



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"
"Año del Deber Ciudadano"

INFORME TECNICO Nº 48 - 2007

Citicolina 100mg/ml solución oral, 500mg/4ml iny

I. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME: ¹	No se consigna
ATC/DCI: ²	N Sistema Nervioso N06 Psicoanalépticos N06B Psicoestimulantes, agentes usados para ADHA y Nootrópicos N06BX Otros psicoestimulantes y nootrópicos N06BX06 Citicolina
DDD: ²	600mg
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS: ³	No incluido
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Diciembre 2007
Condición(es) clínicas evaluadas:	Accidente Cerebrovascular y manifestaciones neurológicas

INTRODUCCION

- La cardiopatía coronaria y el accidente cerebrovascular han sido señalados como causa principal de muerte en la población adulta de Perú, en relación directa con factores de riesgo como obesidad, diabetes (DM), hipertensión arterial (HTA), hipercolesterolemia y tabaquismo.²³.
- El accidente cerebrovascular se define como la aparición de un déficit neurológico agudo que ocurre como manifestación clínica de las alteraciones de la circulación cerebral, tanto intracraneana como extracraneana. Sin embargo, hoy en día se prefiere



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"
"Año del Deber Ciudadano"

el término más amplio de enfermedad cerebrovascular que no se limita a definir el evento clínico sino toda la enfermedad.²²

- Según la OMS, la enfermedad vascular cerebral es: *"el desarrollo rápido de síntomas clínicos indicativos de un trastorno local o generalizado de la función cerebral, con síntomas que persisten 24 o más horas o que conducen a la muerte sin que exista un causa aparente otra que la vascular"*.⁵
- Se reconocen dos grandes grupos de enfermedades cerebrovasculares que pueden compartir factores de riesgo, manifestaciones clínicas y medidas generales de tratamiento de soporte, pero que en realidad tienen una fisiopatología y enfoques terapéuticos diferentes. La gran mayoría de los accidentes cerebrovasculares (85% a 90%) son de origen isquémico u oclusivo arterial (Trombótico y embólico) y 10% a 15% de los casos se deben a hemorragia intracraneana espontánea (Intraparenquimatoso, subdural, epidural y subaracnoideo).²²
- Los accidentes cerebrovasculares de origen isquémico son producidas por una reducción del flujo sanguíneo que dura desde varios segundos a varios minutos. Los síntomas neurológicos comienzan ya a los 10 segundos debido a que las neuronas carecen de glucógeno y sufren un rápido declive energético. Si el flujo sanguíneo se normaliza con rapidez el tejido cerebral puede recuperarse por completo y los síntomas del paciente son sólo transitorios, produciéndose únicamente un *accidente isquémico transitorio* (AIT) que dura de 5 a 15 minutos, pero, por definición, puede persistir hasta 24 horas. Si la disminución del flujo dura más de unos pocos minutos tiene lugar un *infarto o muerte del tejido cerebral*. Una reducción generalizada del flujo sanguíneo cerebral debido a una hipotensión general suele producir un *síncope*. Si la disminución del flujo sanguíneo se prolonga más tiempo se produce una *hipoxia-isquémico global*, y del paciente que queda con secuelas cognitivas se dice que padece una *encefalopatía hipóxica isquémica*.²⁴
- La hemorragia cerebral produce síntomas neurológicos por su efecto de ocupación sobre las estructuras neuronales o por los propios efectos tóxicos de la sangre.²⁴
- La manifestación clínica habitual de una isquemia cerebral es la aparición brusca de un déficit neurológico, su fenomenología dependerá de la zona cerebral afectada. A diferencia de la hemorragia cerebral, no es infrecuente que ocurra durante el sueño. No se acompaña de vómitos ni compromiso de conciencia precoz, a excepción de los de territorio vertebro-basilar, debido a vértigo y compromiso de la sustancia reticular ascendente respectivamente. A pesar de lo señalado, no es posible diferenciar clínicamente un isquemia de un hemorragia cerebral, por lo que antes de decidir una conducta terapéutica, debe realizarse una Tomografía Axial Computarizada (TAC) de cerebro, la que descarta una hemorragia en el 100% de los casos.^{23,24}
- Cuando ocurre la oclusión aguda de una arteria cerebral, el tejido neuronal sometido a isquemia sufre dos tipos de daño: uno inmediato y uno tardío. En el primer caso, el



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"
"Año del Deber Ciudadano"*

daño es irreversible y ocurre en el tejido circundante al vaso ocluido, donde el flujo sanguíneo ha desaparecido, lo cual conduce a la generación de radicales libres y excitotoxinas como glutamato, citoquinas citotóxicas y calcio, que producen daños irreversibles en la estructura celular.²²

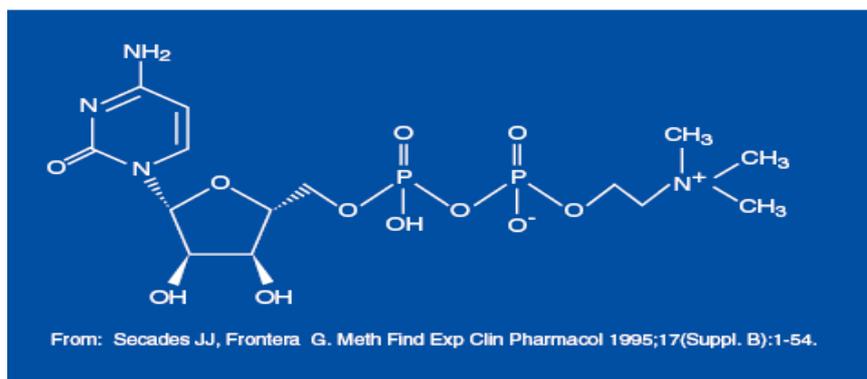
- En el otro tipo de lesión, suceden una serie de fenómenos de tipo metabólico, aún reversibles dependiendo de la magnitud en la reducción del flujo sanguíneo cerebral, su distribución global, focal y su duración. Este proceso de muerte celular activa, implica un programa de autodestrucción celular y se ha denominado, apoptosis o muerte celular programada.²²
- Desde el punto de vista terapéutico existen actualmente dos estrategias fundamentales para disminuir las consecuencias neurológicas de la isquemia aguda: 1. Limitación de la injuria isquémica mediante una rápida reperfusión (enfoque vascular), 2. Interferencia con la cascada patobioquímica que conduce al daño neuronal (neuroprotección).²⁷
- En la neuroprotección, se han empleado numerosos medicamentos con diferentes niveles de acción. Sin embargo, muchos de ellos, fueron tempranamente descartados por sus importantes efectos tóxicos, mientras que otros lo han sido porque su acción en humanos no ha sido todo lo alentadora que fue en animales. Esto ha ocurrido con los bloqueantes de los canales de calcio (nimodipino), antagonistas de glutamato y de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) y Acido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-isoxazolepropiónico (AMPA), que fueron utilizados basándose en que la isquemia sostenida produce elevación del calcio intracelular y de su actividad en las terminales presinápticas, con liberación de neurotransmisores excitatorios como glutamato y aspartato en concentraciones ocho veces mayores, durante tan sólo 10 minutos de isquemia.²⁷
- Igual situación se ha planteado con agonistas del Ácido Gamma Aminobutírico (GABA), antagonistas de radicales libres, anticuerpos contra moléculas de adhesión, Citicolina, Gangliósidos y agentes que limitan la excitabilidad neuronal como el Lubeluzole, los cuales han resultado inefectivos en la fase 3 de las investigaciones.
- En la enfermedad cerebrovascular se postulan tres mecanismos de neuroprotección para el tratamiento del Accidente Cerebrovascular Isquémico: 1) Protección de la integridad de la membrana celular en isquemia cerebral vía un incremento de la síntesis de fosfatidilcolina; 2) Reparación de las neuronas colinérgicas dañadas vía potenciación de la producción de acetilcolina; 3) Reducción de acumulación de ácidos grasos libres en el sitio de derrame cerebral inducido por el nervio dañado.⁶



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"
"Año del Deber Ciudadano"

FARMACOLOGIA



- La Citicolina (Citidina – 5 difosfocolina o CDP- colina) es un precursor esencial para la síntesis de fosfatidilcolina, uno de los componentes de la membrana celular que se degrada durante la isquemia cerebral a ácidos grasos y radicales libres.²
- Los estudios en animales indican que la CDP-colina puede proteger las membranas celulares al acelerar la resíntesis de fosfolípidos y atenuar la progresión del daño isquémico celular al suprimir la liberación de ácidos grasos libres.⁹
- Con respecto a la farmacocinética, la Citicolina es un compuesto soluble en agua, se absorbe bien tras la administración oral, intramuscular e intravenosa. La biodisponibilidad es del 99% y uno por ciento excretado en heces. Los niveles plasmáticos pico se dan en dos fases, en una hora después de la ingestión (1,5 mcg/ml), seguido de un segundo pico mayor a las 24 horas después de la administración. Citicolina es metabolizada en la pared intestinal y el hígado. Los metabolitos de la Citicolina exógena formada por hidrólisis en la pared intestinal son colina y citidina. Después de la absorción, la colina y citidina están dispersos por todo el cuerpo, entran a la circulación sistémica en diversas vías biosintéticas y atraviesa la barrera hematoencefálica para resintetizar citicolina en el cerebro, se eliminan por vía renal de 2% a 3% ,aproximadamente el 12% a través del CO₂.^{2,6}
- Según la información disponible de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), Citicolina no se encuentra aprobada para la indicación de Accidente Cerebro Vascular.⁷
- La agencia Europea para la evaluación de productos médicos (EMA) no registra el principio activo Citicolina.²⁶ El Formulario Nacional Británico (BNF) 54, tampoco registra el principio activo Citicolina.²⁵



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

- Según la base DRUGDEX-MICROMEDEX, la dosis diaria oral de Citicolina en el tratamiento de secuela por Accidente cerebrovascular es de 100 a 800mg (600mg diariamente).²
- En el Perú, Citicolina 100mg/1ml se comercializa bajo la forma farmacéutica de suspensión oral y cuenta con 10 registros sanitarios vigentes.³ Citicolina no está incluida en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNME)¹, ni en la 15ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud⁵

EFICACIA

- Luego de una Búsqueda en la literatura científica nacional e internacional de diferentes bases de datos (Pubmed, DARE, Hinari, Cochrane, etc), se encontró la siguiente información sobre la eficacia de Citicolina 100mg/1ml (solución oral).
- Fioravanti, et al. 2005, en un Meta-análisis que incluyó 14 estudios aleatorizados controlados con placebo evaluó las pruebas sobre la eficacia clínica de CDP-colina para los síntomas de deterioro cognitivo, emocional y conductual asociados con los trastornos cerebrales crónicos en los ancianos. Se describieron resultados para la atención, las pruebas de memoria, las escalas de calificación conductual, la impresión clínica global y la tolerabilidad del fármaco. Hubo prueba del efecto de CDP-colina en la conducta y en la memoria, por lo menos en el corto a mediano plazo, pero no en la atención. El número de estudios destinados a pacientes con demencia degenerativa primaria es demasiado pequeño para permitir un análisis comparativo entre las diversas formas clínicas tradicionalmente aceptadas de demencia y así establecer la eficacia específica de la CDP – colina para los trastornos cerebrovasculares y otras formas de demencia.¹¹
- Clark, et al. 1997, en un ensayo aleatorizado, multicéntrico y doble ciego (EEUU), orientado a valorar la eficacia de tres dosis de Citicolina (500mg, 1000mg, 2000mg al día) comparadas frente a placebo, mostró que la dosis de 1000 mg de Citicolina es ineficaz con respecto a las otras dos e incluso al placebo. Por lo tanto la relación dosis respuesta que muestra el estudio es inconsistente.¹⁰
- Clark, et al. 1999, en un ensayo aleatorizado, doble ciego controlado para valorar la eficacia de 500mg de Citicolina frente a placebo, indican que Citicolina es ineficaz en la mejora de los pacientes con ACV isquémico.⁹
- Clark, et al. 2001, en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, y realizado para valorar la eficacia de 2000 mg de Citicolina dentro de la 24 horas de haberse presentado el ACV en pacientes con una NIH Stroke Scale (NIHSS) ≥ 8 , los resultados obtenidos para ambos grupos después de las 12 semanas fue un NIHSS ≥ 7 , (placebo 51% , Citicolina 52%) . Citicolina no resultó ser eficaz en la mejora de los pacientes con ACV.



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

- Warach, et al. 2000, en un ensayo aleatorizado doble ciego controlado con placebo, multicéntrico (EEUU) para valorar la eficacia de Citicolina 500mg, dieron a conocer que los resultados no mostraron diferencias significativas en ambos grupos. Los autores refieren que el estudio no tiene tamaño muestral suficiente para valorar las variables en la escala NIHSS (National Institute of the Health Stroke Scale) ¹²
- Tazaki, et al. 1988, en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico (Japón) para valorar la eficacia de Citicolina 1000mg IV/día según la escala japonesa ; Global Improvement Rating (GIR) y Global Usefulness Rating (GUR) señalan que Citicolina es menos efectiva en pacientes con infartos cerebrales mayores, particularmente si mostraban efecto masa; y tenían un beneficio pequeño o ninguno en pacientes críticamente enfermos con edema cerebral, cabe señalar que las escalas japonesas utilizadas en el estudio difieren de las utilizadas en nuestro contexto. ¹³
- Dávalos, A., 2002, en un metaanálisis que evalúa 4 estudios (realizados en EE.UU. con un total de 1652 pacientes). (Clark 1997, Clark 1999, Clark 2001 y Warach S 2000) realizado con el objetivo de determinar el efecto de la Citicolina oral sobre la recuperación a las 12 semanas 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. ⁴
- En este metaanálisis 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 menor que placebo, lo que explican con el hecho de que este grupo ha contado 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 metaanálisis es que el tratamiento con Citicolina es eficaz administrado a las 24 h *post ictus* y, aunque la capacidad de recuperar 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 adecuado. ⁴
- En la Guía Práctica Clínica, Stroke 2007, en el apartado de agentes neuroprotectores afirma que ningún agente ha demostrado beneficio clínico. *“Actualmente, ningún agente con potencial efecto neuroprotector puede ser recomendado para el tratamiento de pacientes con accidente cerebral isquémico agudo (grado A, sin cambio desde el 2003)”*. Con respecto a Citicolina, refieren que los estudios positivos del metaanálisis de Dávalos et al se obtienen de un grupo de pacientes altamente seleccionados, y que son necesarios más resultados para sustentar su recomendación. ¹⁴



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"
"Año del Deber Ciudadano"*

SEGURIDAD

- Luego de una Búsqueda en la literatura científica nacional e internacional de diferentes bases de datos (Pubmed, DARE, Hinari, Cochrane, etc), se encontró la siguiente información sobre la eficacia de Citicolina 100mg/1ml (solución oral).
- Clark et al. 1997, mostraron eventos adversos estadísticamente significativos: mareos (placebo 3% vs. Citicolina 1000 mg 12% y Citicolina 2000 mg 11%), caídas con daño accidental (placebo 6% vs. Citicolina 2000 mg 26%), muerte a los 3 meses (placebo 10%, Citicolina 500mg 7%, Citicolina 1000mg 16% y Citicolina 2000mg 7%)¹⁰
- Warach, et al. 2000, muestran la incidencia estadísticamente significativa de dos eventos adversos significativamente ($p \leq 0.05$), con mayor frecuencia en el grupo de Citicolina: edema en extremidades y dolor de espaldas. La mortalidad fue mayor en el grupo de Citicolina 9/52(17%) vs. placebo 4/48(8%).¹²
- Según la base DRUGDEX-MICROMEDEX, Citicolina en Accidente Cerebrovascular (ACV) está considerada con un nivel de recomendación de clase III y de evidencia B.²
- Contraindicaciones: No debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida a Citicolina o a cualquiera de sus excipientes. Está contraindicado su uso en pacientes con hipertensión del sistema nervioso parasimpático.¹⁵
- Interacciones: Citicolina potencia los efectos de los medicamentos que contienen L-Dopa. Citicolina no debe administrarse conjuntamente con medicamentos que contengan centofenoxina o meclofenoxato.¹⁵

COSTOS

- Costos actuales en nuestro medio a la fecha del presente informe según el observatorio de precios DIGEMID/MINSA.

Medicamento	Dosis diaria	Duración Total	Fascos (3)	Costo Total S/
Citicolina 100mg /1ml solución oral. ¹	600mg	x14 días	3 x 74.75	224.25
Citicolina 100mg/1ml solución oral x 30 ml. ²	600mg	x 14 días	3x 107.95	323.85
Citicolina 500mg/4ml iny ¹	1000mg	X 3 días		103.13
Citicolina 500mg/4ml iny ²	1000mg	X 3 días		117.60

1) Según solicitud de referencia.

2) Según Observatorio de Precios de Medicamentos, MINSA.

3) La unidad del frasco ha sido considerado en su totalidad, así se utilice menor cantidad.



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

De acuerdo a este análisis, se observa que la administración de Citicolina solución oral en una dosis de 600 mg por 14 días representa un gasto de 323.85 nuevos soles, esta diferencia representa un 30.75%. Citicolina inyectable en una dosis de 1000mg por 3 días representa un gasto de 117.60 nuevos soles, esta diferencia representa un 12.31% , los cálculos fueron realizados en base a la información procedente del Observatorio de Precios de Medicamentos de DIGEMID/MINSA a nivel nacional, la misma que difiere a lo indicado en la solicitud de medicamentos no considerados en el PNME,

II. CONCLUSIONES

- El accidente cerebrovascular aparece como un déficit neurológico agudo que ocurre como manifestación clínica de las alteraciones de la circulación cerebral, se dividen en Accidentes cerebrovasculares de origen isquémico (85% a 90%) y Hemorragia Cerebral (10% a 15%).
- El Accidente cerebrovascular de origen isquémico se produce por la oclusión aguda de una arteria cerebral, el tejido neuronal sometido a isquemia sufre dos tipos de daño: uno inmediato (irreversible) y uno tardío (reversible dependiendo de la magnitud en la reducción del flujo sanguíneo cerebral, su distribución global, focal y su duración).
- Desde el punto de vista terapéutico existen dos estrategias: Limitar la injuria isquémica mediante una rápida reperusión (enfoque vascular) y producir una interferencia en la cascada patobioquímica que conduce al daño neuronal (Neuroprotección).
- En cuanto a la terapia de neuroprotección, se han utilizado numerosos medicamentos con diferentes niveles de acción. Sin embargo, muchos de ellos, fueron tempranamente descartados por sus importantes efectos tóxicos, mientras que otros lo han sido porque su acción en humanos no han sido todo lo alentadora que fue en animales.
- El principio activo Citicolina no está incluida en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNME), ni en la 15ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud.
- Según la información disponible de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), Citicolina no se encuentra aprobada para la indicación de Accidente Cerebro Vascular.⁷ La agencia Europea para la evaluación de productos médicos (EMA) y el Formulario Nacional Británico (BNF) 54, no consideran a este principio activo.^{26,25}
- Al momento de realizar el presente informe técnico, no existe evidencia científica suficiente para considerar que el principio activo Citicolina 100mg/1ml (solución oral) sea eficaz y segura para el tratamiento de Accidente Cerebrovascular.



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"
"Año del Deber Ciudadano"*

- El análisis de costos ha permitido determinar que la administración de Citicolina solución oral en una dosis de 600 mg por 14 días representa un gasto de 323.85 nuevos soles y Citicolina inyectable en una dosis de 1000mg por 3 días representa un gasto de 117.60 nuevos soles.
- En base a la información revisada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición de Citicolina 100mg/1ml (solución oral), 500mg/4ml iny **no se encuentra justificada** para el tratamiento de Accidente Cerebrovascular y sus manifestaciones neurológicas, ya que no se ha demostrado su eficacia en esta situación clínica.

III. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales. 2005.
2. Drugdex – Micromedex. Disponible en <http://www.thomsonhc.com/home>. Accesado en enero 2007.
3. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS
4. Dávalos A, Castillo J, Álvarez-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.
5. World Health Organization 2007. Who Essential Drug List Nª 15. Medicamentos esenciales 15 th edición (Marzo 2007).
6. Schauss A, Conant R, Therapeutic Applications of Citicoline for stroke and cognitive Dysfunction in the Elderly: A review of the Literature, Altern Med Rev 2004;9 (1): 17-31.
7. U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. <http://www.fda.gov/cder/index.html>
8. Clark WM, Wechsler LR, Sabounjian LA, Schwiderski UE. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients. Neurology 2001;57:1595–1602
9. 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
10. Clark WM, Warach SJ, Pettigrew LJ, Gammans RE, Sabounjian LA. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients. Citicoline Stroke Study Group. Neurology. 1997: 671-678,
11. Fioravanti M, Yanagi M, Citidinafosfocolina (CDP-colina) para los trastornos cognitivos y conductuales asociados con las enfermedades cerebrales crónicas en los ancianos.(Cochrane Database Sist.. Rev. 2005)



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"
"Año del Deber Ciudadano"*

12. Warach S, et al Effect of citicoline on ischemic lesions as measured by difusión-weighted magnetic resonance imagining. Citicoline 010 investigators. Ann Neurol. 2000; 48(5) 713-22
13. Tazaki, et al. Treatment of acute cerebral infarction with a choline precursor in a multicenter double blind placebo-controlle study, Stroke 1988, 19 211-216
14. Adams, et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: 2007 guidelines update. A Scientific statement from the stroke council of the American heart Association/American Stroke Association. Stroke 2007; 38; 1655-1711. stroke.ahajournals.org
15. Agencia española de Medicamentos y productos sanitarios disponible en WWW.agemed. es
16. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Observatorio de Precios de Medicamentos. Actualizado al 31 de Noviembre 2007.
17. Adibthatla R , et al ,Cytidine 5"- Diphosphocoline (CDP-Choline) in stroke and Other CNS Disorders, Neurochem Res.2005 January;30(1): 15-23
18. Secades JJ, Alvarez J, Citicoline in intracerebral haemorrhage: a double-blind, randomized, placebo-controlled, mult-center pilot study, cerebrovasc Dis 2006;21 (5-6):380-5.
19. Lopez G, Agut J Effects of orally administered cytidine 5"-diphosphate choline on brain phospholipid content., Nutri Biochem, 1992 Jun;3(6):313-5
20. Seades JJ, Lorenzo JL, Citicoline: pharmacological and clinical review,2006 update;Methods Find Exp Clin Pharmacol. 2006 Sep;28 Supl B: 1-56
21. Adibhatla, et al. CDP-Choline Significantly Restores Phosphatidylcholine Levls by Differentially Affectng Phospholopase A2 and CTP: Phosphocholne Cytidyltransferase after stroke . Journal of Biological Chemistry, vol. 281 N° 10 March 10, 2006.
22. Stephen J , Pathophysiology of Disease: An introduction to Clinical Medicine, Fifth edition, 2006 ,The Mc Graw-Hill .
23. Seclén S, Leey J, Prevalencia de obesidad, Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial e hipercolesterolemia como factores de riesgo coronario y cerebrovascular en la población adulta de la Costa, Sierra y Selva del Perú. Acta Médica. Vol.XVII N° 1 Julio - Setiembre 1999.
24. Kasper D, Anthony S, Longo L, Harrison Principios de Medicina Interna, vol. II, 16ª edición .McGraw-Hill.
25. British National Formulary. British Medical Association and the Royal Pharmaceutical society of Great Britain
26. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). <http://www.emea.europa.eu/>
27. Arauz A, Manuel L, Bonnin E. Neuroprotección en isquemia cerebral aguda, estado actual e importancia clínica de la cascada isquémico. Revista Ecuatoriana de Neurología Vol 11, N° 3, 2002

28 de Diciembre 2007

SVL/JGM/jgm



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*