluyendo trastornos vasculares, condiciones degenerativas y neoplasias, las cuales inciden de manera negativa en la salud, el bienestar y la calidad de vida de estos pacientes. Citicolina ha sido utilizada desde hace varios años para el tratamiento de algunas de estas entidades, reportándose resultados contradictorios entre los diferentes grupos de investigadores.

Objetivo:

Realizar una revisión narrativa de los principales conceptos y resultados de investigación relacionados con el tema.

Metodología:

Se llevó a cabo una revisión de la bibliografía disponible en las bases de datos PubMed, SCOPUS y Web of Science, la cual se complementó con la búsqueda de información relacionada con el tema en las bases de datos Science Direct y Google Académico.

Resultados:

De acuerdo con la información obtenida, aunque algunos estudios evidencian la efectividad de citicolina en enfermedades neurodegenerativas, patología vascular

¹ Médico cirujano. Especialista en Gerontología Social. Magíster en Educación. Investigador del Grupo Nefertiti, Facultad de Ciencias de la Salud, Fundación Universitaria del Área Andina. Dirección: Carrera 14 A No. 71-19 Piso 3. Correo electrónico: jmorales@areandina.edu.co

² Psicóloga de la Universidad del País Vasco. Máster en Neuropsicología, Universidad Complutense de Madrid. Neuropsicóloga, Fundación Santa Sofía para la Atención del Anciano. Asesora clínica en Neuropsicología y Demencias.

cerebral y deterioro cognitivo, no hay evidencia suficiente para recomendar la prescripción en estos casos. Los autores reportan hallazgos promisorios en el tratamiento complementario del glaucoma.

Conclusiones:

Existe controversia frente al uso de citicolina en patologías médicas y/o traumáticas del sistema nervioso, dada la heterogeneidad metodológica de los ensayos clínicos disponibles. La evidencia disponible sugiere su efectividad en el tratamiento del glaucoma, en combinación con agentes farmacológicos orientados a disminuir la presión intraocular, siendo necesario realizar estudios futuros que validen la información existente.

Palabras claves

Citicolina, enfermedades neurodegenerativas, trauma craneoencefálico, déficit cognitivo leve, glaucoma.

Effect of citicoline in the treatment of neurological diseases

Juan Carlos Morales Ruiz
Virginia Palacios Expósito

Abstract

Population aging is associated with a wide variety of chronic pathologies, including vascular disorders, degenerative conditions and neoplasias, which affect negatively the health, well-being and quality of life of these patients. Citicoline has been used for several years for the treatment of some of these entities, reporting contradictory results among different groups of researchers

Aim:

Perform a narrative review of the main concepts and research results related to the topic.

Methodology:

The authors was carried out a review of the available literature in the PubMed, SCOPUS and Web of Science databases, which was complemented with the search of information related to the subject in Science Direct and Google Scholar databases.

Results:

According to the information obtained, although some studies evidenced the effectiveness of citicoline in neurodegenerative diseases, cerebral vascular pathology and cognitive impairment, there is insufficient evidence to recommend prescribing in these cases. The authors reporting promising findings in the complementary treatment of glaucoma.

Conclusions:

There is controversy regarding the use of citicoline in medical and / or traumatic pathologies of the nervous system, given the methodological heterogeneity of the available clinical trials. The available evidence suggests its effectiveness in the treatment of glaucoma, in combination with pharmacological agents aimed at decreasing intraocular pressure, it is necessary to carry out future studies that validate the existing information.

Key words

Citicoline, neurodegenerative diseases, cranioencephalic trauma, mild cognitive deficit, glaucoma.

Introducción

De la mano del envejecimiento poblacional, se ha observado un incremento significativo de las enfermedades del sistema nervioso central, incluyendo trastornos vasculares (1), condiciones degenerativas (2) y neoplasias primarias o secundarias (3), con un impacto muy importante en la calidad de vida de los pacientes y en la estructura financiera de los sistemas de salud (4, 5).

Citicolina es el nombre genérico (*International Nonproprietary Name*) de un medicamento cuya estructura química es citidina - 5 - difosfocolina, también conocido como CDP - colina, molécula idéntica al precursor intracelular natural del fosfolípido fosfatidilcolina (4).

La CDP - colina, un mononucleótido constituido por ribosa, citocina, pirofosfato y colina, que actúa como intermediario en la biosíntesis de los fosfolípidos estructurales de la membrana celular y como donante de fosfocolina en la biosíntesis de acetilcolina, estimulando además el incremento de dopamina, noradrenalina y serotonina (5, 6, 7, 8).

La molécula desempeña un papel importante en el metabolismo celular, gracias a sus propiedades dopaminérgicas y a la utilidad terapéutica evidenciada en algunos estudios en el tratamiento

de la enfermedad de Parkinson, siendo utilizada desde hace algunos años en el manejo de otros desórdenes neurológicos como la enfermedad de Alzheimer, el trauma craneoencefálico y la enfermedad cerebrovascular (5 - 9).

En coincidencia con lo anterior, algunos estudios reportan los beneficios del uso prolongado de citicolina en el control de la progresión de otras condiciones degenerativas crónicas como el glaucoma y el déficit cognitivo leve asociado con trastornos vasculares (10).

En ese contexto, diferentes grupos de investigadores han evidenciado que la administración de citicolina da lugar a un incremento en la síntesis de dopamina a nivel del núcleo estriado, a través de la activación de la vía de la tirosina-hidroxilasa y de la inhibición de la recaptación de dopamina, como resultado de la acción que cumple en el proceso de síntesis de fosfolípidos, adicional al efecto estimulante sobre la concentración de otras monoaminas como serotonina, norepinefrina, glutamato y GABA (6, 7).

Citicolina ha sido estudiada en miles de voluntarios sanos y pacientes con trastornos neurológicos, demostrando eficacia clínica en isquemia cerebral, trauma craneoencefálico y alteraciones de memoria, con un buen perfil de seguridad y tolerancia (7).

Entre los efectos benéficos de la administración de citicolina en isquemia del tejido nervioso, se han descrito la protección de la bicapa lipídica de la membrana celular, la disminución del edema cerebral, la activación del metabolismo energético y la protección neuronal frente al efecto de los radicales libres (7).

Otros efectos de citicolina en estudios experimentales realizados en modelos de lesión cerebral, incluyen la disminución del umbral para la reacción de despertar y el umbral para la descarga muscular, el aumento en la incorporación y el metabolismo de la glucosa a nivel cerebral y la reducción de la concentración de lactato en el sistema nervioso central (6, 7).

Materiales y métodos

Se llevó a cabo una revisión narrativa, tomando como base la bibliografía disponible acerca del tema entre el 2000 y el 2016 en las bases de datos PubMed, SCOPUS y Web of Science, la cual se complementó con la búsqueda de información relacionada con el tema en las bases de datos Science Direct y Google Académico.

Se incluyeron artículos a texto completo, relacionados con el uso de citicolina en enfermedades neurodegenerativas,

enfermedad vascular cerebral, trauma craneoencefálico, trastornos cognitivos y glaucoma; siendo descartados los que no se encontraban soportados en ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y/o meta-análisis, así como los que fueron financiados con recursos de la industria farmacéutica.

En esa línea, fueron identificados inicialmente 35 artículos, de los cuales se descartaron siete por dificultad para acceder al texto completo, cinco que fueron desarrollados con aportes de la industria farmacéutica y tres por encontrarse repetidos en otras publicaciones de la muestra, quedando 20 artículos al final del proceso.

Resultados y discusión

A continuación se presenta la información obtenida partir de los artículos incluidos en la muestra, organizados de acuerdo con las categorías establecidas en la metodología de la revisión, así como la discusión, basada en los datos de referencia, acerca del tema.

Citicolina en enfermedad cerebrovascular

Citicolina es un agente farmacológico con acciones pleiotrópicas, capaz de promover la activación del metabolismo neuronal, la estabilización de las membranas,

regular el funcionamiento celular y contribuir a la normalización de la neurotransmisión en situaciones, agudas o crónicas, que comprometan el sistema nervioso (8).

Entre los mecanismos que subyacen al efecto neuroprotector de citicolina se incluyen la preservación del contenido de cardiolipina (componente exclusivo de la membrana mitocondrial interna) y esfingomiélin, la restauración parcial de los niveles de fosfatidil colinesterasa, el mantenimiento del contenido de ácido araquidónico de la fosfatidilcolinesterasa y de la fosfatidiletanolamina, la estimulación de la síntesis de glutatión y de la actividad de la glutatión reductasa, la reducción del proceso de peroxidación lipídica y la restauración de la actividad normal de la sodio/potasio ATPasa (6).

La evaluación de citicolina en enfermedad cerebrovascular ha arrojado resultados contradictorios en diferentes estudios clínicos, revisiones de la literatura, meta-análisis y revisiones sistemáticas, permaneciendo en la actualidad como una medida controversial en estos pacientes.

Un meta-análisis publicado en la revista *Stroke* en 2009, recogió los resultados de diez ensayos clínicos en los que se utilizó citicolina en accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico, encontrándose que los pacientes tratados

presentaron una reducción sustancial en la discapacidad a largo plazo y en la tasa de mortalidad (8).

En esa misma línea, un estudio de vigilancia postmercado, orientado a evaluar la eficacia y seguridad del uso de citicolina oral en la fase inicial de la enfermedad cerebrovascular isquémica aguda en un grupo de 4191 pacientes coreanos, evidenció la mejoría en el estado cognitivo y funcional de los pacientes, después de seis semanas de tratamiento, reportándose un excelente perfil de seguridad y tolerancia, con efectos adversos menores en 31 pacientes (0.73 %) (8).

En contraposición con los resultados de los estudios referidos, el estudio *Ictus (Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study)*, llevado a cabo por Dávalos *et al.* (2012), concluyó que bajo las condiciones del proyecto, citicolina es un agente farmacológico seguro, pero no eficaz, en el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico agudo moderado a severo (11).

En 2014, una revisión de la literatura publicada en el *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, acerca de la eficacia de citicolina en accidente cerebrovascular isquémico agudo, concluyó que el uso de citicolina en esta condición

médica es seguro y “puede tener un efecto benéfico en estos pacientes, especialmente en adultos mayores con casos leves no tratados previamente con activador del plasminógeno tisular recombinante (12).

En 2016, Secadés et al. publicaron una revisión sistemática y meta-análisis formal que incluyó diez ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo, que soporta algunos beneficios de citicolina en el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico agudo, los cuales se consideran limitados frente al activador del plasminógeno tisular recombinante, considerado el mejor tratamiento disponible en la actualidad (13).

Desde otro punto de vista, estudios llevados a cabo para evaluar el efecto de citicolina sobre la cantidad de células madre endoteliales circulantes (CME) en la fase posterior a un evento isquémico agudo, asociadas como un indicador del tamaño de las lesiones isquémicas agudas, de una buena funcionalidad posterior al evento y de la mejoría del estado neurológico, arrojaron como resultado que la administración de citicolina, en forma aislada o en combinación con activador del plasminógeno tisular recombinante, mejora la concentración de CME en el infarto cerebral isquémico agudo (8).

Otros autores han demostrado que el uso de citicolina contribuye a mejorar la función motora en pacientes con hemiplejía secundaria a isquemia e infarto cerebral, tanto en la fase aguda como en las etapas posteriores, así como en la valoración neurológica global, en el funcionamiento cognitivo y en la capacidad funcional a mediano y largo plazo, sin que se presentaran efectos adversos graves, ni muertes relacionadas con la administración de este agente farmacológico durante el tratamiento (8).

En la misma vía, un artículo publicado en 2015 en las Clínicas de Rehabilitación y Medicina Física de Norteamérica menciona los resultados positivos de dos estudios clínicos que evaluaron el uso de citicolina en la recuperación motora de pacientes que experimentaron eventos isquémicos y expresa la necesidad de llevar a cabo otros estudios, de base más amplia, para soportar los efectos benéficos de citicolina (14).

Finalmente, otro estudio clínico, controlado con placebo, llevado a cabo en Estados Unidos para evaluar el efecto de citicolina en pacientes con accidente isquémico agudo de intensidad moderada a leve, demostró un efecto favorable de citicolina en la recuperación del estado neurológico y funcional del paciente, evaluados mediante la escala de Ictus

del Instituto Nacional de Salud (Nihss) y el índice de Barthel a las doce semanas, observándose además una reducción del riesgo en la incidencia de nuevos episodios de isquemia en los pacientes tratados con citicolina del 62.1 % (5).

Citicolina en trastornos cognitivos

Investigaciones experimentales sobre el envejecimiento del sistema nervioso central han puesto de presente la importancia de algunos fenómenos fisiopatológicos en relación con el desempeño cognitivo del individuo, incluyendo la disminución de la actividad de algunas enzimas reguladoras del metabolismo cerebral y las alteraciones específicas de ciertos neurotransmisores y hormonas, tales como dopamina, acetilcolina y prolactina, entre otras (5).

Mediante el uso de técnicas especializadas se ha evidenciado que la administración de citicolina estimula la síntesis de fosfatidilcolina y mejora el metabolismo energético cerebral, encontrándose una correlación positiva con el rendimiento cognitivo del individuo, especialmente en los procesos de atención, memoria y capacidad de reacción (5).

Se han desarrollado algunos estudios para evaluar el efecto de citicolina a mediano y largo plazo en déficit cognitivo

de origen vascular y en enfermedad de Alzheimer. Los resultados de dichos estudios sugieren que este agente farmacológico contribuye a mejorar algunos dominios cognitivos; sin embargo, la heterogeneidad metodológica de tales estudios dificulta la extrapolación de conclusiones definitivas al respecto (15).

Así mismo, el uso de citicolina ha demostrado beneficios clínicos en pacientes con patología vascular crónica, en el rendimiento cognitivo, el comportamiento, la prevalencia de síntomas de depresión y la valoración neurológica global, así como en el trazado electroencefalográfico; resultados que se repiten en otros estudios realizados en pacientes con insuficiencia vascular cerebral, en los que se valoró el desempeño en relación con recuerdo numérico, resolución de laberintos, conexiones numéricas, escala de autoevaluación neuropsicológica, escala de observación gerontopsicológica y escala de evaluación clínica geriátrica de Sandoz (SCAG) (5).

Estudios realizados en presencia de demencia multiinfarto arrojaron como resultado la superioridad de citicolina frente a placebo en la puntuación del Minimal State Examination (MMSE), con un empeoramiento de los síntomas en los pacientes que recibieron solución salina normal al cabo de

dos meses; evidenciándose que la tendencia de los dos grupos se mantiene constante después de diez meses de tratamiento (5).

Por otra parte, un estudio llevado a cabo por el Grupo Iberoamericano para el Estudio de la Enfermedad de Alzheimer y la Longevidad (GIAL), en el cual se valoró la situación y evolución durante un año de un grupo de pacientes con demencia, demostró el efecto benéfico de citicolina por vía oral en el rendimiento cognitivo básico, evaluado mediante el MMSE en demencias de tipo vascular y mixto, así como la estabilización del cuadro en demencias de tipo degenerativo, con un buen perfil de seguridad y tolerancia (5).

En la misma línea, Cacabelos y colaboradores observaron el efecto de citicolina en cuatro grupos de pacientes con demencia: adultos mayores sanos, pacientes con enfermedad de Alzheimer en fase inicial, pacientes con enfermedad de Alzheimer en fases avanzadas y pacientes con demencia multiinfarto. El estudio demostró una mejoría significativa en el desempeño de los sujetos frente al MMSE después de tres meses de tratamiento con 1000 mg de citicolina al día por vía oral, así como un efecto positivo sobre las manifestaciones de depresión, evaluadas mediante la escala de Hamilton (5).

Otros hallazgos del mismo estudio incluyeron la disminución de los niveles plasmáticos de interleucina 1 β en pacientes con enfermedad de Alzheimer en estadios tempranos, lo que podría correlacionarse con una acción inmunomoduladora del fármaco. Así mismo, en una fase posterior del estudio, se observó una mejoría significativa en la dinámica vascular cerebral, valorada mediante doppler transcraneal (5).

Por otra parte, en el estudio Ideale (*del italiano "Estudio de intervención en el Deterioro vascular leve"*), un ensayo clínico multicéntrico, abierto, que incluyó 265 pacientes con déficit cognitivo leve de origen vascular, se demostró que citicolina es efectiva y bien tolerada, observándose una mejoría en la puntuación en el MMSE y en las escalas de evaluación de las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria en los pacientes incluidos en el grupo de estudio, en comparación con los del grupo control (16).

Finalmente, una revisión sistemática Cochrane, en la que se analizó el efecto de citicolina en el tratamiento de los déficits cognitivos, emocionales y conductuales asociados a trastornos cerebrales crónicos, concluyó que citicolina tiene un impacto positivo sobre la memoria y la conducta, con un mayor grado de ho-

mogeneidad en pacientes con deterioro cognitivo de origen vascular, reportándose un efecto positivo en la valoración clínica global (5).

Citicolina en lesiones traumáticas

El efecto de citicolina en lesiones traumáticas y edema cerebral ha sido evaluado en diferentes estudios experimentales, encontrándose un impacto positivo al final de los mismos, aunque existen reservas por parte de algunos investigadores por la heterogeneidad metodológica de los mismos (5).

Horrocks y Dorman comprobaron que la administración de citicolina previene la degradación de los fosfolípidos de colina y etanolamina, durante la isquemia por decapitación en ratas, revertiendo parcialmente la liberación de ácidos grasos libres durante la fase de reperfusión, tras la inducción de isquemia global experimental en jerbos (5).

En lesiones contusas del tejido nervioso, Alberghina y Giuffrida observaron un aumento moderado de la colina fosfotransferasa y un incremento mayor de la fosfolipasa A2.

Por su parte, Arrigoni et al. evidenciaron que la administración de citicolina es capaz de inhibir la activación de la fosfolipasa, reduciendo el proceso inflamatorio subsecuente (5).

Algate y otros estudiaron el efecto de citicolina en presencia de compresión epidural en un modelo animal con gatos anestesiados, encontrando que los animales que recibieron este tratamiento tenían una mayor resistencia a la compresión mecánica del cerebro que los del grupo control (5).

En otro modelo experimental de trauma cervical sin golpe directo (síndrome del latigazo), Boismare y colaboradores demostraron que la administración de citicolina contribuye a estabilizar los niveles de neurotransmisores responsables de las alteraciones en el flujo vascular cerebral que se observan en estos casos (aumento de la tasa cerebral de dopamina y descenso de la tasa de noradrenalina) (5).

Clendenon y colaboradores evidenciaron que la administración de citicolina previene el descenso de la actividad de la ATPasa dependiente de magnesio de la membrana mitocondrial y sinaptosómica, característica de las lesiones traumáticas; Cohadon ha postulado que el efecto de citicolina en el edema cerebral asociado con trauma puede estar determinado por “la restauración de la inserción de las enzimas de membrana, al facilitar su actividad, y la actuación sobre el edema, al reducir la imbibición acuosa del parénquima cerebral” (5).

En contraste con lo anterior, un ensayo clínico realizado por Aniruddha *et al.* para evaluar el impacto de citicolina vs. placebo en el número de días laborales perdidos y la calidad de vida de pacientes con trauma craneoencefálico leve, no reportó diferencias significativas entre los pacientes tratados con la molécula y los que recibieron placebo (17).

Concordante con los resultados de Aniruddha *et al.*, otro ensayo clínico, doble ciego, aleatorizado, que incluyó 1213 pacientes con trauma cerebral leve a severo, no mostró ningún efecto de citicolina en el mejoramiento de la atención, ni del estado funcional y/o cognitivo, el desempeño en las pruebas de memoria ni la velocidad de procesamiento frente a placebo (18).

Finalmente, vale la pena anotar los resultados del estudio de Dixon, relacionados con el efecto de la administración exógena de citicolina sobre el déficit motor, la capacidad de memoria espacial y el nivel de acetilcolina en hipocampo dorsal y neocórtex, en un modelo de lesión cerebral traumática en ratas. De acuerdo con las conclusiones del experimento, el grupo tratado con citicolina presentó un período de equilibrio significativamente superior y menores déficits cognitivos, en relación con los sujetos del grupo de control (5).

Citicolina en otras situaciones clínicas

Algunos estudios han demostrado la utilidad de citicolina en el manejo de los síntomas de la enfermedad de Parkinson (EP), habiéndose reportado su eficacia en modelos experimentales. Ruggieri y colaboradores evaluaron la efectividad de citicolina en el tratamiento de pacientes con EP, consiguiendo mejorar la bradicinesia, la rigidez y el temblor, así como en las puntuaciones de la escala clínica de Webster y de la escala de incapacidad de la Universidad Northwestern (NUDS) (5).

Otros investigadores demostraron que la adición de citicolina al tratamiento convencional con levodopa, permite reducir la dosis de esta última hasta en un 50 %, mejorando la hiporreflexia, la hipotonía y la contracción muscular activa, disminuyendo los efectos adversos de este medicamento en forma significativa; convirtiéndose en una alternativa útil en pacientes con efectos adversos graves y en situaciones clínicas de descompensación, en las que no se desea incrementar la dosis del tratamiento con levodopa.

Estudios con citicolina en pacientes con adicción al alcohol y/o a la cocaína evidenciaron disminución de la ansiedad

y una mejoría significativa en la orientación, la concentración, la memoria y la orientación temporal y espacial, generando una nueva perspectiva en el tratamiento del alcoholismo crónico y las adicciones a drogas psicoactivas, la cual debe ser explorada en estudios de mayor extensión (5).

Parisi *et al.* estudiaron el efecto de citicolina en pacientes con alteración moderada de la visión asociada a glaucoma, observándose la estabilización y/o mejoría de la función visual a largo plazo, lo que sugiere un efecto neuroprotector potencial de la molécula en esta condición patológica que compromete estructuras cerebrales, oculares y visuales (19).

De acuerdo con Pascale *et al.*, el efecto de citicolina en glaucoma estaría soportado en la atenuación de la reducción del grosor retinal y la expresión de la sintetasa de óxido nítrico, efectos que complementan la acción de los medicamentos utilizados en el ámbito clínico para reducir la presión intraocular en estos pacientes (20).

Conclusiones

Citicolina es una molécula compleja que ejerce un papel importante en varios procesos fisiológicos del sistema nervioso central, siendo considerada como un agente neuroprotector.

Los efectos de citicolina han sido objeto de análisis en diferentes ensayos clínicos y experimentales, encontrándose una respuesta positiva en varias condiciones patológicas del sistema nervioso central, incluyendo la enfermedad cerebrovascular isquémica aguda, el trauma craneoencefálico y trastornos neurodegenerativos, como la enfermedad de Parkinson y algunos tipos de demencia.

La administración de citicolina también ha demostrado un efecto positivo en el rendimiento cognitivo del individuo, especialmente en los procesos de atención, memoria y capacidad de reacción, demostrándose la efectividad de la molécula en pacientes con insuficiencia vascular cerebral, demencia multiinfarto y otras patologías similares.

En contraste con lo anterior, algunos investigadores han reportado la ausencia de efectos terapéuticos de citicolina en patologías del sistema nervioso central, y la dificultad para estandarizar los resultados obtenidos en los ensayos clínicos realizados por la heterogeneidad metodológica de los mismos, así como el volumen del tamaño muestral, lo que sugiere la necesidad de adelantar investigaciones futuras con el fin de aclarar el papel y la potencialidad de la molécula en este campo.

Referencias bibliográficas

1. **Alcalá Ramírez J, González Guzmán R.** Enfermedad cerebrovascular, epidemiología y prevención. *Rev Fac Med UNAM.* 2007; 50 (1): 36-39.
2. **Ávila J.** Envejecimiento y neurodegeneración. Cuadernos CSIC Edición Digital. Fundación General del Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Ministerio de Economía, Industria y Competitividad. España. Disponible en: http://www.fgcsic.es/lychnos/es_es/articulos/envejecimiento-neurodegeneracion
3. **Tumores del Sistema Nervioso Central.** Asociación Española contra el Cáncer. <https://www.aecc.es/SOBREELCANCER/CANCERPORLOCALIZACION/SISTEMANERVIOSOCENTRAL/Paginas/Incidencia.aspx>
4. **Grieb P.** Neuroprotective properties of citicoline: facts, doubts and unresolved issues. *CNS Drugs.* 2014; 28 (3): 185–193.
5. **Secades J.** Citicolina: Revisión farmacológica y clínica, actualización 2010. *Rev Neurol* 2011; 52 (Supl 2): S1-S62
6. **Adibhatala RM, Hatcher JF, Dempsey RJ.** Citicoline: neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia. *Journal of Neurochemistry.* 2002, 80: 12–23.
7. **Conant R, Mac, CN, Schauss A.** Therapeutic applications of citicoline for stroke and cognitive dysfunction in the elderly: A review of the literature. *Alternative Medicine Review.* 2004; 9 (1): 17-31.
8. **Dávalos A, Secades J.** Citicoline Preclinical and Clinical Update 2009-2010. *Stroke.* 2011;42: S36-S39.
9. **Akhondzadeh S, Gerbarg P.** Nutrients for prevention and treatment of mental health disorders. *Psychiatr Clin North Am.* 2013; 36(1): 25-36.
10. **Roberti G, Tanga L, Michelessi M, Quaranta L, Parisi V, Manni G, Oddone F.** Cytidine 5'-Diphosphocholine (Citicoline) in Glaucoma: Rationale of Its Use, Current Evidence and Future Perspectives. 2015; 16 (2): 28401-28417.
11. **Dávalos A, Álvarez - Sabín J, Castillo J, Díez - Tejedor E, Ferro J, Martínez - Vila E, Serena J.** Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo - controlled study (ICTUS trial). *Lancet.* 2012; 380: 349–357.
12. **Overgaard K.** The Effects of Citicoline on Acute Ischemic Stroke: A Review *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* 2014; 23 (7): 1764-1769.
13. **Secadés J, Álvarez - Sabín J, Castillo J, Díez - Tejedor E, Ferro J, Martínez - Vila E, Ríos J, Oudovenko N.** Citicoline for Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Formal Meta-analysis of Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Trials. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* 2016; 25 (8): 1984–1996.
14. **Kezer Z, Francisco G.** Neuropharmacology of Poststroke Motor and Speech Recovery. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2015; 26: 671-689.

15. **García-Cobos R, Frank-García A, Gutiérrez-Fernández M, Díez-Tejedor E.** Citicolina, use in cognitive decline: Vascular and degenerative. *Journal of the Neurological Sciences.* 2010; 299: 188-192.
16. **Cotroneo AM, Putignano S, Fantó F et al.** Effectiveness and safety of citicolina in mild vascular cognitive impairment: The IDEALE study. *Alzheimer's & Dementia.* 2012; 8 (4): S746.
17. **Aniruddha Tj, Shibu P, Devi I et al.** Role of citicolina in the management of mild head injury. *The Indian Journal of Neurotrauma.* 2009; 6(1): 49-52.
18. **Bhatnagar S, Iaccarino MA, Zafonte R.** Pharmacotherapy in rehabilitation of post-acute traumatic brain injury. *Brain Research.* 2016; 1640 (A): 164-169.
19. **Parisi V, Coppola G, Centofanti M, Oddone F et al.** Evidence of the neuroprotective role of citicolina in glaucoma patients. *Progress in Brain Research.* 2008; 173: 541-554.
20. **Pascalea A, Drago F, Govoni S.** Protecting the retinal neurons from glaucoma: Lowering ocular pressure is not enough. *Pharmacological Research.* 2012; 66: 19-32