

**NORMATIVA DE LAS TERAPIAS  
INMONOMODULADORAS E  
INMUNOSUPRESORAS PARA EL  
TRATAMIENTO DE LAS PERSONAS CON  
ESCLEROSIS MULTIPLE**

**JOSE A CABRERA-GOMEZ, MD, PhD, FAAN**

Profesor de Neurología

Presidente de la Sección Cubana de Esclerosis Múltiple  
(CUBACTRIMS)

Sociedad Cubana de Neurología y Neurología

**Ciudad de La Habana, 20 de Noviembre 2005**

## Equipo participante:

- Licenciada Karina Romero García. Secretaria de la Sección Cubana de Esclerosis Múltiple (CUBACTRIMS)  
Representante de Cuba en LACTRIMS  
Centro internacional de Restauración Neurológica
- Dra. Rosa Lara Rodríguez, MD. Especialista en Neurología  
Hospital Calixto García, Ciudad Habana  
Representante de Cuba en LACTRIMS  
Miembro de CUBACTRIMS
- Dra. Giselle Pentón Rol, MD, PhD  
Centro de Investigaciones Biológicas  
Miembro de la directiva de CUBACTRIMS
- Dra. Elizabeth Hernández  
Miembro de CUBACTRIMS  
Centro Internacional de Restauración Neurológica
- Dr. Erduy Infante Velázquez  
Miembro de CUBACTRIMS  
Centro Internacional de Restauración Neurológica
- Dra. Idoris Núñez Lahera  
Responsable de la Sección de EM de Santiago de Cuba  
CUBACTRIMS
- Lic. Yanely Real González  
Centro Internacional de Restauración Neurológica  
Miembro de CUBACTRIMS

# **LINEAMIENTOS GENERALES PARA LA NORMATIVAS:**

## **Medicina-Basada en Evidencia.1**

- **Objetivos**
- **Evaluar la literatura médica para comprender mejor el valor de diversas intervenciones terapéuticas**
- **Para ayudar a la decisión médica**

## **Medicina-Basada en Evidencia.2**

### **Estructura**

- **Definir el problema**
  - Formular las preguntas clínicas
- **Buscar la evidencia**
  - Investigación bibliográfica
  - Definir los criterios de inclusión-exclusión
- **Clasificar e interpretar la evidencia**
- **Trasladar la evidencia en recomendaciones**

# CARACTERÍSTICAS DE LOS ENSAYOS CLINICOS

Características Clase I II III IV

Características	Clase I	Clase II	Clase III	Clase IV
Grupo Control	●	●	●	●
Representativo de la población	●	●	●	●
Examen independiente tto	●	●	●	●
Evaluaciones a ciegas	●	●	●	●
Prospectivo	●	●	●	●
Aleatorizado*	●	●	●	●

\*

- Criterios primarios definidos
- Criterios de inclusión y exclusión definidos
- Bajo porcentaje de abandonos y buen seguimiento
- Características de base detalladas y sustancialmente equivalentes

● Si

● No

## Medidas de eficacia en ensayos clínicos en EM

- Clínica y RMN
  - Actividad de la enfermedad y resultados:
    - Actividad de la enfermedad determinada clínicamente
    - Actividad de la enfermedad medida por RMN (Gd+)
  - Resultados de la progresión de la enfermedad
    - Confirmación clínica de la actividad de la enfermedad
    - Carga lesional por RMN (T2)

### Nivel de recomendación

Nivel de evidencia	A	B	C
= 1 Estudio Clase I convincente	•		
= 2 Estudios Clase II convincentes	•		
= 1 Estudio Clase II convincentes		•	
= 3 Estudios Clase III convincentes		•	
= 2 Estudios Clase III convincentes			•

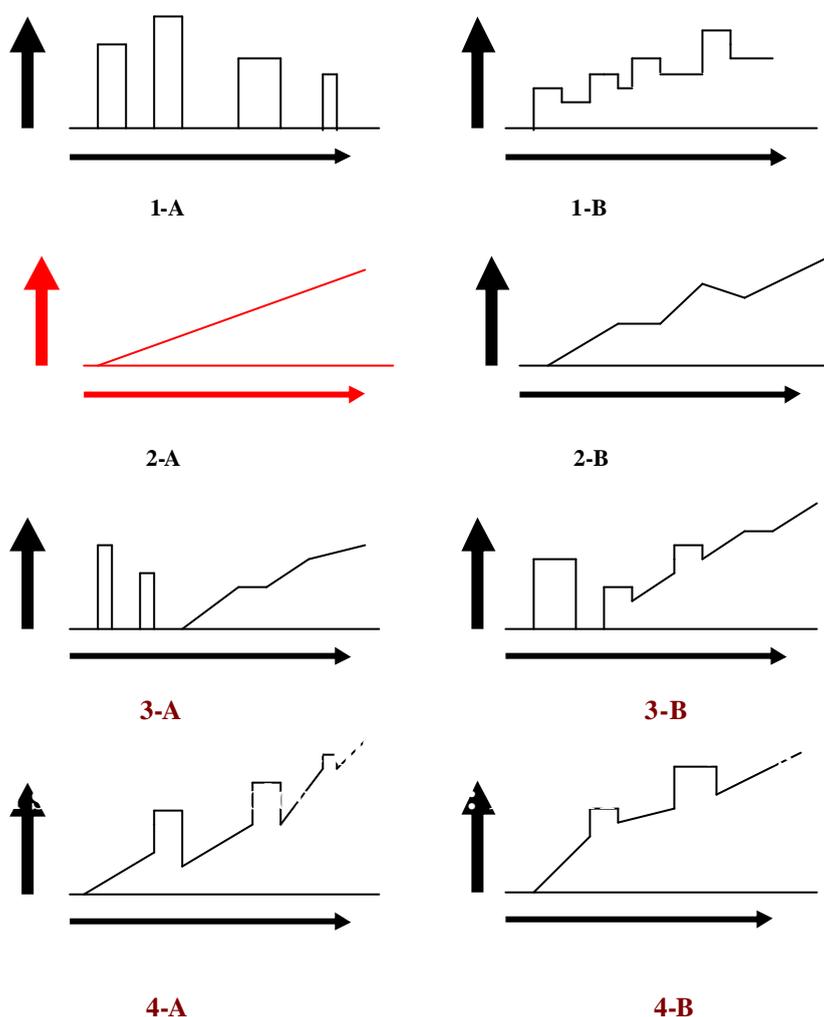
**A- Establecido como efectivo, inefectivo o dudoso**

**B- Probablemente efectivo, inefectivo o dudoso**

**C- Posiblemente efectivo, inefectivo o dudoso**

**U- Datos inadecuados o conflictivos**

# Formas clínicas de EM



1. Brote remisión
2. Primaria progresiva
3. Secundaria progresiva
4. Progresiva con exacerbaciones sobreimpuestas

Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology* 1996; 46: 907-911.

# ESCLEROSIS MULTIPLE FORMA BROTE-REMISION

## INMUNOMODULADORES-INMUNOSUPRESORES ESCLEROSIS MULTIPLE- FORMA BROTE-REMISION

### CLASE 1- A EFECTIVOS

Medicamento	Nivel de evidencia y recomendacion Recaidas	Nivel de evidencia y recomendación ? lesiones en RMN	Anticuerpos Neutralizantes (NAB) % de casos > 10 y % de casos > 200 Reversión a NAB -	Costo anual
INTERFERON BETA 1B (Betaferón)	Clase I- A Efectivo	Recomendación A	45% > 10 NAB 9.4% > 200 NAB Alto	\$ 12 000.00
INTERFERON BETA 1A (Rebif)	Clase I- A Efectivo	Recomendación A	32% > 10 NAB 22% > 200 NAB Bajo	\$ 14 000.00
INTERFERON BETA 1 A (Avonex)	Clase I- A Efectivo	Recomendación A	16% > 10 NAB 3.4% > 200 NAB Alto	\$ 19 541.76
Acetato de Glatirámero (Copaxone)	Clase I- A Efectivo	Recomendación A	No	\$ 14 600.00

**INMUNOMODULADORES-INMUNOSUPRESORES  
ESCLEROSIS MULTIPLE- FORMA BROTE-REMISION**

**CLASE I- II-III - B           PROBABLEMENTE EFECTIVOS**

<b>Medicamento</b>	<b>Nivel de evidencia y recomendación Recaidas</b>	<b>Nivel de evidencia y recomendación ? lesiones en RMN</b>	<b>Anticuerpos Neutralizantes (NAB)</b>	<b>Costo anual</b>
Inmunoglobulina endovenosa	Clase I- Probablemente Efectivo	Recomendación C	-	\$11,520.00
Mitoxantrone (Novantrone)	Clase II- III Probablemente efectivo	Recomendación A	-	\$ 632.00
Interferón alfa 2b-2a recombinante y natural leucocitario	Clase II-III B Probablemente Efectivo	Recomendación A Alfa 2a	2%       NAB- alfa 2b 9%       NAB- alfa 2a	\$ 2 880.00 –alfa 2b
Temsirolimus	Clase II- Probablemente efectivo	Recomendación A	-	Desconocido
FTY720 (modulador del receptor esfingosina 1-fosfato)	Clase II- Probablemente efectivo	Recomendación A	-	Desconocido

**INMUNOMODULADORES-INMUNOSUPRESORES -TERAPIAS ALTERNATIVAS  
ESCLEROSIS MULTIPLE- FORMA BROTE-REMISION**

**CLASE I- II-III POSIBLEMENTE EFECTIVO**

<b>Medicamento</b>	<b>Nivel de evidencia y recomendacion Recaidas</b>	<b>Nivel de evidencia y recomendación ? lesiones en RMN</b>	<b>Anticuerpos Neutralizantes (NAB)</b>	<b>Costo anual</b>
Methotrexate	Clase I- Posible efectivo	-	-	\$204.00
Iyengar Yoga	Clase II- Posible efectivo	-	-	-
Metilprednisolona	Clase II- Posible efectivo	Recomendación B	-	\$2088.00
Interferon alfa oral	Clase II- Posible efectivo	Recomendación B a una dosis		Pendiente
Estatinas	Clase III- Posible efectivo,	Recomendación B	-	\$ 876.00
Estrógenos	Clase III- Posible efectivo	Racomendación C	-	Pendiente
Minociclina	Clase III- Posible efectivo	Racomendación C	-	Pendiente
Acyclovir	Clase III- Posible efectivo	Recomendación- C	-	\$ 2452,80
Biomodulina T	Clase III- Posible efectivo	-	-	\$ 6,720.00
Inosina	Clase III- Posible efectivo	-	-	-

**INMUNOMODULADORES-INMUNOSUPRESORES -TERAPIAS ALTERNATIVAS  
ESCLEROSIS MULTIPLE- FORMA BROTE-REMISION**

**CLASE I--III-IV DATOS CONFLICTIVOS O INADECUADOS**

<b>Medicamento</b>	<b>Nivel de evidencia y recomendacion Recaidas</b>	<b>Nivel de evidencia y recomendación ? lesiones en RMN</b>	<b>Anticuerpos Neutralizantes (NAB)</b>	<b>Costo anual</b>
Natalizumab**	Clase I- U datos conflictivos. Presencia de casos con Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva	Recomendación A	No	\$30 000.00
Daclizumab	Clase III- U datos inadecuados	Recomendación U	-	pendiente
Rituximab	Clase IV- U Datos inadecuados	Recomendación U	-	\$ 41,472.00
Alemtuzumab	Clase III- U datos inadecuados	Recomendación C	-	\$ 30,000.00
Azitromicina	Clase IV- U Datos inadecuados	Recomendación- U	-	\$ 887.04
Factor de transferencia	Clase III Datos inadecuados U	-	-	\$1 964.16
Regimen de Cari Loder	Clase-III Datos inadecuados U	-	-	-
Gingko Biloba	Clase-III En disfunción cognitiva Datos inadecuados U	-	-	-

\*\* RETIRADO DEL MERCADO POR LOS PRODUCTORES- PRESENCIA DE CASOS DE LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCAL PROGRESIVA EN ASOCIACION CON INTERFERON BETA 1ª (AVONEX) Y EN UN CASO CON ENFERMEDAD DE CROHN POSTERIOR AL TRATAMIENTO SIN OTRO MEDICAMENTO ASOCIADO.

**INMUNOMODULADORES-INMUNOSUPRESORES -TERAPIAS ALTERNATIVAS  
ESCLEROSIS MULTIPLE- FORMA BROTE-REMISION**

**CLASE I-IV INEFECTIVO**

<b>Medicamento</b>	<b>Nivel de evidencia y recomendacion Recaidas</b>	<b>Nivel de evidencia y recomendación ? lesiones en RMN</b>	<b>Anticuerpos Neutralizantes (NAB)</b>	<b>Costo anual</b>
Sulfazalazina	Clase I- No efecto	-	-	\$1272.00
Picadura de Abejas	Clase I No efectivo	-	-	Pendiente
Ozonoterapia	Clase IV- No efectivo	-	-	\$ 4 800.00
Oxigenación Hiperbárica	Clase I-A Inefectivo	-	-	\$3,000.00

**ESCLEROSIS MULTIPLE FORMA SECUNDARIA PROGRESIVA**  
**ESCLEROSIS MULTIPLE SECUNDARIA PROGRESIVA SIN BROTES**

Medicamento	Nivel de evidencia y recomendación Clínicos	Nivel de evidencia y recomendación ? lesiones en RMN	Progresión	Costo anual
Mitoxantrone	Clase I- A efectivo	Recomendación A- excepto para reducir el número total de estudios de RMN positivos con lesiones captantes de gadolínico por grupo	Recomendación A	\$ 632.00
INTERFERON BETA 1B (Betaferón)	Clase I- U Eficaz- A pacientes con recaidas	Recomendación A	Recomendación U	\$ 12 000.00
INTERFERON BETA 1A (Rebif)	Clase I- U	Recomendación A	Recomendación U	\$ 14 000.00
INTERFERON BETA 1 A (Avonex)	Clase I- A solo efectivo en la prueba de las clavijas en 9 hoyos	Recomendación A	Recomendación U	\$ 19 541.76
Methotrexate	Clase I-A Posiblemente efectivo	-	Recomendación- U	\$ 204.00
Ciclosporina	Clase I-A Posiblemente efectivo	-	Recomendación- U	\$ 41 062.20
Azathioprina	Clase II- U Posiblemente efectivo	-	Recomendación- U	\$ 58.00
Micofenolato de mofetil	Clase II- IV Datos inadecuados o conflictivos	-	Recomendación U	\$83,280.00
Cladibrina	Clase I- No efectivo	Recomendación A	Recomendación C	Pendiente
Plasmaféresis	Clase I-II-II Inefectiva	-	Recomendación B	\$ 12,000.00
Ciclosfosfamida	Clase I- No efectivo Recomendación B	-	Recomendación- Clase III-U ( en hombres jóvenes)	\$ 1,000.00
Metilprednisolona	Clase II	Recomendación B	Recomendación C	\$ 2088.00
Inmunoglobulina intravenosa	Clase I No efectivo	-	Recomendación A inefectiva	\$11,520.00
Trasplante de células hematopoyéticas	Clase III Posiblemente efectivo	Recomendación B	Recomendación C	Pendiente

## ESCLEROSIS MULTIPLE EN BROTE AGUDO

Medicamento	Nivel de evidencia y recomendacion Clínicos	Nivel de evidencia y recomendación ? lesiones en RMN	Nivel de recomendación	Costo por brote
Metilprednisolona	Clase I-Efectivo	Recomandación A	A	\$ 870.00
Prednisona oral	Clase III- Probable	-	B	\$30.00
Plasmaféresis	Clase I- Posible	Recomendación C	B- cuando falla la Metilprednisolona	\$12,000.00
ACTH	Clase I- Efectivo	-	A	\$ 600.00
Biomodulina T	Clase III- Posible	C	U	\$ 300.00
Inmunoglobulina Endovenosa (add- on) metilprednisolona	Clase II- No efectivo	-	B-inefectivo	\$ 1870.00

## ESCLEROSIS MULTIPLE PRIMARIA PROGRESIVA

Medicamento	Nivel de evidencia y recomendacion Clínicos	Nivel de evidencia y recomendación ? lesiones en RMN	Nivel de recomendación	Costo anual
Acetato de Glatirámero (Copaxone)	Clase I- A inefectivo	Recomendación A inefectivo	A inefectivo	\$ 14 600.00
INTERFERON BETA 1 A (Avonex)	Clase II- B probablemente inefectivo	Recomendación B inefectivo	B inefectivo	\$ 19 541.76

**PRIMER EVENTO DESMIELINIZANTE SUGESTIVO DE ESCLEROSIS MULTIPLE**

**INMUNOMODULADORES-INMUNOSUPRESORES  
PRIMER EVENTO DESMIELINIZANTE SUGESTIVO DE ESCLEROSIS MULTIPLE**

**CLASE 1- A EFECTIVOS**

<b>Medicamento</b>	<b>Nivel de evidencia y recomendacion Desarrollo de EM</b>	<b>Nivel de evidencia y recomendación ? lesiones en RMN</b>	<b>Anticuerpos Neutralizantes (NAB) % de casos &gt; 10 y % de casos &gt; 200 Reversión a NAB -</b>	<b>Costo anual</b>
INTERFERON BETA 1B (Betaferón)	Clase I- A Efectivo	Recomendación A	45% > 10 NAB 9.4% > 200 NAB Alto	\$ 12 000.00
INTERFERON BETA 1 A (Avonex)	Clase I- A Efectivo	Recomendación A	16% > 10 NAB 3.4% > 200 NAB Alto	\$ 19 541.76
INTERFERON BETA 1A (Rebif)	Clase I- A Efectivo	Recomendación A	32% > 10 NAB 22% > 200 NAB Bajo	\$ 14 000.00