

RESUMEN DE LA EVALUACIÓN GRADE DEL ENSAYO CLÍNICO:

Estudio ICTUS: Citicolina en el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico agudo.

Dávalos A, Alvarez-Sabín J, Castillo J, et al. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet* 2012 Jul 28;380(9839):349-57.

Abreviaturas: ACV: accidente cerebrovascular; DE: desviación estándar; EA: eventos adversos; EAG: eventos adversos graves; IAM: infarto agudo de miocardio; IB: Índice de Barthel; IC: intervalo de confianza; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; IRM: imagen por resonancia magnética; mRS: escala de Rankin modificada; NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale): Escala de Ictus de los Institutos Nacionales de Salud; NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento; OR: odds ratio; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; rt-PA: *activador del plasminógeno tisular* recombinante; TC: tomografía computerizada; TH: transformación hemorrágica.

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.

Citicolina está indicada en el tratamiento de los trastornos neurológicos y cognitivos asociados a los accidentes cerebrovasculares. Los análisis previos¹ de datos acumulados y otros estudios² sugerían que citicolina podría tener un efecto positivo sobre la reducción del daño cerebral y sobre la recuperación funcional de pacientes que han sufrido un ACV isquémico agudo.

Los estudios incluidos en estos análisis presentan el inconveniente de su heterogeneidad y de contar con un n° pequeño de participantes. El estudio ICTUS pretende confirmar la eficacia de citicolina en un ensayo clínico con un tamaño de muestra mayor que los que se habían realizado hasta la fecha.

II. LO PROYECTADO.

A) OBJETIVO. Evaluar la eficacia de citicolina en comparación con placebo sobre la recuperación de los pacientes con ictus isquémico agudo de moderado a grave a las 12 semanas, tras haber recibido 2000 mg diarios durante 6 semanas.

Duración programada: 12 semanas.

B) TIPO DE ESTUDIO. Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, secuencial, multicéntrico (37 hospitales en España, 11 en Portugal y 11 en Alemania). Nivel de significación 5% (2 colas) y potencia 80% para detectar una odds ratio de 1,26 en la tasa de recuperación.

El estudio se hizo con un diseño secuencial (modelo triangular), planificándose cuatro análisis provisionales (cuando 1000, 1533, 2067 y 2600 pacientes hubieran sido reclutados), y un análisis final. Después del 2º análisis intermedio la tasa de eventos (recuperación) era menor de lo previsto y se recomendó aumentar el máximo de la muestra en 750 pacientes. Así, si en el tercer y cuarto análisis no se alcanzaba el límite de superioridad el estudio podía continuar hasta el quinto y final análisis con un total de 3350 pacientes.

Para el análisis estadístico los investigadores utilizaron pruebas de chi-cuadrado de proporciones (con la V de Cramer para la variable principal combinada), odds ratios globales, regresión logística y análisis de la varianza.

¹ Dávalos A, Castillo J, Álvarez-Sabín J, Secades JJ, Mercadal J, López 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;33:2850-7.

² Tazaki Y, Sakai F, Otomo E, Kutsuzawa T, Kameyama M, Omae T et al. Treatment of acute cerebral infarction with a choline precursor in a multicenter double-blind placebo-controlled study. *Stroke* 1988 Feb;19(2):211-6

C) POBLACIÓN ESTUDIADA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

1º Criterios de inclusión: Pacientes ≥ 18 años con ACV isquémico agudo relacionado con el territorio de la arteria cerebral media compatible con neuroimagen, y aparición de síntomas en las 24 horas previas. Debían tener una puntuación de al menos ocho puntos en la escala NIHSS³ al inicio, con al menos dos de estos puntos en las secciones 5 y 6 (motor), y una puntuación en la escala de Rankin modificada (mRs⁴) de 0 ó 1 anterior al ACV. El tiempo entre el ingreso hospitalario y la aleatorización tenía que ser ≤ 12 horas y el tiempo entre la aleatorización y la administración de la 1ª dosis de citicolina tenía que ser ≤ 1 hora.

2º Criterios de exclusión: Pacientes en estado de coma [nivel de conciencia en el epígrafe 1ª en la NIHSS ≥ 2]; TC ó IRM con evidencia de tumor cerebral, edema cerebral con desviación de la línea media con compresión de los ventrículos, infarto del tronco cerebral o cerebeloso, subaracnoideo y/o intracerebral y/o hemorragia intraventricular; historia de arritmias ventriculares, IAM en las 72 horas antes de la inscripción, angina inestable, ICC descompensada o cualquier otro problema cardiovascular que pudiera interferir en el estudio; trastornos que pudieran confundir la interpretación de escalas; trastornos de adicción a drogas; predemencia (mRs ≥ 2); pacientes que hubieran participado en otro ensayo o recibido un fármaco no aprobado en los 30 días anteriores a la selección; pacientes en tratamiento con citicolina en ese momento.

D) VARIABLES DE MEDIDA (ENDPOINT).

1º Variable primaria: Recuperación total a las 12 semanas sobre la base del análisis de una prueba global combinada de 3 medidas de éxito: escala NIHSS ≤ 1 , escala mRs ≤ 1 , e Índice Barthel ≥ 95 ⁵.

2º Variables secundarias: 1) escalas de valoración individuales a las 12 semanas (NIHSS ≤ 1 , mRs ≤ 1 , e Índice Barthel ≥ 95), y 2) variables de seguridad que incluyen “deterioro neurológico”⁶ y mortalidad, eventos adversos, “transformación hemorrágica sintomática”⁷ en pacientes tratados con rt-PA.

III. LO CONSEGUIDO.

A) ASIGNACIÓN DE LOS SUJETOS A LOS GRUPOS.

1º ¿Se efectuó la aleatorización? Sí. Los pacientes fueron asignados a cada uno de los grupos mediante un sistema de respuesta de voz interactivo centralizado, utilizando un proceso de minimización para equilibrar la proporción de 1:1 tanto en general, como dentro de cada subgrupo: NIHSS (8-14, 15-22 ó ≥ 23); ventana terapéutica (≤ 12 horas ó > 12 horas), uso previsto de rt-PA (sí o no), edad (≤ 70 ó > 70 años), y lado del ACV (derecho o izquierdo).

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

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

Grupo de intervención: Citicolina, 1148 pacientes.

Grupo de control: Placebo, 1150 pacientes.

³ La NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), o Escala de Ictus de los Institutos Nacionales de Salud, consta de 15 ítems que mide el nivel de deterioro neurológico. Las puntuaciones totales varían de 0 a 42; los valores más altos reflejan ACV más graves.

⁴ La escala de Rankin modificada (mRs) mide la discapacidad. Su rango oscila entre 0 (sin síntomas) y 6 (muerte); un valor de 5 indica incapacidad severa (paciente encamado, incontinente, que requiere atención constante).

⁵ El índice de Barthel evalúa la capacidad de los pacientes para realizar actividades de la vida diaria en una escala que va de 0 (dependencia total) a 100 (independencia).

⁶ El “deterioro neurológico” fue definido como un aumento de 4 puntos o más en la puntuación NIHSS durante la primera semana.

⁷ La “transformación hemorrágica sintomática” fue definida como la sangre en cualquier lugar del cerebro en el examen por tomografía computerizada, causando la muerte o un aumento en la puntuación NIHSS de 4 o más puntos.

4° ¿Resultaron similares los grupos de intervención y control con respecto a los factores pronósticos conocidos?: Sí. La edad media fue de 72,8 años (DE 12,0); > 70 años 67,5%; mujeres 50,4%; tiempo transcurrido desde aparición del ACV hasta el tratamiento 6,6 (4-12,1) horas; tiempo transcurrido desde aparición del ACV hasta aleatorización ≤ 12 horas: 79,6%; Mediana puntuación NIHSS: 15 (IQR 11-19); % pacientes según estratos NIHSS: 8-14/ 15-22/≥ 23: 46,9%/ 48,2%/ 4,9%; rt-PA como trombolítico 46,3%.

Los grupos también estaban equilibrados respecto al subtipo etiológico de ACV, antecedentes médicos, consumo de tabaco y alcohol y signos vitales.

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: Los pacientes se asignaron aleatoriamente para recibir citicolina o placebo, dentro de las 24 horas desde la aparición de los síntomas.

Citicolina 2000 mg/día se administró de la siguiente manera: los tres primeros días 1000 mg/12 h vía intravenosa (solución salina 100 ml infundida durante 30-60 min) y a partir del cuarto día, 2 comprimidos de 500 mg/12 h por vía oral hasta completar un total de 6 semanas de tratamiento. En pacientes con problemas de deglución, los comprimidos fueron disueltos en 30-60 ml de agua tibia y administrados a través de una sonda nasogástrica. El Grupo Ferrer suministró el fármaco en estudio y el placebo; ambos eran idénticos e indistinguibles en ambos formatos: ampollas y comprimidos.

Las evaluaciones iniciales incluían un examen físico, TC o IRM, y valoración del nivel de deterioro neurológico con la escala NIHSS. Los pacientes también se evaluaron con la escala NIHSS en los días 3 y 7 (o al alta) y después en las semanas 6 y 12. La escala mRs se utilizó para evaluar a los pacientes en el día 7 (o al alta) y en las semanas 6 y 12. El Índice de Barthel se puntuó en las semanas 1, 6 y 12.

Para establecer si citicolina tenía cualquier efecto sobre la transformación hemorrágica, se repitió la toma de imágenes cerebrales después de 24 a 36 horas en pacientes que recibían simultáneamente tratamiento trombolítico con rt-PA. Además, la toma de imágenes cerebrales se repitió cuando se produjo empeoramiento neurológico dentro de la primera semana después del reclutamiento.

En el inicio todos los pacientes habían recibido atención al ictus según los protocolos locales, incluyendo rt-PA como trombolítico, dentro de las 4,5 horas después del inicio del ACV, en pacientes cuyo uso estaba indicado.

2° Tiempo de seguimiento: Las 12 semanas predefinidas.

3° ¿Se detuvo el estudio antes de lo proyectado?: Sí. El estudio fue interrumpido el 21 de octubre de 2011 (tercer análisis intermedio) al haberse atravesado el límite estadístico para ineficacia con los datos completos de 2078 pacientes, a los que añadieron los 220 adicionales que habían sido reclutados.

4° Abandonos del tratamiento (discontinuación) y pérdidas).

1. Abandonos de tratamiento: De los pacientes aleatorizados no comenzaron el tratamiento 8/1148 (0,7%) en el grupo de citicolina y 2/1150 (0,2%) en el grupo placebo por el retraso en reconocer si cumplían los criterios de inclusión (estos pacientes no se incluyeron en el análisis de las variables de seguridad).

2. Pérdidas de seguimiento: 3 (0,26%) pacientes en el grupo citicolina y 10 (0,87%) en el grupo placebo se perdieron durante el seguimiento y no pudo verificarse su estado vital. Un total de 64/1148 (5,6%) en el grupo de citicolina y 72/1150 (6,3%) en el grupo placebo seguían vivos pero no habían sido evaluados a las 12 semanas.

5° Se efectuó análisis por (intención de tratar, protocolo...): Se realizó el análisis por intención de tratar y por protocolo, si bien hay que advertir que para el análisis por intención de tratar se utilizó procedimiento “last observation carried forward”, que consiste en arrastrar a hoy la anterior medida en la escala cuando no se dispone de la medida de hoy. El conjunto de datos se compone de los datos registrados desde la última visita, ya sea en la semana 6, semana 3 o al inicio, si no había datos registrados en la semana 12 pero los

pacientes seguían vivos. Los pacientes que habían fallecido a las 12 semanas y las pérdidas de seguimiento (sin pruebas de que siguieran vivos) se registraron como fracaso en las 3 escalas.

Para el análisis por protocolo se incluyeron 873/1148 (76,04%) en el grupo de citicolina y 854/1150 (74,26%) en el grupo placebo. Fueron excluidos por desviación del protocolo 267 pacientes en el grupo citicolina y 294 pacientes en el grupo placebo ($p=0,2$). No se encontraron diferencias significativas al analizar las distintas causas de exclusión entre los dos grupos.

C) RESULTADOS.

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

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

2º Efectos adversos.

Los mostramos en la misma la tabla de resultados.

3º ¿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?: No.
¿Se contabilizaron los abandonos?: Sí. ¿Y las pérdidas?: Sí.
¿Se hicieron los cálculos por “intención de tratar”? Sí.

Sistema GRADE: Calidad de la evidencia ALTA.

B) CONFLICTOS DE INTERESES. El estudio fue financiado por el Grupo Ferrer. Los investigadores declararon conflictos de intereses y uno de ellos es trabajador del Grupo Ferrer.

V) COMENTARIOS (DISCUSIÓN Y OPINIÓN DEL EVALUADOR).

A) BENEFICIOS (RESULTADOS EN SALUD).

1. Recuperación total a las 12 semanas (escala NIHSS ≤ 1 + escala mRs ≤ 1 + Índice Barthel ≥ 95): no se encuentran diferencias significativas entre citicolina y placebo ni en el análisis por intención de tratar OR 1,03 (0,86-1,25), ni en el análisis por protocolo OR 1,05 (0,84-1,31).

2. Escalas individuales: NIHSS ≤ 1 , mRs ≤ 1 e Índice Barthel ≥ 95 , no se observan diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las tres escalas individuales entre citicolina y placebo en el análisis por intención de tratar ni en el análisis por protocolo para la población total del estudio. Tampoco hay diferencias para ninguno de los subgrupos establecidos por los factores de minimización: NIHSS (8-14, 15-22 ó ≥ 23); Ventana terapéutica (≤ 12 horas ó > 12 horas); Uso rt-PA (sí o no); edad (≤ 70 ó > 70 años); y lado del ACV (derecho o izquierdo).

B) RIESGOS AÑADIDOS (RESULTADOS EN SALUD).

No hay diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables de seguridad incluidas en el estudio: 1) Mortalidad; 2) Daño neurológico; 3) Eventos adversos: a) Pacientes con al menos un evento adverso grave; b) ACV hemorrágico o isquémico; c) Trastornos cardíacos; d) Neumonía; e) Pacientes con al menos un evento adverso; 4) Pacientes tratados con rt-PA: a) Transformación hemorrágica; b) Transformación hemorrágica sintomática.

VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

Para pacientes de 72,9 años (DE 12,0) con ACV isquémico agudo de moderado a grave, según la calidad de la evidencia y la magnitud y precisión de los resultados de este ensayo clínico, hacemos una **recomendación fuerte en contra** de la utilización de citicolina.

Justificación:

BENEFICIOS Y RIESGOS AÑADIDOS: Citicolina no aportando ningún beneficio frente a placebo a las 12 semanas en las escalas de recuperación de pacientes con ACV isquémico agudo, tanto en la cohorte general como en los subgrupos. Tampoco se encuentra ningún beneficio en mortalidad, daño neurológico y eventos adversos cardiovasculares y otros graves.

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

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

VII. ¿PUEDO APLICAR LOS RESULTADOS EN LA ATENCIÓN A MIS PACIENTES?

1ª ¿Fueron los pacientes del estudio similares a los que yo atiendo?: Sí.

2ª ¿Se consideraron todos los resultados importantes para los pacientes?: Sí.

3ª ¿Justifican los beneficios que se esperan del tratamiento los riesgos potenciales, los inconvenientes y los costes del mismo?: No.

Paciente 72,9 años (DE 12,0) con ACV isquémico agudo moderado o grave						
Estudio ICTUS, seguimiento 12 semanas	Nº de pacientes (%); Citicolina, n= 1148	Nº de pacientes (%); Placebo, n= 1150	Cálculo por riesgos acumulados			
			RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
VARIABLES DE EFICACIA: RECUPERACIÓN A LAS 12 SEMANAS						
ANÁLISIS "POR INTENCIÓN DE TRATAR"						
mRS ≤ 1 a las 12 semanas	211/1148 (18,4%)	208/1150 (18,1%)	1,02 (0,85-1,21)	-0,29% (-3,45% a 2,87%)	-341 (35 a -29)	3,77%
NIHSS ≤ 1 a las 12 semanas	264/1148 (23,0%)	260/1150 (22,6%)	1,02 (0,88-1,18)	-0,39% (-3,82% a 3,04%)	-258 (33 a -26)	4,11%
IB ≥ 95 a las 12 semanas	307/1148 (26,7%)	321/1150 (27,9%)	0,96 (0,84-1,09)	1,17% (-2,47% a 4,81%)	85 (21 a -41)	9,17%
ANÁLISIS "POR PROTOCOLO"						
mRS ≤ 1 a las 12 semanas	169/873 (19,4%)	163/854 (19,1%)	1,01 (0,84-1,23)	-0,27% (-3,99% a 3,44%)	-368 (29 a -25)	3,47%
NIHSS ≤ 1 a las 12 semanas	209/873 (23,9%)	190/854 (22,2%)	1,08 (0,91-1,28)	-1,69% (-5,67% a 2,27%)	-59 (44 a -18)	13,11%
IB ≥ 95 a las 12 semanas	250/873 (28,6%)	246/854 (28,8%)	0,99 (0,86-1,15)	0,17% (-4,1% a 4,43%)	593 (23 a -24)	2,99%
VARIABLES DE SEGURIDAD						
Mortalidad	221/1148 (19,2%)	242/1150 (21,0%)	0,91 (0,78-1,08)	1,79% (-1,48% a 5,07%)	56 (20 a -67)	18,69%
Empeoramiento neurológico	184/1148 (16,0%)	204/1150 (17,7%)	0,9 (0,75-1,08)	1,71% (-1,35% a 4,78%)	58 (21 a -74)	19,34%
Pacientes tratados con Activador del Plasminógeno Tisular, como trombolítico						
Transformación hemorrágica	112/497 (22,5%)	113/506 (22,3%)	1,01 (0,8-1,27)	-0,2% (-5,36% a 4,96%)	-492 (20 a -19)	2,98%
Transformación hemorrágica sintomática	30/497 (6,0%)	40/506 (7,9%)	0,76 (0,48-1,21)	1,87% (-1,35% a 5,06%)	54 (20 a -74)	21,08%
Eventos adversos						
Pacientes con al menos un evento adverso grave	397/1140 (34,8%)	410/1148 (35,7%)	0,98 (0,87-1,09)	0,89% (-3,02% a 4,8%)	112 (21 a -33)	6,48%
ACV hemorrágico o isquémico	59/1140 (5,2%)	52/1148 (4,5%)	1,14 (0,79-1,64)	-0,65% (-2,42% a 1,14%)	-155 (87 a -41)	10,71%
Trastornos cardíacos	45/1140 (3,9%)	39/1148 (3,4%)	1,16 (0,76-1,77)	-0,55% (-2,11% a 1,03%)	-182 (97 a -47)	10,36%
Neumonía	31/1140 (2,7%)	31/1148 (2,7%)	1,01 (0,62-1,65)	-0,02% (-1,38% a 1,35%)	-5277 (74 a -72)	2,67%
Pacientes con al menos un evento adverso	1064/1140 (93,3%)	1080/1148 (94,1%)	0,99 (0,97-1,01)	0,74% (-1,27% a 2,75%)	135 (36 a -79)	10,95%
Abreviaturas: ACV: accidente cerebrovascular; IB: Índice de Barthel; IC: intervalo de confianza; mRs: escala de Rankin modificada; NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale): Escala de Ictus de los Institutos Nacionales de Salud; NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo.						