

Protocolo

EFFECTIVIDAD DEL INTERFERON BETA EN EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME CLÍNICO AISLADO Y EN LA EVOLUCIÓN DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN ADULTOS

Ministerio de Salud de la Nación

Comisión Nacional Salud Investiga

Área de Evaluación de Tecnologías en Salud

Abril de 2010

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| GLOSARIOS DE ABREVIATURAS..... | 3 |
| RESUMEN | 4 |
| EXPLICACIÓN PARA CONSUMIDORES..... | 5 |
| CONTEXTO CLÍNICO..... | 6 |
| FUNDAMENTOS Y JUSTIFICACIÓN | 10 |
| LA TECNOLOGÍA | 12 |
| PROTOCOLO | 13 |
| OBJETIVOS..... | 13 |
| Principal | 13 |
| Secundarios..... | 13 |
| TIPOS DE PARTICIPANTES | 13 |
| INTERVENCIÓN | 13 |
| MEDIDAS DE RESULTADOS..... | 13 |
| CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE LOS ESTUDIOS | 13 |
| Criterios de inclusión..... | 13 |
| Criterios de exclusión..... | 13 |
| Niveles de Evidencia para Terapéutica | 14 |
| ESTRATEGIA DE LA BÚSQUEDA | 15 |
| Palabras claves..... | 15 |
| Estrategia de búsqueda | 15 |
| Fuentes de búsqueda | 15 |
| MÉTODO DE LA REVISIÓN | 15 |
| Análisis de los artículos..... | 15 |
| Rol de los revisores..... | 15 |
| Resolución de las discrepancias | 16 |
| Procedimiento de análisis cualitativo..... | 16 |
| Definición de la calidad metodológica de los estudios incluidos..... | 16 |
| Descripción de los estudios incluidos..... | 16 |
| Procedimiento de análisis cuantitativo | 16 |
| Resultados..... | 17 |
| Discusión e interpretación de los hallazgos..... | 17 |
| Conclusiones | 17 |
| CONFLICTOS DE INTERESES..... | 17 |
| AUTORIA | 17 |
| FUENTES DE FINANCIAMIENTO..... | 17 |
| REFERENCIAS | 18 |

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

| | |
|--------------|--|
| BMRC | <i>British Medical Research Council's</i> (Consejo Británico de Investigación Médica) |
| ETS | Evaluación de Tecnología Sanitaria |
| CDMS | Esclerosis Múltiple Clínicamente Definida |
| DMDs | Drogas Modificadoras de la Enfermedad |
| EDSS | Escala Expandida del Estado de Incapacidad |
| EM | Esclerosis Múltiple |
| LCR | Líquido cefalorraquídeo |
| SCA | Síndrome Clínico Aislado |
| RMI | Resonancia Magnética para imágenes |
| PEV | Potencial Evocado Visual |
| EM-SP | Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva |
| EM-RR | Esclerosis Múltiple recurrente recidivante |
| EM-PP | Esclerosis Múltiple primaria progresiva |
| MFIS | Escala modificada del Impacto de Fatiga |
| MMSE | Mini Mental State Examination |
| INF B | Interferón beta |
| Gd | Gadolinium |
| T1 | Secuencia potenciada en imágenes RMI |
| T2 | Secuencia potenciada en imágenes RMI |

RESUMEN

Con el objeto de evaluar la efectividad del Interferón Beta en el primer evento desmielinizante de la Esclerosis Múltiple (EM) o síndrome clínico aislado (CIS) se diseñó un protocolo de evaluación de tecnología sanitaria para lograr la calidad de la información necesaria y alcanzar conclusiones válidas.

Más de una década de uso del Interferón para las distintas formas de la enfermedad diagnosticada según los criterios de McDonald apoyan su uso en el CIS. El Interferón Beta producido por métodos bio farmacéuticos tiene un potente y selectivo efecto anti-inflamatorio, interviniendo en varios pasos de la fisiopatología de la enfermedad.

Dado que se trata de una enfermedad crónica con discapacidad progresiva, está justificado el uso de drogas inmunomoduladoras en sus etapas tempranas en busca de disminuir la actividad de la enfermedad y su carga de invalidez a largo plazo.

Se realizará una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de Internet, agencias de tecnología sanitaria y financiadores de salud.

Se seleccionarán los artículos con alta calidad de evidencia y sus resultados serán ordenados de acuerdo a los puntos finales seleccionados en el protocolo para cumplir el objetivo.

Dada las dudas que persisten sobre sus potenciales eventos adversos y el inicio precoz de la utilización del interferón beta, hemos pensado que es oportuno realizar una revisión sistemática de las evidencias, como medio de la evaluación de esta tecnología para su uso en el primer episodio clínico compatible con EM.

EXPLICACIÓN PARA CONSUMIDORES

La esclerosis múltiple es una enfermedad inflamatoria desmielinizante que afecta el sistema nervioso central (cerebro, médula espinal, nervios ópticos) de manera impredecible. Se caracteriza por la destrucción y pérdida de la mielina, fenómeno conocido como desmielinización. En las zonas donde la mielina ha sido lesionada aparecen cicatrices, de allí el nombre de esclerosis. Los procesos de desmielinización y cicatrización aparecen en diferentes momentos y en diferentes zonas, por eso la denominación de esclerosis múltiple.

La alta variabilidad en su forma de presentación es una de las causas que muchas veces demora el diagnóstico y el tratamiento. Un primer episodio sugestivo de enfermedad desmielinizante o síndrome clínico aislado, correctamente diagnosticado, es pasible de tratamiento temprano con el objeto de disminuir las consecuencias de la enfermedad. **(37)**

El interferón beta producido por métodos biofarmacéuticos purificados, actúa reduciendo la inflamación activada por las células linfocitos T. Reducen su nivel de activación y de allí en adelante, reducen la migración linfocitaria, promueve la apoptosis de las células T, promueve la disminución de la actividad inflamatoria de algunas citocinas y promueve la actividad antiinflamatoria de otras. Podría también estabilizar la actividad de la barrera hematoencefálica. Inhibiría también la producción de sustancias citotóxicas y de algunas moléculas directamente desmielinizantes **(39)**

Su eficacia está demostrada en el uso en forma subcutánea, dos o tres veces por semana, en la esclerosis múltiple remitente y recidivante (RRMS), forma de EM con remisiones y recaídas.

Su eficacia fue probada en por lo menos cuatro medidas de resultados: alarga períodos de remisión y disminuye su frecuencia, disminuye las lesiones observadas en la R.M.I. y retrasa la discapacidad. **(33)**

Su uso está aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), la Agencia de Administración de Medicamentos y drogas de Estados Unidos (FDA) y la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) en forma similar, aunque los financiadores han adoptado distintas formas de cobertura, hasta tener mayor evidencia y los recursos suficientes. **(40)**

Es oportuno realizar una revisión sistemática de las evidencias que apoyen su uso precoz en el primer episodio clínico compatible con EM.

CONTEXTO CLÍNICO (38)

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad crónica, inflamatoria, desmielinizante del sistema nervioso central que constituye una de las causas más comunes de discapacidad neurológica en el adulto joven. **(7)**

Se caracteriza por la recurrencia de eventos neurológicos multifocales con grado variable de recuperación. Eventualmente, la mayoría de los pacientes desarrolla un curso clínico progresivo de la enfermedad. **(18)(19)**

La incorporación al arsenal terapéutico de drogas capaces de modificar la evolución de la enfermedad (DMDs) ha abierto nuevas perspectivas en el manejo de la evolución de la EM y en la posibilidad de evaluar la influencia de comorbilidades. **(36)**

Las características clínicas y fisiopatológicas de la enfermedad llevan a que diversas condiciones puedan asociarse a lo largo del tiempo, empeorando la evolución de la EM y la calidad de vida del paciente. Entre otras, ansiedad, depresión, etc **(9)**

Las lesiones de la EM, que se caracterizan por la infiltración perivascular de monocitos y linfocitos, aparece como áreas endurecidas en especímenes patológicos; de allí el término “esclerosis en placas”. **(31)**

La EM es una enfermedad dinámica, con una formación de lesiones casi constante y un curso clínico progresivo que lleva a la incapacidad física. **(2)**. De cada 8 o 10 nuevas lesiones que se detectan en las imágenes de resonancia magnética (RMI), sólo una manifestación clínica puede ser típicamente demostrada. Los pacientes con EM recurrente-remitente tienen un promedio de 5 a 10 nuevas lesiones por año y una o dos exacerbaciones clínicas. **(23)**

Con el advenimiento de la RMI, la habilidad para confirmar el diagnóstico de EM mejoró en forma significativa. La RMI característicamente muestra lesiones de alta intensidad de señal en T2 de ubicación variable en la materia blanca del cerebro, tronco encefálico, nervios ópticos o médula espinal. En casos típicos, las lesiones tienden a ocurrir en áreas periventriculares y pueden ocurrir en el cuerpo calloso **(23)**. Las nuevas técnicas de RMI como la transferencia de magnetización de imágenes, inversión-recuperación con atenuación de líquidos (FLAIR - *fluid attenuated inversion recovery*), la espectroscopia por resonancia magnética (MRS - *MR spectroscopy*) prometen develar información importante sobre la heterogeneidad y pronóstico de la EM, así como los efectos del tratamiento **(11) (14)**

A pesar de los intensos esfuerzos para hallar el origen de la enfermedad, no se ha identificado un agente etiológico para la EM. La enfermedad puede exacerbarse debido a cambios hormonales durante el período post-parto. Algunos argumentan que la EM podría ser un desorden heterogéneo disparado por diferentes agentes ambientales. De hecho, sólo 1 de cada 4 ataques de EM se asocia con una infección intercurrente.

En algunos pacientes predominan los cambios cognitivos, mientras que en otros se presentan en forma prominente ataxia, hemiparesia o paraparesia, depresión, o síntomas visuales. Puede aparecer desorden bipolar y demencia franca más tarde en el curso de la enfermedad, pero a veces aparecen en el momento del diagnóstico inicial.

Los síntomas pueden exacerbarse debido a enfermedades intercurrentes, incluyendo las infecciones del tracto urinario o respiratorio superior, de origen viral o bacteriano. El trauma no tiene impacto en la exacerbación de la enfermedad. El impacto del estrés emocional sobre las exacerbaciones es probablemente mínimo y permanece controversial.

La enfermedad puede presentarse en diferentes formas, tales como los fenotipos primaria progresiva, recurrente remitente, recurrente progresiva y secundaria progresiva. Factores de susceptibilidad genética pueden tener un rol, ya que la enfermedad es más común en las poblaciones caucásicas que viven en las latitudes del norte. Esta susceptibilidad puede ser parte de un grupo complejo y heterogéneo de factores genéticos y epigenéticos que tienen un impacto, junto con factores ambientales, sobre el inicio y el mantenimiento de la enfermedad. Además, se sabe que la migración hacia áreas con alto riesgo antes de los 15 años de edad incrementa el riesgo de desarrollar EM, lo cual le da apoyo a la hipótesis sobre factores ambientales. Además se plantean factores de transmisión de algún tipo de infección lenta en edad temprana como afección primaria. **(20)**

La prevalencia es 80 a 300 por cada 100.000 habitantes en zonas de mayor prevalencia y en contraste su prevalencia en Asia, África y Sudamérica es estimada en 5 por cada 100.000. La alta y baja prevalencia parece correlacionarse con los grados de latitud se alejan o se acercan las zonas al ecuador respectivamente **(16)**. Se calcula en la Argentina una prevalencia de 12 cada 100.000 **(21)** y hasta 88 cada 100.000. **(22)**. Un cálculo indirecto tomando en cuenta el comportamiento en Latinoamérica de Brasil, Uruguay y Chile **(16)**, podría permitir calcular una prevalencia entre 18 y 25 cada 100.000 para todo nuestro país. Datos publicados por Cristiano **(41)** en el 2008

aportan una prevalencia entre 14 y 19,8 casos cada 100.000 hab. Esto daría un corte de prevalencia 5600 a 8000 pacientes con alguna forma de esta enfermedad.

Mortalidad / Morbilidad: La EM causa incapacidad considerable en el grupo de pacientes en edad laboral. Las personas con EM generalmente fallecen en mayor medida debido a complicaciones, que debido a la EM en sí, incluyendo infecciones recurrentes (en especial en pacientes postrados en cama). Se cree que los pacientes con EM tienen una expectativa de vida promedio 7 años menor que la de la población general, pero este tema aún es controversial **(7)**

Género: La EM afecta a las mujeres en mayor medida que a los hombres (1.6-2:1), pero se desconoce la base de esta diferencia. Este índice es aún mayor (3:1) entre los pacientes cuyo inicio de la EM ocurrió antes de los 15 años de edad o después de los 50, lo cual sugiere un componente hormonal en el proceso de la enfermedad. Los hombres tienen una mayor tendencia a experimentar más recaídas.

Edad: La EM afecta más a las personas de entre 18 y 50 años de edad, pero cualquier grupo etario puede verse afectado.

Evolución clínica: Las exacerbaciones de la EM se caracterizan por nuevos síntomas que reflejan la participación del SNC. Estos síntomas están típicamente separados en tiempo: por ejemplo, por meses o años y en una ubicación anatómica (espacio): por ejemplo, debilidad de uno o más miembros, neuritis óptica, síntomas sensoriales, etc.

Discapacidad e invalidez: la medición de la progresión de la enfermedad es un aspecto muy importante en el seguimiento de los pacientes, para evaluar progresión, mejoría, respuesta al tratamiento, etc. La discapacidad se comporta diferente en las distintas formas de la enfermedad así como también en estadios muy tempranos o tardíos. La sensibilidad y especificidad de las distintas escalas conocidas tienen mucho valor para medir el impacto de este resultado en sus distintas formas de expresión física, psíquica, de calidad de vida, etc. Numerosos estudios comparan distintas escalas y casi todas agregan valor en algún aspecto especial de la discapacidad. La más extensamente usada y comparada y aceptada es EDSS. Sin embargo los estudios clínicos siempre combinan varias para evaluar resultados y cumplir sus objetivos. **(2) (3) (4) (5) (6) (8) (10) (13)**. Actualmente se tiende a combinar escalas evaluadas por neurólogos y escalas contestadas por los propios pacientes, que sin duda agregan sus preferencias en los cambios de su estado de salud y la calidad de su vida **(8) (9)**. Persiste una paradoja o falta de correlación entre las escalas y los hallazgos en la RMI

porque ambos métodos probablemente midan diferentes manifestaciones de enfermedad **(12) (14)**

Hay formas de la Esclerosis Múltiple reconocidas internacionalmente:

1- Esclerosis Múltiple Recurrente-Remitente (EMRR)

La **EMRR** se caracteriza por recaídas durante las cuales pueden aparecer nuevos síntomas y resurgir o empeorar viejos síntomas. Las recaídas están seguidas de períodos de remisión, durante los cuales la persona recobra total o parcialmente el déficit adquirido durante la recaída.

Las recaídas pueden durar días, semanas o meses y la recuperación puede ser lenta y gradual o casi instantánea. La vasta mayoría de las personas que presentan Esclerosis Múltiple son diagnosticadas primero con la forma recurrente-remitente. Esto es típico cuando los pacientes están en los veinte o treinta, aunque se conocen diagnósticos mucho más temprano o más tarde.

Las mujeres que presentan esta variedad doblan en número a los hombres.

Sin embargo, durante el curso natural de la EMRR, aproximadamente el 75-85% de los pacientes ingresa en un estadio referido como EM secundaria progresiva (**EMSP**).

2- EM Primaria Progresiva (EMPP)

La **EMPP** se caracteriza por una progresión gradual de la enfermedad desde su inicio, sin recaídas superpuestas ni remisiones. Puede haber períodos de nivelación de la actividad de la enfermedad y puede haber días o semanas buenas y malas.

La forma Primaria Progresiva de la enfermedad afecta entre el 10 y el 15% de todas las personas con esclerosis múltiple.

Los pacientes con EMPP tienden a acumular incapacidad sin interrupción (o sea, sin remisiones) desde el momento del inicio de la enfermedad. Algunos de estos pacientes presentan primero debilidad en un solo miembro, el cual progresa gradualmente hasta involucrar otros miembros y puede culminar en una parálisis total. Los pacientes con EMPP típicamente responden a las opciones terapéuticas actuales para la EM de manera pobre, acumulan incapacidad con mayor rapidez que otros pacientes y tienden a tener más debilidad en piernas así como incontinencia (un reflejo con participación de la médula espinal mayor).

3- Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva (EMSP)

La **EMSP** se caracteriza por una progresión estable del daño clínico neurológico con o sin recaídas superpuestas y remisiones y menores. Las personas que desarrollan EMSP habrán previamente tenido un período de Esclerosis Múltiple Recurrente-Remitente (EMRR), el cual pudo haber durado de dos a cuarenta años o más. Cualquier recaída o remisión superpuesta tiende a ir disminuyendo con el tiempo.

En cualquier momento determinado, la forma Secundaria Progresiva de la enfermedad cuenta un 30% de todas las personas con esclerosis múltiple.

Mientras no se termine de entender la etiología de la enfermedad en la cual sin duda intervienen factores fisiopatológicos de auto-inmunidad, tal vez, generados por una conjunción de factores virales y ambientales asociados, los tratamientos habituales para esta patología, no son curativos, sino que son alternativas de intervención en los distintos pasos en la activación de proteínas que generan daño en la mielina en el SNC. Por algún motivo los linfocitos T activados que pasan al SNC generan una cascada inflamatoria que destruye en placas la mielina y dejan cicatrices. Cuanto más daño y NO reparación, más secuela e incapacidad.

Están aprobados por la FDA y la EMEA distintos tratamientos para la EM: inmunomoduladores como el interferón, inmunosupresores clásicos y nuevos como los anticuerpos monoclonales.

FUNDAMENTOS Y JUSTIFICACIÓN

En ausencia de marcadores biológicos específicos, el diagnóstico de EM es de aproximación o probabilidad, y los criterios diagnóstico establecidos (criterios de MacDonald, 2005) **(1) (15)**, sólo indican la mayor o menor probabilidad de que la enfermedad progrese o recurra y se establezca la característica clínica básica de la diseminación en el tiempo y espacio. **(19)** Tanto la información de la RMI como la posibilidad de predecir la evolución de la EM han posibilitado su diagnóstico precoz y por lo tanto poder iniciar un tratamiento en los primeros estadios con la idea de disminuir la probabilidad de un mayor déficit neurológico futuro. **(19)** En este sentido, estudios de cohorte han demostrado que el tiempo medio para llegar a una deambulación asistida (EDSS 6.0) depende del número de brotes en los dos primeros años, después del diagnóstico, donde el promedio de brotes por paciente es de 0.9-1.8 **(24)**. También depende del tiempo que media entre el 1º y 2º brote y del tiempo que pasa hasta llegar a un EDSS de 3.0 (déficit neurológico significativo, pero deambulación completa e independiente). Por otra parte, estudios de seguimiento por

largos años en el Instituto de Neurología de Canadá. **(24)**, han demostrado que el número y volumen total de lesiones cerebrales en la RMI, en pacientes con un primer brote (SCA – Síndrome Clínico Aislado), son predictivos de la evolución y progresión de la enfermedad (y permiten una confirmación del diagnóstico) para los siguientes 14 años. De 109 pacientes con un CIS, en 88% los brotes recurrieron (confirmándose el diagnóstico) cuando presentaban una RMI inicial anormal, y en sólo 19% de aquellos con una RMI normal. El score EDSS de discapacidad a los 14 años presentaba una media de 3.25, y se correlacionaba moderadamente con el volumen de lesión a los 5 años. Un estudio canadiense **(24)** sobre 1000 pacientes demostró que la velocidad de progresión de la discapacidad, medida como el tiempo para alcanzar un EDSS de 6.0 (deambulación asistida), dependía directamente del N° de brotes en los dos primeros años. Así, aquellos que presentaban < de 2, el T 50 era de alrededor de 20 años, con 2 a 4 brotes de 15 años, y con > 4 brotes el T50 era menor de 10 años.

El punto importante de todos estos estudios es que los pacientes con un CIS inicial y RMI con más lesiones en T2 tiene una alta probabilidad de desarrollar más brotes en el futuro, especialmente en los primeros años, número y lesiones de los que depende la discapacidad ulterior y la velocidad con que se adquiere esta discapacidad, la que puede aumentar lenta y tardíamente. Por lo tanto, estos pacientes con CIS, deben ser tratados precozmente una vez establecido un pronóstico de alta probabilidad de EM.

Los Síndromes Clínicos Aislados (SCA) se presentan como lesiones inflamatorias desmielinizantes aisladas del SNC (Mielitis, Neuritis óptica, Síndromes de Tronco Cerebral), sintomáticas, que pueden ir o no asociadas a otras lesiones en la RMI, recientes o antiguas **(19) (26)**. Dado que según sus características y número de lesiones asociadas establecen un pronóstico, la idea de un tratamiento precoz supone una disminución del riesgo de acumular nuevas lesiones y consiguientemente más secuelas. Ensayos clínicos **(27-32)** con Interferón Beta-1a (CHAMPS , ETOMS, REFLEX), Interferón Beta-1b (BENEDIT), y Glatiramer (PreCISe), dan evidencias que pacientes con SCA, muestran una disminución o retardo en la conversión a EM definitiva, una disminución de los brotes clínicos, una reducción en el número y carga de lesiones nuevas o activas en la resonancia, e incluso una disminución (30%) en la atrofia cerebral a los 2 años (ETOMS, Interferón Beta-1a, 22 ug/semana).

En síntesis, hay evidencias que pacientes con SCA y lesiones en la sustancia blanca en la RMI, tiene alto riesgo de ser o convertirse en Esclerosis Múltiple, y hay varios ensayos clínicos con Interferones o Glatiramer, que demuestran una disminución o

retraso en la aparición de una EM definitiva, con una menor aparición de lesiones nuevas o disminución en la carga lesional.

Más de una década de experiencia en el uso de interferón beta ha demostrado que estos tratamientos disminuyen la frecuencia e intensidad de las recaídas así como también la progresión de la enfermedad cuando son usados en las fases tempranas de la enfermedad. **(33) (34)** Si bien muchos parámetros han sido descriptos como predictores de la conversión a EM clínicamente definida (CDMS) después de un episodio clínico aislado (CIS/SCA), el más robusto es el número de lesiones muy intensas en T2 en la RMI al momento del SCA. **(35) (36)**

Es por ello que nos parece oportuna una revisión sistemática para evaluar el impacto del interferón beta usado tempranamente en la reducción de la conversión de un CIS en una CDMS.

LA TECNOLOGÍA

El **interferón beta** producido por métodos biofarmacéuticos purificados, actúa reduciendo la inflamación activada por las células linfocitos T. Reducen su nivel de activación y de allí en adelante, reducen la migración linfocitaria, promueve la apoptosis de las células T, promueve la disminución de la actividad inflamatoria de algunas citocinas y promueve la actividad antiinflamatoria de otras. Podría también estabilizar la actividad de la barrera hematoencefálica. Podría inhibir también la producción de sustancias citotóxicas, algunas moléculas directamente desmielinizantes **(39)**.

Su eficacia está demostrada en el uso en forma subcutánea, dos o tres veces por semana, en la **RRMS**, forma de EM con remisiones y recaídas. **(17)**

Su eficacia fue probada en por lo menos cuatro medidas de resultados: alarga períodos de remisión y disminuye su frecuencia, disminuye las lesiones observadas en la R.M.I. y retrasa la discapacidad. **(33)**

Su uso está aprobado por la EMEA, la FDA, y la ANMAT en forma similar, aunque los financiadores han adoptado distintas formas de cobertura, hasta tener mayor evidencia y los recursos suficientes **(40)**

PROTOCOLO

OBJETIVOS

Principal

- I. Evaluar la eficacia y efectividad del Interferón Beta en la prevención de recaídas o progresión luego del primer evento clínico compatible con EM. (síndrome clínico aislado)

Secundarios

- II. Evaluar, si es posible, si existen diferencias en efectividad y seguridad entre el interferón Beta 1 A y B en el tratamiento del primer episodio

TIPOS DE PARTICIPANTES

Pacientes mayores de 14 años de edad, que hayan recibido tratamiento para el primer episodio clínico compatible con EM y que hayan completado por lo menos dos años de seguimiento.

INTERVENCIÓN

Administración de interferón beta en el primer episodio compatible con EM o síndrome clínico aislado. (SCA o CIS).

MEDIDAS DE RESULTADOS

Principales

1. Tasa de Conversión a síndrome definido de EM en un lapso de por lo menos dos años posteriores al tratamiento inicial

Secundarias

1. Tiempo libre de crisis hasta el diagnóstico de EM definida.
2. Disminución de la carga de enfermedad o lesiones en la RMI.
3. Progresión de discapacidad comprobada.
4. Número de recaídas en dos años.

CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE LOS ESTUDIOS

Criterios de inclusión

1. que incluyan pacientes a partir de los 14 años de edad que recibieron tratamiento con Interferón beta en su primer episodio compatible con EM.
2. que sean evidencias nivel I ó II según la tabla siguiente

Criterios de exclusión

1. pérdida de más del 20% de los participantes en alguno de los grupos
2. estudios descriptivos de cualquier tipo o artículos de opinión

- Para calificar la calidad de las evidencias se utilizaron los criterios propuestos por el Centre for Evidence Based Medicine, de la Universidad de Oxford, Reino Unido. <http://www.cebm.net>

Niveles de Evidencia para Terapéutica

Nivel 1

- 1a Revisión Sistemática de ICCAs con homogeneidad
- 1b Una ICCA apropiada y con estrecho intervalo de confianza
- 1c Todos o ninguno (*“antes todos morían y ahora no”*)

Nivel 2

- 2a Revisión Sistemática de Cohortes con homogeneidad
- 2b Una Cohorte apropiada o una ICCA con algunos problemas metodológicos
- 2c Estudios sobre “Resultados”; Estudios ecológicos

Nivel 3

- 3a Revisión Sistemática de estudios Caso-Control con homogeneidad
- 3b Un estudio Caso-Control apropiado

Nivel 4

- Serie de Casos o estudios Analíticos con problemas metodológicos

Nivel 5

- Opinión de expertos sin evaluación crítica; datos basados en la fisiología

Notas aclaratorias:

Merece una explicación adicional el Nivel 1 c. Se refiere a prácticas en las cuales se dispone de una terapéutica dada para una patología en la cual el desenlace es casi siempre fatal y que desde que se aplica la determinada intervención, los pacientes tienen un curso clínico favorable. Tal situación hace que sea imposible pensar en un ensayo clínico formal para verificar la eficacia del cuidado aludido, por lo que si no se aceptara esta categoría como prueba suficiente, se estaría negando a los pacientes una ayuda de alto valor.

La palabra *“apropiada”* hace referencia a un estudio que cumple satisfactoriamente con las pautas metodológicas habitualmente requeridas a ese diseño.

La palabra *“homogeneidad”* hace referencia a la uniformidad relativa de los resultados entre los estudios incluidos en la revisión

ESTRATEGIA DE LA BÚSQUEDA

Palabras claves

1. Interferon
2. Multiple Sclerosis
3. clinically definite multiple sclerosis
4. isolated clinical syndromes
5. Interferon B 1 A and MS
6. Interferon B 1 B and MS

Estrategia de búsqueda

Límites

- edad mayor de 14 años
- abstract
- humans
- 2002 en adelante

Fuentes de búsqueda

Medline

Cochrane Library

Búsqueda en texto libre mediante los motores de búsqueda Google y Yahoo

Citas bibliográficas en los artículos seleccionados

Tripdatabase

HTAi Vortal

BIREME/ LILACS

MÉTODO DE LA REVISIÓN

Análisis de los artículos: En primera instancia, los revisores analizarán los resúmenes de los artículos recuperados. Si se estima que cumplen con los criterios de elegibilidad definidos, solicitarán los artículos en texto completo. Dichos documentos serán analizados en detalle para corroborar si son o no elegibles. Si los resúmenes no alcanzan para dar respuesta a los interrogantes pautados, se solicitarán los artículos en texto completo.

Rol de los revisores: Los revisores (MTR, VP, HC y PC) leerán los artículos por separado y calificarán su aceptación así como la extracción de los datos, con independencia de la opinión de los restantes pares.

Resolución de las discrepancias: Si se presentaran discrepancias las mismas serán resueltas por consenso. De no lograrse, prevalecerá la opinión del coordinador del estudio (RL).

Procedimiento de análisis cualitativo:

De cada uno de los artículos seleccionados e incluidos se consignarán los datos que permitan una apreciación suficiente de las características de los mismos.

Definición de la calidad metodológica de los estudios incluidos

- Razones de la inclusión
- Razones de la exclusión

Descripción de los estudios incluidos

- Autor
- Año de publicación
- Tipo de diseño
- N participantes por grupo
- Intervención activa
- Intervención control
- Eventos adversos: tipo y cantidad en cada grupo

Procedimiento de análisis cuantitativo:

- Indicadores del efecto: Dado que se incluirán estudios con diversos modelo de diseño de investigación, como indicador del efecto se utilizará el Odds-Ratio (método de Peto), con sus intervalos de confianza del 95%
- Modelo de efecto fijo: se aplicará en todos los casos en que se mida el efecto típico
- Modelo de efecto aleatorio: se aplicará en todos los casos en los que no exista evidencia de heterogeneidad
- Análisis de heterogeneidad: se realizará por el método de X^2 y I^2
- Análisis de sensibilidad
 - Con los estudios excluidos
- Análisis sesgo de publicación

Resultados

- Cualitativo
- Cuantitativo (meta-análisis)
 - Medida de resultado principal de cada estudio
 - Medida de resultado secundario de cada estudio

Discusión e interpretación de los hallazgos

- Fortalezas del estudio
- Debilidades del estudio

Conclusiones

- Estado previo del conocimiento
- Aporte de esta evaluación

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no poseer ningún conflicto de interés sobre el tema tratado

AUTORIA

Investigador Principal:

Dr Virgilio Petrunaro

Investigadores:

Dr. Pablo Copertari

Dr. Haroldo Capurro

Dra. María Teresa Rosanova

Coordinación y Supervisión:

Dr. Roberto Lede

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Ministerio de Salud de la Nación

REFERENCIAS

- 1) McDonald WI, Compston A, Edan G, et al: Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001 Jul; 50(1): 121-7
- 2) Pittock SJ, Mayr WT, McClelland RL, et al: Disability profile of MS did not change over 10 years in a population-based prevalence cohort. *Neurology* 2004 Feb 24; 62(4): 601-6
- 3) JJ Kragt, JM Nielsen, FAH van der Linden, BMJ Uitdehaag, and CH Polman. How similar are commonly combined criteria for EDSS progression in multiple sclerosis? *Multiple Sclerosis* 2006; 12: 782-786.
- 4) Sharrack B, Hughes RA. Clinical scales for multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1996; 135:1-9.
- 5) Prieto-González JM. Scales for functional assessment in multiple sclerosis. *Rev Neurol* 2000 Jun; 30(12):1246-52.
- 6) Felipe E, Mendes MF, Moreira MA, Tilbery CP. Comparative analysis of 2 clinical scales for clinical evaluation in multiple sclerosis: review of 302 cases. *Arq Neuropsiquiatr* 2000 Jun; 58(2A):300-3.
- 7) Edan G, Coustans M. Evolution and surveillance of multiple sclerosis. *Rev Prat* 1999; 49:1866-71.
- 8) Benito-León J, Martínez-Martín P. Health-related quality of life in multiple sclerosis. *Neurologia* 2003 May; 18(4):210-7.
- 9) Janssens AC, van Doorn PA, de Boer JB, Kalkers NF, van der Meche FG, Passchier J, Hintzen RQ. Anxiety and depression influence the relation between disability status and quality of life in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003 Aug; 9(4):397-403
- 10) Nicholl L, Hobart JC, Cramp AF, Lowe-Strong AS. Measuring quality of life in multiple sclerosis: not as simple as it sounds. *Mult Scler* 2005 Dec; 11(6):708-12.
- 11) Comi G, Filippi M. Clinical trials in multiple sclerosis: methodological issues. *Curr Opin Neurol* 2005 Jun; 18:245-52
- 12) Hobart J, Kalkers N, Barkhof F, Uitdehaag B, Polman C, Thompson A. Outcome measures for multiple sclerosis clinical trials: relative measurement precision of the Expanded Disability Status Scale and Multiple Sclerosis Functional Composite. *Mult Scler* 2004 Feb; 10(1):41-6.
- 13) Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; Nov 33(11): 1444- 52.
- 14) Rudick R.; Cutter G.; Reingold S. The Multiple Sclerosis Functional Composite: a new clinical outcome measure for multiple sclerosis trials. *Multiple sclerosis*, 1 October 2002, vol. 8, no. 5, pp. 359-365(7)

- 15) Polman et al. Diagnostic criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions to the "McDonald" Criteria. *Annals of Neurology* (2005) 58:840-846. Traducido por María A. Reyes-Velarde del documento de National MS Society 2005 Revised McDonald MS Diagnostic Criteria
- 16) Corona, Teresa and Román, Gustavo C.. Multiple sclerosis in Latin America. *Neuroepidemiology* 2006;26:1-3
- 17) Amer Jaber, Reinoud Driebergen, Review Article, The Rebif: New formulation story: it's not trials and error. *Drugs R D*2007; 8 (6): 335-348
- 18) Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurology* 2005; 4: 281-288.
- 19) Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course *Brain* 1989 Dec; 112 (Pt 6): 1419-28.
- 20) Kurtzke, JF. Epidemiology and etiology of multiple sclerosis. *Phys Med Rehab Clin N Am.* 2005 May; 16 (2): 327-349.
- 21) Cristiano E, Patrucco L, Garcea O, Carra A, Cáceres F, Kremenchutsky M, et al: Prevalence of multiple sclerosis (MS) in Argentina using the capture-recapture method. *Neurology* 1999; 2(suppl):A438.
- 22) Piedrabuena R, Giobellina R, Alvarez D, Abatedaga V: High prevalence of multiple sclerosis in the city of Oliva, Cordoba, Argentina. *Arq Neuropsiquiatr* 2004; 62: 13.
- 23) Brex PA, Ciccarelli O, O` Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002, Jan 17; 346(3): 158-64.
- 24) Weinshenker BG, Bass B, Rice Gp, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989; Feb 112(Pt 1): 133-46.
- 25) Swanton JK, Rovira A, Tintore M, et al. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurol* 2007 Aug; 6(8): 667-86.
- 26) Comi G, Filippi M, Barkhof F, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *ETOMS. Lancet* 2001; 357: 1576-1582.
- 27) Kappos L, Polman C, Freedman MS, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67:1242-49
- 28) CHAMPS Study Group. MRI predictors of early conversion to clinically definite MS in the CHAMPS placebo group. *Neurology* 2002 Oct 8; 59(7): 998-1005.
- 29) Filippi M, Rovaris M, Inglese M, et al. Interferon beta-1a for brain tissue loss in patients at presentation with syndromes suggestive of multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial *Lancet* 2004; 364: 1489-96.

- 30) Kappos L, Freedman MS, Polman CH, et al. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet* 2007; 370 :389-97.
- 31) Kraft AM, Wessman HC. Pathology and etiologic in multiple sclerosis: a review. *Phys Ther.* 1974 Jul; 54 (7): 716-20
- 32) PRISMS study group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon b-1a in relapsing/remitting MS. *Lancet* 1998; 352:1498-1504.
- 33) Once Weekly Interferon for MS Study Group (OWIMS). Evidence of interferon b-1a dose response in relapsing-remitting MS. *Neurology* 1999; 53: 679-686.
- 34) Barkhof F, Filippi M, Miller D, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997;120: 2059-2069.
- 35) Tintoré M, Rovira A, Martínez M, et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MRI criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol* 2000; 21:702-706
- 36) Fruns Q, Renner P, Scherpenise I, et al. Avances en esclerosis múltiple. Tratamiento. *Rev. Med. Clin. Condes* - 2008; 19(5) 462 – 465
- 37) Garcea O, Correale J. *Vivir con esclerosis múltiple*. Ed. Panamericana. 2003.
- 38) Richards RG, Sampson FC, Beard SM, Tappenden P. A review of the natural history and epidemiology of multiple sclerosis: implications for resource allocation and health economic models. *Health Technol Assess* 2002; 6(10).
- 39) Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000; 47:707-717
- 40) Cigna Pharmacy Coverage Policy. Effective Date 2/15/2010. Interferon Beta 1 a (Avonex^{RN} y Rebif^{RN})
- 41) E. Cristiano a, L. Patrucco a, J. I. Rojas a, F. Cáceres b, A. Carrá c, J. Correale d, O. Garcea e, L. Gold f, J. Tessler g and M. Kremenutzky. Prevalence of multiple sclerosis in Buenos Aires, Argentina using the capture-recapture method. *European Journal of Neurology* Volume 16 Issue 2, Pages 183 – 187 Published Online: 9 Dec 2008. Journal compilation © 2010 European Federation of Neurological Societies