

## TEMAS ABORDADOS CRÍTICAMENTE

# LOS CORTICOIDES DISMINUYEN EL DETERIORO EN PACIENTES CON CIDP MODERADA A SEVERA Y TIENEN SIMILAR EFICACIA QUE LAS INMUNOGLOBULINAS EV

Rodrigo Santamarina y Grupo de Neurología Basada en la Evidencia del HPC

**Problema clínico:** Paciente de 60 años, sexo masculino, con diagnóstico de CIDP desde hace 5 meses, con deterioro progresivo que le impide la deambulación por lo que se decide hospitalización. El médico internista realiza una interconsulta preguntando cuán beneficioso son los corticoides en este paciente y si las inmunoglobulinas EV (IVIg) serían mejores.

**Pregunta clínica** ¿Cuál es la eficacia del tratamiento con corticoides para reducir el deterioro en pacientes con CIDP moderada a severa? ¿son superiores las IVIg en este contexto?

**Estrategia de búsqueda:** PubMed, Ovid – Medline, Cochrane Library, Embase y Lilacs con los límites Systematic Review, Randomised Controlled Trial, Meta análisis.

**Palabras clave:** chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy [Mesh]; chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; glucocorticoids [Mesh]; corticosteroids; prednisone; immunoglobulins, intravenous [Mesh]

### Características Clínicas de Importancia

- un solo ECA con pocos pacientes sin cegamiento apoya la evidencia derivada de trabajos retrospectivos y serie de casos de que los corticoides orales reducen el deterioro en la CIDP (NNT = 2)
- la eficacia de las IVIg es similar a la prednisolona oral

### LA EVIDENCIA

- se identificaron: 1 estudio prospectivo controlado de corticoides vs no tratamiento y 1 ensayo aleatorizado corticoides vs IVIg; 2 revisiones sistemáticas, cada una incluyó los estudios mencionados

### DATOS

Corticoides vs placebo

#### 1) Dyck et al<sup>1</sup> 1982

Estudio controlado de prednisona días alternos contra no tratamiento durante 12 semanas. Asignación semi-aleatoria. No se usó placebo, por lo que no estaba cegado para los pacientes. Medida de efecto primaria: Neurological Disability Score = NDS. De 35 pacientes 7 no completaron el seguimiento. Quedaron 14 para cada grupo. En el grupo prednisona 12 mejoraron y 2 empeoraron; en el grupo control, 5 mejoraron espontáneamente, 1 no mejoró y 8 empeoraron (tabla 1). Cambio del NDS: media de -1,5 para el grupo no tratamiento y de 10 para prednisona ( $p=0,016$ ).

#### 2) Mehndiratta<sup>2</sup> 2002 (Cochrane Systematic Review)

Estudios que cumplieran con criterios del subcomité Ad Hoc 1991 (AAN). Se identificó un estudio (Dyck 1982). Se repitieron los cálculos para realizar un análisis tipo *intention-to-treat* (incluyendo los pacientes perdidos) con el peor valor para los datos faltantes, con lo cual hubo una diferencia pero no significativa (tabla 2).

## Corticoides vs IVIg

**3) Hughes et al<sup>3</sup> 2001**

Randomizado cruzado, doble ciego, controlado con placebo para determinar si el tto con IVIg a dosis estándar (2g/kg) es más eficaz que prednisolona VO (60mg/día x 2 semanas con disminución en 4 semanas). 32 pac. se randomizaron, discontinuaron 8. Análisis intention-to-treat: la media (SD) de la mejoría del grado de discapacidad (INCAT disability scale) luego de 2 semanas fue de 0,53 (0,74) para prednisolona y 1,24 (1,75) para IVIg ambos significativos. La diferencia media en el efecto entre ambos ttos no fue significativa (0,70 a favor de IVIg con IC 95% de -0,29 a 1,7; p=0,16). No hubo efecto "carry over".

**4) van Schaik et al<sup>4</sup> 2002 (Cochrane Systematic Review)**

IVIg en cualquier dosis contra placebo, corticoides o PE. Un solo estudio corticoides vs IVIg (Hughes et al<sup>3</sup> – calidad "A"). Se solicitaron los datos de la proporción de pacientes que tuvieron una mejoría = 1 grado en la escala INCAT: 9/16 tratados con IVIg y 8/13 con prednisolona (RR 0,91 IC 95% 0,5 a 1,68 p=0,786) (tabla 3). Tampoco hubo diferencias en la proporción de pacientes con mejoría en la escala de Rankin ni en los desenlaces secundarios.

**Comentarios**

- la evidencia (Dyck et al) es débil (estudio sin asignación aleatoria, no ciego)
- a pesar de esto, es muy poco probable que se realicen o que los médicos quieran participar de nuevos estudios aleatorios que comparen corticoides con placebo en CIDP

TABLA 1: mejoría del deterioro en pacientes tratados con prednisona oral (Dyck 1982)

Estudio	Mejoría del deterioro		RR	RRA (95% IC)	RRR (95% IC)	NNT (95% IC)	P
	Prednisona	Control					
Dyck 1982 (28/35)*	12/14 86%	5/14 36%	0,22	50% (19 a 81)	78% (29 a 100)	2 (2 a 6)	0,02

RRR: reducción del riesgo relativo, RRA: reducción del riesgo absoluto, OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza, NNT: nro necesario de pacientes a tratar.

\* Pérdida del seguimiento en 7 pacientes.

TABLA 2: cálculo *intention-to-treat* incluyendo los pacientes perdidos con el peor valor (Mehndiratta 2002)

Estudio	Mejoría del deterioro		RR	RRA (95% IC)	RRR (95% IC)	NNT (95% IC)	P
	Prednisona	Control					
Dyck 1982 (35)	12/19 63%	5/16 31%	0,68	32% (0,5 a 63)	46% (-5 a 73)	3 (2 a 200)	0,123

TABLA 3: mejoría  $\geq 1$  grado en la escala INCAT (van Schaik 2002)

Estudio	Mejoría del deterioro		RR (95% IC)	RRA (95% IC)	RRR (95% IC)	NNT (95% IC)	P
	Prednisona	Control					
van Schaik	9/16 56%	8/13 61%	0,91 (0,5 a 1,68)	5,3% (-30 a 41)	8,6% (-68 a 50)	19 (2 a inf)	0,927

- si bien en el análisis intention-to-treat la diferencia pierde significancia<sup>3</sup>, se consideraron los peores valores para los pacientes perdidos (2 del grupo control mejoraron cuando se les indicó prednisolona)
- el trabajo de Hughes terminó precozmente y se perdieron pacientes (8 de 32)
- el curso de prednisolona fue corto, por lo que posibles beneficios a largo plazo pudieron no ser idénticos a uno u otro tratamiento a largo plazo, así como análisis de costo-efectividad

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Dyck PJ, O'Brien PC, Oviatt KF, Dinapoli RP, Daube JR, Bartleson JD, Mokri B, Swift T, Low PA, Windebank AJ. Prednisone improves chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy more than no treatment. *Ann Neurol* 1982;11:136-41.
2. Mehndiratta MM, Hughes RAC. Corticosteroids for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (Systematic Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD002062
3. Hughes R, Bensa S, Willison H, Van den Bergh P, Comi G, Illa I, Nobile-Orazio E, van Doorn P, Dalakas M, Bojar M, Swan A, Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Group. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 2001; 50:195-201.
4. van Schaik IN, Winer JB, deHaan R, Vermeulen M. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a systematic review. *Lancet Neurol* 2002 Dec; 491-8.
5. Hughes RA, Bouche P, Cornblath DR, Evers E, Hadden RD, Hahn A, Illa I, Koski CL, Leger JM, Nobile-Orazio E, Pollard J, Sommer C, Van den Bergh P, van Doorn PA, van Schaik IN. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol* 2006 Apr;13:326-32
6. van Schaik IN, Winer JB, de Haan R, Vermeulen M. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a systematic review. *Lancet Neurol* 2002 Dec; 491-8.

