

TEMAS DE NEUROLOGÍA

ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO EN UN PACIENTE (ECA N=1), PARA DETERMINAR LA EFECTIVIDAD DE UN TRATAMIENTO CON PIRIDOSTIGMINA

Dres. Pablo Ioli, Andrés Barboza, Sergio Gonorazky.

INTRODUCCIÓN

Los ensayos clínicos aleatorizados en un paciente (conocidos como ECA N=1), son estudios experimentales. Permiten establecer la efectividad de un tratamiento determinado para un paciente particular; es decir sus conclusiones no son extrapolables a otros individuos¹⁻³.

Dichos estudios son útiles cuando, por ejemplo, el médico o equipo tratante no está convencido de la real utilidad o necesidad de un tratamiento tanto por falta de certeza respecto del diagnóstico del paciente en estudio o bien por sospechar que la eficacia de la terapia depende de un efecto placebo^{1,4-6}.

Realizamos un ECA N=1 en una paciente de 34 años, que tres años y medio antes consultó por episodios breves y súbitos de visión turbia y cansancio más frecuentes por la noche. Además pérdida de peso durante los dos años previos. Estudios de tiroides, eritrosedimentación, electrocardiograma, ergometría y cortisol que fueron normales.

Estos cuadros se hicieron más frecuentes, y tuvo dos internaciones por dificultad respiratoria, la primera asociada a disfonía y la segunda a disfagia, allí comienza tratamiento con piridostigmina más metilprednisona oral. Una prueba con neostigmina endovenosa mostró mejoría subjetiva. Estudios de anticuerpos antinucleares y anticuerpos antireceptor de acetilcolina (ACRA) fueron negativos, creatininfosfoquinasa y tomografía de tórax (TCt) también normales. Un mes después de la última internación un electromiograma (EMG) con estimulación repetitiva no fue concluyente. Siempre presentó exámenes neurológicos normales fuera de las internaciones, aún durante períodos sin medicación.

Dos EMG de fibra única realizados por diferentes operadores, tres y dos años y medio antes respectivamente, fueron normales. Una prueba con edrofonio fue considerada positiva (mejoría leve de ptosis palpebral y significativa de fuerza en mano izquierda) y biopsia de músculo normal que no pudo descartar miastenia gravis (MG). Un nuevo ACRA y TCt fueron normales.

Aún en tratamiento con piridostigmina y metilpred-

nisona empeoramientos posteriores consistentes fundamentalmente en debilidad general y dificultad masticatoria derivaron en aumentos sucesivos de dosis y dos años antes se agregó azatioprina 50 mg/día. Otro análisis de ACRA y TCt fueron nuevamente normales.

Un mes antes otra TCt fue normal y fue derivada para internación en nuestro hospital por empeoramiento clínico: debilidad generalizada y dificultad para masticar y deglutir fundamentalmente nocturnos, no presentaba ptosis palpebral ni diplopia. Recibía: 2100 mg/día de piridostigmina (35 comprimidos), metilprednisona 60 y 20 mg en días alternos y azatioprina 150 mg/día. Nunca dejó de recibir anticolinesterásicos a pesar del tratamiento inmunosupresor. Durante la internación previa a este estudio se constató la toma real de la medicación y una prueba a ciego simple con neostigmina intramuscular más atropina y solución fisiológica intramuscular más atropina (como prueba preliminar de respuesta al placebo y no como diagnóstico) mostró mejoría clínica pero sin diferencias entre ellas. La paciente presentaba un examen neurológico normal y un nuevo ACRA fue negativo.

Dado que estaba en duda la real efectividad de las altas dosis de piridostigmina se realizó el estudio.

OBJETIVO

Establecer mediante un estudio doble ciego, aleatorizado, contra placebo (P) si el tratamiento con piridostigmina (Mestinon® comprimidos de 60 mg de origen español, en adelante M) es efectivo en esta paciente con sospecha clínica de MG.

MATERIALES Y MÉTODOS

Etapas del ensayo y randomización

El estudio duró 12 días con dos fases consecutivas de cinco días experimentales con un intervalo de dos días:

Fase 1: se alternaron en forma aleatoria tres días con dosis completas de M y dos días con mitad de dosis (placebo más piridostigmina (P/M)); y

Fase 2: se alternaron en forma aleatoria dos días con dosis completas de M y tres con P sólo.

Se planificó un análisis al final de la primera fase

para decidir la realización o no de la segunda, pues se estableció detener el estudio y revelar el ciego si dicho análisis mostraba un empeoramiento clínico considerado de riesgo para la paciente.

En los dos días intermedios recibió tratamiento abierto con piridostigmina según lo hacía previo al estudio. La distribución en dos fases permitió evaluar la respuesta de M contra P/M (Fase 1) y luego de M contra P solamente (Fase 2).

La paciente firmó un consentimiento informado previo al inicio del estudio y permaneció internada durante los doce días para monitorear adecuadamente la evolución y tener accesibilidad a la administración de la medicación y a las evaluaciones.

Cegamiento, administración y dosificación

La droga y el placebo, se administraron en cápsulas opacas de gelatina tamaño 00. Contenían Mestinon® de 60 mg de origen español, triturado, o bien 30 mg de Mestinon® más placebo, o placebo sólo (lactosa). Cinco paquetes de siete cápsulas, uno para cada toma, fueron colocados en un envase mayor para cada día, con contenido sólo conocido por el personal de farmacia afectado y por un médico monitor del estudio que cada día lo entregaba al personal de enfermería. Todas las cápsulas fueron preparadas por el servicio de farmacia de nuestro hospital.

En cada fase, enfermería administró las siete cápsulas cada 4 horas, desde las 7 AM, 5 tomas diarias, completando 2100 mg/día de piridostigmina para los días asignados a dosis completa (M), 1050 mg/día más lactosa para los días asignados a P/M, y lactosa sola para los días que correspondían a P sólo.

Tratamiento concomitante

Al mismo tiempo recibió metilbromuro de homotropina (Paratropina®) 90 gotas por día en tres tomas, al 100% los días asignados a M, diluidas en agua al 70% los días P/M y al 40% los días P, a fin de evitar que los efectos colinérgicos pudieran dar una pauta de la medicación recibida, y las diluciones para mantener su sabor y sequedad de boca. También continuó recibiendo una vez al día Azatioprina (Imuran®) y prednisona (Deltisona B40®) 60 mg o 20 mg en días alternados, tal como lo venía haciendo previo al inicio del estudio.

Evaluaciones

Personal ciego al tratamiento y a las otras evaluaciones, realizó exámenes diarios analizando:

1) La función ventilatoria, con espirometrías (capacidad vital forzada [CVF], Volumen de espiración forzada en un segundo [VEF1] y porcentaje de capacidad vital forzada [%CVF]) en pico y valle teórico de dos dosis de M, P/M o P diferentes, por una enferme-

ra especializada, supervisada por un neumonólogo;

2) Examen neurológico completo por un mismo neurólogo ciego al tratamiento con énfasis en:

a) Fuerza muscular segmentaria medida con un dinamómetro Jamar® 5030Jl en ambas manos;

b) Masticación, una vez al día, medida a través del tiempo que podía mantener entre sus dientes un bajalenguas de madera, mientras el examinador lo jalaba con fuerza constante hacia fuera, considerándose normal 3 minutos, y

c) Deglución, una vez al día. Se midió el tiempo en que la paciente podía comer en forma completa un alfajor, siempre de la misma marca y sabor.

3) Mejoría subjetiva, a través de un cuestionario, analizando la fuerza muscular global, la masticación, deglución y capacidad ventilatoria, con una escala analógica visual de 5 puntos, en forma diaria antes de la toma de la última cápsula. Durante los dos días intermedios no se realizaron evaluaciones.

Análisis estadístico y flujo de información

Un monitor independiente, sin contacto con la paciente ni con los evaluadores, realizó los análisis diarios y finales.

Se obtuvieron los valores promedio, para cada grupo de asignación (M, P/M, P), de nueve categorías estudiadas diferentes (cuestionario, dinamometría izquierda y derecha en pico y valle, masticación, deglución, y CVF en pico y valle).

Para analizar los resultados se diseñó una escala ordinal con dos tablas A y B:

Tabla A de "puntajes esperados" que se basó en la presunción inicial de que la paciente obtendría las mejores respuestas en cada categoría con la dosis completa de M (3 puntos), una respuesta intermedia con la dosis P/M (2 puntos) y una baja respuesta con el P (1 punto). La suma de los puntajes de M, P/M y P en cada categoría debía ser por lo tanto de 6 puntos. Es decir, puntaje esperado mayor en el grupo M (valor esperado de 27 puntos sumando las 9 categorías), puntaje intermedio en el grupo P/M (18 puntos) y el más bajo en P (9 puntos) (tabla A).

Tabla B de "puntajes obtenidos" de la suma del puntaje de las categorías en cada grupo de asignación (3 puntos al valor mayor, 2 puntos al valor medio y 1 punto al valor más bajo de cada categoría). Cuando los valores obtenidos eran iguales en dos grupos de asignación de una misma categoría, se otorgaba un mismo valor a ambos pero respetando la premisa de 6 puntos por categoría (tabla B).

El "puntaje esperado" total se comparó (prueba de bondad de ajuste, prueba de Chi²) con el total "obtenido" de cada grupo.

Tabla A. Puntajes esperados.

Categoría	Grupo de asignación		
	Placebo	placebo/mestinson	Mestinson
Cuestionario	1	2	3
Dinam izq. P	1	2	3
Dinam izq. V	1	2	3
Dinam der. P	1	2	3
Dinam der. V	1	2	3
Masticación	1	2	3
Deglución	1	2	3
CVF P	1	2	3
CVF V	1	2	3
Total Esperado	9	18	27

Tabla B. Puntajes obtenidos.

Categoría	Grupo de asignación		
	Placebo	placebo/mestinson	Mestinson
Cuestionario	1	3	2
Dinam izq. P	2	3	1
Dinam izq. V	1	3	2
Dinam der. P	2	3	1
Dinam der. V	2	3	1
Masticación	2,5	1	2,5
Deglución	3	1	2
CVF P	2	1	3
CVF V	1	3	2
Total Obtenido	16,5	21	16,5

Se rechazó la hipótesis nula de ausencia de diferencia entre el puntaje esperado y el obtenido con un error alfa de 0,05.

Programa estadístico: Arcus Quickstat Biomedical Versión 1.0.

RESULTADOS

Se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los puntajes esperados y los obtenidos de la escala ordinal. $p=0,0044$ (χ^2 19,74 - Grados de Libertad=2).

No se hallaron diferencias relevantes en la CVF entre los tres grupos de asignación durante la evaluación en ambas fases (fig. 1).

Tampoco hubo diferencias en los valores de las evaluaciones de fuerza segmentaria (fig. 2), así como en la autoevaluación con escala analógica (fig. 3).

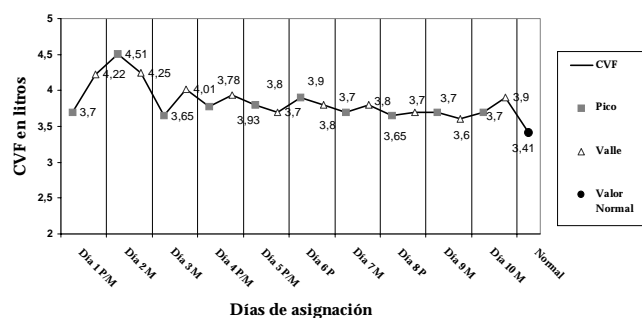


Figura 1. Capacidad vital forzada (CVF) según pico o valle de dosis y tratamiento asignado

DISCUSIÓN

La diferencia estadísticamente significativa entre los puntajes obtenidos y los esperados, rechaza la hipótesis de que la paciente debería haberse comportado mejor con mayores dosis de piridostigmina (M) en relación a la intermedia (P/M) o al placebo (P) ($M > P/M > P$). En resumen, los resultados obtenidos no variaron según recibiera las dosis más altas de piridostigmina, las dosis intermedias o placebo sólo. Se observó un ligero mayor rendimiento en los días asignados a P/M, lo cual plantea la posibilidad de empeoramiento por intoxicación colinérgica a altas dosis (M), y mejoría a dosis intermedias (P/M), esto, sin embargo, se contradice con lo manifestado arriba: en la prueba a ciego simple la paciente mejoró con neostigmina intramuscular previo al inicio del estudio.

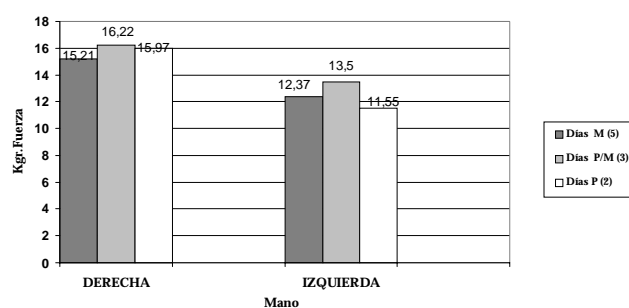


Figura 2. Dinamometría derecha e izquierda, según tratamiento asignado

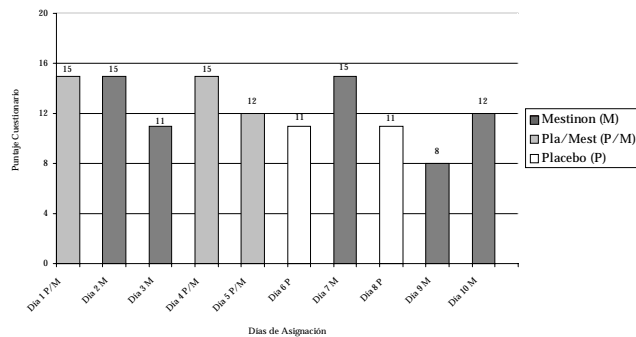


Figura 3. Puntaje diario del cuestionario durante el estudio.

Por las altas dosis de piridostigmina que la paciente recibía previo al ensayo, hubiéramos esperado cambios (empeoramiento) notables, tanto en los días con mitad de dosis como en los de placebo total en la fuerza muscular en cualquiera de las formas evaluadas.

La distribución en dos fases nos permitió ser prudentes, evaluando primero la respuesta a la mitad de la dosis y luego con placebo solo.

Este ensayo clínico aleatorizado resultó una herramienta científica útil, que arrojó resultados de interpretación clara. Creemos que esta estrategia podría ser más utilizada en la actividad diaria para resolver situaciones médicas complejas para clarificar el abordaje diagnóstico o terapéutico de un paciente.

CONCLUSIONES

El tratamiento con piridostigmina en altas dosis no es efectivo en esta paciente.

Dicha falta de efectividad no permite sin embargo, sacar conclusiones acerca de si la paciente padecía o no una Miastenia Gravis Autoinmune.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la colaboración: del Servicio de Farmacia, Farmacéuticas Julia Ferro y Débora Arce por su dedicación en la preparación de las muestras, del personal de enfermería del Sector E por la administración de la medicación, de la Lic. Laura Betancor por la realización de las espirometrías. También al Dr. Miguel Herrera de FAIAM (Fundación Ayuda Integral al Miasténico) y al Dr. Roberto Benzo por sus consejos en la realización del estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. *Epidemiología clínica ciencia básica para la medicina clínica. Segunda edición, Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires. 1994; 226-48.*
2. Guyatt G, Sackett D, Taylor DW et al. *Determining optimal therapy-randomized trials in individual patients. N Engl J Med 1986; 314:889-92.*
3. Guyatt GH, Sackett D, Adachi J et al. *A clinician's guide for conducting randomized trials in individual patients. Can Med Ass J 1988; 139: 497-503.*
4. Rey Calero J, Cabrera RH, Rodriguez Artalejo F. *Fundamentos de epidemiología clínica. Editorial Sintesis, España. 1996; 350-1.*
5. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner E. *Epidemiología Clínica. Aspectos Fundamentales. Segunda edición en español. Williams & Wilkins Editores. 1998; 158-61.*
6. Guyatt GH, Keller JL, Jaeschke R et al. *Clinical usefulness of N of 1 randomized control trials: three year experience. Ann Int Med 1990; 112: 293-2.*

