

INFORME FINAL

***“Revisión Sistemática de la Literatura
acerca de la Evidencia de la Efectividad y
Seguridad del Tratamiento Farmacológico
con Interferones y Acetato de Glatiramer
en las Formas Recurrentes y Remitentes
de Esclerosis Múltiple”***

**Investigador: Juan Enrique Carrasco Pennaroli.
Revisora: Dra. Bibiana Acebedo.
Metodóloga Jefe y Coordinadora: Gabriela Moreno.
Directora: Vivienne Bachelet.**

Santiago, 01 de julio de 2008.

Tabla de Contenido

1	INTRODUCCIÓN	4
2	DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA A EVALUAR	4
3	OBJETIVO GENERAL.....	4
4	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	4
5	MÉTODOS.....	5
5.1	Búsqueda Bibliográfica.....	5
5.1.1	Fuentes:.....	5
5.1.2	Palabras clave:.....	5
5.1.3	Cobertura temporal de la búsqueda:	5
5.1.4	Idiomas:.....	5
5.2	Criterios de Inclusión.....	5
5.3	Criterios de Exclusión	6
6	CRITERIOS DE ANÁLISIS CRÍTICO	6
7	RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	7
7.1	Revisiones Sistemáticas.....	7
7.2	Estudios Primarios.....	7
8	CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS	8
8.1	Interferon vs Placebo	8
8.2	Glatiramer Acetato versus Placebo.....	9
9	RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS	12
10	SÍNTESIS DE EVIDENCIA.....	17
10.1	¿Cuál es la efectividad comparada, medida en términos de disminución de brotes y discapacidad a 5 años, del uso de interferones a permanencia respecto al uso de placebo en la EM R-R?	17

10.2	¿Cuál es la efectividad comparada, medida en términos de disminución de brotes y discapacidad a 5 años, del uso de acetato de glatiramer a permanencia respecto al uso de placebo en la EM R-R?.....	17
10.3	¿Cuál es la efectividad comparada, medida en términos de disminución de brotes y discapacidad a 5 años del uso de los Interferones 1b respecto al Acetato de Glatiramer a permanencia en la EM R-R?	18
11	CONCLUSIONES	19
12	ANEXOS	20
12.1	Revisiones Sistemáticas Seleccionadas	20
12.2	Revisiones Excluidas	20
12.3	Estudios Primarios Seleccionados	21
12.4	Estudios Primarios Excluidos	21
13	ANÁLISIS CRÍTICO DE ESTUDIOS PRIMARIOS	22

1 INTRODUCCIÓN

Este informe ha sido elaborado dentro del marco de la adquisición número 757-905-LE07 llamada "Revisión de Literatura Científica y Evaluación de Tecnologías Sanitarias para el Desarrollo de Guías de Práctica Clínica", solicitada por la Subsecretaría de Salud Pública del Ministerio de Salud de Chile, y adjudicado a Medwave Estudios Ltda. mediante Resolución Número 834, con fecha 19 de diciembre de 2007 y firmada por la subsecretaria de salud pública, Doña Lidia Amarales Osorio, y correspondiente a convenio aprobado mediante Resolución Número 889. Las bases del presente estudio corresponden a los términos fijados en la Resolución No. 754 y el convenio corresponde a la resolución No. 889.

2 DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA A EVALUAR

La Esclerosis Múltiple (EM) es la más común de las enfermedades desmielinizantes del Sistema Nervioso Central (SNC). Su etiología no es completamente conocida; se ha descrito cierta predisposición genética pero es necesaria la presencia de factores ambientales para desencadenarla. Los mecanismos autoinmunes también juegan un rol importante en su patogenia.

La EM afecta principalmente la sustancia blanca del SNC y su forma más frecuente de presentación es Recurrente-Remitente(RR); se presenta en brotes y produce múltiple sintomatología según la zona que afecta.

Esta es una enfermedad emergente en el mundo, siendo la segunda causa de discapacidad en jóvenes después de los traumatismos.

Se han utilizado diferentes esquemas de tratamientos para la esclerosis múltiple, hoy en día juegan un papel primordial en la terapia los interferones (INF) y el acetato de glatiramer (AG).

3 OBJETIVO GENERAL

- Evaluar la efectividad y seguridad del tratamiento farmacológico con interferones y acetato de glatiramer en las formas recurrente y remitente de la esclerosis múltiple en pacientes mayores de 15 años.

4 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la efectividad comparada, medida en términos de disminución de brotes y discapacidad a 5 años, del uso de interferones a permanencia con respecto al uso de placebo en la EM R-R en pacientes mayores de 15 años.
- Determinar la efectividad y seguridad del acetato de glatiramer comparado con placebo en las formas recurrente-remitente de la esclerosis múltiple en pacientes mayores de 15 años.
- Determinar la efectividad y seguridad de los interferones comparada con la del acetato de glatiramer en las formas recurrente-remitente de la esclerosis múltiple en pacientes mayores de 15 años.

5 MÉTODOS

La revisión sistemática se desarrollará en las siguientes etapas:

5.1 Búsqueda Bibliográfica

5.1.1 Fuentes:

Bases de datos electrónicas: Medline, EMBASE, Lilacs, CDR (DARE, HTA Database), Sitios web como Google y otras fuentes de literatura gris relacionadas con el tema, contactos con expertos nacionales, listas de referencias de los artículos seleccionados.

5.1.2 Palabras clave:

Las palabras clave utilizadas en la búsqueda de cada pregunta y tema a desarrollar figuran a continuación:

- Para evaluar la efectividad de interferon vs placebo : sclerosis recurrent and remitting, treatment, drug therapy, immunomodulators, interferon beta.
- Para evaluar la efectividad y seguridad del acetato de glatiramer comparado con placebo: sclerosis recurrent and remitting, treatment, drug therapy, immunomodulators, glatiramer acetate.
- Para evaluar la efectividad y seguridad de los interferones comparada con la del acetato de glatiramer: sclerosis recurrent and remitting, treatment, drug therapy, immunomodulators, interferon beta, glatiramer acetate.

Límites utilizados: only items with links to full text, only items with abstracts, humans, meta-analysis, randomized controlled trial, clinical trial, English, Spanish.

5.1.3 Cobertura temporal de la búsqueda:

Hasta abril de 2008.

5.1.4 Idiomas:

Estudios en inglés o español.

5.2 Criterios de Inclusión

- Se incluyeron estudios en seres humanos mayores de 15 años a escala individual, grupal o poblacional, referidos a los temas específicos de las preguntas a resolver con respecto al tratamiento de pacientes con EM R-R.
- Se incluyeron revisiones sistemáticas de la literatura que cumplieran criterios mínimos de calidad, esto es, que posean al menos una definición explícita de los criterios metodológicos de inclusión de los estudios, un análisis individual de los mismos, y una descripción detallada del proceso de búsqueda y análisis de la literatura.
- Se incluirán estudios primarios cuando no se encuentren revisiones sistemáticas de calidad aceptable, que no estén actualizadas o que no cubran el tipo de intervención o de pacientes a los que hace referencia la pregunta.
- En cuanto al diseño de los estudios primarios, se privilegió la búsqueda de estudios experimentales: ensayos aleatorizados o cuasialeatorizados (individuales o en grupos o comunidades) y estudios cuasiexperimentales

(estudios de intervención con grupo control sin asignación aleatoria ni cuasialeatoria).

5.3 Criterios de Exclusión

- Versiones duplicadas de un mismo estudio.
- Estudios en los que no haya sido posible acceder al texto completo o a un resumen suficientemente informativo.
- Estudios limitados a descripción de impactos cualitativos de intervenciones, sin análisis cuantitativo de los efectos de la intervención.
- Estudios de calidad metodológica deficiente.
- Se excluirán estudios en pacientes con VIH y portadores de vasculitis.
- Los demás criterios de exclusión se derivan de la no conformidad de los criterios de inclusión.

6 CRITERIOS DE ANÁLISIS CRÍTICO

Cada estudio será analizado individualmente en términos de su validez interna y de acuerdo al diseño, considerando:

Revisiones sistemáticas:

- Calidad del proceso de búsqueda bibliográfica.
- Calidad de los criterios de selección de los estudios (pertinencia del tipo de diseño).
- Calidad del análisis crítico realizado sobre los estudios.

Ensayos clínicos:

- Diseño.
- Método de asignación.
- Encubrimiento de la asignación.
- Pérdidas de seguimiento.
- Ciego.

Estudios de cohorte:

- Prospectiva / retrospectiva.
- Métodos de ajuste de variables confusoras.
- Pérdidas de seguimiento.

Estudios de casos y controles:

- Método de selección de los controles.
- Métodos de ajuste de variables confusoras.
- Principales potenciales de sesgo: sesgo de recuerdo, otros.

7 RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

7.1 Revisiones Sistemáticas

La búsqueda bibliográfica permitió identificar un total de 4 revisiones sistemáticas (véase numeral 12.1 de Anexos) que cumplieron con los criterios de inclusión. Los estudios seleccionados fueron obtenidos de las siguientes fuentes:

Fuente	Nº estudios seleccionados
Medline	5
EMBASE	0
DARE / HTA Database	0
Lilacs	0
Otras	1
TOTAL	6
TOTAL EXCLUYENDO DUPLICADOS	4

7.2 Estudios Primarios

No se incluyeron estudios primarios dado que las revisiones sistemáticas incluidas son actualizadas e incluyen en el análisis los estudios primarios relevantes relacionados con el tema.

8 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS

8.1 Interferon vs Placebo

#	Estudio	Tipo de paciente incluido en la revisión	Tipo de intervenciones incluidas en la revisión	Contexto de los estudios incluidos en la revisión	Desenlaces evaluados	Tipos de estudios incluidos en la revisión	Calidad metodológica de la revisión
4	Rice G, 2008	Pacientes portadores de EM RR según criterios de Poser tratados con INF recombinante por vía subcutánea o intramuscular.	Todos los estudios con INF beta o alfa en que se compararon con placebo independiente de la dosis, duración del tratamiento, ruta de administración y tiempo de duración del tratamiento. En los estudios con más de una dosis, se restringió a la más alta.	Sólo se incluyeron estudios aleatorizados, doble ciego, placebo, controlados, de INF recombinante. Se excluyeron trabajos donde existió tratamiento inmunosupresor. 8 trabajos con 1301 participantes fueron incluidos, pero sólo 919 (71%) contribuyeron a los resultados referentes a brotes y progresión en 2 años.	<p>-N° pacientes que continuaron con brotes durante el tratamiento.</p> <p>-N° pacientes en que progresó discapacidad (EDSS) durante los primeros 2 años de tratamiento.</p> <p>-Cambio en <i>score</i> EDSS al final del período.</p> <p>-N° pacientes incapaces de caminar (EDSS > 5,5) al final del período.</p> <p>-N° de pacientes con reacciones adversas.</p>	Estudios aleatorizados doble ciego, placebo, controlados y con análisis por intención de tratar. Miden resultado clínico. (Recaídas): IFNB MS Knobler Durelli PRISMS MSCRG. Miden resultado Radiológ: OWIMS Myhr Polmen.	<p>a. <u>Amplitud de la búsqueda bibliográfica</u>: registros biblioteca Cochrane hasta abril 2007, Medline enero 1966 a abril 2007, EMBASE enero 1985 a abril 2007, lista de artículos y referencias; contactos con fabricantes e investigadores de dicho campo. No se especifica si incluyó búsqueda de literatura gris ni si hubo restricciones de idioma.</p> <p>b. <u>Calidad del análisis crítico</u>: La calidad de los estudios fue calificada de acuerdo a la asignación aleatoria, la técnica de cegamiento, la definición y relevancia de los desenlaces, la cantidad de pérdidas después de la aleatorización y las pérdidas durante el seguimiento. También evaluaron si hubo análisis por intención de tratar. Los datos fueron evaluados por más de un revisor experto.</p>

					-Efecto sobre RMN: Cambio T2 Persistencia capt. Gad.		
--	--	--	--	--	---	--	--

8.2 Glatiramer Acetato versus Placebo

#	Estudio	Tipo de paciente incluido en la revisión	Tipo de intervenciones incluidas en la revisión	Contexto de los estudios incluidos en la revisión	Desenlaces evaluados	Tipos de estudios incluidos en la revisión	Calidad metodológica de la revisión
1	Galetta, 2002	Estudios fase 3 de pacientes portadores EM RR entre 1993 y 2001.	En el estudio con interferon 1b 372 pacientes aleatorizados en tres grupos a recibir tratamiento con interferon beta subcutáneo 1b 250 mcg, 50 mcg o placebo día por medio durante dos años. El estudio con Avonex incluyó 301 pacientes que se aleatorizaron para recibir 30 mcg o placebo una vez a la semana durante dos años. En el estudio con Rebif, 560 pacientes se aleatorizaron a tres grupos con 22 mcg, 44 mcg o placebo tres veces a la semana durante dos años. En el estudio con acetato de glatiramer 2 pacientes	Pacientes portadores de EM RR en tratamiento con INF o AG en diferentes dosis comparado con placebo entre 1993 y 2001.	Tasa anual recaídas. Progresión discapacidad. Nuevas lesiones en RMN. Efectos sobre atrofia cerebral.	Todos en fase 3, aleatorizados, controlados con placebo, doble ciego, multicéntricos, durante 2 años con un tamaño de muestra mayor de 100.	<u>a. Amplitud de la búsqueda bibliográfica:</u> bases de datos Medline y Current Contents de enero 1993 a agosto 2001 en inglés. No especifica acerca de literatura gris. <u>b. Calidad del análisis crítico:</u> hubo análisis crítico formal acerca de la eficacia y seguridad de dichos agentes sobre la actividad de la enfermedad: física, inflamatoria y cognitiva.

			se aleatorizaron a recibir 20 mg SC del medicamento o placebo una vez al día durante 2 años.				
2	La Mantia, 2000	Pacientes con EM RR definida.	Pacientes con EM RR definida, en quienes se compara el uso de glatiramer acetato con placebo.	Se incluyeron ECA en paciente con EM en quienes se compara el uso de glatiramer acetato en cualquier dosis o vía de administración, comparado con placebo.	Medidos a los 12, 24 y 35 meses: N° de pacientes con recaídas. N° de pacientes que empeoraron al menos un punto en escala discapacidad.	Todos los artículos publicados entre 1966 y 1999, aleatorizados controlados, con placebo, doble ciego, en pacientes con EM R-R definida. Sólo 2 estudios cumplieron los criterios de inclusión reuniendo 299 pacientes.	<p>a. <u>Amplitud de la búsqueda bibliográfica</u>: búsqueda realizada en Medline y EMBASE de todos los artículos publicados entre enero 1996 y mayo 1999. No se especifica si hubo restricción de idioma, también se revisaron las listas de referencias de cada uno de los artículos, se hizo contacto con expertos en el tema sobre literatura no publicada.</p> <p>b. <u>Calidad del análisis crítico</u>: La calidad metodológica de los artículos fue determinada de acuerdo a los métodos de aleatorización utilizados, técnicas de cegamiento y descripción y manejo de las pérdidas. Los datos fueron recolectados por dos revisores independientes. Se usó método de Petos y luego OR lo que permite homogenizar los estudios, de 30 sólo se eligieron 2, siendo un tercero la continuación de</p>

							uno de ellos.
3	Munari, 2008	Pacientes de cualquier edad y género con EM definida en cualquier forma de evolución, según criterios de Poser, excluyendo del análisis pacientes que durante los 6 meses previos al inicio del estudio recibieron inmunosupresores o inmunomoduladores (INM).	Todos los programas terapéuticos en relación con glatimarer acetato sin importar la vía de administración, dosis y duración del tratamiento, comparados con placebo.	Estudios en pacientes portadores de EM de cualquier forma de evolución, en quienes se compara tratamiento con AG versus placebo.	<p>Medidos a los 12 y 24 meses, luego al finalizar el estudio: Pacientes que progresaron al menos 1 punto EDSS <i>Store</i>, promedio EDSS</p> <p>Presentación de al menos un brote.</p> <p>Sobrevida libre de recaída.</p> <p>Cambios en <i>score</i> de calidad de vida.</p> <p>-N° efectos locales y sistémicos.</p> <p>-N° pacientes con efectos severos.</p>	Ensayos clínicos aleatorizados, controlados, que comparan AG con placebo en pacientes con EM.	<p>a. <u>Amplitud de la búsqueda bibliográfica</u>: se realizaron búsquedas en el registro de ensayos del Grupo Cochrane de EM (búsqueda de junio de 2003), el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL) (La Cochrane Library, número 2, 2003), Medline (PubMed) (enero de 1966 a junio de 2003) y EMBASE (enero 1988 a junio de 2003), búsqueda manual en las referencias citadas en los ensayos identificados, búsqueda manual de informes de simposios (1990 a 2002) de las asociaciones neurológicas más importantes y de las sociedades de EM en Europa y América; se estableció contacto con investigadores que participaban en ensayos sobre acetato de glatiramer.</p> <p>b. <u>Calidad del análisis crítico</u>: la selección de los estudios y extracción de datos se realizó por dos revisores independientes. Cada trabajo fue analizado de acuerdo a criterios predefinidos. Todos los estudios recibieron una puntuación de calidad según la escala de Jadad.</p>

9 RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS

#	Estudio	Características	Nº y Tipos de estudios seleccionados	Calidad metodológica de estudios seleccionados	Grupos comparables	Síntesis de resultados
3	Munari, 2008	ECA en pacientes de cualquier edad y género con EM definida en cualquier forma de evolución según criterios de Poser en que se compara la efectividad del tratamiento con GA comparado con placebo. Se excluyó del análisis pacientes que hubieran recibido durante los 6 meses previos al inicio del estudio tratamiento con inmunosupresores o INM.	Se incluyeron en el análisis cuatro ECA reuniendo un total de 646 sujetos de los cuales 320 recibieron GA y 326 placebo. Bornstein 1987, Johnson 1995, Comi 2001 y Bornstein 1991, este último analizó las formas progresivas.	Se usó escala de Jadad aunque sólo Johnson 1995 cumple con todo el <i>score</i> . El encubrimiento de las asignación fue adecuado en 3 de los 4 estudios, Bornstein 1991, Johnson y COMI. Todos los estudios fueron doble ciego. Hubo un análisis adecuado de la descripción de las pérdidas en cada uno de los estudios y si se realizó el análisis por intención de tratar.	<p>Pacientes que progresaron al menos 1 punto EDSS.</p> <p><i>Score</i> promedio EDSS.</p> <p>Presentación de al menos 1 brote.</p> <p>Sobrevida libre de recaída.</p> <p>Cambios en <i>score</i> de calidad de vida.</p> <p>Nº efectos locales y sistémicos.</p> <p>Nº pacientes con efectos severos.</p> <p>Nº pacientes tratados con esteroides.</p> <p>Nº hospitalizaciones y total días hospital.</p>	<p>En la progresión se encontró un RR 0,77 (IC 95% 0,53-1,14 P=0,19) considerándolo no significativo. El efecto del tratamiento general logró alcanzar la significación estadística: 0,75 (IC 95%: 0,53 a 1,07; p = 0,11).</p> <p>Se observa una disminución leve en la puntuación EEND midiendo discapacidad, que favorece al acetato de glatiramer a los dos años (DMP = -0,33 (IC 95%: -0,58 a -0,08; p = 0,01) y a los 35 meses (DMP = -0,45; IC 95%: -0,74 a -0,16; p = 0,002), en pacientes con EM RR.</p> <p>Los riesgos relativos de los que experimentaron al menos una exacerbación fueron, respectivamente: en un año de tratamiento 0,77 (IC 95%: 0,61 a 0,99; p = 0,04), a los dos años 0,87 (IC 95%: 0,74 a 1,02; p = 0,08) y a los 35 meses 0,89 (IC 95%: 0,74 a 1,06; p = 0,19).</p> <p>Se observaron mayores</p>

						<p>reacciones estructuradas en el grupo de AG con riesgo relativo de 3,40 (IC 95%: 2,22 a 5,21; $p < 0,00001$). Otros efectos secundarios sistémicos relacionados con la administración de AG fueron mareos (riesgo relativo = 1,96; IC 95%: 1,38 a 2,78; $p=0,0002$), palpitaciones (riesgo relativo = 2,23; IC 95%: 1,16 a 4,28; $p=0,02$). La incidencia de cefalea, disnea, ansiedad, desmayos, somnolencia, erupciones cutáneas, calambres, dolor en las articulaciones, pérdida del apetito, estreñimiento, malestar abdominal, náuseas y vómitos no fueron significativamente diferentes entre los grupos. Las hospitalizaciones se redujeron significativamente en el grupo AG: riesgo relativo = 0,60 (IC 95%: 0,40 a 0,91; $p=0,02$). El número de ciclos de esteroides requeridos durante el tratamiento fue significativamente menor en el brazo de AG con un riesgo relativo = 0,69 (IC 95%: 0,55 a 0,87; $p=0,001$).</p>
2	La Mantia,	ECA doble ciego publicados entre 1966 y 1999, controlados, con placebo, en	Se incluyeron 2 de 13 estudios, un tercero se	Los resultados de cada estudio se resumieron en	N° de pacientes	Para recaídas, OR menor de 1 a favor del grupo tratado, pero

	2000	pacientes con EM R-R definida.	incluyó aunque era prolongación de uno de los anteriores, con total de 299 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión descritos en el punto anterior. Bornstein et al, 1987 y Johnson et al, 1995 y 1998.	tablas 2x2, se obtuvo un indicador estadístico conjunto utilizando el método Peto. Se mencionan pérdidas de seguimiento en cada estudio, sin embargo no se menciona análisis de éstas.	con recaídas. N° de pacientes que empeoraron al menos un punto en escala discapacidad.	valores significativos obtenidos únicamente a los 12 meses, OR 0,17 (IC 95% 0,05-0,51, p=0,002) mientras que a 24 y 35 meses el valor no fue significativo. Para la progresión de la enfermedad a los 24 y 35 meses la terapia disminuye significativamente la progresión 43%, OR 0,57 (IC 95% 0,34-0,95, p=0,031) y 50%. OR 0,50 (IC 95% 0,28-0,90, p=0,019) respectivamente.
1	Galetta, 2002	Estudios fase 3 en portadores EM R-R entre 1993 y 2001 en tratamiento con inmunomoduladores (INM): interferones beta y acetato de glatiramer.	21 de 45 artículos aleatorizados, doble ciego, con más de 100 pacientes c/u. 4 reportan resultados primarios clínicos y 17 secundarios.	Estudios multicéntricos aleatorizados, doble ciego, control placebo, 2 años seguimiento y más de 100 pacientes por grupo. No describe cómo se hizo aleatorización ni si hubo encubrimiento de asignación. Tampoco análisis por intención de tratar, probablemente porque todos los pacientes sometidos a una forma de tratamiento fueron sometidos a éstos total o parcialmente. No se informa si hubo consentimiento informado ni minimización de riesgos.	Tasa anual recaídas. Progresión discapacidad. Nuevas lesiones en RMN. Efectos sobre atrofia cerebral. Efectos sobre deterioro función cognitiva. Seguridad -Efectos Ac neutralizantes durante el	Las recaídas, en promedio, disminuyeron 30% con los cuatro tratamientos, sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos. En cuanto a la progresión de la enfermedad sólo Avonex y Rebif mostraron beneficios respecto al placebo (p< 0,05). Todos reducen en forma significativa las lesiones hiperintensas en T2 y las captantes Gad pero los INF beta en más de 80% y el GA en menos de 35%. Sólo Avonex redujo la atrofia cerebral, 55% respecto al

					tratamiento	<p>placebo.</p> <p>Sólo Avonex tuvo efectos beneficiosos sobre la cognición, 47% respecto al placebo.</p> <p>Tolerancia buena en general, solo efecto tipo gripal con los INF que disminuye después del primer año de tratamiento y efecto en el sitio de la inyección en los de uso subcutáneo (Rebif, Betaferón y también AG) y con este último disnea, palpitaciones y ansiedad.</p> <p>Pueden desarrollarse y disminuir efectividad del INF beta especialmente del 1 b, pero su efecto se observa post 18-24 meses de administración lo que hace necesarios nuevos estudios.</p>
4	Rice, 2008	ECA evaluando la efectividad del tratamiento con INF beta o alfa comparado con placebo, independiente de la dosis, duración del tratamiento, vía de administración, etc. En los trabajos con más de una dosis, se utilizó para el análisis la más alta. Ocho estudios con 1301 participantes, 919 (71%) contribuyeron a los resultados referente a brotes y progresión en 2 años.	Se incluyeron estudios doble ciego, placebo, controlados, aleatorizados que incluyeran análisis por intención de tratar. Midieron resultado clínico (recaídas) IFNB MS group Knobler 1993, Durelli 1994, PRISMS 1998, MSCRG 1996 y midieron resultado radiológico: OWIMS 1999, Myhr 1999,	La homogeneidad de los estudios fue evaluada utilizando el test chi cuadrado y la hipótesis de homogeneidad se rechazó si el valor p fué menor de 0,10. Los resultados de los estudios fueron combinados utilizando el modelo de efectos fijos a menos que hubiera heterogeneidad significativa, en cuyo caso	<p>N° de pacientes que continuaron con brotes durante el tratamiento.</p> <p>N° de pacientes en quienes progresó la discapacidad (EDSS) durante los primeros 2 años de tratamiento.</p> <p>N° de pacientes</p>	<p>El Riesgo de tener brotes a los 2 años fue de 20% menos en los tratados.</p> <p>INF redujo el riesgo relativo 0,69 (IC 95% 0,55-0,87 P=0,002); puede estar en relación con los pacientes que abandonaron tratamiento y si ellos se considerasen en progresión, el efecto desaparecería. No fue posible saber si en los participantes</p>

			<p>Polmen 2003.</p>	<p>los resultados de resumieron usando el modelo de efectos aleatorios. Se realizó análisis de subgrupos considerando que la respuesta podría ser diferente de acuerdo al tipo de interferon, la dosis, la duración del tratamiento y el tiempo de seguimiento. Evaluaron la heterogeneidad en el efecto del tratamiento entre los estudios utilizando metaregresión con STATA para analizar asociaciones entre las características del estudio y sus resultados. Realizaron análisis de sensibilidad para evaluar el efecto de las pérdidas de seguimiento sobre los resultados. Análisis por intención de tratar.</p>	<p>con reacciones adversas.</p> <p>Cambio en <i>score</i> EDSS al final del período.</p> <p>N° pacientes incapaces de caminar (EDSS > 5,5) al final del período.</p> <p>Efecto sobre RMN: Cambio T2, persistencia capt. Gad.</p>	<p>cuya condición progresó, aquello fue independiente del efecto del INF sobre los brotes.</p> <p>El impacto de los efectos adversos sobre la calidad de vida no fue reportado en ningún trabajo.</p> <p>IFNB MS y PRIMS, diferencias estadísticamente significativas pero clínicamente poco claro, por que ambos estudios no fueron heterogéneos y puede ser imposible medir muy bajos grados de cambio en EDSS.</p> <p>En una década no es posible comparar tecnología. AnálisisT2: IFNB MS Group y PRISMS reportan reducción significativa $p < 0,001$ pero no hay diferencias al final 2° año MSCRG. Análisis capt. Gad: MSCRG y Myhr, en el primero evidente sólo el primer año. No se encontraron diferencias significativas en nuevas lesiones activas con el tratamiento con INF por vía oral comparado con el grupo control.</p>
--	--	--	---------------------	---	---	---

10 SÍNTESIS DE EVIDENCIA

10.1 ¿Cuál es la efectividad comparada, medida en términos de disminución de brotes y discapacidad a 5 años, del uso de interferones a permanencia respecto al uso de placebo en la EM R-R?

Se identificaron dos RS que incluyeron ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, comparados con placebo en que se evaluó la eficacia del INF beta con placebo. (En uno de ellos se evaluó además el GA).

Según los resultados tanto los beta 1a sc, im y 1b a corto plazo (dos años) tienen un beneficio modesto sobre la aparición de nuevos brotes y progresión de la discapacidad (20-30%), efectos sobre la RMN (carga lesional en T2 y lesiones captantes de gadolinio), a favor de los INF; efectos leves sobre la cognición y atrofia cerebral, sobre estos últimos sólo los INF 1a y respecto al último el de forma im, pero en la RS de Galetta, 2002, no aparece mencionado análisis por intención de tratar lo que podría haber sesgado el resultado a favor de la intervención.

No se midió el impacto sobre la calidad de vida con los distintos tratamientos y se mencionan los efectos adversos, pero no se especifica repercusiones de éstos en la tasa de abandono, por ejemplo.

Los resultados encontrados son totalmente extrapolables a la realidad nacional.

El nivel de evidencia es I a favor de los INF sobre el placebo a corto plazo.

Se requiere investigar su efectividad a largo plazo sobre todos los parámetros descritos.

10.2 ¿Cuál es la efectividad comparada, medida en términos de disminución de brotes y discapacidad a 5 años, del uso de acetato de glatiramer a permanencia respecto al uso de placebo en la EM R-R?

Se identificaron 3 RS que incluyeron estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en que se evaluó la eficacia del AG con placebo (en una de las RS se evaluó además el INF)

Según los resultados obtenidos, el AG a corto plazo (2 años) tiene un beneficio modesto sobre la aparición de nuevos brotes y progresión de la discapacidad (20-30%), efectos sobre la RMN (carga lesional en T2 y lesiones captantes de gadolinio) a favor del AG y sin efectos claros sobre la cognición y atrofia cerebral.

No se midió el impacto sobre la calidad de vida y se mencionan los efectos adversos, pero no se especifica repercusiones de éstos en la tasa de abandono, por ejemplo.

Los resultados encontrados son totalmente extrapolables a la realidad nacional.

El nivel de evidencia es I a favor del AG sobre el placebo a corto plazo.

Se requiere investigar su efectividad a largo plazo sobre todos los parámetros descritos.

10.3 ¿Cuál es la efectividad comparada, medida en términos de disminución de brotes y discapacidad a 5 años del uso de los Interferones 1b respecto al Acetato de Glatiramer a permanencia en la EM R-R?

No se encontraron estudios comparando los dos tratamientos.

Se requiere realizar una nueva búsqueda de ensayos prospectivos, aleatorizados, doble ciego que los comparen.

11 CONCLUSIONES

Tanto los interferones como el acetato de glatiramer muestran un beneficio modesto a corto plazo en el tratamiento de la esclerosis múltiple R-R medido en la disminución de nuevos brotes, progresión de la discapacidad y efectos sobre la resonancia magnética disminuyendo la carga lesional en T2 y las lesiones captantes de gadolinio.

Los interferones 1a mostraron efectos benéficos leves sobre la cognición y atrofia cerebral y el AG en menor proporción.

No hay reportes en ninguno de los dos tratamientos del real impacto en la calidad de vida de los pacientes.

12 ANEXOS

12.1 Revisiones Sistemáticas Seleccionadas

#	Referencia
1	Galetta SL, Markowitz C. Immunomodulatory Agents for the Treatment of Relapsing Multiple Sclerosis: a Systematic Review. <i>Archives of Internal Medicine</i> 2002; 162(19) 2161-2169.
2	Le Mantia L, Milanese C. Department of Neurology, National Institute of Neurology C. Besta, and Laboratory of Health Services Research, Institute of Pharmacological Research M. Negri, Milan, Italy. Meta-analysis of clinical trials with copolymer1 in multiple sclerosis. <i>European Neurology</i> 2000 43(4) 189-193.
3	Munari L, Lovati R, Boiko A. Tratamiento con acetato de glatiramer para la esclerosis múltiple (Revisión Cochrane traducida). En: <i>La Biblioteca Cochrane Plus</i> , 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com . (Traducida de <i>The Cochrane Library</i> , 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). Fecha de la modificación significativa más reciente: 08 de junio de 2003.
4	Rice G PA, Incurvaia B, Munari L, Ebers G, Polman C, D'Amico R, Parmelli E, Filippini G. Interferon in relapsing-remitting multiple sclerosis (Cochrane Review). In: <i>The Cochrane Library</i> , Issue 2, 2008. Oxford: Update Software.

12.2 Revisiones Excluidas

#	Referencia	Causal de exclusión
1	Clerico M, Faggiano F, Palace J, Rice G, Tintorè M, Durelli L. Recombinant interferon beta or glatiramer acetate for delaying conversion of the first demyelinating event to multiple sclerosis (Cochrane Review). In: <i>The Cochrane Library</i> , Issue 2, 2008. Oxford: Update Software.	No se relaciona con los objetivos.
2	Freedman, <i>MS</i> 2002; 8: 19-23. International consensus statement on the use of disease-modifying agents in MS.	No corresponde a RS.
3	Lawrence D, Jacobs. Intramuscular Interferon 1a para la progresión de la enfermedad en las recaídas de la E.M. <i>Ann Neurol</i> 1996; 39: 285-29.	Versión duplicada RS.
4	London: National Institute for Clinical Excellence (NICE) 2002 pages 22 series Technology Appraisal Guidance-N°32 Guidance on the use of beta interferon and glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis. S.R.	No corresponde a una RS.
5	MS Freedman. International consensus statement on the use of disease-modifying agents in multiple sclerosis. <i>Multiple Sclerosis</i> 2002; 8: 19-23	No corresponde a una RS.
6	Rudick, <i>Ann Neurol</i> 2004; 56: 548- 555 Defining Interferon beta response status in MS patients. London: National Institute for Clinical Excellence(NICE)2002 pages 22 series Technology Appraisal Guidance – N° 32 Guidance on the use of beta interferon and glatiramer acetate for the treatment of	Es una revisión narrativa.

multiple sclerosis. Systematic review.	
--	--

12.3 Estudios Primarios Seleccionados

No se incluyó ningún estudio primario.

12.4 Estudios Primarios Excluidos

#	Referencia	Causal de exclusión
1	Carrá, P. Onaha, G. Luetic, M. Burgos, E. Crespo, N. Deri, M. Halfon, G. Jaacks, A. López, V. Sinay, C. Vrech (2008) Therapeutic outcome 3 years after switching of immunomodulatory therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in Argentina <i>European Journal of Neurology</i> 15 (4), 386–393 doi:10.1111/j.1468-1331.2008.02071.x	No responde a los objetivos de este estudio.
2	Clanet M, Kappos L, Hartung HP, Hohlfeld R; European IFNbeta-1a Dose-Comparison Study Investigators. Interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis: four-year extension of the European IFNbeta-1a Dose-Comparison Study. <i>Mult Scler.</i> 2004 Apr; 10(2): 139-44.	Estudio analizado en una de las revisiones sistemáticas incluidas.
3	Comi G, Fillippi M. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis; <i>Ann. Ann. Neurol.</i> 2001 Mar; 49(3): 290-7	Está incluido en una revisión sistemática analizada
4	Ghezzi A; Immunomodulatory Treatment of Early Onset MS (ITEMS) Group. Immunomodulatory treatment of early onset multiple sclerosis: results of an Italian Co-operative Study. <i>Neurol Sci.</i> 2005. Dec; 26 Suppl 4: S183-6.	Estudio en pacientes menores de 16 años.
5	Jhonson, Books. Copolimer1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting M.S. Results of a phase III multicenter, double blind, placebo, placebo-controlled trial. <i>REVISTA????</i>	Está incluido en una revisión sistemática analizada.
6	Minagara A, Murray TJ; PROOF Study Investigators. Efficacy and tolerability of <i>intramuscular interferon</i> beta-1a compared with subcutaneous <i>interferon</i> beta-1a in relapsing MS: results from <i>PROOF</i> . <i>Curr Med Res Opin.</i> 2008 Apr; 24(4): 1049-55. Epub 2008 Feb 29	No se tuvo acceso al <i>full text</i> .
7	PRISMS (Prevention of Relapses and Disability bi Interferon B-1 ^a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group: University Hospital, London, Canada (G C Ebers, G Rice, J Lesaux); Vancouver Hospital and University of British Columbia, Vancouver Canadá (D Paty, J Oger, etc), Ottawa General Hospital, Ottawa , Canadá (M S Freedman, S Chrisie, etc. <i>Lancet</i> 1998; 352: 1498-504 "Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study Of Interferon B-1a In Relapsing/Remitting Multiple Sclerosis".	Está incluido en una revisión sistemática analizada.

8	Rovaris M, Comi G. Long-term follow-up of patients treated with glatiramer acetate: a multicentre, multinational extension of the European/Canadian double-blind, placebo-controlled, MRI-monitored trial. <i>Mult Scler.</i> 2007 May; 13(4): 502-8. E.Pub 2007 Feb 9	Está incluido en una revisión sistemática analizada.
9	The IFN B MS Study group. Interferon beta 1b is effective in relapsing-remitting MS. Clinical result of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Neurology</i> 1993; 43: 665-61.	Está incluido en una revisión sistemática analizada.

13 ANÁLISIS CRÍTICO DE ESTUDIOS PRIMARIOS

No se analizaron estudios primarios.