

RESUMEN DE LA EVALUACIÓN GRADE DEL ENSAYO CLÍNICO:

Estudio COBRIT: Efecto de citicolina en el estatus funcional y cognitivo en pacientes con lesión cerebral traumática.

Zafonte RD, Bagiella E, Ansel BM, Novack TA et al. Effect of citicoline on functional and cognitive status among patients with traumatic brain injury: Citicoline Brain Injury Treatment Trial (COBRIT). JAMA. 2012 Nov 21;308(19):1993-2000.

Abreviaturas: DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento; OR: odds ratio; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; TAC: tomografía axial computerizada.

NOTA: Hemos calculado los beneficios y daños añadidos por riesgos acumulados, con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Calculadora disponible en la web evalmed.es, pestaña HERRAMIENTAS.

I. INTRODUCCIÓN.

A pesar de los avances en el manejo de la lesión traumática cerebral de emergencia y crítica y las décadas de investigación sobre potenciales agentes para la neuroprotección o mejora en la recuperación, no se ha identificado todavía ninguna farmacoterapia efectiva. Sin embargo citicolina ha demostrado interesantes propiedades en estudios preclínicos y en pequeños ensayos clínicos, por lo que es necesario un estudio controlado aleatorizado y a largo plazo para evaluar si tales esperanzas se sustancian en pacientes con lesión cerebral traumática complicada leve, moderada o grave.

II. LO PROYECTADO.

A) OBJETIVO. Evaluar la eficacia de citicolina en comparación con placebo sobre la recuperación a los 90 días de los pacientes con lesión cerebral traumática leve, moderada o grave, comenzando el tratamiento dentro de las 24 horas desde el inicio del traumatismo.

Duración programada: 90 días.

B) TIPO DE ESTUDIO. Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico (8 centros de trauma de nivel 1, en EEUU), con un nivel de significación 5% (2 colas) y potencia 85% para detectar una odds ratio de 1,4 en la variable primaria (**Batería de 9 test del Grupo en Red de Ensayos Clínicos de Lesión Cerebral Traumática**), y un 7,7% en la mejora absoluta, lo que supone 562 pacientes por grupo, según los investigadores, que suben a 648 por esperar un 15% de abandonos.

Para las variables categóricas, los investigadores calculan las diferencias entre los grupos mediante la p obtenida con el test exacto de Fischer. Analizan las diferencias de supervivencia con las curvas de Kaplan-Meier, estimando la significación mediante la p obtenida con el test de log-rank, tanto para la muestra general como para los subgrupos según la gravedad en la Escala de Coma de Glasgow. Y el efecto global lo calculan mediante regresión logística, expresando el resultado en Odds Ratio con sus intervalos de confianza.

C) POBLACIÓN ESTUDIADA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

1º Criterios de inclusión: Pacientes de 18 a 70 años de edad, hospitalizados por una lesión cerebral traumática no penetrante, con neuroimagen verificada por un equipo de neurocirujanos en cada centro. Deben tener una puntuación en la **Escala de Coma de Glasgow**¹, obtenida sin tratamiento paralítico, de 3 a 12 pero con ≤ 5 puntos en la respuesta motora, o una puntuación de 3 a 12 pero con 6 puntos en la respuesta motora reuniendo cualquiera de los criterios del TAC, o una puntuación de 13 a 15 y cumpliendo cualquiera de los criterios del TAC. La puntuación en la Escala de Coma de Glasgow obtenida con tratamiento paralítico debía ser de 3 TP (intubado y paralizado) cumpliendo cualquiera de los criterios del TAC. Los criterios de neuroimagen debían ser de ≥ 10 mm de diámetro de todas

¹ La Escala de Coma de Glasgow (GCS), que va de 1 (coma profundo) a 15 (consciente), es distinta a la Escala de Glasgow de Recuperación (Glasgow Outcome Scale, GOS), que va de 1 (muerte) a 8 (buen nivel de recuperación).

las hemorragias intraparenquimatosas, espesor del hematoma extra-axial agudo ≥ 5 mm; hemorragia subaracnoidea visible en al menos dos cortes contiguos de 5 mm, o en al menos en 3 cortes contiguos de 3 mm, hemorragia intraventricular presente en dos cortes, o cambio en la línea media ≥ 5 mm.

2° Criterios de exclusión: Pupilas dilatadas y fijas bilateralmente, embarazo o prueba positiva de embarazo, muerte cercana o enfermedad amenazante de la vida, preso, participante en otro estudio, uso de inhibidores de la colinesterasa en las dos semanas previas al traumatismo o evidencia de trastorno psiquiátrico o neurológico grave que pudiera interferir en la evaluación de los resultados.

D) VARIABLES DE MEDIDA (ENDPOINT).

1° Variable primaria: Estatus funcional y rendimiento cognitivo a los 90 días, medido mediante la **Batería de 9 test del Grupo en Red de Ensayos Clínicos de lesión cerebral traumática**², que incluye: 1) la **Escala de Glasgow de Recuperación**³; 2 y 3) las partes A y B del Trail Making Test; 4) el Controlled Oral Word Association Test; 5) el California Verbal Learning Test II; 6) el Processing Speed Index; 7) la Digit Span from the Wechsler Adult Intelligence Scale III; 8 y 9) las partes 1 y 2 del Stroop Test.

La Escala de Glasgow de Recuperación fue dicotomizada como: a) pobre recuperación, de 1 a 6 puntos; y b) buena recuperación, de 7 a 8 puntos. Todas las otras medidas de los tests de la Batería eran continuas y fueron dicotomizadas en 1 DE por debajo de la media de la población sin traumatismo. De este modo los participantes cuyos resultados fueron ≥ -1 DE respecto a la población normal fueron clasificados en el grupo de buena recuperación.

2° Variables secundarias: Las mostramos en la tabla de resultados.

III. LO CONSEGUIDO.

A) ASIGNACIÓN DE LOS SUJETOS A LOS GRUPOS.

1° ¿Se efectuó la aleatorización: Sí, estratificando por centro y gravedad del traumatismo según la puntuación en la Escala de Coma de Glasgow.

2° ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los médicos reclutadores?: Sí.

3° Pacientes que fueron a los grupos de intervención y de control.

- a) **Grupo de intervención:** Citicolina, 607 pacientes.
- b) **Grupo de control:** Placebo, 606 pacientes.

4° ¿Resultaron similares los grupos de intervención y control con respecto a los factores pronósticos conocidos?: Sí, como también hemos comprobado por Chi cuadrado de Pearson como por test exacto de Fischer. **Edad:** 18 a 30 años: 35,8%; 31 a 45: 21,8%; 46 a 60: 24,8%; y > 60 años: 14,1%. **Varones** 25,6%. **Nivel de escolarización:** Escuela secundaria 47,8%; Universidad o escuela vocacional 46,1%; Graduado escolar 4,5%; Datos perdidos 1,6%. **Gravedad del traumatismo según Escala de Coma de Glasgow:** Leve (13 a 15 puntos): 66,5%; Moderada o Grave (3 a 12 puntos): 33,5%. **Causa del traumatismo:** Dentro de un vehículo 49%; Atropello por un vehículo 5,9%; Caída 31,2%; Asalto 9,3%, Otras 4%. **Escala abreviada de lesiones de la cabeza**⁴: ≤ 4 puntos: 27,9%; > 4 puntos: 71,2%. **Duración de la amnesia tras el traumatismo:** ≤ 24 horas: 26,2%; > 24 horas: 73,8%. **Neurocirugía:** No 81%; Sí 19%.

² Bagiella E, Novack TA, Ansel B, et al. Measuring outcome in traumatic brain injury treatment trials: recommendations from the Traumatic Brain Injury Clinical Trials Network. J Head Trauma Rehabil. 2010 Sep-Oct; 25(5):375-382.

³ 1: Muerte; 2: Estado Vegetativo; 3: Discapacidad Grave peor nivel; 4: Discapacidad Grave mejor nivel; 5: Discapacidad Moderada peor nivel; 6: Discapacidad Moderada mejor nivel; 7: Buena recuperación peor nivel; 8: Buena recuperación mejor nivel.

⁴ Escala abreviada de lesiones de la cabeza. Puntuación: 0 = normal; 1 = mínimo; 2 = moderado; 3 = grave, no es una amenaza para la vida; 4 = grave, es una amenaza para la vida; 5 = gravísimo, supervivencia dudosa.

Monitorización presión intracraneal: No 92,4%; Sí 7,6%. **Ventriculostomía:** No 82,8%; Sí 17,2%.

5° ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los pacientes y para médicos que hacen el seguimiento?: Sí, sí. **¿Y para los evaluadores que asignan los eventos?:** Sí.

B) SEGUIMIENTO, ABANDONOS Y PÉRDIDAS.

1° Pauta de tratamientos y cuidados: Las intervenciones clínicas agudas y post-agudas se basaron en la Guía de la Academia Americana de Neurocirujanos y en un protocolo basado en un consenso de expertos en rehabilitación de postagudos.

Los pacientes recibieron por vía enteral 2 g/día de citicolina o de placebo, siendo por sonda nasogástrica si no podían tragar, dándose la primera dosis dentro de las 24 horas desde el inicio del traumatismo. Los signos vitales se registraron cada 12 horas durante los 7 primeros días de hospitalización y luego en la visita de los días 30 y 90. Las funciones metabólicas, hepáticas y hematológicas se midieron en el inicio y en los días 3, 30 y 90 mediante análisis de sangre. Los síntomas y eventos adversos se registraron a través de los contactos personales y telefónicos regulares y durante las visitas de seguimiento en los días 14, 30, 58 y 90, y también en los días 135 y 180 para el grupo que admitiera este período.

2° Tiempo de seguimiento: Los 90 días predefinidos. Se pidió un período de observación hasta los 180 días.

3° ¿Se detuvo el estudio antes de lo proyectado?: El estudio se paró en el 4° análisis intermedio porque se obtuvo una $Z = -0,13$ para el estadístico global, cuyo valor está dentro del $\pm 0,7207$ de parada por futilidad, establecido para este 4° análisis, según el método de O'Brien-Fleming.

4° Abandonos del tratamiento (discontinuación y pérdidas).

1. Adherencia al tratamiento: No hubo diferencias entre los que tomaron $\geq 75\%$ del tratamiento, a saber, 267/607 (43,99%) en el grupo de citicolina y 271/606 (44,72%) en el grupo de placebo, ni entre los que tomaron $< 75\%$ del tratamiento, 249/607 (41,02%) frente a 245/606 (40,43%) respectivamente. La adherencia fue desconocida en 91/607 (14,99%) pacientes en la intervención frente a 90/606 (14,85%) en el control.

2. Pérdidas de seguimiento: No hubo diferencias en las pérdidas de seguimiento, a saber 34/607 (5,6%) en el grupo de citicolina y 33/606 (5,45%) en el grupo placebo. Tampoco las hubo en los perdidos en la visita del día 90, concretamente 65/607 (10,71%) frente a 64/606 (10,56%). Esto supuso que para el análisis a los 90 días quedarán 508 y 509 pacientes, porque se eliminaron ambos tipos de pérdidas.

5° Se efectuó análisis por (intención de tratar, protocolo...): Aunque los investigadores manifiestan que realizan el análisis por intención de tratar, los denominadores de las tasas de recuperación no lo respaldan, primero porque eliminan las pérdidas del denominador, y segundo porque los denominadores de las tasas de recuperados sólo son 508 y 509 en la Escala de Recuperación de Glasgow, siendo distintos entre sí en las 8 restantes.

C) RESULTADOS.

1° Magnitud y precisión de los resultados de las variables primaria y secundarias.

Mostramos la tabla de resultados al final para verlos con más nitidez.

2° Efectos adversos.

No hubo diferencias significativas en la mortalidad, como mostramos en la tabla de resultados. Tampoco en el resto de efectos adversos, pero no los podemos detallar y calcular porque no los muestra el artículo, y no hemos podido encontrarlos en los datos suplementarios.

3° ¿Se hizo análisis de sensibilidad?: Sí.

IV. CALIDAD DEL ESTUDIO Y CONFLICTO DE INTERESES.

A) CALIDAD DEL ESTUDIO (VALIDEZ DE LA EVIDENCIA).

¿Pregunta clara y precisa?: **Sí.**
¿Se efectuó una aleatorización correcta?: **Sí.**
¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los médicos reclutadores?: **Sí.**
¿Estaban equilibrados los factores pronósticos en el inicio entre ambos grupos?: **Sí.**
¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización para pacientes y los médicos que hacen el seguimiento y para los pacientes? **Sí, Sí.** ¿Y para los que asignan los eventos, y para los que obtienen los datos de laboratorio? **Sí.**
¿Fue completo el seguimiento, cumpliendo con no detenerlo antes de lo previsto?: **Sí.**
¿Se contabilizaron los abandonos?: **Sí.** ¿Y las pérdidas?: **Sí.**
¿Se hicieron los cálculos por “intención de tratar”? **No.**

Sistema GRADE: Calidad de la evidencia ALTA-MODERADA. Justificamos la rebaja por las anomalías en la aplicación del criterio por intención de tratar.

B) CONFLICTOS DE INTERESES: El estudio fue subvencionado por el National Institute of Child Health and Human Development. El Grupo Ferrer proporcionó la citicolina y el placebo.

V) COMENTARIOS (DISCUSIÓN Y OPINIÓN DEL EVALUADOR).

A) NO SE ENCONTRARON DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS:

1) A los 90 días, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre citicolina y placebo en el **Test Global (de los 9 tests individuales)** aplicado a toda la cohorte inicial. Tampoco se encontró cuando la cohorte inicial se dividió en los dos subgrupos, Grave/Moderado y Leve, de la Escala de Coma de Glasgow en el inicio. Ni tampoco cuando estos dos subgrupos se ajustaron por la puntuación en la Escala Abreviada de lesiones de la cabeza.

2) De la misma forma no se encontraron diferencias en **ninguno de los 9 tests individuales** en los puntos de corte establecidos como “buena recuperación”.

3) No hay diferencias estadísticamente significativas en **Mortalidad** y **Resto de efectos adversos**.

B) BENEFICIOS (RESULTADOS EN SALUD): No se informa de ninguno.

C) RIESGOS AÑADIDOS (RESULTADOS EN SALUD): No se informa de ninguno.

VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

Para pacientes mayores de 18 años con Lesión Traumática Cerebral de emergencia según la calidad de la evidencia y la magnitud y precisión de los resultados de este ensayo clínico, hacemos una **recomendación fuerte en contra** para la utilización de citicolina en lugar de placebo.

Justificación:

A) BENEFICIOS Y RIESGOS AÑADIDOS: Citicolina no aporta ningún beneficio frente a placebo a las 90 días en las escalas de recuperación de pacientes con Lesión Traumática Cerebral de emergencia, tanto en la cohorte general como en los dos subgrupos Grave/Moderado y Leve de la Escala de Coma de Glasgow. Tampoco se encuentra ningún beneficio en mortalidad y otros eventos adversos.

B) INCONVENIENTES: No procede su análisis por ineficacia del fármaco.

C) COSTES: No procede su análisis por ineficacia del fármaco.

| Pacientes mayores de 18 años con Lesión Traumática Cerebral de emergencia. | | | | | | |
|---|---|--|-------------------------------------|-------------------------|----------------|----------|
| Tasas de mejora en el Estudio COBRIT, seguimiento 90 días | | | | | | |
| Test Global (de los 9 tests individuales) *, OR (IC 95%) entre odds citicolina / odds placebo = 0,98 (0,93-1,15) | | | | | | |
| Variables con los puntos de corte de buena recuperación. | Nº pacientes (%) / Total evaluado; Citicolina | Nº pacientes (%) / Total evaluado; Placebo | Cálculos por incidencias acumuladas | | | |
| | | | RR (IC 95%) | RAR (IC 95%) | NNT (IC 95%) | Potencia |
| Escala de Glasgow extendida de Recuperación > 6 puntos | 180/508 (35,43%) | 181/509 (35,56%) | 1,00 (0,84-1,18) | 0,13% (-5,74% a 5,99%) | 788 (17 a -17) | 2,76% |
| California Verbal Learning Test II > 36 puntos | 262/456 (57,5%) | 280/463 (60,5%) | 0,95 (0,85-1,06) | 3% (-3,32% a 9,35%) | 33 (11 a -30) | 14,93% |
| Processing Speed Index > 85 puntos | 236/410 (57,5%) | 244/458 (53,3%) | 1,08 (0,96-1,22) | -4,2% (-10,82% a 2,36%) | -24 (42 a -9) | 22,67% |
| Trail Making Test B < 42,33 puntos | 291/448 (65%) | 285/460 (62%) | 1,05 (0,95-1,16) | -3% (-9,26% a 3,22%) | -33 (31 a -11) | 15,20% |
| Trail Making Test A < 138,1 puntos | 332/446 (74,4%) | 324/456 (71,1%) | 1,05 (0,97-1,13) | -3,3% (-9,11% a 2,48%) | -30 (40 a -11) | 19,68% |
| Digit Span > 7,15 puntos | 391/452 (86,5%) | 389/463 (84%) | 1,03 (0,98-1,09) | -2,5% (-7,12% a 2,1%) | -40 (48 a -14) | 18,39% |
| Stroop Parte 1 < 60,29 puntos | 288/441 (65,3%) | 299/440 (68%) | 0,96 (0,87-1,05) | 2,7% (-3,49% a 8,92%) | 37 (11 a -29) | 13,36% |
| Stroop Parte 2 < 151,47 puntos | 295/432 (68,3%) | 289/434 (66,6%) | 1,03 (0,93-1,12) | -1,7% (-7,93% a 4,51%) | -59 (22 a -13) | 7,68% |
| Controlled Oral Word Association Test > 32,5 puntos | 178/477 (37,3%) | 207/485 (42,7%) | 0,87 (0,75-1,02) | 5,4% (-0,73% a 11,59%) | 19 (9 a -137) | 39,84% |
| Mortalidad ** | 28/607 (4,61%) | 39/606 (6,44%) | 0,72 (0,45-1,15) | 1,82% (-0,82% a 4,42%) | 55 (23 a -122) | 28,44% |
| * No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre citicolina y placebo en el Test Global aplicado a toda la cohorte inicial. Tampoco se encontró cuando la cohorte inicial se dividió en los dos subgrupos, Grave/Moderado y Leve, de la Escala de Coma de Glasgow en el inicio. Ni tampoco cuando estos dos subgrupos se ajustaron por la puntuación en la Escala abreviada de lesiones de la cabeza. | | | | | | |
| ** No se encontró diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad a los 180 días, pues hubo 31/607 (5,11%) frente a 42/606 (6,93%), RR 0,74 (0,47-1,16). | | | | | | |