



**Biblioteca
Cochrane**

Base de Datos **Cochrane** de Revisiones Sistemáticas

Inmunomoduladores e inmunosupresores para la esclerosis múltiple recurrente remitente: un metanálisis de redes (Revisión)

Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G

Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G.
Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis
(Inmunomoduladores e inmunosupresores para la esclerosis múltiple recurrente remitente: un metanálisis de redes).
Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 9. Art. No.: CD011381.
DOI: [10.1002/14651858.CD011381.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011381.pub2).

www.cochranelibrary.com/es

Inmunomoduladores e inmunosupresores para la esclerosis múltiple recurrente remitente: un metanálisis de redes (Revisión)

Copyright © 2015 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

WILEY

[Revisión de intervención]

Inmunomoduladores e inmunosupresores para la esclerosis múltiple recurrente remitente: un metanálisis de redes

Irene Tramacere¹, Cinzia Del Giovane², Georgia Salanti³, Roberto D'Amico², Graziella Filippini⁴

¹Neuroepidemiology Unit, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano, Italy. ²Italian Cochrane Centre, Department of Diagnostic, Clinical and Public Health Medicine, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy. ³Department of Hygiene and Epidemiology, University of Ioannina School of Medicine, Ioannina, Greece. ⁴Scientific Direction, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano, Italy

Contacto: Graziella Filippini, Scientific Direction, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Carlo Besta, via Celoria, 11, Milano, 20133, Italy. gfilippini@istituto-besta.it.

Grupo Editorial: Grupo Cochrane de Esclerosis Múltiple y Enfermedades Raras del Sistema Nervioso Central.

Estado y fecha de publicación: Nueva, publicada en el número 9, 2015.

Referencia: Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis (Inmunomoduladores e inmunosupresores para la esclerosis múltiple recurrente remitente: un metanálisis de redes). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 9. Art. No.: CD011381. DOI: [10.1002/14651858.CD011381.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011381.pub2).

Copyright © 2015 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

RESUMEN

Antecedentes

Para el tratamiento de los pacientes con esclerosis múltiple recurrente remitente (EMRR) están disponibles diferentes estrategias terapéuticas que incluyen inmunomoduladores, inmunosupresores y productos biológicos. Aunque hay consenso con respecto a que estos tratamientos reducen la frecuencia de las recurrencias, su efecto beneficioso relativo para retardar las nuevas recurrencias o el empeoramiento de la discapacidad todavía no está claro debido al número limitado de ensayos de comparación directa.

Objetivos

Comparar el efecto beneficioso y la aceptabilidad del interferón beta-1b, el interferón beta-1a (Avonex, Rebif), el acetato de glatiramer, el natalizumab, la mitoxantrona, el fingolimod, la teriflunomida, el dimetilfumarato, el alemtuzumab, el interferón pegilado beta-1a, el daclizumab, el laquinimod, la azatioprina y las inmunoglobulinas para el tratamiento de los pacientes con EMRR y proporcionar una clasificación de estos tratamientos según su efecto beneficioso y aceptabilidad, definida como la proporción de participantes que se retiraron debido a cualquier evento adverso.

Métodos de búsqueda

Se hicieron búsquedas en el registro de ensayos del Grupo Cochrane de Esclerosis Múltiple y Enfermedades Raras del Sistema Nervioso Central (Cochrane Multiple Sclerosis and Rare Diseases of the CNS Group Trials Register), que contiene registros de CENTRAL (2014, número 9), MEDLINE (1966 hasta 2014), EMBASE (1974 hasta 2014), CINAHL (1981 hasta 2014), LILACS (1982 hasta 2014), clinicaltrials.gov, en el WHO trials registry, y en los informes de la US Food and Drug Administration (FDA). La búsqueda más reciente se hizo en septiembre 2014.

Criterios de selección

Ensayos controlados aleatorios (ECA) que estudiaron uno o más de los 15 tratamientos como monoterapia, en comparación con placebo o con otro agente activo, para su uso en adultos con EMRR.

Obtención y análisis de los datos

Dos autores identificaron de forma independiente los estudios a partir de los resultados de búsqueda y extrajeron los datos. La síntesis de los datos se realizó mediante el metanálisis pareado y el metanálisis de redes. La calidad del grupo de pruebas de los resultados dentro del metanálisis de redes se evaluó según GRADE como muy baja, baja, moderada o alta.

Resultados principales

Se incluyeron 39 estudios en esta revisión, en los que se asignaron al azar a 25 113 participantes. En su mayoría los ensayos incluidos fueron estudios a corto plazo, con una duración mediana de 24 meses. Veinticuatro (60%) fueron controlados con placebo y 15 (40%) fueron estudios de comparación directa.

El metanálisis de redes mostró que, desde el punto de vista de un efecto protector contra las recaídas de las recurrencias en la EMRR durante los primeros 24 meses de tratamiento, el alemtuzumab, la mitoxantrona, el natalizumab y el fingolimod sobresalieron por encima de otros fármacos. El fármaco más eficaz fue alemtuzumab (cociente de riesgos [CR] versus placebo 0,46; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,38 a 0,55; superficie bajo la curva de clasificación acumulativa (en inglés, SUCRA) 96%; pruebas de calidad moderada), seguido de la mitoxantrona (CR 0,47; IC del 95%: 0,27 a 0,81; SUCRA 92%; pruebas de calidad muy baja), el natalizumab (CR 0,56; IC del 95%: 0,47 a 0,66; SUCRA 88%; pruebas de alta calidad) y el fingolimod (CR 0,72; IC del 95%: 0,64 a 0,81; SUCRA 71%; pruebas de calidad moderada).

El empeoramiento de la discapacidad se basó en un marcador alternativo, definido como el empeoramiento irreversible confirmado a los tres meses de seguimiento, medido durante los primeros 24 meses en la mayoría de los estudios incluidos. Las comparaciones directas e indirectas revelaron que los tratamientos más efectivos fueron la mitoxantrona (CR versus placebo 0,20; IC del 95%: 0,05 a 0,84; SUCRA 96%; pruebas de calidad baja), el alemtuzumab (CR 0,35; IC del 95%: 0,26 a 0,48; SUCRA 94%; pruebas de calidad baja) y el natalizumab (CR 0,64; IC del 95%: 0,49 a 0,85; SUCRA 74%; pruebas de calidad moderada).

Casi todos los agentes incluidos en esta revisión se asociaron con una mayor proporción de participantes que se retiraron debido a cualquier evento adverso en comparación con placebo. Según la metodología del metanálisis de redes, las estimaciones del CR correspondiente versus placebo después de los primeros 24 meses de seguimiento fueron: mitoxantrona 9,92 (IC del 95%: 0,54 a 168,84), fingolimod 1,69 (IC del 95%: 1,32 a 2,17), natalizumab 1,53 (IC del 95%: 0,93 a 2,53) y alemtuzumab 0,72 (IC del 95%: 0,32 a 1,61).

La información sobre los eventos adversos graves (EAG) no fue suficiente, se caracterizó por resultados heterogéneos y se basó en un número muy bajo de eventos observados durante la duración a corto plazo de los ensayos incluidos en esta revisión.

Conclusiones de los autores

Se justifica la interpretación conservadora de estos resultados, ya que la mayoría de los tratamientos incluidos se ha evaluado en pocos ensayos. El enfoque GRADE recomienda proporcionar implicaciones para la práctica basadas en pruebas de calidad moderada a alta. Esta revisión indica que alemtuzumab, natalizumab y fingolimod son las mejores elecciones para la prevención de las recurrencias clínicas en los pacientes con EMRR, pero estas pruebas están limitadas a los primeros 24 meses de seguimiento. Para la prevención del empeoramiento de la discapacidad a corto plazo (24 meses), solamente natalizumab muestra un efecto beneficioso sobre la base de pruebas de calidad moderada (todas las otras estimaciones se basaron en pruebas de calidad baja a muy baja). Por lo tanto, actualmente no hay pruebas suficientes disponibles para evaluar los tratamientos para la prevención del empeoramiento irreversible de la discapacidad.

Hay dos motivos de preocupación importantes adicionales que se tienen que considerar. Primero, el efecto beneficioso de todos estos tratamientos más allá de los dos años es incierto y este es un aspecto relevante en una enfermedad con una duración de 30 a 40 años. Segundo, los ensayos a corto plazo proporcionan datos de seguridad escasos y con un informe deficiente y no proporcionan pruebas útiles para obtener un perfil de riesgos confiable de los tratamientos. Para proporcionar información a largo plazo sobre la seguridad de los tratamientos incluidos en esta revisión será necesario también evaluar estudios no aleatorios e informes posteriores a la comercialización publicados por los organismos reguladores. Finalmente, más del 70% de los estudios incluidos en esta revisión fue patrocinado por compañías farmacéuticas, lo que puede haber influido en los resultados.

Hay tres necesidades que se deben tratar entre los temas de investigaciones. Primero, serían útiles ensayos aleatorios de comparaciones directas entre agentes activos, y evitar los estudios controlados con placebo adicionales. Segundo, debe ser obligatorio el seguimiento de las cohortes originales del ensayo. Tercero, se necesitan más estudios para evaluar el efecto beneficioso y la seguridad a medio y a largo plazo de las inmunoterapias, así como la seguridad comparativa de diferentes agentes.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

Inmunomoduladores e inmunosupresores para la esclerosis múltiple recurrente remitente: un metanálisis de redes

Antecedentes

Para el tratamiento de los pacientes con esclerosis múltiple recurrente remitente (EMRR) están disponibles diferentes estrategias terapéuticas que incluyen inmunomoduladores, inmunosupresores y productos biológicos. Aunque hay consenso con respecto a que estos tratamientos pueden reducir la frecuencia de las recaídas, su efecto beneficioso relativo (efectividad comparados entre sí) para

retrasar las nuevas recurrencias o el empeoramiento de la discapacidad todavía no está claro debido al número limitado de estudios de comparación directa (es decir, estudios que comparan dos o más agentes activos entre sí).

Objetivos

Se intentó evaluar y clasificar el efecto beneficioso y el grado de los eventos adversos asociados con 15 fármacos, es decir interferón beta-1b, interferón beta-1a (Avonex, Rebif), acetato de glatiramer, natalizumab, mitoxantrona, fingolimod, teriflunomida, dimetilfumarato, alemtuzumab, interferón pegilado beta-1a, daclizumab, laquinimod, azatioprina e inmunoglobulinas.

Características de los estudios

En esta revisión, hasta septiembre de 2014, se incluyeron 39 estudios con 25 113 participantes que presentaban EMRR. En su mayoría los estudios incluidos fueron a corto plazo, con una duración mediana de 24 meses.

Resultados clave y calidad de las pruebas

Para prevenir las recurrencias, alemtuzumab, natalizumab y fingolimod son más eficaces que los otros fármacos, según pruebas de calidad moderada a alta.

Actualmente no hay pruebas suficientes disponibles con respecto a la prevención del empeoramiento irreversible de la discapacidad.

Casi todos los agentes incluidos en esta revisión se asociaron con una mayor proporción de participantes que se retiraron debido a cualquier evento adverso en comparación con placebo.

Vale la pena señalar lo siguiente:

- El efecto beneficioso de todos estos tratamientos más allá de los dos años es incierto y este es un aspecto muy relevante para los pacientes con una enfermedad vitalicia como la esclerosis múltiple, que posiblemente necesitará tratamientos a largo plazo.
- Los datos de seguridad de estos estudios a corto plazo son escasos, con un informe deficiente y no pueden proporcionar pruebas suficientes para obtener un perfil de riesgos confiable de los tratamientos incluidos en esta revisión.
- En su mayoría los estudios incluidos fueron patrocinados por compañías farmacéuticas, lo que constituye una fuente posible conocida de sesgo.