



Ministerio de
Salud

Gobierno de Chile

Guía Clínica AUGE
Tratamiento Modificador
de la Esclerosis Múltiple
Recurrente Remitente
2014

SUBSECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA

División de Prevención y Control de Enfermedades

Departamento Secretaría AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica

MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica. Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente Santiago: Minsal, 2014.

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de disseminación y capacitación. Prohibida su venta.

ISBN:

Fecha 1ª Edición: Julio 2008

Fecha actualización: Diciembre 2014



ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	5
1.1. Descripción y epidemiología del problema de salud.....	5
1.2. Alcance de la guía	6
1.3. Declaración de intención.....	6
2. OBJETIVOS	8
2.1. Preguntas clínicas abordadas en la guía.....	8
3. TRATAMIENTO MODIFICADOR DEL CURSO DE LA ENFERMEDAD	10
3.1. Tratamiento modificador del curso de la enfermedad en pacientes con síndrome clínico aislado	10
4. DESARROLLO DE LA GUÍA	48
4.1. Grupo de trabajo.....	48
4.2. Declaración de conflictos de interés.....	50
4.3. Revisión sistemática de la literatura	51
5. DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN	57
ANEXO 1. Preguntas	68
ANEXO 2. Revisión sistemática de la literatura.....	72
ANEXO 3. Búsqueda de estudios primarios.....	75
BIBLIOGRAFÍA.....	77

Tablas

Tabla 1. Resumen de la evidencia del interferón en pacientes con Síndrome Clínico Aislado	13
Tabla 2. Resumen de la evidencia del acetato de glatiramer en pacientes con Síndrome Clínico Aislado	16
Tabla 3. Resumen de la evidencia del interferón en pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente	20
Tabla 4. Resumen de la evidencia del acetato de glatiramer en pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente.....	25
Tabla 5. Resumen de la evidencia de los efectos del interferón beta en comparación al acetato de glatiramer en pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente	28

Tabla 6. Resumen de la evidencia de teriflunomida en pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente.....	31
Tabla 7. Resumen de la evidencia del natalizumab en pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente.....	34
Tabla 8. Resumen de la evidencia de fingolimod en pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente	38
Tabla 9. Resumen de la evidencia de azatioprina en pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente	41
Tabla 10. Resumen de la evidencia del alemtuzumab en pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente.....	44
Tabla 11. Resumen de la evidencia del dimetilfumarato en pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente.....	47



1. INTRODUCCIÓN

1.1. Descripción y epidemiología del problema de salud

La Esclerosis Múltiple (EM), corresponde a una enfermedad desmielinizante del Sistema Nervioso Central (SNC), que se manifiesta con variada sintomatología deficitaria según el territorio anatómico afectado.

La EM presenta agregación familiar de base genética (antígenos de histocompatibilidad entre otros), cuyo pronóstico resulta similar al de los casos esporádicos (1). Estudios realizados en poblaciones de migrantes, ha evidenciado relación entre factores ambientales de exposición temprana en la vida y el riesgo de desarrollar EM (2,3). Uno de los factores más estudiados corresponde a la latitud geográfica, que incluye exposición a radiación solar y disponibilidad de vitamina D. Sin embargo, estas asociaciones podrían encontrarse confundidas por variables dietéticas (2,3). El tabaquismo ha sido reportado como otro factor de riesgo (3). No se ha logrado demostrar una clara asociación de riesgo entre EM e infecciones como virus Epstein-Barr (3).

La EM suele presentarse en cerca del 80% de los casos a través de episodios recurrentes y remitentes (4), los cuales con el tiempo podrán desarrollar a una forma progresiva y persistente (EM- secundariamente progresiva). Un 10 a 15% de los casos, evidencia un cuadro sin remisiones desde su inicio (EM-primariamente progresiva) (4). Un estudio observó que pacientes con EM-primariamente progresiva con afectación de 1 sistema neurológico al momento del diagnóstico demoran 33,2 años en promedio en presentar un mayor grado de discapacidad (EDSS 10) y aquellos con 3 ó más sistemas neurológicos afectados tardarían 13,5 años en presentar EDSS 10 (5).

La EM, se presentaría en igual prevalencia entre hombres y mujeres, sin embargo esta razón podría variar geográfica y temporalmente (3). La edad peak de presentación de la EM corresponde a los 24 años, presentando una meseta arrastrada hasta cerca de la sexta década de vida (3).

El promedio de prevalencia de EM en el mundo es de 30 por 100.000, describiéndose las mayores prevalencias en Europa (80 por 100.000), seguido del este del mediterráneo (14,9 por 100.000), América (8,3 por 100.000), pacífico oeste (5 por 100.000), sudeste asiático (2,8 por 100.000) y África (0,3 por 100.000). Los países con mayor prevalencia estimada son Hungría (176 por 100.000), Eslovenia (150 por 100.000), Alemania (149 por 100.000), Estados Unidos (135 por 100.000), entre otros (6).

Datos Nacionales

En Chile no se dispone de información epidemiológica con representatividad nacional. Un estudio de captura y recaptura realizado en la Región de Magallanes, señala una prevalencia de EM de 13,4 por 100.000 [IC95% 10,5-16,3] con una mediana de edad del diagnóstico de 27 años (media

28 años, rango 11-52); el 67% correspondieron a mujeres (7). Otro estudio realizado en la ciudad de Santiago, reportó una prevalencia de 11,7 por 100.000 habitantes (publicación original no disponibles) (8).

El último estudio nacional de carga de enfermedad (realizado con datos de 2004), señaló una carga de enfermedad de 329 AVISA (años de vida perdidos ajustados a discapacidad), para EM, basado en el supuesto de una incidencia extremadamente baja, correspondiendo a menos del 1% del total de años de vida perdidos en el grupo de las enfermedades neuropsiquiátricas. Se estimó que un 77% de la carga de la enfermedad correspondió a muerte prematura (9).

A pesar de que la EM es una patología de baja carga de enfermedad y prevalencia, ésta se presenta en jóvenes con un curso clínico variable, pudiendo incluso llegar a la postración del paciente a los años de enfermedad. Sin embargo, existen disponibles tratamientos que permiten reducir y enlentecer la severidad y el avance de la enfermedad, los cuales han experimentado importantes avances en los últimos años, permitiendo la aparición de nuevos tratamientos modificadores del curso de la enfermedad que no se encontraban disponibles en la versión anterior de esta guía.

1.2. Alcance de la guía

Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere la guía:

Esta guía aborda los aspectos relacionados al tratamiento modificador del curso de la enfermedad de pacientes con síndrome clínico aislado (SCA) y pacientes con esclerosis múltiple diagnosticada.

Se excluye a pacientes pediátricos y embarazadas.

El área de aplicación de esta Guía será el sector público y privado a nivel ambulatorio y hospitalario.

Usuarios a los que está dirigida la guía:

Esta guía está dirigida a médicos neurólogos, fisiatras, intensivistas, radiólogos, oftalmólogos, médicos de servicios de urgencia, médicos generales y de familia, kinesiólogos, enfermeras, terapeutas ocupacionales, psicólogos y otros profesionales de salud, con responsabilidad en el manejo de pacientes con EM.

1.3. Declaración de intención

Esta guía pretende apoyar a los equipos de salud en la toma de decisiones clínicas, fomentando las buenas prácticas con un uso eficiente de los recursos. Para esto, se han definido recomendaciones en base a la mejor evidencia científica disponible.

Esta guía no fue elaborada con la intención de establecer estándares de cuidado para pacientes individuales, los cuales sólo pueden ser determinados por profesionales competentes sobre la

base de toda la información clínica respecto del caso, y están sujetos a cambio conforme al avance del conocimiento científico, las tecnologías disponibles en cada contexto en particular, y según evolucionan los patrones de atención. En el mismo sentido, es importante hacer notar que la adherencia a las recomendaciones de la guía no asegura un desenlace exitoso en cada paciente.

No obstante lo anterior, se recomienda que las desviaciones significativas de las recomendaciones de esta guía o de cualquier protocolo local derivado de ella sean debidamente descritas y fundamentadas en los registros del paciente.

En algunos casos las recomendaciones no aparecen avaladas por estudios clínicos, porque la utilidad de ciertas prácticas resulta evidente en sí misma, y nadie consideraría investigar sobre el tema o resultaría éticamente inaceptable hacerlo. Es necesario considerar que muchas prácticas actuales sobre las que no existe evidencia pueden de hecho ser ineficaces, pero otras pueden ser altamente eficaces y quizás nunca se generen pruebas científicas de su efectividad. Por lo tanto, la falta de evidencia no debe utilizarse como única justificación para limitar la utilización de un procedimiento o el aporte de recursos.

2. OBJETIVOS

Esta guía es una referencia para la atención de las personas que presentan un síndrome clínico aislado que pueda ser sospechoso de Esclerosis múltiple, pacientes con diagnóstico de Esclerosis múltiple remitente recurrente, secundariamente progresiva o primariamente progresiva. Se excluyen niños y embarazadas.

En ese contexto, esta guía clínica tiene por objetivos:

1. Aportar recomendaciones a los profesionales de salud sobre el manejo de estos pacientes, basadas en la mejor evidencia científica disponible.
2. Mejorar la calidad del proceso terapéutico de los pacientes portadores de EM.
3. Mejorar la calidad de vida de pacientes con EM.
4. Disminuir la variabilidad de la atención en el manejo de pacientes portadores de EM, en especial en su fase de rehabilitación.

2.1. Preguntas clínicas abordadas en la guía

1. ¿Se debe usar Interferón Beta 1a-1b, comparado a no hacer nada en pacientes con síndrome clínico aislado?
2. ¿Se debe usar el acetato de glatiramer, en comparación a no hacer nada en pacientes con síndrome clínico aislado?
3. ¿Se debe usar interferón beta 1a ó 1b como medicamento de primera línea, en comparación a no hacer nada en pacientes con esclerosis múltiple?
4. ¿Se debe usar el acetato de glatiramer como medicamento de primera línea, en comparación a no hacer nada en pacientes con esclerosis múltiple?
5. ¿Cuál medicamento de primera línea se debe preferir usar en pacientes con esclerosis múltiple, interferón beta o acetato de glatiramer?
6. ¿Se debe usar la teriflunomida como medicamento de primera línea, comparado a no hacer nada en personas con esclerosis múltiple?
7. ¿Se debe usar natalizumab como medicamento de segunda línea, en comparación a no hacer nada en pacientes con esclerosis múltiple?
8. ¿Se debe usar el fingolimod 0.5 mg como medicamento de segunda línea, en comparación a no hacer nada en pacientes con esclerosis múltiple?
9. ¿Se debe usar la azatioprina como medicamento de segunda línea, comparado a no hacer nada en pacientes con esclerosis múltiple?

10. ¿Se debe usar el alemtuzumab como medicamento de segunda línea, comparado a no hacer nada en pacientes con esclerosis múltiple?
11. ¿Se debe usar el dimetil fumarato, comparado a no hacer nada en personas con esclerosis múltiple?

3. TRATAMIENTO MODIFICADOR DEL CURSO DE LA ENFERMEDAD

Dentro del tratamiento modificador de la enfermedad existen las terapias de primera línea, segunda línea y otros que aún no se ha definido a la línea que pertenecen.

Los medicamentos de primera línea disponibles en Chile para el uso en esclerosis múltiple son:

- Interferón beta 1a (avonex 30 ug/semanal im, rebif 22 ó 44 mg/día sc, blastoferon 22 y 44 ug/3)
- Interferón beta 1b (betaferon 22 y 44 ug/3 veces por semana sc)
- Acetato glatiramer (copaxone o cordoxene 20 mg/día sc)
- Teriflunomida (Aubagio)

Los medicamentos de segunda línea disponibles en Chile para el uso en esclerosis múltiple son:

- Natalizumab (Tysabri)
- Fingolimod (Gilenya)
- Azatioprina
- Alemtuzumab (Lemtrada)

Los medicamentos que aún no han definido la línea de acción a la cual pertenecen, que están disponibles en Chile para el uso en esclerosis múltiple son:

- Dimetil fumarato (Tecfidera)

3.1. Tratamiento modificador del curso de la enfermedad en pacientes con síndrome clínico aislado

Resumen de la evidencia de los beneficios y riesgos de la intervención:

El Síndrome Clínico Aislado (SCA), se caracteriza por ser un cuadro en el cual se presenta un único episodio de aparición aguda con características inflamatorias desmielinizantes del sistema nervioso central, con una duración de 24 horas y ausencia de fiebre o infección. Los síndromes más frecuentes son la afectación del nervio óptico, del tronco encéfalo o la medula espinal (11).

Beneficios de la intervención:

¿Se debe usar Interferón Beta 1a-1b comparado a no hacer nada en pacientes con síndrome clínico aislado?

Una revisión sistemática (10) incluyó 3 ensayos clínicos aleatorizados (ECA), con un total de 1160 pacientes con un único episodio desmielinizante y con resonancia magnética positiva (Estudio BENEFIT 2006, CHAMPS 2000, ETOMS 2001). Es importante destacar que los 3 estudios utilizaron una dosis y distintos tipos de Interferón: INF beta-1a 30 mcg intramuscular semanal (CHAMPS), INF beta -1a 22 mcg subcutáneo semanal (ETOMS) e INF beta-1b 250 mcg subcutáneo días alternos (BENEFIT) (12).

Riesgo de conversión a esclerosis múltiple clínicamente confirmada a los 12 meses.

Se evaluaron 3 estudios (ETOMS, BENEFIT, CHAMPS, 1154 pacientes en total) para analizar el riesgo de conversión, desde síndrome clínico aislado hasta el diagnóstico confirmado de esclerosis múltiple, en los primeros 12 meses de tratamiento. Se demostró que probablemente 248 de 1000 pacientes tratados con Interferón B se convertirán a EM, mientras que 335 de cada 1000 pacientes se convertirán si no reciben tratamiento. Esto refleja una disminución de 87 pacientes de cada 1000 que convertirán a EM, si reciben tratamiento con Interferón B comparado a no recibir tratamiento. En términos relativos, habrá probablemente una reducción del 26% en el riesgo de conversión a EM en pacientes que reciben Interferón B comparado con aquellos que reciben placebo en el plazo de 12 meses (RR 0.74, IC 95% 0.61 a 0.88).

Calidad
moderada
Riesgo de sesgo
en estudios
primarios

Riesgo de conversión a esclerosis múltiple clínicamente confirmada a los 24 meses.

La evaluación de 2 estudios (ETOMS y BENEFIT, 776 pacientes en total), demostró que probablemente 342 de cada 1000 pacientes en tratamiento con Interferón B convertirán a EM confirmada en un plazo de 2 años de tratamiento, mientras que sin tratamiento, 482 de cada 1000 pacientes convertirán a EM. Esto refleja una disminución total de 140 pacientes cada 1000 a los que se les diagnosticará EM en caso de recibir tratamiento con INF vs no hacer nada. En términos relativos, se demostró que probablemente el riesgo de conversión a los 24 meses disminuirá en un 29% en aquellos pacientes en tratamiento con INF, comparado con aquellos pacientes que reciben placebo (RR 0.71, IC 95%, 0.59 a 0.84).

Calidad
moderada
Riesgo de sesgo
en estudios
primarios

Efectos adversos de la intervención:

El Interferón Beta se asocia a efectos adversos generales auto limitados, como síndrome pseudogripal, fiebre, mialgias, reacción en el sitio de inyección. De laboratorio, la reacción adversa más importante es el aumento del riesgo del aumento transaminasas, GOT (RR 2.83, IC 95% 1.12 a 7.06) y ALT (RR 3.57, IC95%; 1.98 a 6.43).

Valores y preferencias de los pacientes

Las entrevistas a grupos focales realizadas en el contexto de la guía española, concluyeron que el hecho de encontrarse bien, la incertidumbre sobre la enfermedad y la molestia de seguir un tratamiento pueden dificultar su adherencia. Además confían en lo que el médico les explica y les aconseja, tanto respecto a la decisión de iniciar los tratamientos como a su seguimiento (10). Por otra parte, una encuesta sobre las preferencias y conocimientos de los riesgos e interés en la información de 169 pacientes con esclerosis múltiple realizado en Alemania concluyó que el 79% de los pacientes prefieren tener un rol activo en su enfermedad (autonomía, toma de decisiones informadas y compartidas) (12).

Un estudio analizó la satisfacción al tratamiento de 226 pacientes con EMRR que se encontraban recibiendo algún medicamento modificador de la enfermedad (IFN β -1a IM, IFN β -1a SC, acetato de glatiramer o natalizumab), no encontrándose diferencias significativas en la satisfacción al tratamiento entre todos los medicamentos. Los participantes reportaron que ellos tenían confianza en que tomar el medicamento era algo bueno y que los beneficios del tratamiento sobrepasan los efectos adversos. Sin embargo, se encontraron diferencias en la percepción de efectividad y efectos adversos entre los medicamentos. En términos de la facilidad o dificultad para planificar la utilización de medicamentos, el IFN β -1a IM, resultó ser menos conveniente que el IFN β -1a SC, acetato de glatiramer y natalizumab. Los medicamentos modificadores de la enfermedad administrados de forma semanal fueron considerados menos convenientes que los medicamentos administrados de forma diaria o tres veces a la semana. Los síntomas pseudogripales asociados al IFN β -1a IM, contribuyen en la decisión de tomar el medicamento, ya que los pacientes que trabajan prefieren tomar los medicamentos los días viernes, pero en el caso de tener algún evento el fin de semana deben repensar su planificación. Las tasas de adherencia fueron de 97% para el natalizumab, 93% para el interferón beta 1a im, interferón beta 1a sc 77% y de 53% para el acetato de glatiramer (13).

Uso de recursos

Un estudio realizado en Chile concluyó que para prevenir 1 DALY tiene un costo aproximado de 24 millones de pesos, lo que la sitúa entre las intervenciones no costo-efectivas de acuerdo los criterios de evaluación utilizados (13). Se puede observar la variación según tasa de descuento dada principalmente por el efecto sobre la efectividad.

Al revisar la literatura publicada, existen muchos estudios que hacen referencia a la costo-efectividad de este tratamiento. Uno de ellos, Michael Iskedjan (38), realizado en Canadá, concluye que una razón costo efectividad de 36.811 dólares (moneda 2005) por año de vida ganado sin recidiva, lo cual, según la situación canadiense, lo ubica en una costo efectividad razonable.

Tabla 1. Resumen de la evidencia del interferón en pacientes con Síndrome Clínico Aislado

Desenlace	Efectos absolutos (IC95%)		Efecto relativo (IC95%)	Nº de participantes (estudios)	Calidad	Comentarios
	Riesgo con placebo	Riesgo con Acetato de glatiramer				
Riesgo conversión a esclerosis múltiple en 12 meses	Síndrome clínico aislado		RR 0.74 (0.61 a 0.88)	1154 (3 ECA)	MODERADA	Riesgo de sesgo
	335 cada 1000	248 cada 1000 (189 a 321)				
Riesgo de conversión a esclerosis múltiple en 24 meses	Síndrome clínico aislado		RR 0.74 (0.59 a 0.84)	776 (2 ECA)	MODERADA	Riesgo de sesgo
	482 de cada 1000	342 de cada 1000				

Para pacientes que presenten un SCA, se sugiere utilizar Interferón Beta en comparación con nada (Recomendación Débil a favor, Nivel de la evidencia moderada).

El panel de la guía consideró que esta recomendación es débil a favor del uso de interferón beta 1a-1b en pacientes con síndrome clínico aislado, debido a que no todos los pacientes están dispuestos a recibir un tratamiento cuando aún no tienen confirmación de tener una enfermedad y debido a que los costos de este tratamiento son elevados. Sin embargo, para aquellos pacientes que posean alto riesgo de conversión a esclerosis múltiple y hayan tenido sintomatología discapacitante, probablemente valorarán más recibir interferón.

¿Se debe usar el acetato de glatiramer en comparación a no hacer nada en pacientes con síndrome clínico aislado?

Resumen de la evidencia de los beneficios y riesgos de la intervención:

Una revisión sistemática (Qizilbash 2012) (7 ECA, 4 estudios de cohorte) con un total de 4.759 pacientes, evaluó el riesgo beneficio del acetato de glatiramer en pacientes con síndrome clínico aislado y esclerosis múltiple. Del total de estudios identificados en esta revisión sistemática, sólo un ECA (PreCISe) abordó la efectividad del acetato de glatiramer en el síndrome clínico aislado (11). El estudio PreCISe (12) es un ensayo clínico aleatorizado controlado, multicéntrico, doble ciego, en el cual 481 pacientes entre 18 y 45 años con antecedentes de haber tenido un solo evento neurológico y una resonancia magnética cerebral positiva fueron aleatorizados a recibir 20 mg/día sc de acetato de glatiramer (243 pacientes) o placebo (238 pacientes), durante un seguimiento de 36 meses o hasta desarrollar esclerosis múltiple. Debido a resultados significativamente favorables a los 2 años en el grupo que recibió acetato de glatiramer, se interrumpió la administración de placebo y se inició una fase abierta con acetato de glatiramer.

No se identificaron ensayos clínicos posteriores a la fecha de búsqueda de la revisión sistemática identificada.

Beneficios de la intervención:

Reducción en el riesgo de conversión a esclerosis múltiple El ensayo clínico PreCISe (481 participantes), demostró que probablemente 249 de 1000 pacientes tratados con acetato de glatiramer convertirán a esclerosis múltiple (IC95% 189 a 321) y que 429 de 1000 pacientes sin tratamiento convertirán a esclerosis múltiple, lo que refleja una reducción de 180 pacientes cada 1000 que convertirán a esclerosis múltiple al tratar con acetato de glatiramer en comparación a no hacer nada. En términos relativos habrá probablemente una reducción del 42% en el riesgo de conversión a esclerosis múltiple en pacientes que reciben acetato de glatiramer, comparado con aquellos que reciben placebo (RR 0.58, IC95% 0.44 a 0.75) en un período de 2 años (12).	Calidad moderada Debido a Riesgo de sesgo
Retraso en el tiempo de conversión a esclerosis múltiple El ensayo clínico PreCISe (481 participantes), demostró probablemente un retraso en la conversión a esclerosis múltiple de 336 a 722 días en aquellos pacientes que recibieron acetato de glatiramer (HR 0.58, IC95% 0.41 a 0.82) (12).	Calidad moderada Debido a Riesgo de sesgo

Efectos adversos de la intervención:

El acetato de glatiramer se asocia a efectos adversos generales autolimitados como rubor, sudoración, dolor torácico, palpitaciones, ansiedad y de reacciones locales en el sitio de inyección como edema, eritema o dolor (13).

Necrosis en el sitio de inyección El ensayo clínico PreCISe (481 participantes) mostró de forma incierta que 10 de cada 1000 pacientes (IC95% 1 a 213) tratados con acetato de glatiramer tendrán necrosis en el sitio de inyección y que 2 de cada 1000 pacientes que reciben placebo presentarán necrosis en el sitio de inyección, con un aumento de 8 pacientes cada 1000 que presentarán necrosis con acetato de glatiramer comparado a placebo. En términos relativos, el riesgo de necrosis en el sitio de inyección podría ser de forma incierta 5 veces más en el grupo que recibió acetato de glatiramer comparado a placebo (RR 4.9, IC95% 0.24 a 101.48) (12).	Calidad muy baja debido a detención temprana del estudio e intervalo de confianza amplio y que cruza el umbral
--	--

Valores y preferencias de los pacientes:

Los pacientes consideran que iniciar el tratamiento tras el primer brote es difícil debido a que existe poca sintomatología y el acetato de glatiramer presenta efectos adversos (14). Por otra parte un grupo focal y una encuesta sobre las preferencias de los pacientes, conocimientos de los riesgos e interés en la información de 169 pacientes con esclerosis múltiple realizado en Alemania concluyó que el 79% de los pacientes prefieren tener un rol activo en su enfermedad (autonomía, toma de decisiones informadas y compartidas) (15).

Un estudio analizó la satisfacción al tratamiento de 226 pacientes con EMRR que se encontraban recibiendo algún medicamento modificador de la enfermedad (IFN β -1a IM, IFN β -1a SC, acetato de glatiramer o natalizumab), no encontrándose diferencias significativas en la satisfacción al tratamiento entre todos los medicamentos. Los participantes reportaron que ellos tenían confianza en que tomar el medicamento era algo bueno y que los beneficios del tratamiento sobrepasan los efectos adversos. Sin embargo, se encontraron diferencias en la percepción de efectividad y efectos adversos entre los medicamentos. En términos de la facilidad o dificultad para planificar la utilización de medicamentos, el IFN β -1a IM resultó ser menos conveniente que el IFN β -1a SC, acetato de glatiramer y natalizumab. Los medicamentos modificadores de la enfermedad administrados de forma semanal fueron considerados menos convenientes que los medicamentos administrados de forma diaria o tres veces a la semana. Las tasas de adherencia fueron de 97% para el natalizumab, 93% para el interferón beta 1a im, interferón beta 1a sc 77% y de 53% para el acetato de glatiramer (16).

Estudios de adherencia al tratamiento realizados en España muestran una tasa de adherencia global del 85,4% (n = 254 pacientes). Los pacientes en tratamiento con IFN beta im presentaron una mejor adherencia al tratamiento (96,4%) en comparación con los pacientes en tratamiento con IFN beta sc a una dosis de 22 mcg (79,1%; p = 0,0064) o de 44 mcg (79,6%, p = 0,0064) o en comparación con AG (82,7%, p = 0,0184) (14).

Utilización de recursos:

Muchos estudios sugieren que la costo utilidad del uso de medicamentos modificadores del curso de la enfermedad aumenta cuando el tratamiento es dado lo antes posible (17). Por otra parte, se han asociado menor número de hospitalizaciones con el tratamiento de inicio precoz (14).

Tabla 2. Resumen de la evidencia del acetato de glatiramer en pacientes con Síndrome Clínico Aislado

Desenlace	Efectos absolutos (IC95%)		Efecto relativo (IC95%)	Nº de participantes (estudios)	Calidad	Comentarios
	Riesgo con placebo	Riesgo con Acetato de glatiramer				
Conversión a esclerosis múltiple	Síndrome clínico aislado		RR 0.58 (0.44 a 0.75)	481 (1 ECA)	 MODERADA	Riesgo de sesgo
	429 cada 1000	249 cada 1000 (189 a 321)				
Retraso en el tiempo de conversión a esclerosis múltiple	Síndrome clínico aislado		HR 0.58 (0.41 a 0.82)	(1 ECA)	MODERADA	Riesgo de sesgo
	-	-				
Necrosis en el sitio de inyección	Síndrome clínico aislado		RR 4.9 (0.24 a 101.48)	481 (1 RCT)	MUY BAJA	Riesgo de sesgo Intervalo de confianza cruza el umbral y es muy amplio
	2 cada 1000	10 cada 1000 (1 a 213)				

Recomendación:

En personas con síndrome clínico aislado, sugerimos usar acetato de glatiramer en comparación a no hacer nada (recomendación débil; calidad de la evidencia moderada)

El panel de la guía consideró que esta recomendación es débil a favor del uso de acetato de glatiramer en pacientes con síndrome clínico aislado, debido a que no todos los pacientes están dispuestos a recibir un tratamiento cuando aún no tienen confirmación de tener la enfermedad y debido a que los costos de este tratamiento son elevados. Sin embargo, para aquellos pacientes que posean alto riesgo de conversión a esclerosis múltiple y hayan tenido sintomatología discapacitante, probablemente valorarán más recibir acetato de glatiramer.

¿Se debe usar el Interferón beta 1a ó 1b como medicamento de primera línea en comparación a no hacer nada en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente?

Resumen de la evidencia de los beneficios y riesgos de la intervención:

Se utilizó una RS del año 2009 que incluyó 8 ECA con un total de 1301 pacientes. El objetivo de esta RS fue evaluar la efectividad del Interferón recombinante en adultos con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente.

Beneficios de la intervención:

Brote en 12 meses En una revisión sistemática (18) 5 ECA 667 participantes), se observó que probablemente 499 de 1000 pacientes tratados con Interferón Beta presentarán al menos un brote a los 12 meses de tratamiento (IC 95%, 376 a 663) y que 684 de 1000 pacientes sin tratamiento presentarán un brote a los 12 meses, lo que refleja una disminución de 185 pacientes que presentarán un brote a los 12 meses al tratar con Interferón Beta en comparación con nada. En términos relativos, habrá una disminución del 27% en la probabilidad de presentar al menos un brote a los 12 meses de tratamiento en pacientes en tratamiento con Interferón Beta comparado con placebo (RR 0.73, IC95% 0.55 a 0.97).	Calidad moderada Por Riesgo de sesgo en estudios primarios
Brote a los 24 meses. En una revisión sistemática, Rice (3 ECA, 919 pacientes), se observó que probablemente 556 de 1000 pacientes tratados con interferón B presentarán, al menos, un brote en un plazo de 24 meses (IC95%, 508 a 612), mientras que 695 de 1000 pacientes sin tratamiento presentarán un brote en 24 meses, lo que refleja una disminución de 139 pacientes que presentarán un brote a los 24 meses si es que recibieran tratamiento con Interferón B. En términos relativos, es probable que exista una disminución de 20% en la probabilidad de presentar al menos un brote en 24 meses al recibir Interferón B, en comparación con placebo. (RR 0.8, IC 95%, 0.73 a 0.88)	Calidad moderada Riesgo de sesgo en estudios primarios
Progresión confirmada de la enfermedad a los 2 años La RS (3 ECA, 919 pacientes), demostró que probablemente 200 cada 1000 pacientes tratados con Interferón tendrán progresión confirmada de la enfermedad en 24 meses de tratamiento (IC 95%, 159 a 252), mientras que 289 de 1000 pacientes sin tratamiento tendrán progresión confirmada en 24 meses. Ésto significa que en tratamiento con Interferón, habría una disminución 89 pacientes que presentaría progresión de la enfermedad en comparación con placebo de cada 1000 pacientes en tratamiento. En términos relativos, existiría una disminución del 31% en la probabilidad de progresión confirmada de la enfermedad en 24 meses en los pacientes en tratamiento con Interferón B en comparación con placebo.	Calidad moderada Pérdida de seguimiento bajo número de eventos

Aumento en la discapacidad medida según EDSS a los 12 meses La RS de Rice (2 ECA) mostró que podría ser que exista una disminución en el aumento de la discapacidad medida según EDSS a los 12 meses en pacientes en tratamiento con Interferón B en comparación con placebo. (DM - 0.25, IC 95%, - 0.46 a -0.05). Este resultado es cuestionable ya que clínicamente es imposible medir este cambio tan pequeño en la escala.	Calidad Baja (Riesgo de sesgo en estudios primarios, estudios con heterogeneidad alta)
--	--

Efectos adversos de la intervención:

<i>Síndrome Pseudogripal</i> La RS (4 ECA, 1117 pacientes) mostró que podría ser que existan 483 de 1000 pacientes tratados con Interferón B que presenten un síndrome pseudogripal (IC 95%, 349 a 673), mientras que 284 de 1000 pacientes en el grupo placebo presentaran este síndrome. Esto significa que existiría un aumento de 199 pacientes cada 1000 que presentarán un síndrome pseudogripal si recibieran tratamiento con Interferón B en comparación con placebo. En términos relativos, podría existir un aumento de 70% de probabilidades de presentar un síndrome pseudogripal al recibir tratamiento con Interferón B en comparación con placebo. (RR 1.7, IC 95% 1.23 a 2.37).	Calidad Baja (Riesgo de sesgo en estudios primarios, estudios con heterogeneidad alta)
<i>Depresión</i> El meta análisis de 2 ECA, con un total de 618 pacientes mostró que quizás 157 de 1000 pacientes en tratamiento con Interferón B presentaran un cuadro compatible con depresión, mientras que 164 de 1000 pacientes sin tratamiento presentarán este cuadro. Esto significa que hay una disminución de 7 cada 1000 pacientes que presenten depresión al recibir Interferón B versus a no hacer nada. En términos relativos, podría ser que el uso de Interferón B disminuya el riesgo de presentar una cuadro depresivo en un 4% en comparación con placebo (RR 0.96, IC 95% 0.75 a 1.24).	Calidad Muy Baja (Riesgo de sesgo en estudios primarios, intervalos de confianza cruza umbral, evidencia indirecta)
<i>Aumento GOT</i> El análisis de 3 ERT, con un total de 919 pacientes, demostró que podría ser que 37 de cada 1000 pacientes en tratamiento con Interferón Beta presentarían elevación de transaminasas, específicamente la GOT, mientras que 13 de cada 1000 pacientes en tratamiento con placebo presentarían elevación de GOT, lo que significa con Interferón Beta se observa un aumento de 24 de cada 1000 pacientes con GOT elevada en comparación con placebo. En términos absolutos, podría ser que los pacientes que usan INF para el tratamiento de la EM tengan 2.8 veces más probabilidades de presentar GOT elevada que los pacientes que no reciben tratamiento. (RR 2.83, IC95%, 1.14 a 7.06).	Calidad Moderada (Riesgo en estudios primarios)

Aumento ALT

El análisis de 4 ECR, con un total de 981 pacientes, demostró que probablemente 96 de cada 1000 pacientes tratados con INF presentaran elevación de ALT, mientras que 27 de cada 1000 pacientes en tratamiento con placebo presentarían ALT elevada. Esto significa un aumento de 69 de cada 1000 pacientes con INF en comparación con placebo. En términos relativos, en los pacientes en tratamiento con INF es 3.5 veces más probable que presenten ALT elevada en comparación con los pacientes que no reciben tratamiento (RR 3.57, IC95%, 1.98 a 6.43).

Calidad
Baja
(Riesgo de sesgo
en estudios
primarios,
intervalo de
confianza amplio)

Valores y preferencias de los pacientes:

Las entrevistas a grupos focales realizadas en el contexto de la guía española, concluyeron que el hecho de encontrarse bien, la incertidumbre sobre la enfermedad y la molestia de seguir un tratamiento pueden dificultar su adherencia. Además confían en lo que el médico les explica y les aconseja, tanto respecto a la decisión de iniciar los tratamientos como a su seguimiento (11). Por otra parte un grupo focal y una encuesta sobre las preferencias de los pacientes, conocimientos de los riesgos e interés en la información de 169 pacientes con esclerosis múltiple realizado en Alemania concluyó que el 79% de los pacientes prefieren tener un rol activo en su enfermedad (autonomía, toma de decisiones informadas y compartidas) (13).

Un estudio analizó la satisfacción al tratamiento de 226 pacientes con EMRR que se encontraban recibiendo algún medicamento modificador de la enfermedad (IFN β -1a IM, IFN β -1a SC, acetato de glatiramer o natalizumab), no encontrándose diferencias significativas en la satisfacción al tratamiento entre todos los medicamentos. Los participantes reportaron que ellos tenían confianza en que tomar el medicamento era algo bueno y que los beneficios del tratamiento sobrepasan los efectos adversos. Sin embargo, se encontraron diferencias en la percepción de efectividad y efectos adversos entre los medicamentos. En términos de la facilidad o dificultad para planificar la utilización de medicamentos, el IFN β -1a IM resultó ser menos conveniente que el IFN β -1a SC, acetato de glatiramer y natalizumab. Los medicamentos modificadores de la enfermedad administrados de forma semanal fueron considerados menos convenientes que los medicamentos administrados de forma diaria o tres veces a la semana. Los síntomas pseudogripales asociados al IFN β -1a IM contribuyen en la decisión de tomar el medicamento, ya que los pacientes que trabajan prefieren tomar los medicamentos los días viernes, pero en el caso de tener algún evento el fin de semana deben repensar su planificación. Las tasas de adherencia fueron de 97% para el natalizumab, 93% para el interferón beta 1a im, interferón beta 1a sc 77% y de 53% para el acetato de glatiramer (14).

Utilización de recursos:

Un estudio de costo efectividad realizado en Chile demostró que para prevenir un DALY se requiere aproximadamente 24 millones de pesos, quedando sobre el umbral definido por la costo efectividad en el país (13). Se puede observar la variación según tasa de descuento, dada principalmente por el efecto sobre la efectividad.

Al revisar la literatura publicada, existen muchos estudios que hacen referencia a la costo-efectividad de este tratamiento. Uno de ellos, Michael Iskadjian (38) realizado en Canadá, concluye una razón costo-efectividad de 36.811 dólares (moneda 2005) por año de vida ganado sin recidiva (alrededor de 18 millones y medio de pesos), lo cual, según los autores lo ubica en una costo-efectividad razonable (para la situación canadiense). Otro estudio (39), evalúa la costo-efectividad del Interferón en diversos escenarios, asumiendo diversos grados de efectividad, o planteando diversos esquemas de tratamiento, y obtiene costo-efectividad incremental sobre el tratamiento estándar. Concluye que la evidencia de efectividad es pequeña y aun débil, y que análisis económico sugiere el uso con precaución de este medicamento.

En Chile, este medicamento se encuentra garantizado para el tratamiento de pacientes con EM.

Tabla 3. Resumen de la evidencia del interferón en pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente

Desenlace	Efectos absolutos (IC95%)		Efecto relativo (IC95%)	Nº de participantes (estudios)	Calidad	Comentarios
	Riesgo con placebo	Riesgo con Acetato de glatiramer				
Pacientes con al menos un brote en 12 meses	Pacientes con esclerosis múltiple		RR 0.73 (0.55 a 0.97)	667 (2 ECA)	MODERADA	Por riesgo de sesgo en estudios primarios.
	684 cada 1000	499 cada 1000 (376 a 663)				
Pacientes con al menos un brote en 24 meses	Pacientes con esclerosis múltiple		RR 0.8 (0.73 a 0.88)	919 (3 ECA)	MODERADA	Riesgo de sesgo en estudios primarios.
	695 cada 1000	556 cada 1000 (508 a 612)				
Pacientes con progresión confirmada de la enfermedad a los 2 años	Pacientes con esclerosis múltiple		RR 0.69 (0.55 a 0.87)	919 (3 ECA)	MODERADA	Pérdida de seguimiento, bajo número de eventos.
	289 cada 1000	200 cada 1000 (159 a 252)				
Cambio Medio en la discapacidad (EDSS) a los 12 meses	Pacientes con esclerosis múltiple			618 (2 ECA)	BAJA	Riesgo de sesgo en estudios primarios, estudios con heterogeneidad alta.
		0.25 menos (0.46 menos a 0.05)				

Síndrome	Pacientes con esclerosis múltiple		RR 1.7 (1.23 a 2.37)	1117 (4 ECA)	BAJA	Riesgo de sesgo en estudios primarios, estudios con heterogeneidad alta. (I2 76%)
	284 cada 1000	483 cada 1000 (349 a 673)				
Pseudogripal						
Depresión	164 de cada 1000	157 cada 1000 (123 a 203)	RR 0.96 (0.75 a 1.24)	1199 (6 ECA)	MUY BAJA	Riesgo de sesgo en estudios primarios. Intervalos de confianza cruzan umbral, evidencia indirecta.
GOT	13 de cada 1000	37 de cada 1000 (15 a 94)	RR 2.83 (1.14 a 7.06)	919 (3 ECA)	 BAJA	Riesgo de sesgo en estudios primarios, intervalo de confianza amplio
ALT	27 de cada 1000	96 de cada 1000	RR 3.57 (1.98 a 6.53)	981 (4 ECA)	 MODERADA	Riesgo en estudios primarios

Para pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente, se sugiere utilizar Interferón Beta en comparación con no hacer nada. (Recomendación débil a favor, nivel de la evidencia moderada).

¿Se debe usar el acetato de glatiramer como medicamento de primera línea en comparación a no hacer nada en pacientes con esclerosis múltiple?

Resumen de la evidencia:

La revisión sistemática de La Mantia 2010 (6 ECA), con un total de 3.233 pacientes, evaluó la efectividad del acetato de glatiramer comparado con placebo en pacientes con EMRR (2.184 pacientes), EMPP o EMP (1.049 pacientes).

De esta RS, 4 ECA (Bornstein 1987, Johnson 1995, Comi 2001, Filippi 2006), evaluaron la efectividad del acetato de glatiramer en 2.184 pacientes con EMRR, sin embargo sólo 540 pacientes fueron considerados en el análisis. Las dosis administradas fueron de 20 mg/día sc (Bornstein 1987, Johnson 1995, Comi 2001) y 50 - 5 mg/día oral (Filippi 2006), pero sólo fueron considerados en el metaanálisis los ECA en los cuales se administró 20 mg/día sc de acetato de glatiramer.

En el subgrupo de EMP (primaria y secundaria), se incluyeron 2 ECA (Bornstein 1991 y Wolinsky 2007) con 1.049 pacientes en los cuales se comparó la efectividad de 30 mg - 20 mg/ día sc de acetato de glatiramer comparado con placebo.

No se identificaron ensayos clínicos posteriores a la fecha de búsqueda de la revisión sistemática identificada (13).

Beneficios de la intervención:

<i>Ausencia de brotes a los 12 meses</i> En una Revisión sistemática (La Mantia 2010) (2 ECA, 277 participantes), se observó que probablemente 582 de 1000 pacientes tratados con acetato de glatiramer no presentarán brotes a los 12 meses de tratamiento (IC95% 464 a 736) y que 455 de 1000 pacientes sin tratamiento no presentarán brotes, lo que refleja un aumento de 127 pacientes cada 1000 que no presentarán brotes al tratar con acetato de glatiramer en comparación a no hacer nada. En términos relativos probablemente habrá un aumento del 28% en la probabilidad de no tener brotes a los 12 meses en pacientes que reciben acetato de glatiramer comparado con aquellos que reciben placebo (RR 1.28, IC95% 1.02 a 1.62) (13).	Calidad Moderada Estudios heterogéneos
<i>Ausencia de brotes a los 24 meses</i> En una Revisión sistemática (La Mantia 2010) (2 ECA, 299 participantes) se observó que probablemente 373 de 1000 pacientes tratados con acetato de glatiramer no presentarán brotes a los 2 años de tratamiento (IC95% 266 a 521) y que 268 de 1000 pacientes sin tratamiento no presentarán brotes, lo que refleja un aumento de 105 pacientes cada 1000 que no presentarán brotes al tratar con acetato de glatiramer en comparación a no hacer nada. En términos relativos probablemente habrá un aumento del 39% en la probabilidad de no tener brotes a los 2 años en pacientes que reciben acetato de glatiramer comparado con aquellos que reciben placebo (RR 1.39, IC95% 0.99 a 1.94) (13).	Calidad Moderada Intervalo de confianza cruza el umbral
<i>Ausencia de brotes a los 35 meses</i> En una Revisión sistemática (La Mantia 2010) (1 ECA, 203 participantes) se observó que probablemente 333 de 1000 pacientes tratados con acetato de glatiramer no presentarán brotes a los 35 meses de tratamiento (IC95% 248 a 485) y que 250 de 1000 pacientes sin tratamiento no presentarán brotes, lo que refleja un aumento de 83 pacientes cada 1000 que no presentarán brotes al tratar con acetato de glatiramer en comparación a no hacer nada. En términos relativos probablemente habrá un aumento del 33% en la probabilidad de no tener brotes a los 35 meses en pacientes que reciben acetato de glatiramer comparado con aquellos que reciben placebo (RR 1.33, IC95% 0.86 a 2.06) (13).	Calidad Moderada Intervalo de confianza cruza el umbral

<i>Progresión de la discapacidad a los 24 meses</i> La Revisión sistemática (La Mantia 2010) (2 ECA, 662 participantes) mostró que podría ser que 300 de cada 1.000 pacientes tratados con acetato de glatiramer presentarían progresión de la discapacidad a los 24 meses de tratamiento (IC95% 237 a 377) y que 333 de 1.000 pacientes sin tratamiento presentarían progresión de la discapacidad, lo que refleja una disminución de 33 cada 1.000 pacientes que presentarían progresión de la discapacidad al tratar con acetato de glatiramer en comparación a no hacer nada. En términos relativos podría haber una disminución del 10% en la probabilidad de progresión de la discapacidad a los 24 meses en pacientes que reciben acetato de glatiramer comparado con aquellos que reciben placebo (RR 0.9, IC95% 0.71 a 1.13) (13).	Calidad Baja Intervalo de confianza cruza el umbral, reporte selectivo de outcomes y pérdida en el seguimiento
<i>Progresión de la discapacidad a los 36 meses</i> La Revisión sistemática (La Mantia 2010) (1 ECA, 160 participantes) mostró que podría ser que 430 de cada 1.000 pacientes tratados con acetato de glatiramer presentarían progresión de la discapacidad a los 36 meses de tratamiento (IC95% 300 a 615) y que 500 de 1.000 pacientes sin tratamiento presentarían progresión de la discapacidad, lo que refleja una disminución de 70 cada 1.000 pacientes que presentarían progresión de la discapacidad al tratar con acetato de glatiramer en comparación a no hacer nada. En términos relativos podría haber una disminución del 14% en la probabilidad de progresión de la discapacidad a los 36 meses en pacientes que reciben acetato de glatiramer comparado con aquellos que reciben placebo (RR 0.86, IC95% 0.6 a 1.23) (13).	Calidad Baja Intervalo de confianza cruza el umbral, reporte selectivo de outcomes y pérdida en el seguimiento

Efectos adversos de la intervención:

El acetato de glatiramer se asocia a efectos adversos generales autolimitados como rubor, sudoración, dolor torácico, palpitaciones, ansiedad de manera más frecuente en los pacientes tratados con acetato de glatiramer en comparación al placebo (RR 3.27 IC95% 2.07 a 5.18) y de reacciones locales en el sitio de inyección como edema, eritema o dolor (14).

Valores y preferencias de los pacientes:

Las entrevistas a grupos focales realizadas en el contexto de la guía española, concluyeron que el hecho de encontrarse bien, la incertidumbre sobre la enfermedad y la molestia de seguir un tratamiento pueden dificultar su adherencia. Además confían en lo que el médico les explica y les aconseja, tanto respecto a la decisión de iniciar los tratamientos como a su seguimiento (14).

Otra entrevista a grupos focales y una encuesta sobre las preferencias de los pacientes, conocimientos de los riesgos e interés en la información de 169 pacientes con esclerosis múltiple

realizado en Alemania concluyó que el 79% de los pacientes prefieren tener un rol activo en su enfermedad (autonomía, toma de decisiones informadas y compartidas) (15).

Otro estudio analizó la satisfacción al tratamiento de 226 pacientes con EMRR que se encontraban recibiendo algún medicamento modificador de la enfermedad (IFN β -1a IM, IFN β -1a SC, acetato de glatiramer o natalizumab), no encontrándose diferencias significativas en la satisfacción al tratamiento entre todos los medicamentos. Los participantes reportaron que ellos tienen confianza en que tomar el medicamento es algo bueno y que los beneficios del tratamiento sobrepasan los efectos adversos. Sin embargo, se encontraron diferencias en la percepción de efectividad y efectos adversos entre los medicamentos. Los medicamentos modificadores de la enfermedad administrados de forma semanal fueron considerados menos convenientes que los medicamentos administrados de forma diaria o tres veces a la semana. Las tasas de adherencia fueron de 97% para el natalizumab, 93% para el interferón beta 1a im, interferón beta 1a sc 77% y de 53% para el acetato de glatiramer (16).

Estudios de adherencia al tratamiento realizados en España muestran una tasa de adherencia global del 85,4% (n = 254 pacientes). Los pacientes en tratamiento con IFN beta im presentaron una mejor adherencia al tratamiento (96,4%) en comparación con los pacientes en tratamiento con IFN beta sc a una dosis de 22 mcg (79,1%; p = 0,0064) o de 44 mcg (79,6%, p = 0,0064) o en comparación con AG (82,7%, p = 0,0184) (14).

Utilización de recursos:

Un estudio realizado en Estados Unidos desde la perspectiva del asegurador (solo se consideraron los costos médicos directos) evaluó la costo efectividad de 4 fármacos modificadores del curso de la enfermedad en el tratamiento de primera línea de la EMRR en un horizonte temporal de 2 años. El acetato de glatiramer y los IFN beta-1a sc y beta-1b sc resultaron ser los tratamientos modificadores de la enfermedad más costo efectivos para los casos de EMRR (14).

Tabla 4. Resumen de la evidencia del acetato de glatiramer en pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente

Desenlace	Efectos absolutos (IC95%)		Efecto relativo (IC95%)	Nº de participantes (estudios)	Calidad	Comentarios
	Riesgo con placebo	Riesgo con Acetato de glatiramer				
Ausencia de brotes a los 12 meses	Pacientes con esclerosis múltiple		RR 1.28 (1.02 a 1.62)	287 (2 ECA)	 MODERADA	I ² de 81% y p de 0.02
	455 cada 1000	582 cada 1000 (464 a 736)				
Ausencia de brotes a los 24 meses	Pacientes con esclerosis múltiple		RR 1.39 (0.99 a 1.94)	299 (2 ECA)	 MODERADA	Intervalo de confianza cruza el umbral
	268 cada 1000	373 cada 1000 (266 a 521)				
Ausencia de brotes a los 35 meses	Pacientes con esclerosis múltiple		RR 1.33 (0.86 a 2.06)	203 (1 ECA)	 MODERADA	Intervalo de confianza cruza el umbral
	250 cada 1000	333 cada 1000 (248 a 485)				
Progresión de la enfermedad a los 24 meses	Pacientes con esclerosis múltiple		RR 0.9 (0.71 a 1.13)	662 (2 ECA)	 BAJA	Riesgo de sesgo Intervalo de confianza cruza el umbral
	333 cada 1000	300 cada 1000 (237 a 377)				
Progresión de la enfermedad a los 36 meses	Pacientes con esclerosis múltiple		RR 0.86 (0.6 a 1.23)	160 (1 ECA)	 BAJA	Riesgo de sesgo Intervalo de confianza cruza el umbral
	500 cada 1000	430 cada 1000 (300 a 615)				

Recomendación:

En personas con esclerosis múltiple remitente recurrente, sugerimos usar acetato de glatiramer en comparación a no hacer nada (recomendación débil; calidad de la evidencia moderada)

El panel de la guía consideró que esta recomendación es débil a favor del uso de acetato de glatiramer en pacientes con esclerosis múltiple, debido a que no todos los pacientes están dispuestos a recibir tratamiento cuando los síntomas del brote son leves y debido a que los costos de este tratamiento son elevados. Sin embargo, aquellos pacientes que posean sintomatología discapacitante, probablemente valorarán más recibir acetato de glatiramer.

¿Cuál medicamento de primera línea se debe preferir usar en pacientes con esclerosis múltiple, interferón beta o acetato de glatiramer?

Resumen de la evidencia:

La revisión sistemática de La Mantia 2014 (5 ECA) con un total de 2.858 pacientes evaluó la efectividad del interferón beta comparado a acetato de glatiramer en pacientes con EMRR (13).

No se identificaron ensayos clínicos posteriores a la fecha de búsqueda de la revisión sistemática identificada.

Beneficios de la intervención:

Número de pacientes que presentan brotes a los 2 años La Revisión sistemática (La Mantia 2014) (3 ECA, 2.184 participantes) demostró probablemente que 38 de cada 100 pacientes tratados con interferón beta presentarán brotes a los 24 meses de tratamiento (IC95% 31 a 45) y que 36 de 100 pacientes con acetato de glatiramer presentaran brotes, lo que refleja un aumento de 2 pacientes cada 100 que presentaran brotes al tratar con interferón beta en comparación al acetato de glatiramer. En términos relativos probablemente habrá un aumento del 4% en la probabilidad de tener brotes a los 24 meses en pacientes que reciben interferón beta comparado a los que reciben acetato de glatiramer (RR 1.04, IC95% 0.87 a 1.24) (13).	Calidad Moderada Riesgo de sesgo
Número de pacientes que presentan brotes a los 2 años La Revisión sistemática (La Mantia 2014) (3 ECA, 2.169 participantes) demostró probablemente que 16 de cada 100 pacientes tratados con interferón beta presentarán brotes a los 24 meses de tratamiento (IC95% 13 a 20) y que 15 de 100 pacientes con acetato de glatiramer presentaran brotes, lo que refleja un aumento de 1 paciente cada 100 que presentaran brotes al tratar con interferón beta en comparación al acetato de glatiramer. En términos relativos probablemente habrá un aumento del 11% en la probabilidad de tener brotes a los 24 meses en pacientes que reciben interferón beta comparado a los que reciben acetato de glatiramer (RR 1.11, IC95% 0.91 a 1.45) (13).	Calidad Moderada Riesgo de sesgo

Efectos adversos de la intervención:

El interferón beta demostró tener más riesgo de síndrome pseudogripal y aumento de transaminas (reportados en pregunta de IFN en EMRR).

El acetato de glatiramer se asocia a efectos adversos generales autolimitados como rubor, sudoración, dolor torácico, palpitaciones, ansiedad de manera más frecuente en los pacientes tratados con acetato de glatiramer en comparación al placebo (RR 3.27 IC95% 2.07 a 5.18) y de reacciones locales en el sitio de inyección como edema, eritema o dolor (14).

Valores y preferencias de los pacientes:

Las entrevistas a grupos focales realizadas en el contexto de la guía española, concluyeron que el hecho de encontrarse bien, la incertidumbre sobre la enfermedad y la molestia de seguir un tratamiento pueden dificultar su adherencia. Además confían en lo que el médico les explica y les aconseja, tanto respecto a la decisión de iniciar los tratamientos como a su seguimiento (14).

Un grupo focal y una encuesta sobre las preferencias de los pacientes, conocimientos de los riesgos e interés en la información de 169 pacientes con esclerosis múltiple realizado en Alemania concluyó que el 79% de los pacientes prefieren tener un rol activo en su enfermedad (autonomía, toma de decisiones informadas y compartidas) (15).

Un estudio analizó la satisfacción al tratamiento de 226 pacientes con EMRR que se encontraban recibiendo algún medicamento modificador de la enfermedad (IFN β -1a IM, IFN β -1a SC, acetato de glatiramer o natalizumab), no encontrándose diferencias significativas en la satisfacción al tratamiento entre todos los medicamentos. Los participantes reportaron que ellos tenían confianza en que tomar el medicamento era algo bueno y que los beneficios del tratamiento sobrepasan los efectos adversos. Sin embargo, se encontraron diferencias en la percepción de efectividad y efectos adversos entre los medicamentos. En términos de la facilidad o dificultad para planificar la utilización de medicamentos, el IFN β -1a IM resultó ser menos conveniente que el IFN β -1a SC, acetato de glatiramer y natalizumab. Los medicamentos modificadores de la enfermedad administrados de forma semanal fueron considerados menos convenientes que los medicamentos administrados de forma diaria o tres veces a la semana. Los síntomas pseudogripales asociados al IFN β -1a IM contribuyen en la decisión de tomar el medicamento, ya que los pacientes que trabajan prefieren tomar los medicamentos los días viernes, pero en el caso de tener algún evento el fin de semana deben repensar su planificación. Las tasas de adherencia fueron de 97% para el natalizumab, 93% para el interferón beta 1a im, interferón beta 1a sc 77% y de 53% para el acetato de glatiramer (16).

Utilización de recursos:

No se encontraron estudios de costo efectividad

Tabla 5. Resumen de la evidencia de los efectos del interferón beta en comparación al acetato de glatiramer en pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente

Desenlace	Efectos absolutos (IC95%)		Efecto relativo (IC95%)	Nº de participantes (estudios)	Calidad	Comentarios
	Riesgo con Acetato de glatiramer	Riesgo con interferón beta				
Número de pacientes que presentan brotes a los 24 meses	Pacientes con esclerosis múltiple		RR 1.04 (0.87 a 1.24)	2.184 (3 ECA)	□□□□ MODERADA	Alto riesgo de pérdida en el seguimiento
	36 cada 100	38 cada 100 (31 a 45)				
Número de pacientes que presentan progresión a los 24 meses	Pacientes con esclerosis múltiple		RR 1.11 (0.91 a 1.35)	2.169 (3 ECA)	□□□□ MODERADA	Alto riesgo de pérdida en el seguimiento
	15 cada 100	16 cada 100 (13 a 20)				
Número promedio de lesiones activas en T2 a los 24 meses	Pacientes con esclerosis múltiple			1.790 (3 ECA)	□□□□ BAJA	Intervalo de confianza cruza el umbral y estudios heterogéneos
		0.15 menos (0.68 menos a 0.39 más)				
Número promedio de lesiones nuevas captantes en 24 meses	Pacientes con esclerosis múltiple			1.734 (3 ECA)	□□□□ MODERADA	Tamaño del efecto es de valor incierto
		0.14 menos (0.3 menos a 0.02 más)				

Recomendación:

En personas con esclerosis múltiple, sugerimos usar acetato de glatiramer en comparación a interferón beta (recomendación débil; calidad de la evidencia moderada)

El panel de la guía consideró que esta recomendación es débil, ya que existe variabilidad sobre que tratamiento preferirán recibir los pacientes, sin embargo si la posología de ambos medicamentos fuera la misma lo más probable es que los pacientes preferirán usar acetato de glatiramer debido a que posee menores efectos adversos en comparación al interferón beta.

¿Se debe usar teriflunomida como medicamento de primera línea comparado a no hacer nada en personas con esclerosis múltiple?

Resumen de la evidencia de los beneficios y riesgos de la intervención:

Una revisión sistemática (He 2012) realizó una búsqueda de evidencia de ensayos clínicos randomizados que compararan la efectividad de la teriflunomida (dosis de 7 o 14 mg/día) asociada o no a interferón beta con placebo u otros medicamentos modificadores del curso de la enfermedad (19). En la búsqueda de evidencia realizada en esta revisión sistemática solo fueron seleccionados dos ensayos clínicos que cumplieran con los requisitos de búsqueda y solo uno de ellos (TEMPO) comparó la teriflunomida con placebo. El estudio TEMPO es un ensayo clínico randomizado doble ciego que comparó la efectividad de teriflunomida (dosis de 7 o 14 mg/día) con placebo en 1.088 pacientes con esclerosis múltiple que fueron seguidos por un total de 108 semanas (20).

Al realizar una actualización de la búsqueda de estudios primarios se encontró un ensayo clínico (TOWER 2014) que aleatorizó a 1.169 pacientes con esclerosis múltiple a recibir teriflunomida 7 mg/día (407), teriflunomida 14 mg/día (370) o placebo (388) por 29 meses, reportándose la tasa anualizada de recaídas y progresión de la discapacidad (21).

Beneficios de la intervención:

<i>Número de pacientes con ausencia de brotes a los 12 meses</i> Se realizó un meta análisis de los estudios TEMPO y TOWER, (2251 participantes) que demostró que 667 de cada 1000 pacientes tratados con teriflunomida no presentaron brotes y que 551 de cada 1000 pacientes no tratados no presentaron brotes a los 12 meses, lo que refleja un aumento de 116 pacientes que no presentaron brotes al ser tratados con teriflunomida en comparación a no hacer nada. En términos relativos demostró un 21% más de probabilidades de no tener brotes en aquellos pacientes tratados con teriflunomida en comparación al placebo (RR 1.21, IC95% 1.13 - 1.31) (20,21).	Calidad Alta
<i>Pacientes libres de progresión de la discapacidad a los 2 años</i> El estudio TOWER (1165 participantes) demostró probablemente que 812 de cada 1000 pacientes tratados con teriflunomida no presentaron progresión de la discapacidad a los 2 años de tratamiento y que 804 de cada 1000 pacientes no tratados no presentaron progresión de la discapacidad, lo que refleja un aumento de 8 pacientes que no presentaron progresión de la discapacidad al ser tratados con teriflunomida comparado a no hacer nada. En términos relativos demostró probablemente un 1% más de probabilidades de no presentar progresión de la discapacidad en pacientes tratados con teriflunomida en comparación al placebo (RR 1.01, IC95% 0.95 a 1.08) (21).	Calidad Moderada Falta de precisión

Efectos adversos de la intervención:

Eventos adversos serios

Al realizar un meta análisis de los estudios TEMSO y TOWER se demostró que probablemente 136 cada 1000 pacientes que recibieron teriflunomida presentaron eventos adversos serios y que 125 de cada 1000 pacientes que no recibieron tratamiento presentaron eventos adversos serios, lo que refleja un aumento de 11 pacientes cada 1000 que presentarían eventos adversos serios al ser tratados con teriflunomida en comparación a no hacer nada. En términos relativos demostró probablemente un 9% más de probabilidades de presentar eventos adversos serios en pacientes tratados con teriflunomida en comparación al placebo (RR 1.09, IC95% 0.87 a 1.37) (20,21).

Calidad
Moderada
Falta de
precisión

Otros efectos adversos que se han reportado en pacientes que reciben teriflunomida son un aumento de las concentraciones de alanina aminotransferasa (ALT) y una disminución en el recuento de neutrófilos y linfocitos, sin embargo muy pocos casos han resultado en una discontinuación del tratamiento debido a estos efectos (21).

Valores y preferencias de los pacientes:

Existe poca información sobre la preferencia de los pacientes de la utilización de medicamentos orales en la esclerosis múltiple, sin embargo un estudio analizó la satisfacción al tratamiento de 226 pacientes con EMRR que se encontraban recibiendo algún medicamento modificador de la enfermedad (IFN β -1a IM, IFN β -1a SC, acetato de glatiramer o natalizumab) y concluyó que la falta de satisfacción por parte de los pacientes con los medicamentos inyectables podría llevar a que algunos de ellos cambiaran a tratamientos orales, pero los datos sobre la cantidad de pacientes que cambian su tratamiento no está disponible (16).

Utilización de recursos:

Un estudio de costo efectividad realizado bajo la perspectiva de la sociedad y con un horizonte de tiempo de 5 años en el cual se compararon el interferón, fingolimod, dimetil fumarato y teriflunomida como terapias de primera línea, concluyó que la relación de costo efectividad incremental (ICER) de la teriflunomida comparada con interferón beta 1a fue de US\$7,115 y que el ICER de la teriflunomida comparado con el fingolimod fue de US\$3, 201,672. Por lo tanto, si se considera un umbral de costo efectividad de 1 PIB per cápita la teriflunomida es más costo efectiva como tratamiento de primera línea comparado al interferón beta y el fingolimod (22).

Tabla 6. Resumen de la evidencia de teriflunomida en pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente

Desenlace	Efectos absolutos (IC95%)		Efecto relativo (IC95%)	Nº de participantes (estudios)	Calidad	Comentarios
	Riesgo con placebo	Riesgo con teriflunomida				
Número de pacientes con ausencia de brotes a los 12 meses	Pacientes con EMRR		RR 1.21 (1.13 a 1.31)	2251 (2 ECA)	 ALTA	
	551 cada 1000	667 cada 1000 (623 a 722)				
Pacientes libres de la progresión de la discapacidad a los 2 años	Pacientes con EMRR		RR 1.01 (0.95 a 1.08)	1165 (1 ECA)	 MODERADA	Intervalo de confianza cruza el umbral
	804 cada 1000	812 cada 1000 (764 a 868)				
Eventos adversos serios	Pacientes con esclerosis múltiple		RR 1.09 (0.87 a 1.37)	2251 (2 ECA)	 BAJA	Intervalo de confianza cruza el umbral y evidencia indirecta
	125 cada 1000	136 cada 1000 (109 a 171)				

Recomendación:

En personas con esclerosis múltiple, sugerimos usar teriflunomida en comparación a no hacer nada. (Recomendación débil; calidad de la evidencia moderada)

Antes de iniciar la teriflunomida se deben ver los valores basales de las pruebas hepáticas y luego controlar cada 3 meses

¿Se debe utilizar el natalizumab como medicamento de segunda línea en comparación a no hacer nada en pacientes con esclerosis múltiple?

Resumen de la evidencia de los beneficios y riesgos de la intervención:

Se realizó una búsqueda sistemática de la evidencia para responder esta pregunta, en la cual se seleccionaron 3 revisiones sistemáticas. Luego de la evaluación de calidad de estos documentos,

se seleccionó una revisión para dar respuesta a esta pregunta (17). Esta revisión sistemática aporta 3 ECA atingentes.

El estudio AFFIRM (2006) enroló 942 pacientes de 99 centros en Europa, Norte América, Australia y Nueva Zelanda. Los criterios de edad eran pacientes entre 18 y 50 años, con diagnóstico confirmado de EMRR con al menos una recaída en los últimos 12 meses. La randomización fue en un ratio 2:1 para recibir Natalizumab (NTZ) 300 mg IV cada 4 semanas o placebo. El tiempo de seguimiento fue de 116 semanas.

El estudio Glance (2009) randomizó 110 pacientes de 25 centros de EEUU y Canadá. Los criterios de inclusión fueron: edad 18-55 años, diagnóstico confirmado de EMRR, una recaída documentada en los últimos 12 meses. La intervención fue recibir NTZ 300 mg o placebo cada 4 semanas + Acetato Glatiramer sc cada 24 horas por 24 semanas (ambos grupos).

SENTINEL (2006) enroló a 1196 pacientes de 24 centros en Europa y EEUU. Los criterios de inclusión fue edad 18-55 años, diagnóstico confirmado de EMRR, con una recaída en los últimos 12 meses. La randomización fue en un ratio 1:1 para recibir NTZ 300 mg IV cada 4 semanas (589 pacientes) o placebo (582) + Interferón B-1a 30 ug Im 1 vez por semana por 116 semanas.

Beneficios de la intervención:

<i>BROTE A LOS 24 MESES.</i> La revisión sistemática incluyó 1 ECA, con un total de 942 pacientes, demostró que 274 de cada 1000 pacientes en tratamiento con Natalizumab presentaron al menos un brote en 2 años de tratamiento, mientras que 537 de cada 1000 pacientes con placebo presentaron un brote. Esto significa una disminución de 263 de cada 1000 pacientes que presentaron al menos un brote en 2 años si se trataran con Natalizumab en comparación con no hacer nada. En términos relativos, se demostró que el riesgo de presentar al menos un brote en 2 años de seguimiento disminuye en un 49% al recibir Interferón B comparado con placebo. (RR 0.51, IC 95%, 0.44 a 0.61).	Calidad Alta
<i>Presencia de lesiones captantes de Gadolinio</i> Un ECA, con un total de 942 pacientes, demostró que 36 de cada 1000 pacientes en tratamiento con Natalizumab presentaron al menos una lesión captante de Gadolinio en 2 años de tratamiento, mientras que 324 de cada 1000 pacientes sin tratamiento presentaron al menos una lesión. Esto significa una reducción de 288 de cada 1000 pacientes que presentarían una lesión captante de Gadolinio al usar Natalizumab en comparación con placebo. En términos relativos, se demostró que al usar Natalizumab, hay una reducción de un 89% del riesgo de presentar una lesión captante de Gadolinio a los 2 años en comparación con placebo. (RR 0.11, IC95%, 0.07 a 0.17).	Calidad Alta

Efectos adversos de la intervención:

Efectos Adversos serios.

Se randomizó un total de 939 para evaluar los efectos adversos asociados con NTZ, medido como la discontinuación del tratamiento debido a un efecto adverso. Se observó con cierta incertidumbre que 61 de cada 1000 pacientes en tratamiento con Natalizumab van a discontinuar el tratamiento por un efecto adverso, mientras que 38 de cada 1000 pacientes con placebo van a discontinuar el tratamiento. Esto significa una aumento de 21 de cada 1000 pacientes que discontinuaron tratamiento debido a un efecto adverso producido por Natalizumab en comparación con placebo. En términos relativos, se observó con incertidumbre que el riesgo de discontinuar el tratamiento debido a presentar un EA aumenta con Natalizumab en un 58% en comparación con placebo. (RR 1.58, IC 95%, 0.84 a 2.97)

Calidad

Baja

(Cruza umbral de no efecto, pocos eventos en ambos grupos)

Valor y preferencias de los pacientes

Un estudio analizó la satisfacción al tratamiento de 226 pacientes con EMRR que se encontraban recibiendo algún medicamento modificador de la enfermedad (INFB-1a IM, IBFB-1a SC, AG o Natalizumab), no encontrándose diferencias significativas en la satisfacción al tratamiento entre todos los medicamentos. Los participantes reportaron que ellos tenían confianza en tomar el medicamento era algo bueno y que los beneficios del tratamiento sobrepasan los posibles efectos adversos. Sin embargo, se encontraron diferencias en la percepción de efectividad y efectos adversos entre los medicamentos. En términos de la facilidad o dificultad para planificar la utilización de medicamentos, el INF IM resultó ser menos conveniente que el INFB Sc, AG y Natalizumab. Los medicamentos modificadores de la enfermedad administrados de forma semanal fueron considerados menos convenientes que los medicamentos administrados de forma diaria o tres veces por semana. Los síntomas pseudogripales asociados al INFN IM contribuyen en la decisión de tomar el medicamento, ya que los pacientes que trabajan prefieren tomar el medicamento los días viernes, pero en el caso de tener algún evento el fin de semana deber repensar su planificación. Las tasas de adherencia fueron de 97% para el Natalizumab, 93% para el INF IM, 77% INF SC y 53% para el AG.

Utilización de recursos

En contexto de la Guía española, todos los estudios de costo-efectividad identificados concluyen que el Natalizumab está bajo el umbral máximo de ese país para que definir una intervención como costo-efectiva. No existe ningún estudio de este tipo realizado para la realidad de Chile.

Tabla 7. Resumen de la evidencia del natalizumab en pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente

Desenlace	Efectos absolutos (IC95%)		Efecto relativo (IC95%)	Nº de participantes (estudios)	Calidad	Comentarios
	Riesgo con placebo	Riesgo con Natalizumab				
Riesgo de brotes a los 24 meses	EMRR		RR 0.51 (0.44 a 0.61)	942 (1 ECA)	 ALTA	
	537 de cada 100	274 de cada 1000 (236 a 327)				
Lesión captante de Gadolinio	EMRR		RR 0.11 (0.07 a 0.17)	942 (1 ECA)	 ALTA	
	324 de cada 1000	36 de cada 1000 (23 a 55)				
Discontinuación de tratamiento por EA	38 de cada 1000	61 de cada 1000 (32 a 114)	RR 1.58 (0.84 a 2.97)	939 (1 ECA)	 BAJA	Cruza umbral de no efecto, pocos eventos en ambos grupos

En pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente refractaria a tratamiento de primera línea, se sugiere utilizar Natalizumab como fármaco de segunda línea (Recomendación débil a favor)

¿Se debe usar el fingolimod 0.5 mg como medicamentos de segunda línea en comparación a no hacer nada en pacientes con esclerosis múltiple?

Resumen de la evidencia de los beneficios y riesgos de la intervención:

Se realizó una búsqueda de evidencia específica para esta pregunta, en la cual se seleccionaron 3 revisiones sistemáticas (23-25) las cuales aportan 2 ensayos clínicos atinentes (26,27), además se realizó una actualización de la búsqueda realizada en las revisiones sistemáticas seleccionadas y se identificó un ensayo clínico adicional para contestar esta pregunta (28).

El estudio FREEDOMS aleatorizó a 1.272 pacientes con diagnóstico de EMRR a recibir fingolimod 1,25 mg, fingolimod 0,5 mg o placebo durante 24 meses y evaluó la tasa anualizada de brotes y el tiempo de progresión de la discapacidad (26).

El estudio de Saida et al es un ensayo clínico fase II realizado en 171 pacientes japoneses con EMRR en el cual se comparó la eficacia de fingolimod oral (dosis diaria de 1,25 mg o 0,5 mg) con placebo por 6 meses (27).

El ensayo clínico aleatorizado FREEDOMS II comparó la eficacia de fingolimod (dosis de 1,25 mg y 0,5 mg) o placebo en 1.083 pacientes con EMRR. Este estudio se inició solo unos meses posterior al inicio del ensayo clínico FREEDOMS e incluyó una serie de outcomes no medidos en este (28).

Para el análisis de los outcomes propuestos por el panel de expertos se meta analizarán los resultados de los 3 ensayos clínicos descritos, según los outcomes hayan sido reportados en estos estudios.

Beneficios de la intervención:

<i>Pacientes libres de brotes a los 24 meses</i> Se realizó un meta análisis de dos ensayos clínicos (26,28) que demostró que 704 de cada 1000 pacientes tratados con fingolimod 0.5 mg no presentaron brotes a los 2 años de tratamiento (IC95% 626 a 797) y que 489 de cada 1000 pacientes sin tratamiento no presentaron brotes, lo que refleja un aumento de 215 pacientes cada 1000 que no presentaron brotes al tratar con fingolimod en comparación a no hacer nada. En términos relativos demostró que la probabilidad de no tener brotes en pacientes con EMRR que recibieron fingolimod 0.5 mg aumentaba en un 44% en comparación al placebo a los 24 meses (RR 1.44, IC95% 1.28 - 1.63)	Calidad Alta
<i>Cambio en el EDSS basal a los 24 meses</i> Se realizó un meta análisis de dos ensayos clínicos (26,28) que demostró probablemente una disminución de 0.11 puntos en la escala EDSS en aquellos pacientes con EMRR tratados con fingolimod 0.5 mg comparado con aquellos tratados con placebo (IC95% -0.23 a 0.01).	Calidad Alta
<i>Pacientes libres de nuevas lesiones o aumento de volumen de estas en T2 a los 24 meses</i> Se realizó un meta análisis de dos ensayos clínicos (26,28) que demostró que 502 de cada 1000 pacientes tratados con fingolimod 0.5 mg no presentarán nuevas lesiones o a aumento del número de lesiones en la resonancia a los 2 años de tratamiento (IC95% 411 a 611) y que 232 de cada 1000 pacientes sin tratamiento no presentarán nuevas lesiones o aumento de estas en la resonancia, lo que refleja un aumento de 269 pacientes cada 1000 que no presentaran nuevas lesiones o a aumento de estas en la resonancia al tratar con fingolimod en comparación a no hacer nada. En términos relativos demostró que la probabilidad de no tener nuevas lesiones o a aumento de estas en la resonancia en pacientes con EMRR que recibieron fingolimod aumentaba 2.16 veces en comparación al placebo a los 24 meses (RR 2.16, IC95% 1.77 - 2.63).	Calidad Alta

<i>Pacientes libres de lesiones captantes de gadolinio en la RM a los 24 meses</i> Se realizó un meta análisis de dos ensayos clínicos (26,28) que demostró que 886 de cada 1000 pacientes tratados con fingolimod 0.5 mg no presentarían nuevas lesiones captantes de gadolinio en la resonancia a los 2 años de tratamiento (IC95% 827 a 944) y que 651 de cada 1000 pacientes sin tratamiento no presentarían nuevas lesiones captantes de gadolinio en la resonancia, lo que refleja un aumento de 234 pacientes cada 1000 que no presentarían lesiones captantes de gadolinio al tratar con fingolimod en comparación a no hacer nada. En términos relativos demostró que la probabilidad de no tener nuevas lesiones captantes de gadolinio en la resonancia en pacientes con EMRR que recibieron fingolimod aumentaba en un 36% en comparación al placebo a los 24 meses (RR 1.36, IC95% 1.27 - 1.45).	Calidad Alta
---	---------------------

Efectos adversos de la intervención:

<i>Bradicardia con la administración de la primera dosis</i> Se realizó un meta análisis de tres ensayos clínicos (26-28) que demostró que probablemente 11 de cada 1000 pacientes tratados con fingolimod 0.5 mg presentarían bradicardia con la administración de la primera dosis del medicamento (IC95% 4 a 30) y que 3 de cada 1000 pacientes sin tratamiento presentarían bradicardia con la administración de la primera dosis del medicamento, lo que refleja un aumento de 8 pacientes cada 1000 que presentarían bradicardia con la administración de la primera dosis de fingolimod en comparación a placebo. En términos relativos demostró que probablemente el riesgo de tener una bradicardia con la administración de la primera dosis de fingolimod aumentaba 6 veces en relación al placebo (RR 3.71, IC95% 1.31 - 10.5).	Calidad Moderada Falta de precisión
<i>Edema macular</i> Se realizó un meta análisis de dos ensayos clínicos (26,28) que demostró que podría ser que 1 de cada 1000 pacientes tratados con fingolimod 0.5 mg presentarían edema macular (IC95% 0 a 20) y que 1 de cada 1000 pacientes sin tratamiento presentarían edema macular, lo que refleja no haber diferencias en la probabilidad de tener edema macular entre tratar con fingolimod o no hacer nada. En términos relativos demostró que podría ser que el riesgo de tener edema macular con fingolimod 0.5 mg sea igual para el placebo (RR 0.99, IC95% 0.06 - 15.79).	Calidad Baja Intervalo de confianza cruza el umbral y es muy amplio

Se han publicado varios casos clínicos de otras reacciones adversas en pacientes tratados con fingolimod: encefalitis focal hemorrágica, vasoespasmo crítico en la arteria radial. Asimismo, se han reportado casos de infección primaria por el virus varicela zoster en pacientes sin historia de infección pasada ni de vacunación previa, lo cual hace recomendable la comprobación del estado inmune previo al inicio del tratamiento. Además, al inicio del tratamiento el fingolimod puede producir bradicardia y alteraciones en la conducción auriculoventricular. Con la administración continuada, la frecuencia cardíaca vuelve a la normalidad al cabo de 1 mes (14).

Valores y preferencias de los pacientes:

Existe poca información sobre la preferencia de los pacientes de la utilización de medicamentos orales en la esclerosis múltiple, sin embargo un estudio analizó la satisfacción al tratamiento de 226 pacientes con EMRR que se encontraban recibiendo algún medicamento modificador de la enfermedad (IFN β -1a IM, IFN β -1a SC, acetato de glatiramer o natalizumab) y concluyó que la falta de satisfacción por parte de los pacientes con los medicamentos inyectables podría llevar a que algunos de ellos cambiaran a tratamientos orales, pero los datos sobre la cantidad de pacientes que cambian su tratamiento no está disponible (16).

Utilización de recursos:

No se han identificado estudios de costo efectividad de fingolimod, sin embargo se identificaron dos estudios que compararon fingolimod con natalizumab y otro con interferón beta.

El estudio que comparó fingolimod con natalizumab en pacientes con EMRR, realizado desde la perspectiva de análisis de un pagador de servicios en Estados Unidos, concluyó que la opción de natalizumab es más costo efectiva, siendo más barato en costos y más eficaz en prevención de recaídas. Sin embargo debe tenerse en cuenta que los datos de eficacia no provienen de la comparación directa entre ambos tratamientos (29).

El estudio que comparó fingolimod con interferón beta fue realizado bajo una perspectiva social en Estados Unidos y demostró que la razón de costo efectividad incremental es de 73.975 USD por QALY ganado, lo que quiere decir que cada año de vida de calidad ganado con el fingolimod respecto al interferón tiene un costo adicional de 73.975 USD, resultado que se encuentra por sobre el umbral de costo efectividad de Estados Unidos (30).

Tabla 8. Resumen de la evidencia de fingolimod en pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente

Desenlace	Efectos absolutos (IC95%)		Efecto relativo (IC95%)	Nº de participantes (estudios)	Calidad	Comentarios
	Riesgo con placebo	Riesgo con fingolimod 0.5 mg				
Pacientes libres de brotes a los 24 meses	Pacientes con esclerosis múltiple		RR 1.48 (1.28 a 1.7)	2355 (2 ECA)	 MODERADA	I2 de 69%, p de 0.07
	489 cada 1000	724 cada 1000 (626 a 831)				
Cambio en el EDSS basal a los 24 meses	Pacientes con esclerosis múltiple		-	1556 (2 ECA)	 ALTA	
	El promedio de cambio en el EDSS basal del grupo control fue 0.0925 puntos	El promedio de cambio en el EDSS basal del grupo con fingolimod fue 0.11 puntos menos (0.23 menos a 0.01 más)				
Pacientes libres de nuevas lesiones o aumento de volumen de estas en T2 a los 24 meses	Pacientes con esclerosis múltiple		RR 2.16 (1.77 a 2.638)	1224 (2 ECA)	 ALTA	
	232 cada 1000	502 cada 1000 (411 a 611)				
Pacientes libres de lesiones captantes de gadolinio en la RM a los 24 meses	Pacientes con esclerosis múltiple		RR 1.36 (1.27 a 1.485)	1226 (2 ECA)	 ALTA	
	651 cada 1000	886 cada 1000 (827 a 944)				
Bradicardia con la administración de la primera dosis	Pacientes con esclerosis múltiple		RR 3.71 (1.31 a 10.5)	1185 (3 ECA)	 MODERADA	Falta de precisión
	3 cada 1000	11 cada 1000 (4 a 30)				
Edema macular	Pacientes con esclerosis múltiple		RR 0.99 (0.06 a 15.79)	1556 (2 ECA)	 BAJA	Intervalo de confianza cruza el umbral y es muy amplio
	1 cada 1000	1 cada 1000 (0 a 20)				

Recomendación:

En personas con esclerosis múltiple que han fallado al tratamiento primario, sugerimos usar fingolimod 0,5 mg en comparación a no hacer nada. (Recomendación débil; calidad de la evidencia moderada)

Antes de administrar la primera dosis de fingolimod, se debe realizar un electrocardiograma basal y monitorizar al paciente por 6 horas con electrocardiograma, mediciones de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca. Si el paciente no presenta síntomas de alteración de la frecuencia cardíaca durante la monitorización se puede dar de alta, de lo contrario se debe prolongar el tiempo de monitorización.

¿Se debe utilizar la azatioprina como medicamento de segunda línea comparado a no hacer nada en pacientes con esclerosis múltiple?

Resumen de la evidencia de los beneficios y riesgos de la intervención:

Un metaanálisis en red (44 ECA) con un total de 17.401 pacientes evaluó la efectividad de diversos inmunomoduladores e inmunosupresores comparado a placebo u otro inmunomodulador en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) (23 ECA, 9.096 pacientes), esclerosis múltiple progresiva (EMP) (18 ECA, 7.726 pacientes) y pacientes con EMRR y EMP (3 ECA, 579 pacientes). El tiempo de seguimiento de la mayoría de los estudios fue de 24 meses promedio. Este metaanálisis incluyó 5 ECA (British and Dutch 1988, Ellison 1989, Ghezzi 1989, Goodkin 1991, Milanese 1993) que comparan azatioprina con placebo (31). No se identificaron ensayos clínicos posteriores a la fecha de búsqueda de la revisión sistemática identificada.

Beneficios de la intervención:

Número de pacientes con uno o más brotes a los 36 meses

El metaanálisis en red (Filippini 2013) (3 ECA, 493 participantes) demostró que 66 de cada 100 pacientes tratados con azatioprina presentaron uno o más brotes a los 36 meses de tratamiento (IC95% 54 a 77) y que 81 de cada 100 pacientes sin tratamiento presentaron uno o más brotes, lo que refleja una reducción de 15 pacientes que no experimentaron uno o más brotes a los 36 meses al tratarse con azatioprina en comparación a no hacer nada. En términos relativos demostró una reducción de un 55% de riesgo de tener uno o más brotes en el grupo que recibió azatioprina en comparación al placebo (RR 0.45, IC95% 0.27 - 0.76) (31). No se encontró evidencia que analizará la reducción de riesgo de brotes a los 36 meses en subgrupos de EM.

Calidad Alta

Progresión de la discapacidad en 24 meses

El metaanálisis en red (Filippini 2013) (1 ECA, 59 participantes) mostró de forma incierta que 27 de cada 100 pacientes tratados con azatioprina presentarán progresión de la discapacidad en 24 meses de tratamiento (IC95% 11 a 52) y que 41 de cada 100 pacientes sin tratamiento presentarán progresión de la discapacidad, lo que refleja una reducción de 14 pacientes que no experimentaran progresión de la discapacidad a los 24 meses al tratarse con azatioprina en comparación a no hacer nada. En términos relativos mostró de forma incierta una reducción de un 48% de riesgo de tener progresión de la discapacidad en el grupo que recibió azatioprina en comparación al placebo (RR 0.52, IC95% 0.17 - 1.54) (31).

Calidad
Muy Baja
Intervalo de
confianza cruza
el umbral y
tamaño de
muestra muy
pequeño

Lesiones en la resonancia magnética

No se encontraron estudios que reportaran este desenlace

Efectos adversos de la intervención:

Abandonos debido a efectos adversos

El metaanálisis en red (Filippini 2013) (4 ECA, 513 participantes) no reportó efectos adversos, sin embargo reportó el abandono de tratamiento debido a estos, lo cual se tomará como desenlace indirecto de efectos adversos serios. Los resultados del metaanálisis demostraron que podría ser que 25 de cada 100 pacientes tratados con azatioprina presentaran abandono del tratamiento debido a efectos adversos (IC95% 10 a 64) y que 4 de cada 100 pacientes que recibieron placebo abandonaran el estudio debido a efectos adversos, lo que refleja un aumento de 21 pacientes de cada 100 que abandonaran el tratamiento debido a efectos adversos con azatioprina en comparación a los que recibieron placebo. En términos relativos demostró que podría ser que hubiera un aumento de 6.35 veces de riesgo de abandonar el tratamiento en el grupo que recibió azatioprina en comparación al placebo (RR 6.35, IC95% 2.5 - 16.11) (31).

Calidad
Baja
Intervalo de
confianza cruza
el umbral y
desenlace
indirecto

Cuatro ensayos clínicos describieron mayor probabilidad de presentar leucopenia (OR 8,58; IC95% 4,78 a 15,39) y el 2% abandonaron el tratamiento debido a esta causa. Otras alteraciones hematológicas descritas con mayor frecuencia en los pacientes tratados con azatioprina fueron la anemia macrocítica, el aumento del volumen corpuscular medio y la trombocitopenia (14).

Valores y preferencias de los pacientes:

No se encontraron estudios que evaluaran la preferencia de los pacientes para el uso de azatioprina en pacientes con esclerosis múltiple.

Utilización de recursos:

Un estudio de costo utilidad realizado en España a través de un modelo teórico de comparación indirecta de azatioprina con interferón beta, reportó que la azatioprina es más costo efectiva que el interferón para el tratamiento de pacientes con EMRR. Esto debido a que la azatioprina posee costos menores y menos tasas de brotes que el interferón beta (32).

Tabla 9. Resumen de la evidencia de azatioprina en pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente

Desenlace	Efectos absolutos (IC95%)		Efecto relativo (IC95%)	Nº de participantes (estudios)	Calidad	Comentarios
	Riesgo con placebo	Riesgo con azatioprina				
Número de pacientes con uno o más brotes a los 36 meses	Pacientes con esclerosis múltiple		RR 0.45 (0.27 a 0.76)	493 (3 ECA)	 ALTA	
	81 cada 100	66 cada 100 (54 a 77)				
Progresión de la discapacidad a los 24 meses	Pacientes con EMRR		RR 0.52 (0.17 a 1.54)	59 (1 ECA)	 MUY BAJA	Intervalo de confianza cruza el umbral y tamaño de muestra muy pequeño
	41 cada 100	27 cada 100 (11 a 52)				
Abandono debido a efectos adversos	Pacientes con esclerosis múltiple		RR 6.35 (2.5 a 16.11)	278 (4 ECA)	 BAJA	Intervalo de confianza amplio y desenlace indirecto
	4 cada 100	25 cada 100 (10 a 64)				

Recomendación:

En personas con esclerosis múltiple, sugerimos usar azatioprina en comparación a no hacer nada. (Recomendación débil; calidad de la evidencia alta)

¿Se debe usar el alemtuzumab como medicamento de segunda línea comparado a no hacer nada en pacientes con esclerosis múltiple?

Resumen de la evidencia de los beneficios y riesgos de la intervención:

No se identificaron revisiones sistemáticas para responder esta pregunta. Se realizó búsqueda de estudios primarios. Se encontró un ECA,(33) que incluyó 667 pacientes en total. Se randomizó a una razón de 2:1. Este estudio no comparó Alemtuzumab con placebo ya que se consideró no éticamente correcto la comparación de un fármaco de segunda línea versus placebo al tratarse de pacientes refractarios al tratamiento de primera línea. El objetivo de este estudio fue medir la efectividad y seguridad del Alemtuzumab en pacientes refractarios a primera línea de tratamiento, por lo que el grupo control fueron pacientes en tratamiento con INFB. La intervención fue Alemtuzumab 12 mg y Alemtuzumab 24 mg. Al final, se demostró que no hubo diferencias estadísticas en los resultados entre estas dos dosis, por lo que se aprobó la menor dosis posible, es decir 12 mg.

Beneficios de la intervención:

<i>Brote a los 24 meses</i> Este estudio incluyó 628 pacientes para medir este desenlace. Se observó que 345 de cada 1000 pacientes en tratamiento van a tener al menos un brote en 24 meses, mientras que 515 de cada 1000 pacientes en tratamiento con INFB van a tener un brote. Esto significa una disminución de 170 pacientes menos cada 1000 tratados que harán un brote en 24 meses de seguimiento. En términos relativos, se observó que el Alemtuzumab disminuye 33% el riesgo de hacer un brote en comparación con INFB. (RR 0.67, IC 95%, 0.56 a 0.81)	Calidad Moderada Riesgo de sesgo estudio primarios
Cambio en la escala EDSS en 6 meses Se incluyeron 628 pacientes para medir este desenlace. Se observó que al usar Alemtuzumab, la escala EDSS disminuye 0,17 puntos en comparación que al usar INFB. (de -0.29 a -0.05).	Calidad Moderada Riesgo de sesgo estudio primarios

Efectos adversos de la intervención:

Efectos Adversos

Se incluyeron 637 pacientes para analizar los efectos adversos asociados con este medicamento. 32 de cada 1000 pacientes con Alemtuzumab abandonarían el tratamiento debido a efectos adversos serios, mientras que 74 de cada 1000 pacientes en tratamiento con INFB abandonarían el tratamiento debido a efectos adversos. Esto significa una disminución de 42 pacientes de cada 1000 tratados si comparamos Alemtuzumab con INFB. En términos relativos, el uso de Alemtuzumab disminuye el riesgo de abandonar el tratamiento debido a efectos adversos en un 57% en comparación al riesgo de abandonar el tratamiento con INFB. (RR 0.43, IC 95%, 0.21 a 0.88)

Dentro de los efectos adversos más frecuentes reportados por este estudio se encuentran los relacionados con la infusión de medicamentos, es decir dolor de cabeza, rash cutáneo, náuseas. El 3% de los pacientes presentaron un efecto adverso serio en relación a la infusión del medicamento. Además, presentaron más infecciones leves y moderadas que el grupo con INFB (77% vs 66%). Debido al aumento de infecciones mucocutáneas por Virus Herpes, a la mitad del estudio se decidió indicar Aciclovir durante la infusión del medicamento, y de forma profiláctica hasta la siguiente administración del fármaco. Los pacientes con Alemtuzumab presentaron con mayor frecuencia desórdenes tiroideos, ya sea Hipotiroidismo (4% vs 1%), Hipertiroidismo (5% vs <1%), Tiroiditis y Bocio (2% vs 1%)

Calidad
Moderada
Riesgo de
sesgo estudio
primarios

Valores y preferencias de los pacientes y utilización de los recursos.

No se encontraron estudios con respecto a estos temas. Dentro del panel de expertos, se discutió que si bien el precio del Alemtuzumab es menor que el de otras alternativas de tratamiento, no sería la opción más económica, ya que hay que sumarle los 5 días de hospitalización que requieren estos pacientes para el inicio del tratamiento y los 3 al final de los 12 meses para la segunda dosis. Además, por recomendaciones y normas internacionales, se requiere profilaxis permanente con Aciclovir, lo que también aumentarían los costos de este tratamiento.

Tabla 10. Resumen de la evidencia del alemtuzumab en pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente

Desenlace	Efectos absolutos (IC95%)		Efecto relativo (IC95%)	Nº de participantes (estudios)	Calidad	Comentarios
	Riesgo Interferón B	Riesgo con Alemtuzumab				
Brotos a los 2 años	EMRR		RR 0.67 (0.56 a 0.81)	628 (1 ECA)	MODERADA	Riesgo de sesgo
	515 cada 1000	345 cada 1000 (288 a 417)				
Cambio en la escala EDSS en 6 meses	EMRR			628 (1 ECA)	MODERADA	Riesgo de sesgo
	-	El cambio promedio en la escala EDSS fue de -0.17 (-0.29 a - 0.05)				
Discontinuación debido a un EA	EMRR		RR 0.43 (0.21 a 0.88)	637 (1 RCT)	MODERADA	Riesgo de sesgo
	74 cada 1000	32 cada 1000 (16 a 65)				

Recomendación:

En pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente refractaria a tratamiento de primera línea, se sugiere utilizar Alemtuzumab como fármaco de segunda línea (Recomendación débil a favor, nivel de evidencia moderada).

Nota: El panel sugiere realizar profilaxis con Aciclovir durante todo el periodo de tratamiento con Alemtuzumab. Es decir, durante la hospitalización del paciente para la primera dosis y durante el periodo hasta la próxima dosis. Este se debe al aumento de infecciones por Virus Herpes que presentan los pacientes en tratamiento con Alemtuzumab.

¿Se debe usar el Dimetilfumarato comparado a no hacer nada en personas con esclerosis múltiple?

Resumen de la evidencia de los beneficios y riesgos de la intervención:

Se encontró una revisión sistemática del año 2014(34) para dar respuesta clínica a esta pregunta. Esta revisión sistemática incluyó 2 ensayos clínicos randomizados fase III: DEFINE y CONFIRM. El estudio DEFINE incluyó un total de 1234 pacientes y el CONFIRM incluyó un total de 1417 pacientes en total. Ambos estudios compararon la efectividad de dimetilfumarato (DF) en dosis de 240 mg VO comparado con placebo. El outcome primario medido en ambos estudios fue el número de pacientes que presentaron una recaída luego de 24 meses de tratamiento.

Es importante destacar que ambos estudios compararon 2 dosis de DF vs placebo, 240 mg 2 veces al día y 240 mg 3 veces por día, pero no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la efectividad del medicamento, por lo que la FDA aprobó la dosis más pequeña, es decir DF 240 mg 2 veces por día VO.

Beneficios de la intervención:

Brote a los 24 meses

Una revisión sistemática realizó un meta análisis que incluyó 2 ECA, con un total de 1543 pacientes. Se observó que 72 de cada 1000 pacientes en tratamiento con DM va a recaer al menos 1 vez en 2 años de tratamiento, mientras que 113 de cada 1000 pacientes en tratamiento con placebo o nada tendrán una recaída en el mismo periodo. Esto significa una disminución de 41 pacientes de cada 1000 que presentaran un brote en un periodo de 24 meses si recibieran DM en comparación a no hacer nada. En términos relativos, se observó que el riesgo de presentar al menos un brote en 2 años de seguimiento disminuye en un 36% al recibir Dimetilfumarato comparado con placebo. (RR 0.64, IC 95%, 0.47 a 0.89)

Calidad
Alta

Efectos adversos de la intervención:

Una revisión sistemática incluyó 2 ECA con un total de 1543 pacientes. Se demostró que 125 de cada 1000 pacientes en tratamiento con DM abandonarían el tratamiento debido a un efecto adverso, mientras que 56 de cada 1000 pacientes en tratamiento con placebo abandonarían el tratamiento debido a un efecto adverso. Esto significa un aumento de 69 de cada 1000 pacientes que abandonarían el tratamiento con DM debido a un efecto adverso en comparación con placebo. En términos relativos, se observó que el riesgo de abandonar el tratamiento debido a un efecto adverso aumenta en 2.25 veces al recibir DM en comparación con placebo. (RR 2.25, IC 95% 1.59 a 3.18).

Los efectos adversos más comunes observados con el uso de Dimetilfumarato fueron los bochornos e intolerancia gastrointestinal. Los bochornos ocurrieron en el 40% de los pacientes, de los cuales el 3% abandonaron el tratamiento. La intolerancia gastrointestinal incluye: dolor abdominal (18%), diarrea (14%) y náuseas (12%). Estas molestias se presentaron principalmente en el primer mes de tratamiento y fueron disminuyendo paulatinamente. El 4% de los pacientes el estudio abandonaron debido a la intolerancia gastrointestinal. Durante los primeros 6 meses de tratamiento, se reportó un aumento leve a moderado de las transaminasas hepáticas en el 4% de los pacientes en tratamiento con DM

Calidad
Moderada
Riesgo de
sesgo de
estudios
primarios

Valor y preferencias de los pacientes

Se identificó un estudio(35) que midió la calidad de vida en pacientes con EMRR en tratamiento con Dimetilfumarato. Se observó que los dominios que más les interesaba a los pacientes mejorar con el tratamiento con DM fueron la movilidad y actividades de la vida diaria. Luego de 2 años de tratamiento, se observó que efectivamente los pacientes tratados con DM mejoraron significativamente el score en estos ámbitos en comparación con placebo. Si bien con este estudio solo se puede inferir indirectamente los valores y preferencias de los pacientes en tratamiento con DM, no se identificaron otros estudios sobre este tema.

Utilización de recursos

Un estudio(36) tuvo como objetivo comparar el costo-efectividad del fingolimod, teriflunomide, dimetilfumarato e INFB IM como terapias de primera línea para pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente. Se observó que las tres terapias orales eran medidas costo-efectivas según el umbral definido para ese país. De los cuatro medicamentos modificadores de la enfermedad, el Dimetilfumarato demostró ser el más costo-efectivo. Hasta el momento, no existen estudios de costo-efectividad realizados para Chile.

Tabla 11. Resumen de la evidencia del dimetilfumarato en pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente

Desenlace	Efectos absolutos (IC95%)		Efecto relativo (IC95%)	Nº de participantes (estudios)	Calidad	Comentarios
	Riesgo Placebo	Riesgo con Dimetilfumarato				
Brotos a los 2 años	EMRR		RR 0.64 (0.47 a 0.89)	1543 (2 ECA)	Alta	
	113 cada 1000	72 cada 1000 (53 a 100)				
Discontinuación debido a un EA	EMRR		RR 2.25 (1.59 a 3.18)	1543 (2 ECA)	Moderada	Riesgo de sesgo
	56 de cada 1000	125 cada 1000 (89 a 177)				

Recomendación:

En pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente, se sugiere utilizar Dimetilfumarato en comparación con nada (Recomendación débil a favor, calidad moderada).

Diseminación

Otras versiones disponibles de la guía:

- Versión resumida: No se realizó versión resumida

La presente guía clínica estará disponible en todas sus versiones en la página web del Ministerio de Salud (www.minsal.cl).

4. DESARROLLO DE LA GUÍA

4.1. Grupo de trabajo

Los siguientes profesionales aportaron a la elaboración de esta guía. El Ministerio de Salud reconoce que algunas de las recomendaciones o la forma en que han sido presentadas pueden ser objeto de discusión, y que éstas no representan necesariamente la posición de cada uno de los integrantes de la lista.

Coordinación y asesoría metodológica de la guía

Ignacio Pineda	Médico Cirujano MSc Gestión en Salud, Universidad del Desarrollo Departamento Secretaría Técnica AUGE y de coordinación evidencial y metodológica División de Prevención y Control de Enfermedades, Ministerio de Salud Elaboración de preguntas, búsqueda de evidencia, síntesis de evidencia y evaluación de la calidad de la evidencia preguntas 1, 3, 7, 10 y 11
Francisca Rodríguez	Médico Cirujano MSc © Epidemiología Clínica, Universidad de Los Andes Departamento Secretaría Técnica AUGE y de coordinación evidencial y metodológica División de Prevención y Control de Enfermedades, Ministerio de Salud Coordinación, edición y elaboración de preguntas, búsqueda de evidencia, síntesis de evidencia y evaluación de la calidad de la evidencia preguntas 2, 4, 5, 6, 8 y 9

Grupo de Expertos

Paula Agurto	Neurólogo Programa Nacional de Esclerosis Múltiple, Complejo Asistencial Barros Luco Colaboración en las elaboración de preguntas, puntuación de desenlaces y elaboración de recomendaciones
Rodrigo Aracena	Neurólogo Programa Nacional de Esclerosis Múltiple, Complejo Asistencial Barros Luco Colaboración en las elaboración de preguntas, puntuación de desenlaces y elaboración de recomendaciones
Sergio Cepeda	Neurólogo Programa Nacional de Esclerosis Múltiple, Complejo Asistencial Barros Luco Colaboración en las elaboración de preguntas, puntuación de desenlaces y elaboración de recomendaciones
Vannia Díaz	Psicóloga Programa Nacional de Esclerosis Múltiple, Complejo Asistencial Barros Luco Colaboración en las elaboración de preguntas, puntuación de desenlaces y elaboración de recomendaciones

Jazmín Flores	Fonoaudióloga Programa Nacional de Esclerosis Múltiple, Complejo Asistencial Barros Luco Colaboración en las elaboración de preguntas, puntuación de desenlaces y elaboración de recomendaciones
Alejandra González	Terapeuta Ocupacional Escuela Terapia Ocupacional Universidad de Chile Colaboración en las elaboración de preguntas, puntuación de desenlaces y elaboración de recomendaciones
Beatriz Heyermann	Médico Cirujano División de Gestión de Redes Asistenciales, Ministerio de Salud de Chile Colaboración en la elaboración de recomendaciones
Silvia Labbé	Enfermera Programa Nacional de Esclerosis Múltiple, Complejo Asistencial Barros Luco Colaboración en las elaboración de preguntas, puntuación de desenlaces y elaboración de recomendaciones
Marcos Maldonado	Kinesiólogo Clínica Alemana, Colegio Kinesiólogos Colaboración en las elaboración de preguntas, puntuación de desenlaces y elaboración de recomendaciones
Séfora Martínez	Kinesióloga Programa Nacional de Esclerosis Múltiple, Complejo Asistencial Barros Luco Colaboración en las elaboración de preguntas, puntuación de desenlaces y elaboración de recomendaciones
Sidia Matus	Enfermera División de Gestión de Redes Asistenciales, Ministerio de Salud de Chile Colaboración en la elaboración de recomendaciones
Verónica Medina	Enfermera FONASA
Luis Moreno	Neurólogo Programa Nacional de Esclerosis Múltiple, Complejo Asistencial Barros Luco Colaboración en las elaboración de preguntas, puntuación de desenlaces y elaboración de recomendaciones
Jorge Nogales	Neurólogo Programa Nacional de Esclerosis Múltiple, Complejo Asistencial Barros Luco Colaboración en las elaboración de preguntas, puntuación de desenlaces y elaboración de recomendaciones

Asesoría metodológica

Patricia Kraemer	Documentalista Departamento Secretaría Técnica AUGE, División de Prevención y Control de Enfermedades, Ministerio de Salud Apoyo en la búsqueda de evidencia
Carolina Mendoza	Cirujano dentista PhD Salud Pública, Universidad de Chile Departamento Secretaría Técnica AUGE, División de Prevención y Control de Enfermedades, Ministerio de Salud Apoyo metodológico
Ignacio Neumann	Médico internista MSc, PhD en metodología de la investigación en salud, McMaster University Profesor asistente Universidad Católica de Chile Miembro del GRADE working group Asesor metodológico
Gabriel Rada	Médico internista Profesor asistente Universidad Católica de Chile Director de la Unidad de Medicina Basada en la Evidencia Miembro del GRADE working group Asesor metodológico
María Dolores Tohá	Médico pediatra neonatólogo Jefa Departamento Secretaría Técnica AUGE, División de Prevención y Control de Enfermedades, Ministerio de Salud

4.2. Declaración de conflictos de interés

Las situaciones de conflicto de interés incluyen la existencia de conflictos reales, aparentes o potenciales. Se considera que existe conflicto real de interés cuando el experto o su pareja (se entiende un cónyuge u otra persona con la cual el experto mantiene una estrecha relación personal de naturaleza semejante), o la unidad administrativa para la cual trabaja el experto, tienen un interés financiero o de otra índole que podría afectar indebidamente a la posición del experto, en lo concerniente al asunto que se está considerando. El conflicto aparente de intereses ocurre cuando un interés, que no necesariamente influiría en el experto, podría dar lugar a que otros cuestionasen la objetividad de éste. Un conflicto potencial de interés existe cuando una persona razonable se pregunta si debe o no informar acerca de un interés.

Todos los integrantes del grupo de expertos de esta guía completaron un documento de declaración de conflictos de interés (formato en manual metodológico para el desarrollo de guías de práctica clínica, disponible en www.minsal.cl) en la primera reunión del grupo y se les solicitó actualizar dicha declaración en el caso de que esta declaración hubiera cambiado en el transcurso de la elaboración de esta guía. Se presentaron los conflictos declarados en una reunión a todo el panel elaborador de la guía y se tomó una resolución de cada uno de ellos en conjunto.

A continuación se describen los principales intereses declarados por los participantes, considerando los últimos 4 años (2010-2014).

El Dr. Jorge Nogales declara haber recibido apoyo económico de Bayer, TEVA, Biogen y Merck para asistir a congresos y otras actividades científicas.

El Dr. Luis Aracena declara haber recibido apoyo económico de Biogen, TEVA, Bayer y Merck para asistir a congresos y otras actividades científicas.

La Dra. Paula Agurto declara haber recibido apoyo económico de la industria farmacéutica para asistir a congresos y otras actividades científicas.

El Dr. Sergio Cepeda declara haber recibido apoyo económico de la industria farmacéutica para asistir a congresos y otras actividades científicas.

La Sra. Vannia Díaz declara haber recibido apoyo económico de Biogen para asistir a congresos y otras actividades científicas y haber recibido honorarios por consultorías al Laboratorio Chile.

El grupo coordinador y de asesoría metodológica de la guía consideró que estos antecedentes no constituyen un riesgo para la independencia y objetividad de estas personas y por lo tanto fueron incorporadas en todo el proceso de elaboración de la guía. Los demás integrantes del grupo de trabajo no declaran no poseer conflictos de interés.

Fuente de financiamiento: El desarrollo y publicación de la presente guía ha sido financiado íntegramente con fondos estatales.

4.3. Revisión sistemática de la literatura

Búsqueda de evidencia

1. *Búsqueda de Guías de Práctica Clínica*

La revisión sistemática de la literatura comenzó con la búsqueda de guías de prácticas clínicas de Esclerosis múltiple. Se consideraron los siguientes criterios:

Tema: Esclerosis Múltiple.

Característica de la población: adultos, hombres y mujeres con esclerosis múltiple.

Características de la intervención: Manejo de esclerosis múltiple

Período de búsqueda: desde junio 2010 a octubre 2013

Idiomas: español, inglés y portugués

Términos de búsqueda: Descritos en la tabla.

Fuentes y bases de datos consultadas: Tripdatabase, INAHTA, SIGN, Guía salud, Sociedades científicas del área neurológica, PUBMED, LILACS

Tabla: Resultados de la búsqueda de guías de Práctica Clínica

Fuente	Términos de búsqueda	Nº total de artículos obtenidos	Nº de artículos seleccionados por tamizaje (2 personas)	Nº de artículo a los que se aplicará AGREE
MEDLINE VÍA PUBMED	sclerosis multiple AND (Practice Guideline[ptyp])	19	8	3
MEDLINE VIA PUBMED	(Therapy/Broad[filter]) AND (multiple sclerosis GUIDELINES)	71	8	1
GUIA SALUD	esclerosis múltiple	1	1	1
INAHTA (CENETEC)	Sclerosis multiple	1	1	1
Biblioteca virtual	Sclerosis multiple	21	1	0

La búsqueda general arrojó un total de 113 artículos, los que fueron revisados según título por 2 revisores dejando un total de 21 en una primera lectura rápida, en una segunda lectura se seleccionaron aquellas guías que cumplieran con todos los criterios de inclusión antes descritos y se dejaron finalmente 6 GPC las que se aplicó AGREE, producto de la evaluación se seleccionó una sola GPC: *Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2012 (para más detalle ver Anexo 2).*

2. Búsqueda de revisiones sistemáticas

Se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas con términos amplios para cada pregunta planteada por el panel de expertos y se seleccionaron los estudios encontrados por título y resumen según la pertinencia de cada uno de estos para responder a las preguntas. Luego se realizó una segunda selección de estudios a partir de la pertinencia analizada en el texto completo y por último se seleccionó una revisión sistemática por pregunta según su calidad y cantidad de estudios incluidos en esta. La calidad de los

artículos fue evaluada con el instrumento AMSTAR (37) para revisiones sistemáticas. Ver detalle Anexo N°2

Búsqueda de estudios primarios

Se realizó una búsqueda rápida de estudios primarios para aquellas preguntas clínicas en las cuales no se encontraron revisiones sistemáticas, no fueran de calidad o se encontraran desactualizadas según la opinión del panel de expertos. El detalle de las preguntas a las que se les realizó búsqueda de estudios primarios con su protocolo de búsqueda se encuentra en el Anexo N°3

Búsqueda de estudios sobre valores y preferencia de los pacientes

Se identificaron los estudios incluidos en la guía de práctica clínica seleccionada que abordaban los valores y preferencia de los pacientes en relación a la esclerosis múltiple.

Se realizó una búsqueda en PUBMED utilizando los siguientes términos de búsqueda: Attitude, preferences, patients.

Periodo de búsqueda: 5 últimos años

Idioma: inglés y español

Se identificaron un total de 34 artículos y se seleccionó el siguiente estudio:

Heesen C(1), Kasper J, Segal J, Köpke S, Mühlhauser I Mult Scler. 2004 Dec;10(6):643-50. Decisional role preferences, risk knowledge and information interests in patients with multiple sclerosis..

Posteriormente se realizó una búsqueda amplia de ensayos clínicos para identificar la efectividad de algunas intervenciones farmacológicas y dentro de sus resultados se obtuvieron estudios de preferencias de las pacientes seleccionándose el siguiente estudio:

Glanz BI, Meyer K ,Miller RM; Treatment satisfaction in multiple sclerosis. Int J MS care 2014;16(2):68-75

Estos dos estudios fueron considerados para todas las preguntas de la GPC para responder en el ámbito de valores y preferencias.

Por otra parte se utilizaron los estudios contenidos en la guía seleccionada para adaptar.

Búsqueda de estudios de costo efectividad

Se identificaron los estudios incluidos en la guía de práctica clínica seleccionada que abordaban estudios de costo o costo efectividad relacionados con la esclerosis múltiple.

Se realizaron búsquedas de estudios de costo efectividad en las bases de datos PUBMED y Centre for Reviews and Dissemination (CRD)

En la Base de datos Medline se identificaron un total de 4 estudios y se seleccionó 1 estudio

En la Base de datos de (CRD) no se identificaron estudios utilizando los mismos términos de búsqueda: Términos de búsqueda: teriflunomide/economic

Zhang X, Hay JW, Niu X. Cost Effectiveness of Fingolimod, Teriflunomide, Dimethyl Fumarate and Intramuscular Interferon- β (1a) in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. CNS Drugs. 2014 Oct 19

Posteriormente se realizó una búsqueda amplia de ensayos clínicos para identificar la efectividad de algunas intervenciones farmacológicas y dentro de sus resultados se obtuvieron estudios de costo o costoefectividad..

Evaluación global de la calidad de la evidencia

La evaluación de la calidad de la evidencia se realizó utilizando el sistema GRADE (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). De acuerdo a este sistema, la calidad de la evidencia se evalúa para el conjunto de estudios que proveen evidencia sobre un desenlace. La calidad de la evidencia puede ser alta, moderada, baja o muy baja.

Tabla 1: Niveles de evidencia según el sistema GRADE

Calidad	Definición
Alta	Existe una alta confianza de que el verdadero efecto se encuentra muy cercano al estimador de efecto reportado en el cuerpo de evidencia.
Moderada	Existe una confianza moderada en el estimador de efecto. Es probable que el verdadero efecto se encuentre próximo al estimador de efecto reportado en el cuerpo de evidencia, pero existe la posibilidad de que sea diferente.
Baja	La confianza en el estimador de efecto es limitada. El verdadero efecto podría ser muy diferente del estimador de efecto reportado en el cuerpo de evidencia.
Muy baja	Existe muy poca confianza en el estimador de efecto. Es altamente probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimador de efecto reportado en el cuerpo de evidencia.

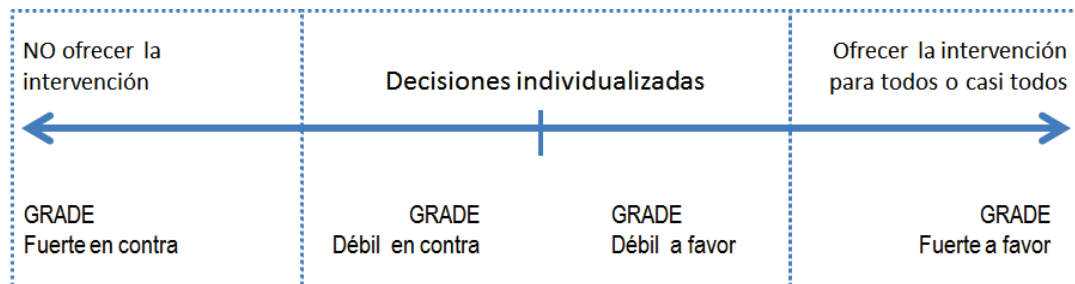
Para más detalle, se sugiere revisar el Manual Metodológico para el Desarrollo de Guías Clínicas elaborado por el Ministerio de Salud (38).

Formulación de las recomendaciones

Las recomendaciones fueron elaboradas de acuerdo al sistema GRADE. Este proceso considera 3 pasos fundamentales: 1) determinación de la calidad global de la evidencia; 2) determinación de la dirección de la recomendación y 3) determinación de la fuerza de la recomendación.

La fuerza y dirección de la recomendación es un continuo. Sin embargo, para facilitar la comunicación entre desarrolladores y usuarios de la guía, las recomendaciones se clasifican en fuertes y débiles.

Figura 1: Dirección y fuerza de las recomendaciones según el sistema GRADE



Las recomendaciones fuertes y débiles tienen distintas implicancias para los pacientes y los clínicos, como se describe en la siguiente tabla.

Tabla 2: Fuerza de la recomendación según el sistema GRADE

Implicancias	Recomendación FUERTE	Recomendación DÉBIL
Para el paciente	<i>Todos o casi todos</i> los pacientes informados van a elegir seguir la recomendación.	<i>La mayoría</i> de los pacientes informados van a elegir seguir la recomendación, pero <i>una proporción pudiera rechazarla</i> .
Para el clínico	Seguir la recomendación es la conducta más adecuada <i>en todos o en casi todos los casos</i> . No se requiere una evaluación detallada de la evidencia que la soporta. Tampoco es necesario discutir detenidamente con los pacientes este tipo de indicaciones.	Seguir la recomendación es la conducta más adecuada <i>en la mayoría de los casos</i> , pero se requiere considerar y entender la evidencia en que se sustenta la recomendación. Asimismo, <i>distintas opciones pueden ser adecuadas para distintos pacientes</i> , por lo que el clínico debe hacer un esfuerzo para ayudar a los pacientes a escoger una opción que sea consistente con sus <i>valores y preferencias</i> .

Se sugiere revisar el Manual Metodológico para el Desarrollo de Guías Clínicas elaborado por el Ministerio de Salud (38) para más detalles sobre la formulación de las recomendaciones.

Para cada pregunta se generó una planilla “De la evidencia a la recomendación”, la que fue presentada al panel de experto durante la reunión presencial. Se discutió la evidencia relacionada a los beneficios y riesgos de la intervención, valores y preferencia de los pacientes, uso de recursos, equidad, aceptabilidad y factibilidad. Finalmente se formuló la recomendación, haciendo un balance de las consecuencias deseables e indeseables de cada intervención. El resumen de las planillas para cada pregunta se presenta en el ANEXO 1.

Vigencia y actualización de la guía

Plazo estimado de vigencia: Esta guía será considera vigente hasta que surja evidencia científica que modifique las recomendaciones.

5. DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN

Pregunta: ¿Se debe usar el Interferón Beta en comparación a no hacer nada en pacientes con síndrome clínico aislado?

CRITERIO		JUICIO					
¿El problema es una prioridad?		No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
BENEFICIOS Y RIESGOS DE LAS OPCIONES	¿Cuál es la calidad de la evidencia?	No hay estudios incluidos	Muy baja	Baja	Moderada	Alta	
	¿Hay incertidumbre importante sobre el valor que las personas le asignan a los resultados principales?	Incertidumbre o variabilidad importante	Posible incertidumbre o variabilidad importante	Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importante	Sin incertidumbre y variabilidad importante	Resultados no deseables desconocidos	
	¿Son grandes los efectos desables esperados?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
	¿Son pequeños los efectos indeseables esperados?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
	¿Los efectos desables son mayores que los efectos indeseables?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
USO DE RECURSOS	¿Los recursos necesarios son pequeños?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
	¿El costo incremental es pequeño en relación a los beneficios netos?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
EQUIDAD	¿Cuál podría ser el impacto en las desigualdades en salud?	Aumentan	Probablemente aumentan	Incierto	Probablemente disminuyen	Disminuyen	Variable
ACEPTABILIDAD FACTIBILIDAD	¿Es la opción aceptable para los actores claves?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
	¿La opción es factible de implementar?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable

Balance de las consecuencias	Las consecuencias indeseables claramente superan las consecuencias deseables en la mayoría de los escenarios.	Las consecuencias indeseables probablemente superan las consecuencias deseables en la mayoría de los escenarios.	El balance entre las consecuencias deseables e indeseables es casi equilibrado o incierto.	Las consecuencias deseables probablemente superan las consecuencias indeseables en la mayoría de los escenarios.	Las consecuencias deseables claramente superan las consecuencias indeseables en la mayoría de los escenarios.
Tipo de recomendación	Recomendamos en contra de ofrecer esta opción	Sugerimos no ofrecer esta opción	Sugerimos ofrecer esta opción	Recomendamos ofrecer esta opción	
Recomendación	En personas con síndrome clínico aislado, sugerimos usar Interferon Beta en comparación a no hacer nada (recomendación débil; calidad de la evidencia moderada)				

Pregunta: ¿Se debe usar el acetato de glatiramer en comparación a no hacer nada en pacientes con síndrome clínico aislado?

CRITERIO		JUICIO					
¿El problema es una prioridad?		No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
BENEFICIOS Y RIESGOS DE LAS OPCIONES	¿Cuál es la calidad de la evidencia?	No hay estudios incluidos	Muy baja	Baja	Moderada	Alta	
	¿Hay incertidumbre importante sobre el valor que las personas le asignan a los resultados principales?	Incertidumbre o variabilidad importante	Posible incertidumbre o variabilidad importante	Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importante	Sin incertidumbre y variabilidad importante	Resultados no deseables desconocidos	
	¿Son grandes los efectos desables esperados?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
	¿Son pequeños los efectos indeseables esperados?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
	¿Los efectos desables son mayores que los efectos indeseables?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
USO DE RECURSOS	¿Los recursos necesarios son pequeños?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
	¿El costo incremental es pequeño en relación a los beneficios netos?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
EQUIDAD	¿Cuál podría ser el impacto en las desigualdades en salud?	Aumentan	Probablemente aumentan	Incierto	Probablemente disminuyen	Disminuyen	Variable
ACEPTABILIDAD FACTIBILIDAD	¿Es la opción aceptable para los actores claves?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
	¿La opción es factible de implementar?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable

Balance de las consecuencias	Las consecuencias indeseables claramente superan las consecuencias deseables en la mayoría de los escenarios.	Las consecuencias indeseables probablemente superan las consecuencias deseables en la mayoría de los escenarios.	El balance entre las consecuencias deseables e indeseables es casi equilibrado o incierto.	Las consecuencias deseables probablemente superan las consecuencias indeseables en la mayoría de los escenarios.	Las consecuencias deseables claramente superan las consecuencias indeseables en la mayoría de los escenarios.
Tipo de recomendación	Recomendamos en contra de ofrecer esta opción	Sugerimos no ofrecer esta opción	Sugerimos ofrecer esta opción	Recomendamos ofrecer esta opción	
Recomendación	En personas con síndrome clínico aislado, sugerimos usar acetato de glatiramer en comparación a no hacer nada. (recomendación débil; calidad de la evidencia moderada)				

Pregunta: ¿Se debe usar el Interferón Beta como medicamento de primera línea en comparación a no hacer nada en pacientes con esclerosis múltiple?

CRITERIO		JUICIO					
¿El problema es una prioridad?		No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
BENEFICIOS Y RIESGOS DE LAS OPCIONES	¿Cuál es la calidad de la evidencia?	No hay estudios incluidos	Muy baja	Baja	Moderada	Alta	
	¿Hay incertidumbre importante sobre el valor que las personas le asignan a los resultados principales?	Incertidumbre o variabilidad importante	Posible incertidumbre o variabilidad importante	Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importante	Sin incertidumbre y variabilidad importante	Resultados no deseables desconocidos	
	¿Son grandes los efectos desables esperados?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
	¿Son pequeños los efectos indeseables esperados?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
	¿Los efectos desables son mayores que los efectos indeseables?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
USO DE RECURSOS	¿Los recursos necesarios son pequeños?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
	¿El costo incremental es pequeño en relación a los beneficios netos?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
EQUIDAD	¿Cuál podría ser el impacto en las desigualdades en salud?	Aumentan	Probablemente aumentan	Incierto	Probablemente disminuyen	Disminuyen	Variable
ACEPTABILIDAD FACTIBILIDAD	¿Es la opción aceptable para los actores claves?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
	¿La opción es factible de implementar?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable

Balace de las consecuencias	Las consecuencias indeseables claramente superan las consecuencias deseables en la mayoría de los escenarios.	Las consecuencias indeseables probablemente superan las consecuencias deseables en la mayoría de los escenarios.	El balance entre las consecuencias deseables e indeseables es casi equilibrado o incierto.	Las consecuencias deseables probablemente superan las consecuencias indeseables en la mayoría de los escenarios.	Las consecuencias deseables claramente superan las consecuencias indeseables en la mayoría de los escenarios.
Tipo de recomendación	Recomendamos en contra de ofrecer esta opción	Sugerimos no ofrecer esta opción	Sugerimos ofrecer esta opción	Recomendamos ofrecer esta opción	
Recomendación	En personas con esclerosis múltiple, sugerimos usar Interferon Beta en comparación a no hacer nada (recomendación débil; calidad de la evidencia moderada)				

Pregunta: ¿Se debe usar el acetato de glatiramer como medicamento de primera línea en comparación a no hacer nada en pacientes con esclerosis múltiple?

CRITERIO		JUICIO					
¿El problema es una prioridad?		No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
BENEFICIOS Y RIESGOS DE LAS OPCIONES	¿Cuál es la calidad de la evidencia?	No hay estudios incluidos	Muy baja	Baja	Moderada	Alta	
	¿Hay incertidumbre importante sobre el valor que las personas le asignan a los resultados principales?	Incertidumbre o variabilidad importante	Posible incertidumbre o variabilidad importante	Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importante	Sin incertidumbre y variabilidad importante	Resultados no deseables desconocidos	
	¿Son grandes los efectos desables esperados?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
	¿Son pequeños los efectos indeseables esperados?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
	¿Los efectos desables son mayores que los efectos indeseables?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
USO DE RECURSOS	¿Los recursos necesarios son pequeños?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
	¿El costo incremental es pequeño en relación a los beneficios netos?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
EQUIDAD	¿Cuál podría ser el impacto en las desigualdades en salud?	Aumentan	Probablemente aumentan	Incierto	Probablemente disminuyen	Disminuyen	Variable
ACEPTABILIDAD FACTIBILIDAD	¿Es la opción aceptable para los actores claves?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
	¿La opción es factible de implementar?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable

Balance de las consecuencias	Las consecuencias indeseables <i>claramente superan</i> las consecuencias deseables en la mayoría de los escenarios.	Las consecuencias indeseables <i>probablemente superan</i> las consecuencias deseables en la mayoría de los escenarios.	El balance entre las consecuencias deseables e indeseables es <i>casi equilibrado o incierto</i> .		Las consecuencias deseables <i>probablemente superan</i> las consecuencias indeseables en la mayoría de los escenarios.	Las consecuencias deseables <i>claramente superan</i> las consecuencias indeseables en la mayoría de los escenarios.
Tipo de recomendación	Recomendamos en contra de ofrecer esta opción	Sugerimos no ofrecer esta opción	Sugerimos ofrecer esta opción		Recomendamos ofrecer esta opción	
Recomendación	En personas con esclerosis múltiple, sugerimos <i>usar acetato de glatiramer en comparación a no hacer nada</i> (recomendación <i>débil</i> ; calidad de la evidencia <i>moderada</i>)					

Pregunta: ¿Cuál medicamento de primera línea se debe preferir usar en pacientes con esclerosis múltiple, interferón beta o acetato de glatiramer?

CRITERIO		JUICIO					
¿El problema es una prioridad?		No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
BENEFICIOS Y RIESGOS DE LAS OPCIONES	¿Cuál es la calidad de la evidencia?	No hay estudios incluidos	Muy baja	Baja	Moderada	Alta	
	¿Hay incertidumbre importante sobre el valor que las personas le asignan a los resultados principales?	Incertidumbre o variabilidad importante	Posible incertidumbre o variabilidad importante	Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importante	Sin incertidumbre y variabilidad importante	Resultados no deseables desconocidos	
	¿Son grandes los efectos desables esperados?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
	¿Son pequeños los efectos indeseables esperados?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
	¿Los efectos desables son mayores que los efectos indeseables?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
USO DE RECURSOS	¿Los recursos necesarios son pequeños?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
	¿El costo incremental es pequeño en relación a los beneficios netos?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
EQUIDAD	¿Cuál podría ser el impacto en las desigualdades en salud?	Aumentan	Probablemente aumentan	Incierto	Probablemente disminuyen	Disminuyen	Variable
ACEPTABILIDAD FACTIBILIDAD	¿Es la opción aceptable para los actores claves?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
	¿La opción es factible de implementar?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable

Balance de las consecuencias	Las consecuencias indeseables claramente superan las consecuencias deseables en la mayoría de los escenarios.	Las consecuencias indeseables probablemente superan las consecuencias deseables en la mayoría de los escenarios.	El balance entre las consecuencias deseables e indeseables es casi equilibrado o incierto .	Las consecuencias deseables probablemente superan las consecuencias indeseables en la mayoría de los escenarios.	Las consecuencias deseables claramente superan las consecuencias indeseables en la mayoría de los escenarios.
Tipo de recomendación	Recomendamos en contra de ofrecer esta opción	Sugerimos no ofrecer esta opción	Sugerimos ofrecer esta opción	Recomendamos ofrecer esta opción	
Recomendación	En personas con esclerosis múltiple, sugerimos usar acetato de glatiramer en comparación a interferón beta . (recomendación <i>débil</i> ; calidad de la evidencia <i>moderada</i>)				

Pregunta: ¿Se debe usar la teriflunomida como medicamento de primera línea en comparación a no hacer nada en pacientes con esclerosis múltiple?

CRITERIO		JUICIO					
¿El problema es una prioridad?		No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
BENEFICIOS Y RIESGOS DE LAS OPCIONES	¿Cuál es la calidad de la evidencia?	No hay estudios incluidos	Muy baja	Baja	Moderada	Alta	
	¿Hay incertidumbre importante sobre el valor que las personas le asignan a los resultados principales?	Incertidumbre o variabilidad importante	Posible incertidumbre o variabilidad importante	Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importante	Sin incertidumbre y variabilidad importante	Resultados no deseables desconocidos	
	¿Son grandes los efectos desables esperados?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
	¿Son pequeños los efectos indeseables esperados?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
	¿Los efectos desables son mayores que los efectos indeseables?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
USO DE RECURSOS	¿Los recursos necesarios son pequeños?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
	¿El costo incremental es pequeño en relación a los beneficios netos?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
EQUIDAD	¿Cuál podría ser el impacto en las desigualdades en salud?	Aumentan	Probablemente aumentan	Incierto	Probablemente disminuyen	Disminuyen	Variable
ACEPTABILIDAD FACTIBILIDAD	¿Es la opción aceptable para los actores claves?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
	¿La opción es factible de implementar?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable

Balance de las consecuencias	Las consecuencias indeseables <i>claramente superan</i> las consecuencias deseables en la mayoría de los escenarios.	Las consecuencias indeseables <i>probablemente superan</i> las consecuencias deseables en la mayoría de los escenarios.	El balance entre las consecuencias deseables e indeseables es <i>casí equilibrado o incierto</i> .		Las consecuencias deseables <i>probablemente superan</i> las consecuencias indeseables en la mayoría de los escenarios.	Las consecuencias deseables <i>claramente superan</i> las consecuencias indeseables en la mayoría de los escenarios.
Tipo de recomendación	Recomendamos en contra de ofrecer esta opción	Sugerimos no ofrecer esta opción	Sugerimos ofrecer esta opción		Recomendamos ofrecer esta opción	
Recomendación	En personas con esclerosis múltiple, sugerimos <i>usar teriflunomida en comparación a no hacer nada</i> (recomendación <i>débil</i> ; calidad de la evidencia moderada/)					

Pregunta: ¿Se debe usar Natalizumab como medicamento de segunda línea en comparación a no hacer nada en pacientes con esclerosis múltiple?

CRITERIO		JUICIO					
¿El problema es una prioridad?		No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
BENEFICIOS Y RIESGOS DE LAS OPCIONES	¿Cuál es la calidad de la evidencia?	No hay estudios incluidos	Muy baja	Baja	Moderada	Alta	
	¿Hay incertidumbre importante sobre el valor que las personas le asignan a los resultados principales?	Incertidumbre o variabilidad importante	Posible incertidumbre o variabilidad importante	Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importante	Sin incertidumbre y variabilidad importante	Resultados no deseables desconocidos	
	¿Son grandes los efectos desables esperados?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
	¿Son pequeños los efectos indeseables esperados?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
	¿Los efectos desables son mayores que los efectos indeseables?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
USO DE RECURSOS	¿Los recursos necesarios son pequeños?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
	¿El costo incremental es pequeño en relación a los beneficios netos?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
EQUIDAD	¿Cuál podría ser el impacto en las desigualdades en salud?	Aumentan	Probablemente aumentan	Incierto	Probablemente disminuyen	Disminuyen	Variable
ACEPTABILIDAD FACTIBILIDAD	¿Es la opción aceptable para los actores claves?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
	¿La opción es factible de implementar?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable

Balance de las consecuencias	Las consecuencias indeseables claramente superan las consecuencias deseables en la mayoría de los escenarios.	Las consecuencias indeseables probablemente superan las consecuencias deseables en la mayoría de los escenarios.	El balance entre las consecuencias deseables e indeseables es casi equilibrado o incierto.		Las consecuencias deseables probablemente superan las consecuencias indeseables en la mayoría de los escenarios.	Las consecuencias deseables claramente superan las consecuencias indeseables en la mayoría de los escenarios.
Tipo de recomendación	Recomendamos en contra de ofrecer esta opción	Sugerimos no ofrecer esta opción		Sugerimos ofrecer esta opción	Recomendamos ofrecer esta opción	
Recomendación	En personas con esclerosis múltiple, sugerimos usar natalizuamb en comparación a no hacer nada. (recomendación débil; calidad de la evidencia moderada)					

Pregunta: ¿Se debe usar el fingolimod 0,5 mg como medicamento de segunda línea en comparación a no hacer nada en pacientes con esclerosis múltiple?

CRITERIO		JUICIO					
¿El problema es una prioridad?		No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
BENEFICIOS Y RIESGOS DE LAS OPCIONES	¿Cuál es la calidad de la evidencia?	No hay estudios incluidos	Muy baja	Baja	Moderada	Alta	
	¿Hay incertidumbre importante sobre el valor que las personas le asignan a los resultados principales?	Incertidumbre o variabilidad importante	Posible incertidumbre o variabilidad importante	Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importante	Sin incertidumbre y variabilidad importante	Resultados no deseables desconocidos	
	¿Son grandes los efectos desables esperados?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
	¿Son pequeños los efectos indeseables esperados?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
	¿Los efectos desables son mayores que los efectos indeseables?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
USO DE RECURSOS	¿Los recursos necesarios son pequeños?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
	¿El costo incremental es pequeño en relación a los beneficios netos?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
EQUIDAD	¿Cuál podría ser el impacto en las desigualdades en salud?	Aumentan	Probablemente aumentan	Incierto	Probablemente disminuyen	Disminuyen	Variable
ACEPTABILIDAD FACTIBILIDAD	¿Es la opción aceptable para los actores claves?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
	¿La opción es factible de implementar?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable

Balance de las consecuencias	Las consecuencias indeseables claramente superan las consecuencias deseables en la mayoría de los escenarios.	Las consecuencias indeseables probablemente superan las consecuencias deseables en la mayoría de los escenarios.	El balance entre las consecuencias deseables e indeseables es casi equilibrado o incierto .	Las consecuencias deseables probablemente superan las consecuencias indeseables en la mayoría de los escenarios.	Las consecuencias deseables claramente superan las consecuencias indeseables en la mayoría de los escenarios.
Tipo de recomendación	Recomendamos en contra de ofrecer esta opción	Sugerimos no ofrecer esta opción	Sugerimos ofrecer esta opción	Recomendamos ofrecer esta opción	
Recomendación	En personas con esclerosis múltiple que han fallado al tratamiento primario, sugerimos usar fingolimod 0,5 mg en comparación a no hacer nada . (recomendación <i>débil</i> , calidad de la evidencia moderada)				

Pregunta: ¿Se debe usar la azatioprina como medicamento de segunda línea en comparación a no hacer nada en pacientes con esclerosis múltiple?

CRITERIO		JUICIO					
¿El problema es una prioridad?		No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
BENEFICIOS Y RIESGOS DE LAS OPCIONES	¿Cuál es la calidad de la evidencia?	No hay estudios incluidos	Muy baja	Baja	Moderada	Alta	
	¿Hay incertidumbre importante sobre el valor que las personas le asignan a los resultados principales?	Incertidumbre o variabilidad importante	Posible incertidumbre o variabilidad importante	Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importante	Sin incertidumbre y variabilidad importante	Resultados no deseables desconocidos	
	¿Son grandes los efectos desables esperados?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
	¿Son pequeños los efectos indeseables esperados?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
	¿Los efectos desables son mayores que los efectos indeseables?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
USO DE RECURSOS	¿Los recursos necesarios son pequeños?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
	¿El costo incremental es pequeño en relación a los beneficios netos?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
EQUIDAD	¿Cuál podría ser el impacto en las desigualdades en salud?	Aumentan	Probablemente aumentan	Incierto	Probablemente disminuyen	Disminuyen	Variable
ACEPTABILIDAD FACTIBILIDAD	¿Es la opción aceptable para los actores claves?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
	¿La opción es factible de implementar?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable

Balance de las consecuencias	Las consecuencias indeseables claramente superan las consecuencias deseables en la mayoría de los escenarios.	Las consecuencias indeseables probablemente superan las consecuencias deseables en la mayoría de los escenarios.	El balance entre las consecuencias deseables e indeseables es casi equilibrado o incierto .	Las consecuencias deseables probablemente superan las consecuencias indeseables en la mayoría de los escenarios.	Las consecuencias deseables claramente superan las consecuencias indeseables en la mayoría de los escenarios.
Tipo de recomendación	Recomendamos en contra de ofrecer esta opción	Sugerimos no ofrecer esta opción	Sugerimos ofrecer esta opción	Recomendamos ofrecer esta opción	
Recomendación	En personas con esclerosis múltiple, sugerimos usar azatioprina en comparación a no hacer nada . (recomendación <i>débil</i> , calidad de la evidencia alta/				

Pregunta: ¿Se debe usar el alemtuzumab como medicamento de segunda línea en comparación a no hacer nada en pacientes con esclerosis múltiple?

CRITERIO		JUICIO					
¿El problema es una prioridad?		No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
BENEFICIOS Y RIESGOS DE LAS OPCIONES	¿Cuál es la calidad de la evidencia?	No hay estudios incluidos	Muy baja	Baja	Moderada	Alta	
	¿Hay incertidumbre importante sobre el valor que las personas le asignan a los resultados principales?	Incertidumbre o variabilidad importante	Posible incertidumbre o variabilidad importante	Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importante	Sin incertidumbre y variabilidad importante	Resultados no deseables desconocidos	
	¿Son grandes los efectos desables esperados?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
	¿Son pequeños los efectos indeseables esperados?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
	¿Los efectos desables son mayores que los efectos indeseables?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
USO DE RECURSOS	¿Los recursos necesarios son pequeños?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
	¿El costo incremental es pequeño en relación a los beneficios netos?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
EQUIDAD	¿Cuál podría ser el impacto en las desigualdades en salud?	Aumentan	Probablemente aumentan	Incierto	Probablemente disminuyen	Disminuyen	Variable
ACEPTABILIDAD FACTIBILIDAD	¿Es la opción aceptable para los actores claves?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
	¿La opción es factible de implementar?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable

Balance de las consecuencias	Las consecuencias indeseables claramente superan las consecuencias deseables en la mayoría de los escenarios.	Las consecuencias indeseables probablemente superan las consecuencias deseables en la mayoría de los escenarios.	El balance entre las consecuencias deseables e indeseables es casi equilibrado o incierto .	Las consecuencias deseables probablemente superan las consecuencias indeseables en la mayoría de los escenarios.	Las consecuencias deseables claramente superan las consecuencias indeseables en la mayoría de los escenarios.
Tipo de recomendación	Recomendamos en contra de ofrecer esta opción	Sugerimos no ofrecer esta opción	Sugerimos ofrecer esta opción	Recomendamos ofrecer esta opción	
Recomendación	En personas con esclerosis múltiple, sugerimos usar alemtuzumab en comparación a no hacer nada . (recomendación fuerte/ <i>débil</i> ; calidad de la evidencia)				

Pregunta: ¿Se debe usar el dimetil fumarato comparado a no hacer nada en pacientes con esclerosis múltiple?

CRITERIO		JUICIO					
¿El problema es una prioridad?		No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
BENEFICIOS Y RIESGOS DE LAS OPCIONES	¿Cuál es la calidad de la evidencia?	No hay estudios incluidos	Muy baja	Baja	Moderada	Alta	
	¿Hay incertidumbre importante sobre el valor que las personas le asignan a los resultados principales?	Incertidumbre o variabilidad importante	Posible incertidumbre o variabilidad importante	Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importante	Sin incertidumbre y variabilidad importante	Resultados no deseables desconocidos	
	¿Son grandes los efectos desables esperados?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
	¿Son pequeños los efectos indeseables esperados?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
	¿Los efectos desables son mayores que los efectos indeseables?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
USO DE RECURSOS	¿Los recursos necesarios son pequeños?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
	¿El costo incremental es pequeño en relación a los beneficios netos?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
EQUIDAD	¿Cuál podría ser el impacto en las desigualdades en salud?	Aumentan	Probablemente aumentan	Incierto	Probablemente disminuyen	Disminuyen	Variable
ACEPTABILIDAD FACTIBILIDAD	¿Es la opción aceptable para los actores claves?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
	¿La opción es factible de implementar?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable

Balance de las consecuencias	Las consecuencias indeseables claramente superan las consecuencias deseables en la mayoría de los escenarios.	Las consecuencias indeseables probablemente superan las consecuencias deseables en la mayoría de los escenarios.	El balance entre las consecuencias deseables e indeseables es casi equilibrado o incierto .	Las consecuencias deseables probablemente superan las consecuencias indeseables en la mayoría de los escenarios.	Las consecuencias deseables claramente superan las consecuencias indeseables en la mayoría de los escenarios.
Tipo de recomendación	Recomendamos en contra de ofrecer esta opción	Sugerimos no ofrecer esta opción	Sugerimos ofrecer esta opción		Recomendamos ofrecer esta opción
Recomendación	En personas con esclerosis múltiple, sugerimos usar dimetil fumarato en comparación a no hacer nada . (recomendación <i>débil</i> , calidad de la evidencia alta/)				

ANEXO 1. Preguntas

1. ¿Se debe usar interferón beta 1a o 1b comparado a no hacer nada en pacientes con síndrome clínico aislado?

Población	Pacientes con un primer episodio sugerente de enfermedad desmielinizante y lesiones características en la resonancia magnética
Intervención	Interferón Beta (1a ó 1b)
Comparación	Placebo
Desenlaces	Retrasar el diagnóstico de EM clínicamente confirmada
	Retrasar la progresión de la discapacidad medida con Escala Expanded Disability Status Scale (EDSS) en un periodo de 12 meses
	Brotos
	Síndrome pseudogripal
	Hepatitis/aumento de transaminasas
	Depresión

2. ¿Se debe usar el acetato de glatiramer en comparación a no hacer nada en pacientes con síndrome clínico aislado?

Población	Pacientes con un primer episodio sugerente de enfermedad desmielinizante y lesiones características en la resonancia magnética
Intervención	Acetato glatiramer
Comparación	Placebo
Desenlaces	Conversión a esclerosis múltiple
	Retrasar el diagnóstico de EM clínicamente confirmada
	Necrosis focal

3. ¿Se debe usar interferón beta 1a o 1b como medicamento de primera línea en comparación a no hacer nada en pacientes con esclerosis múltiple?

Población	Pacientes con EM confirmada
Intervención	Interferón Beta (1a ó 1b) a altas dosis
Comparación	Placebo
Desenlaces	Retrasar la progresión de alguno de los siguientes parámetros de resonancia magnética: nuevas lesiones en T2, número y/o volumen de las lesiones en T2 y presencia de lesiones captantes de gadolinio
	Retrasar la progresión de la discapacidad medida con Escala Expanded Disability Status Scale (EDSS) en un periodo de 12 meses
	Retrasar la progresión de la discapacidad medida con Escala Expanded Disability Status Scale (EDSS) en un periodo de 3 años
	Brotos
	Síndrome pseudogripal
	Hepatitis/aumento de transaminasas
	Depresión

4. ¿Se debe usar el acetato de glatiramer como medicamento de primera línea en comparación a no hacer nada en pacientes con esclerosis múltiple?

Población	Pacientes con EM confirmada
Intervención	Acetato de glatiramer
Comparación	Placebo
Desenlaces	Ausencia de brotes
	Retrasar la progresión de la discapacidad medida con Escala Expanded Disability Status Scale (EDSS)

5. ¿Cuál medicamento de primera línea se debe preferir usar en pacientes con esclerosis múltiple, interferón beta o acetato de glatiramer?

Población	Pacientes con EM confirmada
Intervención	Interferón beta
Comparación	Acetato de glatiramer
Desenlaces	Brotes
	Retrasar la progresión de la discapacidad medida con Escala Expanded Disability Status Scale (EDSS)
	Retrasar la progresión de alguno de los siguientes parámetros de resonancia magnética: nuevas lesiones en T2, número y/o volumen de las lesiones en T2 y presencia de lesiones captantes de gadolinio

6. ¿Se debe usar la teriflunomida como medicamento de primera línea comparado a no hacer nada en personas con esclerosis múltiple?

Población	Pacientes con EM confirmada
Intervención	teriflunomida
Comparación	placebo
Desenlaces	Brotes
	Retrasar la progresión de la discapacidad medida con Escala Expanded Disability Status Scale (EDSS)
	Efectos adversos

7. ¿Se debe usar natalizumab como medicamento de segunda línea en comparación a no hacer nada en pacientes con esclerosis múltiple?

Población	Pacientes con EM remitente recurrente activa que no responden a interferón beta ni a acetato glatirámico y/o en pacientes con formas de esclerosis múltiple remitente recurrente agresivas que no han recibido ningún tratamiento modificador del curso de la enfermedad
Intervención	Natalizumab
Comparación	Placebo
Desenlaces	Disminuir la tasa anualizada de brotes
	Brotes en 24 meses
	Efectos adversos
	Lesiones captantes de Gadolino

8. ¿Se debe usar el fingolimod 0.5 mg como medicamento de segunda línea en comparación a no hacer nada en pacientes con esclerosis múltiple?

Población	Pacientes con EM remitente recurrente activa que no responden a interferón beta ni a acetato glatirámico y/o en pacientes con formas de esclerosis múltiple remitente recurrente agresivas que no han recibido ningún tratamiento modificador del curso de la enfermedad
Intervención	Fingolimod
Comparación	Placebo
Desenlaces	Brotes
	Retrasar la progresión de la discapacidad medida con Escala Expanded Disability Status Scale (EDSS)
	Retrasar la progresión de alguno de los siguientes parámetros de RM: nuevas lesiones en T2, número y/o volumen de las lesiones en T2 y presencia de lesiones captantes de gadolinio
	Bradicardia
	Alteración campo visual (maculopatía medida con OCT, campo visual o clínico)
	Infecciones oportunistas

9. ¿Se debe usar la azatioprina como medicamento de segunda línea comparado a no hacer nada en pacientes con esclerosis múltiple?

Población	Pacientes con EM remitente recurrente agresiva o EM secundariamente progresiva con brotes y/o evidencia de inflamación activa en resonancia magnética que y que no responden al tratamiento médico adecuado.
Intervención	Azatioprina
Comparación	Placebo
Desenlaces	Brotes
	Retrasar la progresión de la discapacidad medida con Escala Expanded Disability Status Scale (EDSS)
	Alteración pruebas hepáticas

10. ¿Se debe usar el alemtuzumab como medicamento de segunda línea comparado a no hacer nada en pacientes con esclerosis múltiple?

Población	Pacientes con EM remitente recurrente activa que no responden a interferón beta ni a acetato glatirámico y/o en pacientes con formas de esclerosis múltiple remitente recurrente agresivas que no han recibido ningún tratamiento modificador del curso de la enfermedad
Intervención	Alemtuzumab
Comparación	Placebo
Desenlaces	Brote a los 24 meses
	Retrasar la progresión de la discapacidad medida con Escala Expanded Disability Status Scale (EDSS) en un periodo de 6 meses
	Efectos adversos

11. ¿Se debe usar el dimetil fumarato comparado a no hacer nada en personas con esclerosis múltiple?

Población	Paciente con EM remitente recurrente activa refractarios a tratamiento de primera línea y/o en pacientes con formas de EMRR agresivas que no han recibido ningún tratamiento modificador del curso de la enfermedad
Intervención	Dimetilfumarato
Comparación	Placebo
Desenlaces	Brote a los 24 meses
	Efectos adversos serios

ANEXO 2. Revisión sistemática de la literatura

Evaluación de las GPC seleccionadas para aplicación de instrumento AGREE

GPC	Alcance y Objetivo	Participación de los Implicados	Rigor en la Elaboración	Claridad de Presentación	Aplicabilidad	Independencia Editorial
Nursing Management of the Patient with Multiple Sclerosis, 2011	86,1%	27,8%	26,0%	60,6%	4,2%	0,0%
Recommendations for diagnosis and management of Multiple sclerosis Acta Clin Croat. 2012 Mar;51(1):117-35	22,2%	12,5%	7,3%	36,1%	4,2%	0,0%
Documento de consenso de LACTRIMS Rev Neurol 2012; 55 (12): 737-748	61,1%	25,0%	27,1%	63,9%	8,3%	0,0%
Natalizumab therapy of multiple sclerosis: recommendations of the Multiple Sclerosis Study Group--Italian Neurological Society. Neurol Sci. 2011 Apr;32(2):351-8	97,2%	25,0%	16,7%	75,0%	29,2%	0,0%
GPC sobre atención a las personas con Esclerosis Múltiple. Barcelona Departament de Salut. Generalitat de Catalunya 2012	100%	100%	81,3%	100%	50%	79,2%
Tratamiento modificador de la enfermedad en pacientes con diagnóstico de EM México: Secretaría de Salud; 2010.	83%	19,4%	47,9%	97,2%	20,81%	20,8%

De las 6 GPC evaluadas se seleccionó solo una: **Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2012**

Búsqueda de revisiones sistemáticas

Idiomas considerados: español, inglés y portugués.

Pregunta	Base de datos consultada	Período de búsqueda	Términos de búsqueda	Nº de artículos obtenidos	Nº de artículos seleccionados (por título y abstract)
1	Pubmed	2009-2014	("Multiple Sclerosis"[Mesh] AND "prevention and control"[Subheading]) AND "Interferon-beta"[Mesh] AND (systematic[sb] AND "2009/06/27"[PDat] : "2014/06/25"[PDat])	0	0
	Epistemonikos	2009-2014	"Síndrome clínico aislado" "Interferón"	9623	1
2	Pubmed	2009-2014	"Demyelinating Diseases"[Mesh] AND "copolymer 1"[Supplementary Concept] AND (systematic[sb] AND "2009/06/29"[PDat] : "2014/06/27"[PDat])	16	1
	Epistemonikos	2009-2014	Síndrome clínico aislado Acetato de Glatiramer	2587	0
3	Pubmed	2009-2014	"Multiple Sclerosis"[Mesh] AND "Interferon-beta"[Mesh] AND (systematic[sb] AND "2009/06/27"[PDat] : "2014/06/25"[PDat])	39	4
	Epistemonikos	2009-2014	"Multiple Sclerosis" Interferon b"	1751	2
4	Pubmed	2009-2014	("copolymer 1" [Supplementary Concept]) AND "Multiple Sclerosis"[Mesh]	16	4
	Epistemonikos	2009-2014	"Multiple Sclerosis" "Glatiramer Acetate"	2482	3
5	Pubmed	2009-2014	("Demyelinating Diseases"[Mesh] AND "copolymer 1"[Supplementary Concept]) AND "Interferon-beta"[Mesh] AND (systematic[sb]	14	4 (11,31,39,40)
	Epistemonikos	2009-2014	Acetato glatiramer interferón	293	2 (31,41)
6	Pubmed	Hasta Septiembre 2014	"teriflunomide"[Supplementary Concept] AND "Multiple Sclerosis"[Mesh] AND systematic[sb]	3	1 (19)
	Epistemonikos	Hasta Septiembre 2014	teriflunomida	5	1 (19)

7	Pubmed	2009-2014	"Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh] AND "natalizumab"[Supplementary Concept] AND (systematic[sb] AND "2009/06/27"[PDat] : "2014/06/25"[PDat])	6	5
	Epistemonikos	2009-2014	"Multiple Sclerosis" "Natalizumab"	1590	5
8	Epistemonikos	Últimos 5 años	Fingolimod FTY120	9 1	2 (24,25) 1 (23)
	PUBMED	Últimos 5 años	fingolimod [Supplementary Concept]) AND "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh]	4	3 (25,40,42)
9	Epistemonikos	5 años	Azatriopina	44	0
			Esclerosis múltiple	155	0
	PUBMED	5 años	("Azathioprine"[Mesh]) AND "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh] "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh]	1 48	0 1
10	Pubmed	5 años	("alemtuzumab" [Supplementary Concept]) AND "Multiple Sclerosis"[Mesh]	4	0
	Epistemonikos	5 años	Alemtuzumab Esclerosis Múltiple	1935	0
11	Pubmed	5 años	("dimethyl fumarate" [Supplementary Concept]) AND "Multiple Sclerosis"[Mesh]	2	1
	Epistemonikos	5 años	Dimetil Fumarato Esclerosis múltiple	1923	1

Una vez seleccionadas las revisiones sistemáticas por título y abstract se obtuvieron los textos completos de 20, a los cuales se les realizó una selección de la pertinencia a partir del texto completo y una evaluación de calidad utilizando el instrumento AMSTAR, quedando 9 revisiones sistemática para ser utilizadas en la elaboración de la guía.

ANEXO 3. Búsqueda de estudios primarios

Se realizó una búsqueda rápida de ensayos clínicos aleatorizados de la siguiente manera para las siguientes preguntas de la guía:

¿Se debe usar el acetato de glatiramer en comparación a no hacer nada en pacientes con síndrome clínico aislado?

Se realiza una búsqueda rápida de ensayos clínicos en PUBMED con los siguientes términos de búsqueda:

"copolymer 1"[Supplementary Concept] AND "Demyelinating Autoimmune Diseases, CNS"[Mesh] AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND ("2011/01/01"[PDAT] : "2014/12/31"[PDAT]))

Solo se encuentran 13 estudios, los cuales no responden a la pregunta planteada

¿Se debe usar el acetato de glatiramer como medicamento de primera línea en comparación a no hacer nada en pacientes con esclerosis múltiple?

Se realiza una búsqueda rápida de ensayos clínicos en PUBMED con los siguientes términos de búsqueda:

"copolymer 1"[Supplementary Concept] AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND ("2011/01/01"[PDAT] : "2014/12/31"[PDAT]))

Solo se encuentran 13 estudios, los cuales no responden a la pregunta planteada

¿Se debe usar la teriflunomida como medicamento de primera línea comparado a no hacer nada en personas con esclerosis múltiple?

Se realiza una búsqueda rápida de ensayos clínicos en PUBMED con los siguientes términos de búsqueda:

"teriflunomide"[Supplementary Concept] AND "Multiple Sclerosis"[Mesh] AND ("2012/06/01"[PDAT] : "2014/12/31"[PDAT]))

Se encontraron 25 estudios y se seleccionaron 3 a partir del título y resumen, los cuales fueron analizados a texto completo seleccionando 1 estudio (21) que fue meta analizado en conjunto con los estudios encontrados en la revisión sistemática seleccionada.

¿Se debe usar el fingolimod 0.5 mg como medicamento de segunda línea en comparación a no hacer nada en pacientes con esclerosis múltiple?

Se realiza una búsqueda rápida de ensayos clínicos en PUBMED con los siguientes términos de búsqueda los cuales fueron unidos entre ellos:

- randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR clinical trial[pt] OR random*[ti] OR placebo*[ti] OR blind[ti] OR blinding[ti] OR trial*[ti] OR outcome*[ti] OR random allocation[mh] OR double blind method[mh] OR single blind method[mh] OR clinical trials as topic[mh] OR placebos[mh] NOT (animals[mh] NOT (humans[mh] AND animals[mh]))
Filters: Publication date from 2010/04/30 to 2014/12/31
- Multiple Sclerosis[MESH] OR "multiple sclerosis"[tiab] Filters: Publication date from 2010/04/30 to 2014/12/31
- fingolimod[tiab] OR fingolimod [Supplementary Concept] OR gilenya[tiab] Limits: Publication date from 2012/01/01 to 2014/12/31

Se encontraron 90 estudios y se seleccionaron 20 a partir del título y resumen, los cuales fueron analizados a texto completo seleccionando 1 estudio (28) que fue meta analizado en conjunto con los estudios encontrados en las 3 revisiones sistemáticas seleccionadas.

¿Se debe usar la azatioprina como medicamento de segunda línea comparado a no hacer nada en pacientes con esclerosis múltiple?

Se realiza una búsqueda rápida de ensayos clínicos en PUBMED con los siguientes términos de búsqueda:

"Azathioprine"[Mesh] AND "Multiple Sclerosis"[Mesh] AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND ("2012/01/01"[PDAT] : "2014/12/31"[PDAT]))

Solo se encuentran 2 estudios, los cuales no responden a la pregunta planteada.

¿Se debe usar el alemtuzumab como medicamento de segunda línea comparado a no hacer nada en pacientes con esclerosis múltiple?

Se realiza una búsqueda rápida de ensayos clínicos en PUBMED con los siguientes términos de búsqueda:

"Alemtuzumab"[Mesh] AND "Multiple Sclerosis"[Mesh] AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND ("2012/01/01"[PDAT] : "2014/12/31"[PDAT]))

Se seleccionó un ECA pertinente para responder la pregunta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ebers GC, Koopman WJ, Hader W, Sadovnick AD, Kremenchutzky M, Mandalfino P, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study: 8: familial multiple sclerosis. *Brain J Neurol.* marzo de 2000;123 Pt 3:641-9.
2. Williams R, Rigby AS, Airey M, Robinson M, Ford H. Multiple sclerosis: its epidemiological, genetic, and health care impact. *J Epidemiol Community Health.* diciembre de 1995;49(6):563-9.
3. Ebers GC. Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* marzo de 2008;7(3):268-77.
4. Rinker John R II, Anne H. Cross: Continuum Lifelong Learning. *Multiple Sclerosis. Neurol.* 2007;13(5):1-256.
5. Cottrell DA, Kremenchutzky M, Rice GP, Koopman WJ, Hader W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Brain J Neurol.* abril de 1999;122 (Pt 4):625-39.
6. WHO | Atlas: Multiple Sclerosis Resources in the World 2008 [Internet]. WHO. [citado 30 de septiembre de 2014]. Recuperado a partir de: http://www.who.int/mental_health/neurology/atlas_multiple_sclerosis_resources_2008/en/
7. Nogales-Gaete J, Aracena R, Cepeda-Zumaeta S, Eloiza C, Agurto P, Díaz V, et al. Esclerosis múltiple recurrente remitente en el sector público de salud de Chile: Descripción clínica de 314 pacientes. *Rev Médica Chile.* mayo de 2014;142(5):559-66.
8. Corona T, Román GC. Multiple sclerosis in Latin America. *Neuroepidemiology.* 2006;26(1):1-3.
9. Ministerio de Salud de Chile. Estudio de carga de enfermedad y carga atribuible. 2007.
10. 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 Database Syst Rev.* 2008;(2):CD005278.
11. Qizilbash N, Mendez I, Sanchez-de la Rosa R. Benefit-risk analysis of glatiramer acetate for relapsing-remitting and clinically isolated syndrome multiple sclerosis. *Clin Ther.* enero de 2012;34(1):159-76.e5.
12. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carra A, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 31 de octubre de 2009;374(9700):1503-11.
13. La Mantia L, Munari LM, Lovati R. Glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(5):CD004678.
14. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple. AIAQS y FEM/Cemcat, coordinadores. Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2012.
15. Heesen C, Kasper J, Segal J, Köpke S, Mühlhauser I. Decisional role preferences, risk knowledge and information interests in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* diciembre de 2004;10(6):643-50.
16. Glanz BI, Musallam A, Rintell DJ, Chitnis T, Weiner HL, Healy BC. Treatment satisfaction in multiple sclerosis. *Int J MS Care.* 2014;16(2):68-75.
17. Owens GM, Olvey EL, Skrepnek GH, Pill MW. Perspectives for managed care organizations on the burden of multiple sclerosis and the cost-benefits of disease-modifying therapies. *J Manag Care Pharm JMCP.* febrero de 2013;19(1 Suppl A):S41-53.

18. Rice GP, Incurvaia B, Munari L, Ebers G, Polman C, D'Amico R, et al. Interferon in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(4):CD002002.
19. He D, Xu Z, Dong S, Zhang H, Zhou H, Wang L, et al. Teriflunomide for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD009882.
20. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 6 de octubre de 2011;365(14):1293-303.
21. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. marzo de 2014;13(3):247-56.
22. Zhang X, Hay JW, Niu X. Cost Effectiveness of Fingolimod, Teriflunomide, Dimethyl Fumarate and Intramuscular Interferon- β 1a in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. 19 de octubre de 2014;
23. Epistemonikos: Database of the best Evidence-Based Health Care [Internet]. Epistemonikos. [citado 3 de octubre de 2014]. Recuperado a partir de: [/en/documents/175b579035c5ca61c50a8705eb923b9a9085bbfd](http://en/documents/175b579035c5ca61c50a8705eb923b9a9085bbfd)
24. Management of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2013 [citado 3 de octubre de 2014]. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK169748/>
25. Roskell NS, Zimovetz EA, Rycroft CE, Eckert BJ, Tyas DA. Annualized relapse rate of first-line treatments for multiple sclerosis: a meta-analysis, including indirect comparisons versus fingolimod. *Curr Med Res Opin*. mayo de 2012;28(5):767-80.
26. Kappos L, Radue E-W, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 4 de febrero de 2010;362(5):387-401.
27. Saida T, Kikuchi S, Itoyama Y, Hao Q, Kurosawa T, Nagato K, et al. A randomized, controlled trial of fingolimod (FTY720) in Japanese patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. septiembre de 2012;18(9):1269-77.
28. Calabresi PA, Radue E-W, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. junio de 2014;13(6):545-56.
29. O'Day K, Meyer K, Miller RM, Agarwal S, Franklin M. Cost-effectiveness of natalizumab versus fingolimod for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *J Med Econ*. 2011;14(5):617-27.
30. Lee S, Baxter DC, Limone B, Roberts MS, Coleman CI. Cost-effectiveness of fingolimod versus interferon beta-1a for relapsing remitting multiple sclerosis in the United States. *J Med Econ*. 2012;15(6):1088-96.
31. Filippini G, Del Giovane C, Vacchi L, D'Amico R, Di Pietrantonj C, Beecher D, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6:CD008933.
32. Rubio-Terrés C, Domínguez-Gil Hurlé A. [Cost-utility analysis of relapsing-remitting multiple sclerosis treatment with azathioprine or interferon beta in Spain]. *Rev Neurol*. 16 de junio de 2005;40(12):705-10.
33. Alasdair J Coles,. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 1 de noviembre de 2012;380:1829-39.
34. Kawalec P, Mikrut A, Wiśniewska N, Pilc A. The Effectiveness of Dimethyl Fumarate Monotherapy in the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Neuropharmacol*. mayo de 2014;12(3):256-68.

35. Kappos L, Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Quality of life outcomes with BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the DEFINE study. *Mult Scler* Houndmills Basingstoke Engl. febrero de 2014;20(2):243-52.
36. Zhang X, Hay JW, Niu X. Cost Effectiveness of Fingolimod, Teriflunomide, Dimethyl Fumarate and Intramuscular Interferon- β 1a in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. 19 de octubre de 2014;
37. AMSTAR - Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews [Internet]. [citado 22 de septiembre de 2014]. Recuperado a partir de: <http://www.amstar.ca/>
38. Ministerio de Salud. Manual metodológico. Desarrollo de guías de práctica clínica. Santiago, Chile: Ministerio de Salud; 2014.
39. Hadjigeorgiou GM, Doxani C, Miligkos M, Ziakas P, Bakalos G, Papadimitriou D, et al. A network meta-analysis of randomized controlled trials for comparing the effectiveness and safety profile of treatments with marketing authorization for relapsing multiple sclerosis. *J Clin Pharm Ther*. diciembre de 2013;38(6):433-9.
40. Del Santo F, Maratea D, Fadda V, Trippoli S, Messori A. Treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis: summarising current information by network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. abril de 2012;68(4):441-8.
41. La Mantia L, Di Pietrantonj C, Rovaris M, Rigon G, Frau S, Berardo F, et al. Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;7:CD009333.
42. Singer B, Ross AP, Tobias K. Oral fingolimod for the treatment of patients with relapsing forms of multiple sclerosis. *Int J Clin Pract*. agosto de 2011;65(8):887-95.