



**Biblioteca  
Cochrane**

Base de Datos **Cochrane** de Revisiones Sistemáticas

## Tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad para los pacientes con un primer episodio clínico indicativo de esclerosis múltiple (Revisión)

Filippini G, Del Giovane C, Clerico M, Beiki O, Mattoscio M, Piazza F, Fredrikson S, Tramacere I, Scalfari A, Salanti G

Filippini G, Del Giovane C, Clerico M, Beiki O, Mattoscio M, Piazza F, Fredrikson S, Tramacere I, Scalfari A, Salanti G. Treatment with disease-modifying drugs for people with a first clinical attack suggestive of multiple sclerosis (Tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad para los pacientes con un primer episodio clínico indicativo de esclerosis múltiple).

*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 4. Art. No.: CD012200.

DOI: [10.1002/14651858.CD012200.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012200.pub2).

[www.cochranelibrary.com/es](http://www.cochranelibrary.com/es)

Tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad para los pacientes con un primer episodio clínico indicativo de esclerosis múltiple (Revisión)

Copyright © 2017 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

**WILEY**

[Revisión de intervención]

# Tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad para los pacientes con un primer episodio clínico indicativo de esclerosis múltiple

Graziella Filippini<sup>1</sup>, Cinzia Del Giovane<sup>2</sup>, Marinella Clerico<sup>3</sup>, Omid Beiki<sup>4,5</sup>, Miriam Mattoscio<sup>6</sup>, Federico Piazza<sup>3</sup>, Sten Fredrikson<sup>4</sup>, Irene Tramacere<sup>1</sup>, Antonio Scalfari<sup>6</sup>, Georgia Salanti<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Scientific Direction, Fondazione IRCCS, Istituto Neurologico Carlo Besta, Milan, Italy. <sup>2</sup>Cochrane Italy, Department of Diagnostic, Clinical and Public Health Medicine, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy. <sup>3</sup>University of Turin, Division of Neurology, AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano, Italy. <sup>4</sup>Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden. <sup>5</sup>Department of Epidemiology and Biostatistics, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran. <sup>6</sup>Department of Medicine, Division of Brain Sciences, Centre for Neuroscience, Wolfson Neuroscience Laboratories, Imperial College London, London, UK. <sup>7</sup>Institute of Social and Preventive Medicine (ISPM), University of Bern, Bern, Switzerland

**Contacto:** Graziella Filippini, Scientific Direction, Fondazione IRCCS, Istituto Neurologico Carlo Besta, via Celoria, 11, Milan, 20133, Italy. [graziella.filippini@istituto-besta.it](mailto:graziella.filippini@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 4, 2017.

**Referencia:** Filippini G, Del Giovane C, Clerico M, Beiki O, Mattoscio M, Piazza F, Fredrikson S, Tramacere I, Scalfari A, Salanti G. Treatment with disease-modifying drugs for people with a first clinical attack suggestive of multiple sclerosis (Tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad para los pacientes con un primer episodio clínico indicativo de esclerosis múltiple). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 4. Art. No.: CD012200. DOI: [10.1002/14651858.CD012200.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012200.pub2).

Copyright © 2017 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

## RESUMEN

### Antecedentes

El tratamiento de la esclerosis múltiple ha cambiado durante los últimos 20 años. El advenimiento de los fármacos modificadores de la enfermedad a mediados de los años noventa anunció un período de progreso rápido en la comprensión y el tratamiento de la esclerosis múltiple. El diagnóstico temprano es posible con el apoyo de la imagenología de resonancia magnética, lo que permite iniciar el tratamiento en el momento del primer episodio clínico. Como la mayoría de los fármacos modificadores de la enfermedad se asocian con eventos adversos, los pacientes y los médicos necesitan sopesar los efectos beneficiosos y la seguridad de las diversas opciones iniciales de tratamiento antes de tomar decisiones informadas.

### Objetivos

1. calcular los efectos beneficiosos y la seguridad de los fármacos modificadores de la enfermedad que se han evaluado en todos los estudios (aleatorios o no aleatorios) para el tratamiento de un primer episodio clínico indicativo de EM en comparación con placebo o ningún tratamiento;
2. evaluar la eficacia relativa y la seguridad de los fármacos modificadores de la enfermedad según los efectos beneficiosos y la seguridad;
3. calcular los efectos beneficiosos y la seguridad de los fármacos modificadores de la enfermedad que se han evaluado en todos los estudios (aleatorios o no aleatorios) en el tratamiento iniciado después de un primer episodio ("tratamiento temprano") en comparación con el tratamiento iniciado después de un segundo episodio o en otro punto temporal posterior ("tratamiento diferido").

### 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) MEDLINE, Embase, CINAHL, LILACS,

clinicaltrials.gov, en el WHO trials registry, en los US Food and Drug Administration (FDA) reports, y se buscaron estudios no publicados (hasta diciembre 2016).

### **Criterios de selección**

Se incluyeron los estudios aleatorios y observacionales que evaluaron uno o más fármacos como monoterapia en pacientes adultos con un primer episodio clínico indicativo de EM. Se consideró la evidencia con alemtuzumab, azatioprina, cladribina, daclizumab, fumarato de dimetil, fingolimod, acetato de glatiramer, inmunoglobulinas, interferón beta-1b, interferón beta-1a (Rebif®, Avonex®), laquinimod, mitoxantrona, natalizumab, ocrelizumab, interferón beta-1a pegilado, rituximab y teriflunomida.

### **Obtención y análisis de los datos**

Dos equipos de tres autores seleccionaron cada uno independientemente los estudios y extrajeron los datos. Los resultados primarios fueron empeoramiento de la discapacidad, recurrencias, aparición de al menos un evento adverso (EA) grave y retiro del estudio o interrupción del fármaco debido a la EA. El tiempo hasta la conversión a EM clínicamente definitiva (EMCD) definida por los criterios diagnósticos de Poser y la probabilidad de interrumpir el tratamiento o abandonar por cualquier motivo se registraron como resultados secundarios. Los datos de los estudios se resumieron mediante metanálisis de efectos aleatorios y se realizaron comparaciones indirectas entre los fármacos. Se calcularon los odds ratios (OR) y los cocientes de riesgos instantáneos (CRI) junto con los intervalos de confianza (IC) del 95% relativos para todos los resultados. Los efectos absolutos sólo se calcularon para los resultados primarios. La credibilidad de la evidencia se evaluó mediante el sistema GRADE.

### **Resultados principales**

Se incluyeron diez ensayos aleatorios, ocho estudios abiertos de extensión y cuatro estudios de cohortes publicados entre 2010 y 2016. El riesgo general de sesgo fue alto y el informe de los EA fue escaso. La calidad de la evidencia asociada con los resultados varió de baja a muy baja.

### **Tratamiento temprano versus placebo durante los primeros 24 meses de seguimiento**

Hubo una ventaja pequeña no significativa del tratamiento temprano en comparación con placebo en el empeoramiento de la discapacidad (6,4% menos [13,9 menos a 3 más] participantes con empeoramiento de la discapacidad con interferón beta-1a [Rebif®) o teriflunomida]) y en las recurrencias (10% menos [20,3 menos a 2,8 más] participantes con recurrencia con teriflunomida). El tratamiento temprano se asoció con el 1,6% menos de participantes con al menos un EA grave (3 menos a 0,2 más). Los participantes con tratamiento temprano tuvieron como promedio 4,6% veces (0,3 menos a 15,4 más) más probabilidades de retirarse del estudio debido a EA. Este resultado se obtuvo principalmente a partir de los estudios con interferón beta 1-b, acetato de glatiramer y cladribina, que se asociaron con significativamente más retiros por EA. El tratamiento temprano redujo el riesgo de conversión a EMCD (CRI 0,53; IC del 95%: 0,47 a 0,60).

### **Comparación de las intervenciones activas durante los primeros 24 meses de seguimiento**

La comparación indirecta de interferón beta-1a (Rebif®) con teriflunomida no mostró diferencias en la reducción del empeoramiento de la discapacidad (OR 0,84; IC del 95%: 0,43 a 1,66). No se encontraron diferencias entre los fármacos incluidos con respecto al riesgo de conversión a EMCD. El interferón beta-1a (Rebif®) y la teriflunomida se asociaron con menos abandonos debido a EA en comparación con el interferón beta-1b, la cladribina y el acetato de glatiramer (OR varía entre 0,03 y 0,29; con una falta de confiabilidad significativa).

### **Tratamiento temprano versus diferido**

No se encontró evidencia de diferencias entre los tratamientos temprano y diferido en el empeoramiento de la discapacidad a un máximo de cinco años de seguimiento (3% menos participantes con tratamiento temprano [15 menos a 11,1 más]). Hubo una variabilidad importante entre las intervenciones; el tratamiento temprano con interferón beta-1b redujo considerablemente las probabilidades de participantes con empeoramiento de la discapacidad durante tres y cinco años de seguimiento (OR 0,52; IC del 95%: 0,32 a 0,84 y OR 0,57; IC del 95%: 0,36 a 0,89). El grupo de tratamiento temprano tuvo 19,6% menos participantes con recurrencias (26,7 menos a 12,7 menos) en comparación con el tratamiento diferido a un máximo de cinco años de seguimiento y el tratamiento temprano disminuyó el riesgo de conversión a EMCD a cualquier seguimiento hasta los diez años (es decir, CRI durante cinco años de seguimiento 0,62; IC del 95%: 0,53 a 0,73). No se establecieron conclusiones sobre los EA graves a largo plazo ni sobre la interrupción debido a EA porque los datos disponibles en los estudios abiertos de extensión y los estudios de cohortes incluidos no fueron suficientes.

### **Conclusiones de los autores**

Evidencia de muy baja calidad indica un efecto beneficioso pequeño que no está claro con el tratamiento temprano en comparación con placebo sobre la reducción del empeoramiento de la discapacidad y las recurrencias. La ventaja del tratamiento temprano en comparación con el diferido en el empeoramiento de la discapacidad fue heterogénea según el fármaco real utilizado, y se basa en evidencia de muy baja calidad. Evidencia de baja calidad indica que las probabilidades de recurrencia son menores con el tratamiento temprano en comparación con el diferido. El tratamiento temprano redujo el riesgo de conversión a EMCD en comparación con placebo, ningún tratamiento o tratamiento diferido, en el seguimiento a corto y a largo plazo. Evidencia de baja calidad indica que el tratamiento temprano se asocia con menos participantes con al menos un EA grave en comparación con placebo. Evidencia de muy baja calidad indica que, en comparación con placebo, el tratamiento temprano da lugar a más retiros o interrupción del tratamiento debido a EA. La diferencia entre los fármacos en

los efectos beneficiosos y la seguridad a corto plazo no estuvo clara porque estuvieron disponibles pocos estudios y sólo comparaciones indirectas. La seguridad a largo plazo del tratamiento temprano no está clara debido a que los datos se informaron de manera insuficiente o no estuvieron disponibles.

## RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

### **Tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad para los pacientes con un primer episodio clínico indicativo de esclerosis múltiple**

Este resumen presenta datos acerca de los efectos beneficiosos y los efectos secundarios de algunos fármacos modificadores de la enfermedad utilizados en el momento en el que se diagnostica la esclerosis múltiple después de un primer episodio clínico. Se examinó la evidencia disponible para responder tres preguntas: 1) ¿el tratamiento temprano tiene efectos beneficiosos y es seguro? 2) ¿qué fármaco es mejor para el tratamiento temprano? 3) ¿el tratamiento temprano es mejor que el tratamiento diferido?

Se obtuvieron datos suficientes de 22 estudios sobre los siguientes fármacos: cladribina (Movectro), acetato de glatiramer (Copaxone), interferón beta-1b (Betaferon), interferón beta-1a (Rebif; Avonex), y teriflunomida (Aubagio).

#### **Primera pregunta: ¿el tratamiento temprano tiene efectos beneficiosos y es seguro?**

##### **Empeoramiento de la discapacidad**

Entre los pacientes que tomaron Aubagio o Rebif, 28 pacientes de 100 presentaron empeoramiento de la discapacidad durante los dos años de tratamiento en comparación con 34 pacientes de 100 que tomaron placebo (beneficio absoluto 6%). La calidad general de los estudios incluidos es muy baja, de manera que la confianza en este resultado es baja.

##### **Recurrencia**

El tratamiento temprano se asoció con proporciones inferiores de pacientes que tuvieron un segundo episodio (es decir, los que recibieron un diagnóstico de EM) durante los primeros dos años de tratamiento, en comparación con los pacientes que tomaron placebo. Entre los pacientes que tomaron Aubagio, 32 pacientes de 100 presentaron recurrencias durante los dos años de tratamiento en comparación con 42 pacientes de 100 que tomaron placebo (beneficio absoluto 10%). Nuevamente, la calidad general de la evidencia es muy baja.

##### **Efectos secundarios graves**

Entre los pacientes que tomaron Aubagio, Avonex, Betaferon, Copaxone, Movectro o Rebif, probablemente hay poca o ninguna diferencia en los efectos secundarios graves durante los dos años de tratamiento en comparación con los pacientes que tomaron placebo.

##### **Efectos secundarios**

En los pacientes que recibieron Betaferon, 11 de 100 presentaron un efecto secundario en comparación con uno de 100 que recibieron placebo (daño absoluto 10%). En los pacientes que recibieron Movectro, siete de 100 presentaron un efecto secundario en comparación con dos de 100 que recibieron placebo (daño absoluto 5%). En los pacientes que recibieron Copaxone, seis de 100 presentaron un efecto secundario en comparación con dos de 1000 que recibieron placebo (daño absoluto 4%).

#### **Segunda pregunta: ¿qué fármaco es mejor para el tratamiento temprano?**

##### **Empeoramiento de la discapacidad**

La comparación indirecta de Rebif con Aubagio no mostró diferencias en el empeoramiento de la discapacidad durante los dos años de tratamiento. Sin embargo, hubo pocos estudios y la calidad general de la evidencia es muy baja.

##### **Recurrencia**

Sólo estuvo disponible un estudio sobre Aubagio, de manera que no fue posible comparar los efectos de cada fármaco con otro.

##### **Efectos secundarios**

Rebif y Aubagio se asociaron con menos abandonos debido a efectos secundarios en comparación con Betaferon, Copaxone o Movectro.

#### **Tercera pregunta: ¿el tratamiento temprano es mejor que el tratamiento diferido?**

##### **Empeoramiento de la discapacidad**

Entre los pacientes que recibieron tratamiento temprano con Avonex, Betaferon, Copaxone o Rebif, 37 pacientes de 100 presentaron empeoramiento de la discapacidad a un máximo de cinco años de seguimiento en comparación con 40 pacientes de 100 que recibieron tratamiento diferido (beneficio absoluto 3%). Sin embargo, la gran variabilidad entre los estudios y la baja calidad de la evidencia hacen que la confianza en este resultado sea baja.

##### **Recurrencia**

El tratamiento temprano se asoció con proporciones inferiores de pacientes que presentaron un segundo episodio a cualquier seguimiento hasta los diez años, en comparación con los pacientes que recibieron tratamiento diferido. Entre los pacientes que recibieron tratamiento

temprano con Betaferon, Copaxone o Rebif, 64 pacientes de 100 presentaron recurrencias a un máximo de cinco años de seguimiento en comparación con 83 pacientes de 100 que recibieron estos fármacos de forma diferida (beneficio absoluto 19%).

**Efectos secundarios**

No es posible establecer conclusiones sobre los efectos secundarios graves a largo plazo ni sobre la interrupción del tratamiento debido a los efectos secundarios por insuficiencia de datos disponibles en los estudios incluidos.

**Conclusión**

Evidencia de baja calidad de los estudios incluidos indica un efecto beneficioso pequeño que no está claro con el tratamiento temprano en comparación con placebo o el tratamiento diferido en la reducción del empeoramiento de la discapacidad y las recurrencias.

No fue posible establecer conclusiones sobre la seguridad a largo plazo de estos fármacos cuando se administran como tratamiento temprano debido a que los datos se informaron de manera insuficiente o no estuvieron disponibles.

Hasta que haya disponible evidencia convincente de cualquier diferencia en el efecto beneficioso entre los fármacos modificadores de la enfermedad, probablemente la elección más prudente para el tratamiento temprano sean los fármacos que se han utilizado en la práctica clínica durante muchos años y de los que se comprende mejor el perfil de seguridad.