

# EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas  
www.evidenciasenpediatria.es

## Artículos Valorados Críticamente

### La terapia celular parece detener el deterioro de las funciones de las extremidades superiores y del corazón en la distrofia muscular de Duchenne

Cuestas Montañés E<sup>1</sup>, Pérez-Moneo Agapito B<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría y Neonatología. Hospital Privado Universitario de Córdoba. Córdoba. Argentina.

<sup>2</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Infanta Leonor. Universidad Complutense. Madrid. España.

Correspondencia: Eduardo Cuestas, eduardo.cuestas@gmail.com

**Palabras clave en español:** distrofia muscular de Duchenne; método doble ciego; miocardiopatía; miopatía; niño; terapia basada en células y tejidos; terapia farmacológica.

**Palabras clave en inglés:** cardiomyopathy; cell and tissue based therapy; child; double-blind method; drug therapy; muscular dystrophy Duchenne; myopathy.

Fecha de recepción: 18 de mayo de 2022 • Fecha de aceptación: 25 de mayo de 2022

Fecha de publicación del artículo: 1 de junio de 2022

Evid Pediatr. 2022;18:16.

#### CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Cuestas Montañés EJ, Pérez-Moneo Agapito B. La terapia celular parece detener el deterioro de las funciones de las extremidades superiores y del corazón en la distrofia muscular de Duchenne. Evid Pediatr. 2022;18:16.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2022;18:16>.

©2005-22 • ISSN: 1885-7388

# La terapia celular parece detener el deterioro de las funciones de las extremidades superiores y del corazón en la distrofia muscular de Duchenne

Cuestas Montañés E<sup>1</sup>, Pérez-Moneo Agapito B<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría y Neonatología. Hospital Privado Universitario de Córdoba. Córdoba. Argentina.

<sup>2</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Infanta Leonor. Universidad Complutense. Madrid. España.

Correspondencia: Eduardo Cuestas, eduardo.cuestas@gmail.com

**Artículo original:** McDonald CM, Marbán E, Hendrix S, Hogan N, Ruckdeschel Smith R, Eagle M, *et al.* HOPE-2 Study Group. Repeated intravenous cardiosphere-derived cell therapy in late-stage Duchenne muscular dystrophy (HOPE-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2022; 399:1049-58.

## Resumen

**Conclusiones de los autores del estudio:** la terapia celular CAP-1002 parece ser segura y eficaz para reducir el deterioro de la función de las extremidades superiores en pacientes con distrofia muscular de Duchenne en fase avanzada. Varias medidas de la función y estructura cardíaca también mejoraron en el grupo de CAP-1002 en comparación con el grupo de placebo. Se necesitan estudios de extensión a más largo plazo para confirmar la durabilidad terapéutica y la seguridad del CAP-1002 más allá de 12 meses, para el tratamiento de la miopatía esquelética y la cardiomiopatía en la distrofia muscular de Duchenne.

**Comentario de los revisores:** este ensayo clínico muestra que la terapia celular parece segura y eficaz para detener el deterioro de las funciones de las extremidades superiores y del corazón en pacientes con distrofia muscular de Duchenne en fase avanzada.

**Palabras clave:** distrofia muscular de Duchenne; método doble ciego; miocardiopatía; miopatía; niño; terapia basada en células y tejidos; terapia farmacológica.

## Cell therapy appears to stop deterioration of upper limb and heart functions in Duchenne muscular dystrophy

### Abstract

**Authors' conclusions:** CAP-1002 cell therapy appears to be safe and effective in reducing deterioration of upper limb function in patients with late-stage Duchenne muscular dystrophy. Various measures of cardiac function and structure were also improved in the CAP-1002 group compared with the placebo group. Longer-term extension studies are needed to confirm the therapeutic durability and safety of CAP-1002 beyond 12 months for the treatment of skeletal myopathy and cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy.

**Reviewers' commentary:** this clinical trial has shown that cellular therapy is safe and effective in stopping the deterioration of upper limb and heart functions in patients with late-stage Duchenne muscular dystrophy.

**Key words:** cardiomyopathy; cell and tissue based therapy; child; double-blind method; drug therapy; muscular dystrophy Duchenne; myopathy.

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Objetivo:** examinar la eficacia y seguridad de la infusión secuencial de células madre derivadas del corazón (CDC) alógenas, CAP-1002, en la distrofia muscular de Duchenne (DMD) evolucionada.

**Diseño:** ensayo clínico (ECA) de fase 2, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.

**Emplazamiento:** se llevó a cabo en 7 universidades y hospitales de EE. UU.

**Población de estudio:** pacientes mayores de 10 años con diagnóstico genético de DMD en fase avanzada de la enfermedad, definida como paciente que no deambula o está a punto de dejar de hacerlo, con puntuación PUL (desempeño motor de miembros superiores) de 2 a 5 y con tratamiento corticoideo durante los 12 meses previos. Fueron reclutados entre marzo de 2018 y marzo de 2020.

**Intervención:** administración cada 3 meses de un total de 4 infusiones intravenosas de  $1,5 \times 10^8$  de CDC (grupo intervención, [GI]) o placebo (grupo control, [GC]). Se realizó seguimiento trimestral durante 12 meses desde la primera infusión. La aleatorización fue 1:1 por bloques según lugar de estudio y puntuación PUL.

**Medición del resultado:** el resultado principal fue el cambio del desempeño de la zona media del brazo (codo) en la escala PUL entre el momento inicial y los 12 meses de seguimiento. Las variables secundarias fueron: mismo cambio en los meses 3, 6 y 9 de seguimiento y el engrosamiento de la pared del ventrículo izquierdo (VI) medido por resonancia nuclear magnética (RMN) en los meses 6 y 12. Se estudian cambios a los 3, 6, 9 y 12 meses en múltiples variables exploratorias: todos los apartados de la escala PUL, estructura y función cardíacas, pruebas de función pulmonar, niveles de creatinina quinasa (CPK) y su isoenzima MB y un panel de 46 citoquinas inflamatorias. El resultado primario en seguridad fue la incidencia en los 12 meses de seguimiento de: descompensación aguda respiratoria en las 2 siguientes horas de la administración del producto, reacción de hipersensibilidad, mortalidad por cualquier causa, efectos adversos emergentes relacionados con el tratamiento o síndrome de sensibilización inmune. Los valores de todas las variables fueron convertidos a un rango de percentiles para su comparación.

Se calcula un tamaño muestral de 84. En el análisis interino de futilidad se decide paralizar el estudio con 20 individuos reclutados y se recomienda pasar a un estudio fase 3. Se realiza análisis por intención de tratar.

**Resultados principales:** iniciaron el estudio 8 pacientes en el GI y 12 en el GC, de los que se perdieron uno en el GI por una reacción alérgica grave y tres del GC. Para el resultado principal se encontró una diferencia entre el valor basal y a los 12 meses de 2,6 puntos a favor del GI en la escala PUL, diferencia de percentil (P) 36,2 con un intervalo de confianza al 95% (IC 95) de 7,9 a 64,5. En cuanto a resultados secundarios, las mediciones a nivel del codo en la escala PUL fueron a favor del GI a los 3, 6 y 9 meses, siendo significativo únicamente el corte a los 6 meses (diferencia de P 27,6; IC 95: 0,39 a 54,9). Los resultados referentes al engrosamiento de la pared del VI no mostraron diferencias significativas en ningún momento de la evaluación. Del resto de variables exploratorias no hubo diferencias significativas entre los GI y GC en la valoración de la función de hombro o zona distal de miembro superior, pero se observó mejoría en los parámetros de función y estructura cardíacas en las RMN en el GI, siendo significativa la diferencia en la fracción de eyección del VI a favor

del GI (diferencia de P 45,7; IC 95: 19,1 a 72,2). No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en las medidas referentes a la función pulmonar. Se observó un descenso significativo en los niveles de CPK-MB en el GI frente al GC (diferencia de P 29,1; IC 95: 4,0 a 54,2). En relación con los resultados en seguridad, no hubo fallecimientos ni casos de descompensación respiratoria aguda o de sensibilización inmune. Hubo 3 pacientes que presentaron un total de 5 reacciones de hipersensibilidad en el GI y 7 efectos adversos emergentes (4 en el GI y 3 en el GC).

**Conclusión:** la terapia con CDC parece ser segura y eficaz en la reducción del deterioro de la función de miembros superiores en pacientes con distrofia muscular de Duchenne evolucionada.

**Conflicto de intereses:** varios autores trabajan para la empresa Capricor Therapeutics, fabricante de CAP-1002; varios reciben pagos de otras empresas farmacéuticas.

**Fuente de financiación:** Capricor Therapeutics.

## COMENTARIO CRÍTICO

**Justificación:** la distrofia muscular de Duchenne es un trastorno que afecta a 1 de cada 5000 recién nacidos varones. Suele manifestarse en la primera infancia y provoca una debilidad progresiva y una inflamación crónica de los músculos esquelético, cardíaco y respiratorio. Los pacientes con DMD suelen perder la capacidad de caminar durante la segunda década y desarrollan complicaciones cardíacas y pulmonares que avanzan con la edad. Aun con cuidados óptimos los pacientes mueren entre los 20 y los 40 años por insuficiencia cardíaca y respiratoria<sup>1</sup>.

Los tratamientos para la DMD son limitados y no existe un tratamiento específico para la enfermedad. Los glucocorticoides se han convertido en el pilar del tratamiento porque se ha demostrado que la administración sistémica retrasa la pérdida de la deambulación y aumenta la supervivencia<sup>2</sup>.

Una terapia que estabilice o invierta el deterioro cardíaco, al tiempo que mejore la función de las extremidades superiores, sería única en su capacidad para abordar la enorme carga de la enfermedad que se observa en los pacientes con DMD avanzada, mejorando su calidad de vida.

**Validez o rigor científico:** el diseño es adecuado, la población seleccionada es pertinente, las variables a medir son apropiadas, representan cabalmente la evolución de la enfermedad y permiten valorar los cambios clínicos producidos por la intervención, que se describe de forma correcta. El análisis estadístico es correcto (porcentaje de cambio de rango percentil). El tamaño muestral, aunque pequeño, es adecuado para determinar las diferencias necesarias en los resultados primarios (función miocárdica y motora esquelética de miembros superiores), no así en cuanto a la función respiratoria.

**Importancia clínica:** el análisis de diferencia<sup>3</sup> del resultado primario de eficacia del cambio del desempeño de la zona media del brazo (codo) en la escala PUL a los 12 meses de seguimiento respecto al basal mostró un 71% de enlentecimiento de la progresión de la enfermedad a favor del grupo tratado comparado con placebo ( $80,3 - 65,5 = 14,8$ ;  $80,3 - 29,3 = 51,0$ ;  $([14,8 - 51,0] / 51,0) \times 100 = -71,0\%$ ; IC 95: -109,4 a -32,5)\*, al igual que las evaluaciones de resonancia magnética cardíaca de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo mostraron una mejoría del 107% (IC 95: 79,8 a 133,3%)\*. No hubo resultados significativos en las pruebas de función pulmonar, posiblemente debido al escaso tamaño muestral.

Aún faltan datos para realizar una valoración del impacto sobre la calidad de vida de los pacientes.

Los resultados muestran una ventaja clínicamente significativa respecto al placebo con pretratamiento estándar de esteroides<sup>2</sup>.

Aún se requieren estudios mayores y a más largo plazo para determinar otros beneficios, particularmente sobre la función de los músculos respiratorios. Hasta ahora, el 38,0% (IC 95: 4,4 a 71,6)\* de los pacientes presentaron reacciones de hipersensibilidad, una de ellas grave que exigió hospitalización.

Este estudio es el primero de este tipo de tratamiento y por ende no existen todavía datos comparativos ni de análisis de costes.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** el estudio es fase II y sus resultados no pueden aplicarse en la práctica clínica. La agencia reguladora de EE. UU. ha señalado que un estudio fase III más amplio sería el siguiente paso para obtener la aprobación del fármaco. Dado el escaso tamaño muestral, aún se necesita confirmar la durabilidad terapéutica y la seguridad de CAP-1002 más allá de los 12 meses para el tratamiento de la degeneración muscular miocárdica y esquelética en pacientes con DMD.

**Conflicto de intereses de los autores del comentario:** no existe.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mercuri E, Bönnemann CG, Muntoni F. Muscular dystrophies. *Lancet*. 2019;394:2025-38.
2. Guglieri M, Bushby K, McDermott MP, Hart KA, Tawil R, Martens WB, et al. Effect of Different Corticosteroid Dosing Regimens on Clinical Outcomes in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327:1456-68.
3. Zhou H, Taber C, Arcona S, Li Y. Difference-in-Differences Method in Comparative Effectiveness Research: Utility with Unbalanced Groups. *Appl Health Econ Health Policy*. 2016;14:419-29.

\* Calculado por los autores de la revisión utilizando el entorno R. (<http://www.princeton.edu/~otorres/DID101R.pdf>)