

Factores Predictivos de la Respuesta al Tratamiento con Fampridina en Enfermos con Esclerosis Múltiple

En pacientes con esclerosis múltiple, el compromiso inicial de la marcha representa un buen factor predictivo de la respuesta al tratamiento con fampridina de liberación prolongada. La identificación de los predictores de respuesta es esencial para la estratificación de los enfermos y la optimización del tratamiento.



Fuente: European Journal of Neurology 26(2):281-289

Título original: Predicting Responsiveness to Fampridine in Gait-Impaired Patients with Multiple Sclerosis

Autores: Filli L, Werner J, Linnebank M y colaboradores

Institución: University Hospital Zurich, Zurich, Suiza

Introducción

En un estudio previo, aproximadamente el 75% de los enfermos con esclerosis múltiple (EM), una enfermedad inflamatoria crónica del sistema nervioso central, presentaron trastornos de la marcha (TM) a los 17 años de evolución de la enfermedad. La fampridina representa el único tratamiento aprobado para mejorar los TM asociados con la EM (TM-EM).

El tratamiento con fampridina de liberación prolongada (F-LP) se asocia con mejoras significativas de la deambulación mediante el bloqueo de los canales de potasio en los axones desmielinizados. Sin embargo, en diversos trabajos controlados y aleatorizados, más de la mitad de los enfermos con TM no reunió los criterios de respuesta propuestos por Goodman y colaboradores. En cambio, en los estudios clínicos de observación y en los ensayos abiertos, el porcentaje de enfermos con respuesta ha sido más alto porque en las investigaciones de este tipo se aplican criterios menos estrictos de respuesta.

En la práctica diaria, las recomendaciones para el uso de F-LP no son precisas; el tratamiento suele indicarse en pacientes con TM y compromiso neurológico avanzado, es decir con 4 a 7 puntos en la Expanded Disability Status Scale (EDSS). La terapia se suspende en los pacientes que no presentan mejoras 2 semanas después de comenzado el tratamiento.

Hasta la fecha no se dispone de criterios específicos para predecir la respuesta al tratamiento con F-LP. En el presente estudio aleatorizado y controlado con placebo se determinaron los factores predictivos de la respuesta a F-LP, mediante el uso de diversas escalas para la valoración de la deambulaci3n y criterios de respuesta, clínicamente aplicables; estos objetivos son muy importantes en t3rminos de la rehabilitaci3n de los pacientes con TM-EM.

Pacientes y m3todos

Los pacientes del presente estudio fueron participantes del estudio FAMPKIN que se llev3 a cabo en el University Hospital Zurich de Suiza. Se incluyeron pacientes con TM, pero capaces de caminar al menos 50 metros en 6 minutos, con ayuda de cualquier dispositivo (EDSS de 2.5 a 6.5). Ning3n enfermo haba sido tratado con F-LP.

En el estudio original, 55 pacientes con TM fueron tratados con F-LP en dosis de 10 mg dos veces por d3a o placebo durante 6 semanas, con inversi3n posterior de la secuencia. Las primeras 6 semanas de terapia fueron seguidas por una fase a simple ciego con placebo de 14 d3as, con la finalidad de evitar los efectos por arrastre del tratamiento con F-LP. En el ensayo de extensi3n, los pacientes recibieron F-LP en dosis de 10 mg dos veces por d3a durante 3 a3os.

Durante el primer a3o, los pacientes recibieron F-LP durante 11.5 meses, seguidos de 14 d3as sin ning3n tipo de terapia. Durante los a3os 2 y 3, todos los enfermos fueron nuevamente tratados con F-LP durante 11.5 meses, antes de que la eficacia de la droga se determinara en el componente aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo y transversal, al final de los dos a3os.

Al final del tercer a3o, los pacientes fueron divididos en dos grupos; en el primero se indic3 F-LP durante 2 semanas, seguidas de 2 semanas con placebo; en el segundo grupo se aplic3 la secuencia inversa.

A partir del estudio basal FAMPKIN se consideraron 9 criterios potenciales de respuesta al tratamiento con F-LP; los factores relacionados con la deambulaci3n consistieron en la velocidad m3xima de la marcha (timed 25-foot walk [T25FW]), la distancia de caminata en 6 minutos (DC6M), para la valoraci3n de la resistencia (endurance), y la actividad f3sica diaria, determinada con sensores de movilidad en los tobillos. La actividad f3sica basal durante la realizaci3n de las actividades cotidianas se bas3 en las determinaciones realizadas durante los 14 d3as consecutivos del per3odo a doble ciego con placebo. Se consideraron los cambios de 12 par3metros, incluidos el T25FW, la DC6M y la EDSS en el per3odo de 3 a3os.

Los criterios de valoraci3n fueron los índices de respuesta al tratamiento con F-LP en el T25FW, la DC6M y la percepci3n de los enfermos acerca de la habilidad para caminar (MS Walking Scale de 12 dominios [MSWS]). La respuesta terap3utica se expres3 como mejor3a relativa, en porcentaje, en las escalas mencionadas durante la fase de terapia controlada a doble ciego, respecto de placebo. La respuesta inicial se valor3 en 55 enfermos que completaron el estudio principal. Los cambios en la respuesta terap3utica a los 3 a3os se calcularon en 32 pacientes, como diferencias en los cambios inducidos por F-LP en las variables de valoraci3n registradas en el estudio principal y en el estudio de extensi3n a 3 a3os.

Para los an3lisis de regresi3n log3stica, la respuesta y la ausencia de respuesta a la terapia se definieron con la aplicaci3n de un umbral de 15% de mejor3a entre los grupos activo y placebo, en por lo menos una de las pruebas de deambulaci3n (T25FW

o DC6M). Se tuvieron en cuenta distintas categorías de respuesta: aumento de la mejoría de 15% o más en respuesta a F-LP en el T25FW o la DC6M entre el estudio original y el tercer año de extensión (sujetos con respuesta aumentada), en comparación con los pacientes sin este patrón de incremento de la respuesta. Los análisis de correlación se realizaron con pruebas de Spearman, debido a que los datos no tuvieron una distribución normal. Los factores categóricos se excluyeron de los análisis múltiples de correlación, pero se incluyeron en los análisis de regresión logística. Mediante regresión logística binaria se identificaron los factores que mejor predijeron la respuesta y su contribución, en términos de predicción. En los modelos de regresión logística se incluyeron 9 variables independientes (predictores de respuesta inicial a F-LP) o 12 variables independientes (predictores de los cambios en la respuesta en el transcurso del tiempo). Las comparaciones de los registros basales en la DC6M y el T25FW entre los sujetos con respuesta y sin ella se efectuaron con pruebas de Mann-Whitney. El análisis de eficacia farmacológica en el transcurso del tiempo se efectuó con pruebas de Friedman y de Dunn. Se consideró estadísticamente significativo un nivel de alfa de 0.05.

Resultados

La respuesta inicial a F-LP se valoró en 55 pacientes con TM-EM (34 mujeres; 29 pacientes con EM en recaída y remisión, 5 enfermos con EM primaria progresiva y 21 pacientes con EM secundaria progresiva). La respuesta al tratamiento en el transcurso de 3 años se valoró en 32 pacientes (20 mujeres; 15 enfermos con EM en recaída y remisión, 4 pacientes con EM primaria progresiva, y 13 sujetos con EM secundaria progresiva). Los datos demográficos y clínicos no difirieron entre la totalidad de la cohorte (n: 55) y el subgrupo de 32 pacientes que completaron los 3 años del estudio.

Factores predictivos de la respuesta inicial al tratamiento con F-LP

La respuesta de los enfermos a la administración de F-LP se correlacionó más fuertemente con la resistencia en la caminata (DC6M) y la velocidad de la marcha (T25FW) al inicio: las mejoras inducidas por F-LP en la DC6M se correlacionaron inversamente con la DC6M ($r = -0.541$; $p < 0.001$) y de manera directa con el T25WF ($r = 0.537$; $p < 0.001$) al inicio. Los cambios asociados con F-LP en el T25FW se correlacionaron de manera inversa y moderada con la DC6M ($r = -0.337$; $p = 0.012$) y directamente con el T25WF ($r = 0.338$; $p = 0.011$).

El compromiso físico para la realización de las actividades cotidianas se correlacionó con las mejoras inducidas por el tratamiento en la DC6M ($r = -0.415$; $p = 0.002$) y, en menor medida, con las mejoras en el T25FW ($r = -0.323$; $p = 0.016$). Los puntajes basales en la EDSS y la edad se asociaron levemente con la respuesta inicial a F-LP. Las mejoras inducidas por F-LP en la percepción de la función motora por parte de los enfermos (MSWS) no se correlacionaron con ningún factor de predicción.

Las asociaciones entre las variables independientes y la respuesta inicial al tratamiento fueron similares en el subgrupo de pacientes que completaron los 3 años de seguimiento (n: 32). Entre los factores de predicción, las variables de deambulación (DC6M, T25FW, actividad física y puntaje en la EDSS) al inicio estuvieron fuertemente correlacionadas entre sí.

En los modelos de regresión logística binaria se incluyeron 9 variables predictivas. La resistencia basal en la caminata (DC6M) fue el factor que mejor predijo la respuesta

inicial al fármaco y que permitió distinguir los sujetos con respuesta (n: 15) y los pacientes sin respuesta (n: 40) con una precisión del 80% (coeficiente de determinación de Nagelkerke R² de 0.536; especificidad del 85%; sensibilidad del 66.7%), de manera que se confirmaron los resultados de los análisis de correlación múltiple. El agregado de los hallazgos en la prueba T25FW mejoró la discriminación de los pacientes con respuesta o sin ella a 85.5% (coeficiente de determinación de Nagelkerke R² = 0.630; especificidad de 90% y sensibilidad de 73.3%). La resistencia basal en la caminata (DC6M: sujetos con respuesta, 184.7 ± 76.5 m; sujetos sin respuesta, 389.5 ± 128.5 m; p < 0.001) y la velocidad de caminata (T25FW, sujetos con respuesta: 14.4 ± 2.3 s; sujetos sin respuesta, 7.8 ± 1.1 s; p < 0.01) estuvieron francamente reducidas en los pacientes que respondieron, en comparación con los que no lo hicieron.

La distancia umbral que mejor predijo la respuesta inicial al tratamiento (DC6M basal) fue de 211 m; los 34 de los 39 enfermos que caminaron más de 211 m no respondieron al tratamiento, en comparación con 10 de los 16 enfermos que caminaron menos de 211 m y que respondieron a la terapia.

Al final del tercer año de la fase de extensión del estudio, el escaso rendimiento para la deambulación (T25FW y DC6M) se correlacionó con respuesta superior en pacientes individuales. Por el contrario, los valores de T25FW y de DC6M al inicio del estudio original no predijeron la respuesta a F-LP en la fase de extensión de 3 años.

Factores predictivos de los cambios en la respuesta a F-LP en el transcurso del tiempo

En varios pacientes, la respuesta al tratamiento se modificó en el transcurso del tiempo, con mayor eficacia global después de los 3 años con F-LP, con comparación con el tratamiento en el estudio original (T25FW: +7.8%; p = 0.0015; DC6M: +12.1%; p = 0.0504; MSWS-12, -5.3 puntos; p = 0.0291). Los cambios en la respuesta a F-LP en los 3 años se correlacionaron con 9 factores predictivos en el análisis de correlaciones múltiples. El deterioro en la resistencia en la caminata en los 3 años se asoció con mejoras más importantes a F-LP en la DC6M en el mismo período (r = -0.634; p < 0.001). La declinación en la velocidad máxima de marcha en los 3 años se relacionó significativamente con el aumento de la respuesta inducida por F-LP en esa variable (r = -0.560; p = 0.001). Diez pacientes presentaron mayor respuesta en los 3 años de tratamiento con F-LP (15% o más de aumento en el T25FW o en la DC6M después de los 3 años, respecto del tratamiento inicial). El deterioro en la DC6M fue el factor que mejor predijo la respuesta aumentada en el transcurso del tiempo, con precisión de 75.9% (coeficiente de determinación de Nagelkerke R² = 0.367; especificidad, 94.7%; sensibilidad, 40%).

Discusión y conclusión

Los hallazgos del presente estudio indican correlaciones significativas entre la magnitud del compromiso para deambular antes del tratamiento con F-LP y la respuesta a este. Los pacientes con mayor compromiso de la marcha fueron los que tuvieron más efectos iniciales, respecto de los enfermos con compromiso menos importante. Los modelos de regresión confirmaron que la capacidad basal de deambulación, valorada con la DC6M y el T25FW, es un importante factor predictivo de respuesta; los mecanismos involucrados en la asociación todavía no se comprenden por completo.

En conclusión, se comprobó que el rendimiento basal en la función de caminar representa un factor predictivo útil de la respuesta al tratamiento con F-LP. La identificación de factores precisos, sin duda, permitirá optimizar la asignación de los recursos para la salud.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2020