

Metanálisis de estudios clínicos controlados sobre el tratamiento del traumatismo craneoencefálico

Meta-analysis of controlled clinical studies on treating cranioencephalic traumatism

Julio J. Secades

Doctor en Medicina y Cirugía, Asesor médico, Grupo Ferrer, Barcelona, España

Acceda a este artículo en siicsalud


Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.siicsalud.com/dato/arsic.php/138139

Recepción: 18/4/2013 - Aprobación: 21/9/2013
Primera edición, www.siicsalud.com: 11/11/2013
Segunda edición, ampliada y corregida, 22/5/2014

Enviar correspondencia a: Julio J. Secades,
Grupo Ferrer, 08029, Barcelona, España
jssecades@ferrergrupo.com

 Especialidades médicas relacionadas,
producción bibliográfica y referencias
profesionales del autor.

Abstract

Background: Citicoline is a neuroprotective/neurorestorative drug used in several countries for the treatment of traumatic brain injury. After the publication of the methodologically controversial COBRIT trial, the use of citicoline has been questioned in this area, making it necessary to conduct a systematic review to evaluate if citicoline is effective in the treatment of patients with traumatic brain injury. **Methods:** A systematic search was performed on Medline, Embase, and Ferrer Group databases to identify all published comparative clinical trials of citicoline. Results: 12 controlled trials enrolling 2 706 patients were identified. Under the random-effects model, the meta-analysis shows that the use of citicoline is associated with an improved rate of independence on the Glasgow Outcome Scale or equivalent, with an odds ratio (OR) of 1.815 (IC 95%: 1.302-2.530). The effect of citicoline has become diluted over time in parallel with the improvements made in the standard of care for this kind of patients, as demonstrated by the cumulative meta-analysis technique. **Conclusion:** Formal meta-analysis of comparative trials of citicoline in traumatic brain injury shows a beneficial treatment effect, without safety concerns.

Key words: CDP-choline, citicoline, head injury, traumatic brain injury, pharmacological treatment, neuroprotection, systematic review, meta-analysis

Resumen

Introducción: La citicolina es un fármaco neuroprotector-neurorrestaurador que se utiliza en diversos países para el tratamiento de los traumatismos craneales. Tras la publicación del estudio COBRIT, muy controvertido metodológicamente, se ha visto cuestionado el uso de la citicolina en esta indicación, por lo que ha sido necesario realizar una revisión sistemática de cara a evaluar si realmente el tratamiento en fase aguda con citicolina supone algún beneficio al paciente afectado de una lesión cerebral traumática. **Métodos:** Se realizó una búsqueda sistemática en Medline, Embase y la base de datos del Grupo Ferrer para identificar todos los estudios comparativos con citicolina en esta indicación. **Resultados:** Se encontraron 12 estudios válidos para su inclusión en el metanálisis, con 2 706 pacientes tratados en la fase aguda. Bajo el modelo de efectos aleatorios, el metanálisis demuestra que el uso de citicolina se asocia con una mejor tasa de independencia, valorada con la escala de recuperación de Glasgow o equivalente, con un *odds ratio* (OR) de 1.815 (IC 95%: 1.302-2.530). Con el uso de la técnica del metanálisis acumulado se pone de manifiesto que el efecto del tratamiento con citicolina se ha podido ir diluyendo a lo largo del tiempo, en paralelo con las mejoras adquiridas en el tratamiento basal estándar de este tipo de pacientes. **Conclusión:** El metanálisis formal de citicolina para el traumatismo craneoencefálico demuestra un efecto beneficioso del tratamiento, sin que haya que considerar problemas de seguridad asociados.

Palabras clave: CDP-colina, citicolina, traumatismo craneoencefálico, lesión cerebral traumática, tratamiento farmacológico, neuroprotección, revisión sistemática, metanálisis

Introducción

El traumatismo craneoencefálico (TCE) es un importante problema de salud en todo el mundo,¹⁻⁴ es la principal causa de muerte no relacionada con el cáncer en las personas de hasta 40 años³ y, entre los sobrevivientes a la lesión cerebral traumática, hasta un 43% presenta algún tipo de incapacidad residual asociada.¹

Entre las causas principales de TCE se encuentran los accidentes de tránsito, los deportes, las caídas, los accidentes laborales y las agresiones, estas últimas incluyen las lesiones por armas, tanto de fuego como de otro tipo, y las causadas por explosivos. Gracias a las mejoras en la protección de los ocupantes de los vehículos y a otras medidas preventivas, se ha conseguido reducir el número de muertes asociadas con lesiones cerebrales traumáticas,^{2,3} especialmente en los Estados Unidos y Europa, pero aún es necesario reducir su incidencia.

Por otra parte, existe la necesidad de reducir la gravedad de la morbilidad asociada con los TCE y de mejorar la recuperación de los pacientes que han sufrido este tipo de lesiones. El tratamiento de los TCE ha mejorado

ostensiblemente en los últimos años,⁵ lo que a su vez ha mejorado el pronóstico de estos pacientes. Entre las posibilidades de tratamiento farmacológico de la lesión cerebral traumática se encuentra la citicolina o CDP-colina, un fármaco neuroprotector-neurorrestaurador que ha demostrado un perfil de seguridad y eficacia apto para el tratamiento de las lesiones cerebrales asociadas a TCE, isquemia y envejecimiento,^{6,7} aunque su papel en el tratamiento del TCE se ha visto cuestionado tras la publicación del estudio COBRIT,⁸ por ser un estudio controvertido.⁹

Dado que la citicolina se está utilizando en numerosos países para el tratamiento de los TCE, se ha creído necesario realizar una revisión sistemática de todos los estudios clínicos comparativos disponibles acerca del empleo de citicolina en el tratamiento de los TCE, para evaluar si existe suficiente evidencia que justifique su uso en esta indicación, siendo éste el objetivo de la presente revisión.

Material y métodos

Para completar esta revisión sistemática, se realizó una búsqueda exhaustiva, con las palabras clave adecuadas,

de todos los estudios clínicos disponibles sobre el uso de citicolina en el tratamiento de los TCE en fase aguda en las bases de datos disponibles (Medline y Embase), así como en la base de datos bibliográfica del Grupo Ferrer, la compañía comercializadora del producto en diversos países.

Para ser incluidos en el metanálisis los trabajos debían estudiar el efecto de la citicolina en la fase aguda del traumatismo craneal, ser por lo menos comparativos y disponer de datos de independencia, valorados con la escala de recuperación de Glasgow (*Glasgow Outcome Scale* [GOS]) o similar. No se consideraron limitaciones de edad ni sexo en los participantes en los estudios, así como no se limitó el idioma de los artículos seleccionados, por lo que se consideraron válidos los artículos que cumplieran con las premisas de selección, escritos en cualquier idioma. En caso necesario, los artículos se traducirían al español o al inglés.

Para la realización del metanálisis se ha decidido usar el punto de corte de la GOS de 4-5, lo que refleja una recuperación excelente o con mínimas secuelas, y que garantiza un estado de independencia tras el TCE. En caso de no disponer de los puntajes en la GOS, se intentó analizar el grado de independencia con los datos disponibles y equipararlos a los de la GOS.

Para la realización del metanálisis se utilizó el software MetaAnalyst, versión Beta 3.13, desarrollado por el Tufts Medical Center, perteneciente al grupo EPC (*Evidence-based Practice Centers*). Los resultados se expresarán en forma de cociente de probabilidades (*odds ratio* [OR]).

Dado que, presumiblemente, los estudios serían heterogéneos, el análisis principal del metanálisis se basa en el método de efectos aleatorios, si bien se comprobará la coherencia de los resultados con el método de efectos fijos, de tal modo que si los resultados obtenidos con los dos métodos son en la misma dirección, podremos considerarlos como válidos. Si hubiese diferencias significativas entre ambos métodos, los resultados del metanálisis se verían comprometidos. Los resultados del metanálisis se presentarán en los gráficos de efectos (*forest plot*) habituales y el análisis de la heterogeneidad se presentará en un gráfico tipo embudo (*funnel plot*).

Resultados

En la búsqueda realizada se detectaron 23 estudios clínicos, de los que se seleccionaron 12 como válidos para el metanálisis. La Tabla 1 muestra las características de los doce estudios seleccionados e incluidos en el metanálisis. Entre los estudios incluidos hay seis ensayos aleatorizados y controlados con placebo,^{8,10-13,20} dos trabajos aleatorizados y comparativos con otro tratamiento activo^{14,15} y, finalmente, otros cuatro estudios que comparan el efecto de la citicolina con un grupo control no tratado con el fármaco activo.¹⁶⁻¹⁹

Entre los estudios rechazados, cuatro no fueron incluidos por no ser comparativos,²¹⁻²⁴ otros cuatro habían sido hechos en presencia de secuelas de TCE, por lo tanto, no consideraban la fase aguda,²⁵⁻²⁸ y tres trabajos que, a pesar de ser aleatorizados, controlados y favorables a la citicolina, no presentan datos para valorar la independencia en los resultados disponibles.²⁹⁻³¹

Tabla 1. Características de los estudios clínicos incluidos en el metanálisis.

Estudio	Año	n	Gravedad	Comparador	Dosis
Misbach ¹⁰	1978	80	Moderado a grave	Placebo	300 mg IV x 14 d
Espagno y col. ¹¹	1979	46	Grave	Placebo	250 mg IV o IM x 20 d
Richer y col. ¹²	1980	60	Grave	Placebo	750 mg IV o IM x 20 d
Cohadon y col. ¹³	1982	60	Grave	Placebo	750 mg IV o IM x 20 d
Lecuire y col. ¹⁴	1982	25	Moderado a grave	Meclofenoxato	750 mg IV x 10 d
Lecuire ¹⁵	1985	40	Moderado a grave	Piracetam	750 mg IV x 10 d
Ogashiwa y col. ¹⁶	1985	101	Grave	Control	1 000 mg IV x 7 d
Raggueneau y col. ¹⁷	1988	921	Grave	Control	500-750 mg IV x 20 d
Calatayud y col. ¹⁸	1991	216	Moderado a grave	Control	3-4 g IV x 4 d 2 g PO x 26 d
Lozano ¹⁹	1991	78	Moderado a grave	Control	3-6 g IV x 14 d
Aniruddha y col. ²⁰	2009	62	Leve	Placebo	1 g p.o. x 30 d
Zafonte y col. ⁸	2012	1 070	Leve complicado, moderado y grave	Placebo	2 g p.o x 90 d

Los doce estudios seleccionados suman una muestra total de 2 706 pacientes con TCE de diversa gravedad, incluyendo casos leves, leves complicados, moderados y graves, y tratados con citicolina, con dosis que van desde los 250 mg al día hasta los 6 g diarios, usando tanto la vía oral como vías parenterales para su administración, y con una duración del tratamiento comprendida entre 7 y 90 días.

Según el metanálisis formal, basado en el método de efectos aleatorios (Figura 1), el uso de citicolina se asocia con una mejor tasa de independencia, con un OR de 1.815 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 1.302 a 2.530), pero con una heterogeneidad significativa ($I^2 = 54.6\%$; $p = 0.001$; Figura 2) debida principalmente a la diferencia temporal en que se llevaron a cabo las diferentes investigaciones incluidas en el metanálisis. Entre el primer estudio, que se publicó en 1978, y el último, aparecido en 2012, hay 34 años de diferencia. Esta diferencia temporal se asocia indefectiblemente con la evolución en el tratamiento estándar de los TCE a lo largo del tiempo, lo que puede interferir con el efecto del tratamiento con citicolina, de forma que el efecto del fármaco se pueda haber ido diluyendo a lo largo del tiempo, en paralelo con la mejoría del tratamiento estándar. Esto se refleja en la Figura 3, que, mediante la técnica del metanálisis acumulado permite ver la evolución del efecto del tratamiento a lo largo del tiempo, reduciéndose el tamaño del efecto y concretándose su intervalo de confianza, aunque éste permanece significativo.

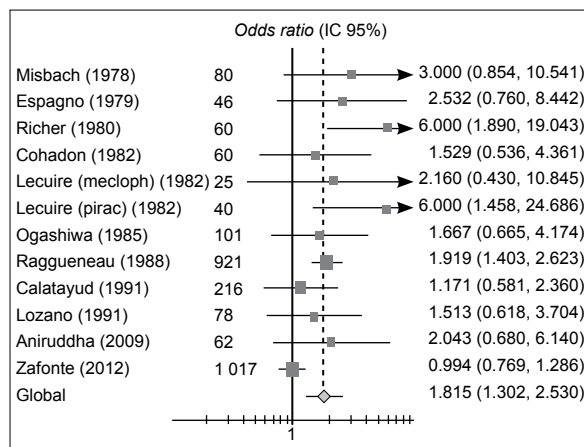


Figura 1. Forest plot del metanálisis basado en el método de efectos aleatorios. Odds ratio de 1.815 (IC 95% 1.302 a 2.530).

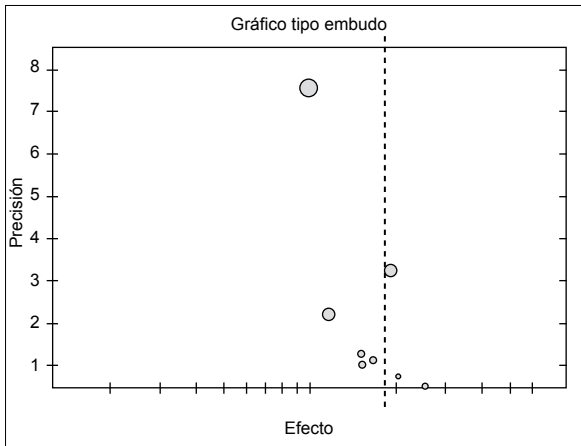


Figura 2. Funnel plot que muestra la heterogeneidad significativa ($I^2 = 54.6\%$; $p = 0.001$) entre los diferentes estudios.

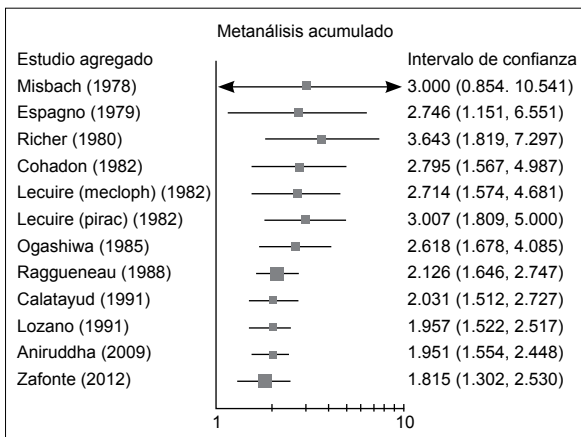


Figura 3. Forest plot del metanálisis acumulado (efectos aleatorios). Odds ratio de 1.815 (IC 95% 1.302 a 2.530)

Al repetir el análisis con el método de efectos fijos (Figura 4), el OR obtenido es de 1.451 (IC 95%: 1.224 a 1.721), que se corresponde con un resultado igualmente significativo y favorable a la citicolina, en cuanto a la recuperación funcional de los pacientes afectados por TCE.

Discusión

La citicolina es un fármaco comercializado y utilizado en más de 60 países, incluida casi toda Latinoamérica, para el tratamiento de los accidentes cerebrovasculares y los traumatismos craneoencefálicos y sus secuelas.

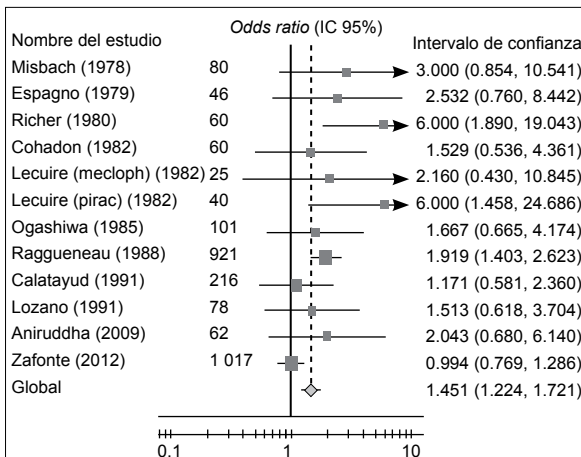


Figura 4. Forest plot del metanálisis basado en el modelo de efectos fijos. Odds ratio 1.451 (IC 95% 1.224 a 1.721).

Los estudios experimentales han demostrado que la citicolina tiene un efecto pleiotrópico sobre los mecanismos moleculares involucrados en la fisiopatología de la lesión cerebral, ya sea isquémica o traumática,⁶ que en sí sólo difieren en el origen del proceso, compartiendo la gran mayoría de eventos.³²

En general, el tratamiento con citicolina en pacientes con TCE se ha caracterizado con una mejoría del pronóstico y de la calidad de vida, junto con una reducción de la estancia hospitalaria y de la necesidad de rehabilitación,⁶ fase en la que también ha demostrado ser un tratamiento coadyuvante de utilidad.²⁶⁻²⁸ No obstante, estos resultados se han visto cuestionados tras la publicación reciente de los resultados neutros del estudio COBRIT.⁸ Ese estudio es, efectivamente, el de mayor envergadura realizado hasta el momento con citicolina para esta indicación, pero no está carente de defectos metodológicos que cuestionan seriamente su validez y aplicabilidad.

En primer lugar, se debe considerar que el COBRIT fue un estudio independiente, financiado por los *National Institutes of Health* estadounidenses, lo que implica un presupuesto limitado. Parece ser que una de las consecuencias de la limitación presupuestaria fue la acotación del tamaño muestral del estudio, por lo que los investigadores asumieron un efecto previsible del tratamiento con un OR de 1.4, con lo que el tamaño muestral entraba dentro del presupuesto. De otro modo, si hubiesen utilizado un OR más razonable, el tamaño muestral se habría aumentado y no hubiesen tenido suficiente financiación. Otro de los aspectos metodológicos que se pueden cuestionar es la inclusión de pacientes con TCE desde leve complicado a grave, que son poblaciones diferentes, con fisiopatologías distintas, lo que disminuye la potencia de los resultados.

Tampoco podemos obviar el hecho de utilizar el tratamiento por vía oral/enteral, sobre todo en los pacientes más graves, ya que este hecho puede interferir con la biodisponibilidad del medicamento en la fase aguda de este tipo de lesiones. Pero quizás el punto más controvertido del estudio COBRIT haya sido el bajísimo cumplimiento terapéutico, ya que sólo el 44.4% de los pacientes tomó más del 75% de la medicación prevista; en otras palabras, menos de la mitad de los pacientes recibieron la dosis terapéutica de citicolina. Con estas premisas, no se puede considerar el estudio COBRIT como el estudio definitivo para valorar el efecto de la citicolina en pacientes con TCE.

Ante la situación creada tras la publicación del estudio COBRIT, se ha creído interesante valorar si realmente la citicolina es un tratamiento eficaz en los TCE, y para ello se han utilizado las herramientas de la medicina basada en la evidencia (MBE). El metanálisis realizado, que incluyó todos los estudios comparativos detectados, demuestra que la citicolina sigue teniendo un papel en el enfoque terapéutico de la lesión cerebral traumática en aquellos países en que está autorizado el medicamento en esta indicación. No obstante, los resultados obtenidos con las técnicas de MBE deberían servir de guía u orientación sobre cómo actuar en la práctica diaria, pero mucho más importante es la propia experiencia sobre el uso de determinadas técnicas y tratamientos.

No obstante, al igual que se ha comentado en el caso del tratamiento de los accidentes cerebrovasculares tras la presentación de los resultados neutros del estudio ICTUS,³³ parece ser que el efecto de la citicolina se puede haber ido diluyendo en paralelo con las mejorías

del tratamiento estándar de estos pacientes,^{33,34} como hemos intentado demostrar con el metanálisis acumulado presentado en el presente artículo. Tampoco se debería desdeñar la seguridad demostrada por la citicolina en todos los estudios realizados, así como en la práctica diaria.^{6,8,10-31,33}

En conclusión, con los resultados obtenidos en la presente revisión sistemática, se puede afirmar que la citicolina

no tiene fundamentos suficientes para su utilización en el tratamiento de los TCE y se debería considerar como una herramienta terapéutica válida en aquellos países donde el medicamento está aprobado.

Conflicto de interés: El autor es trabajador a tiempo completo en una compañía farmacéutica comercializadora del medicamento objeto del artículo de revisión.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014
www.siic.salud.com

Lista de abreviaturas y siglas

TCE, traumatismo craneoencefálico; GOS, *Glasgow Outcome Scale*; EPC, *Evidence-based Practice Centers*; OR, *odds ratio*; IC, intervalo de confianza; MBE, medicina basada en la evidencia

Cómo citar este artículo

Secades JJ. Metanálisis de estudios clínicos controlados sobre el tratamiento del traumatismo craneoencefálico. *Salud i Ciencia* 20(6):619-23, Jun 2014

How to cite this article

Secades JJ. Meta-analysis of controlled clinical studies on treating cranioencephalic traumatism. *Salud i Ciencia* 20(6):619-23, Jun 2014

Autoevaluación del artículo

Además de los adelantos en la prevención de los traumatismos craneales, especialmente en aquellos casos asociados con accidentes de tránsito que se han observado en los últimos años, también se ha apreciado mejorías significativas en el abordaje de este tipo de pacientes desde el punto de vista médico y farmacológico.

¿Consideraría la posibilidad de utilizar un tratamiento neuroprotector eficaz en el tratamiento de la isquemia cerebral para la lesión cerebral traumática?

A, No, porque son enfermedades diferentes; B, No, porque la fisiopatología es muy diferente; C, No existen tratamientos neuroprotectores eficaces; D, Sí, pues la fisiopatología es muy similar.

Verifique su respuesta en www.siic.salud.com/dato/evaluaciones.php/138139

Bibliografía

- Corrigan JD, Selassie AW, Orman JA. The epidemiology of traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil* 25(2):72-80, 2010.
- Leibson CL, Brown AW, Ransom JE, et al. Incidence of traumatic brain injury across the full disease spectrum: a population-based medical record review study. *Epidemiology* 22(6):836-844, 2011.
- Coronado VG, Xu L, Basavaraju SV, et al; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for traumatic brain injury-related deaths. United States, 1997-2007. *MMWR Surveill Summ* 60(5):1-32, 2011.
- Terrio H, Brenner LA, Ivins BJ, et al. Traumatic brain injury screening: preliminary findings in a US Army Brigade Combat Team. *J Head Trauma Rehabil* 7:728-41, 2009.
- Maas AI, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurol* 7:728-41, 2008.
- Secades JJ. Citicolina: farmacológica y clínica. *Rev Neurol* 52(Suppl 2):s1-62, 2011.
- Adibhatla RM, Hatcher JF, Dempsey RJ. Citicolina: neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia. *J Neurochem* 80(1):12-23, 2002.
- Zafonte RD, Bagiella E, Ansel BM, et al. Effect of citicolina on functional and cognitive status among patients with traumatic brain injury: Citicolina Brain Injury Treatment Trial (COBRIT). *JAMA* 308(19):1993-2000, 2012.
- Adibhatla RM. Citicolina in stroke and TBI clinical trials. *Nat Rev Neurol* 9:173, 2012.
- Misbach J, Andradi S, Harahap TP, Soemargo S, Markam S. Double-blind trial of nicholin (CDP-choline) on the patients with severe head injury. Biannual Meeting of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery, November 6-8, 1978, Surabaya (Indonesia).
- Espagno J, Tremoulet M, Gigaud M, Espagno Ch. Etude de l'action de la CDPcholine dans les troubles de la vigilance post-traumatique. *La Vie Médicale* 3:195-6, 1979.
- Richer E, Cohadon F. Essai thérapeutique d'un

- precursur des phospholipides sur le traitement des comas traumatiques graves. Symposium International: Souffrance cerebrale et precursurs des phospholipides. Paris, 1980.
- Cohadon F, Richer E, Poletto B. Etude d'un precursor des phospholipides dans le traitement des comas traumatiques graves [A precursor of phospholipids in the treatment of severe traumatic comas]. *Neurochirurgie* 28:287-90, 1982.
- Lecuire J, Duplay J. Sperimentazione in doppio cieco della citicolina versus meclofenossato in pazienti colpiti da trauma cranico. *Giorn Ital Ricerche Clin Therapeut* 3:51-5, 1982.
- Lecuire J. Traumatismes craniens: Etude comparative Piracetam-CDPcholine. *C R Ther Pharmacol Clin* 3(30):3-7, 1985.
- Ogashiwa M, Sano K, Manaka S, Kitamura K, Kagawa M, Takeuchi K. Effectiveness of CDPcholine on disturbance of consciousness (DOC): 1.- An experimental study of concussive head injury in mice. 2.- A controlled trial in patients with DOC. V Zappia y cols. eds.: Novel biochemical, pharmacological and clinical aspects of cytidinediphosphocholine. Elsevier Science Publ Co, NY, pp: 319-27, 1985.
- Raggueneau JL, Jarrige B. Enquête nationale sur les suites des traumatismes crâniens graves: Analyse des 219 traumatismes traités par la CDP-choline [National inquiry on the outcome of severe head injuries: analysis of 921 injured patients treated with CDP-choline]. *Agressologie* 29:439-43, 1988.
- Calatayud Maldonado V, Calatayud Pérez JB, Aso Escario J. Effects of CDP-choline on the recovery of patients with head injury. *J Neurol Sci* 103(Suppl.):S15-8, 1991.
- Lozano R. CDP-choline in the treatment of cranio-encephalic traumata. *J Neurol Sci* 103(Suppl.):S43-7, 1991.
- Aniruddha TJ, Pillai S, Devi BI, Sampath S, Chandramouli BA. Role of citicolina in the management of mild head injury. *Indian J Neurotrauma* 6:49-52, 2009.
- Moriyama M, Tsukumo T, Nakagawa Y. Effects of CDP-choline on head trauma. *Gendai No Rinsho*

- 1:114-120, 1967.
- Oka M, Oku N, Kujiraoka Y, Yoshida S, Higashiguchi H. The effects of cytidine diphosphate choline (CDP-choline) on patients with head injury. *Shinyaku to Shinyaku* 3(7):1101-4, 1968.
- Lecuire J, Duplay J. Sperimentazione della citicolina in un campione di 154 traumatizzati cranici. *Giorn Ital Ricerche Clin Therapeut* 3:61-7, 1982.
- De Blas A, Martínez-Cubells J, Hernando C. Valoración de la efectividad de la citicolina en el tratamiento de los traumatismos craneoencefálicos. *Med Clin (Barc)* 87(Supl.1):41-4, 1986.
- Levin HS. Treatment of postconcussional symptoms with CDP-choline. *J Neurol Sci* 103(Suppl.):S39-42, 1991.
- León-Carrión J, Domínguez JM, Murillo F, Domínguez MR, Muñoz MA, Forastero P. Advances in the treatment of memory deficits after brain injury: the role of citicolina. 3rd World Congress on Brain Injury, Quebec, Canadá, Junio, 1999.
- León-Carrión J, Domínguez-Roldán JM, Murillo-Cabezas F, Domínguez-Morales MR, Muñoz-Sánchez MA. Normalization of memory-related cerebral blood flow in severe traumatic brain injury patients and improvements of memory induced by citicolina (CDP-choline): the role of a pro-cognitive drug. ICRAN'99, Taipei (Taiwán), Noviembre, 1999.
- León-Carrión J, Domínguez-Roldán JM, Murillo-Cabezas F, Domínguez-Morales MR, Muñoz-Sánchez MA. The role of citicolina in neuropsychological training after traumatic brain injury. *NeuroRehabilitation* 14:33-40, 2000.
- Carcassonne M, Letourneau J. Étude en double insu du Rexort en neurotraumatologie infantile. *Vie Médicale* 12:1007, 1979.
- Lazowski T, Kierul K, Bartnicki M, Mayzner-Zawadzka E, Toczyłowska B, Ryba M, Lewandowski Z. Effects of citicolina treatment in patients with isolated head trauma: a randomized trial. *Critical Care* 7(Suppl 2):P078, 2003.
- El Reweny EM, Okasha A, Hafez A. The neuroprotective effect of citicolina (CDP choline) in patients with traumatic brain injury, 25th ESICM

Annual Congress, Lisboa, Portugal, Octubre 2012.
 32. Leker RR, Shohami E. Cerebral ischemia and trauma - different etiologies yet similar mechanisms: neuroprotective opportunities. *Brain Res Brain Res Rev* 39:55-73, 2002.
 33. Dávalos A, Alvarez-Sabín J, Castillo J, Díez-Te-

jedor E, Ferro J, Martínez-Vila E, Serena J, Segura T, Cruz VT, Masjuan J, Cobo E, Secades JJ; for the International Citicoline Trial on Acute Stroke (ICTUS) trial investigators. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial).

Lancet 380:349-57, 2012.

34. Secades JJ, Delgadillo J, Oudovenko N. Role of citicoline on the treatment of ischemic stroke: a formal and cumulative meta-analysis. 7th World Congress on Controversies in Neurology. Estambul, Turquía (11-13 abril 2013).

Curriculum Vitae abreviado del autor



Julio J. Secades. Licenciado en Medicina y Cirugía General, Universidad Central de Barcelona, 1983. Doctor en Medicina y Cirugía, Universidad Autónoma de Barcelona, 1988. Médico Asistente desde 1983 hasta finales de 1984. Médico Colaborador, Servicio de Neurocirugía, desde enero de 1985 hasta enero de 1989. Asesor médico, División de Neurofarmacología del Grupo Ferrer, desde 1989 hasta la actualidad. Diez publicaciones recientes en revistas y medios especializados.



Use el Código Respuesta Rápida para acceder a siicsalud

El Código de Respuesta Rápida (CRR) permite enviar o copiar la revista completa o el artículo, caso clínico o entrevista de su elección.

Proceda de la siguiente manera:

- Enfoque la cámara de su teléfono móvil del tipo *Smartphone* (u otro dispositivo de mano con cámara y GPRS) al Código Respuesta Rápida (CRR) impreso en los informes, obtenga una foto de él o simplemente aguarde unos segundos.
 - El sistema lo llevará automáticamente a la página del artículo en www.siicsalud.com.
 - El CRR de Salud(i)Ciencia también puede ser leído, con un resultado similar, por las cámaras de su computadora portátil o la PC de escritorio.
 - Para facilitar el desempeño de su equipo utilice los programas gratuitos de lectura del CRR (**QR-code**, de acuerdo con las siglas del nombre en inglés) en <http://tinyurl.com/yzlh2tc>.
- Para conocer otras aplicaciones sin cargo consulte <http://tinyurl.com/2bw7fn3> o <http://tinyurl.com/3ysr3me>.