



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

Evidencia que promueve **Confianza**

Evaluación de efectividad y seguridad de riluzol como tratamiento para prolongar el tiempo libre de traqueostomía en pacientes con esclerosis lateral

Noviembre de 2013

Reporte No. 6

TABLA DE CONTENIDO

Grupo desarrollador e involucrados.....	4
Fuentes de financiación	4
Ministerio de Salud y Protección Social Conflicto de intereses.....	4
1. Antecedentes	5
1.2. Descripción de la tecnología.....	6
1.2.2 Registro INVIMA	7
1.2.3 formación General del Principio Activo.....	7
2. Evaluación de efectividad y seguridad.....	8
2.1. Pregunta de investigación.....	8
2.2. Criterios de elegibilidad de la evidencia	9
2.2.1. Criterios de inclusión	9
2.2.1.1. Población.....	9
Personas con diagnóstico de Esclerosis Lateral Amiotrófica	9
2.2.1.2. Subgrupos No aplica.....	9
2.2.1.3. Tecnología de interés.....	9
2.2.1.4. Comparador	9
Ningún tratamiento farmacológico/ Placebo.....	9
2.2.1.5. Desenlace	9
Tiempo libre de traqueostomía / sobrevida.....	9
2.2.1.6. Tipo de estudio.....	9
□ Revisiones sistemáticas y meta-análisis de ensayos controlados con asignación aleatoria	9
2.2.2. Criterios de exclusión	9
2.2.3. Búsqueda de literatura.....	9
2.2.3.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas	9
2.2.3.2. Otros métodos de búsqueda.....	10
2.2.3.3. Gestión documental	10
2.2.4. Tamización de referencias y selección de estudios	10
2.2.5. Evaluación de la calidad de la evidencia.....	11
2.2.6. Extracción de datos	11
2.2.7. Análisis estadístico.....	11
2.2.8. Métodos de síntesis de la evidencia.....	12
2.3. Resultados	12
2.3.1. Búsqueda de literatura.....	12
2.3.2. Tamización de referencias y selección de estudios	12

2.3.3.	Calidad de la evidencia.....	12
2.3.4.	Descripción de los estudios.....	13
2.3.5.	Síntesis de evidencia.....	13
2.3.6.	Efectividad.....	13
2.3.7.	Seguridad.....	14
Cuadro 1.	Calidad y síntesis de la evidencia (sistema GRADE).....	15
3.	Discusión.....	17
	Referencias bibliográficas.....	19
	Anexos.....	21
Anexo 1	Registros Sanitarios Vigentes.....	21
Anexo 2	Reportes de búsqueda en bases de datos electrónicas.....	22
Anexo 3	Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia.....	24
Anexo 4	Listado de estudios incluidos.....	25
Anexo 5	Listado de estudios excluidos y razones para su exclusión.....	25
Anexo 6	Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (herramienta AMSTAR).....	26
Anexo 7	Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación.....	28

Grupo desarrollador e involucrados

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Ángela Pérez (AP)

Egdda Patricia Vanegas Escamilla (EV)

Fuentes de financiación

Ministerio de Salud y Protección Social

Conflicto de intereses

Los miembros del grupo desarrollador declararon los posibles conflictos de interés, siguiendo las recomendaciones de la Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Práctica Clínica de Colciencias y Ministerio de Salud y Protección Social. Ante un posible conflicto de interés invalidante de un miembro, este fue excluido de la discusión y de la recomendación relacionada con cada tecnología, por lo que se asume que el proceso de evaluación de cada tecnología y la construcción de cada recomendación, fueron desarrolladas de forma transparente e imparcial

1. Antecedentes

1.1. Descripción de la condición de salud de interés

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA), es una enfermedad neurodegenerativa, incurable, de rápida evolución, como resultado de un proceso de degeneración de las neuronas motoras corticales, bulbares y medulares. Se ha descrito que la ELA tiene una incidencia de 1-5 casos por cada 100.000 habitantes, iniciando entre los 50-59 años de edad, teniendo su pico máximo a los 75 años, y disminuyendo a partir de los 80 años o más. Afecta con una frecuencia ligeramente superior a los varones en comparación con las mujeres de 1.2:1 a 2.6:1. En los Estados Unidos se ha descrito una incidencia anual de casos de 5.000 aproximadamente, y en Europa la incidencia es de 1 - 1.5 por cada 100.000 habitantes. (11)

La descripción de esta enfermedad fue hecha por Charcot, hace más de 130 años, y aún en la actualidad no existe absoluta claridad de la fisiopatología de esta enfermedad. Se han propuesto varios mecanismos que la explican: estrés oxidativo, excitotoxicidad, formación de agregados, inflamación, deficiencia de factor de crecimiento y desorganización de neurofilamentos. La hipótesis que ha recibido mayor atención es la de la excitotoxicidad, dado que las moto-neuronas son vulnerables a ella. El consumo de excitotoxinas puede llevar a la muerte selectiva de las moto – neuronas, sugiriendo entonces que estas son extremadamente sensibles a la estimulación excesiva de los receptores de glutamato. (12)

Entre un 5 a 10% de todos los casos de ELA son familiares, la mayoría se heredan de manera autosómica dominante, aunque también se puede heredar de forma recesiva. En 1993 Rosen identificó mutaciones en el cromosoma 21, específicamente en el gen que codifica la enzima superóxido-dismutasa tipo 1 (SOD-1). (12)

El cuadro clínico se caracteriza por presentar atrofia muscular, debilidad, espasticidad, fasciculaciones y calambres. El curso clínico puede ser variable; amenaza la autonomía motora, la comunicación verbal, la deglución y la respiración, aunque se mantienen intactos los sentidos, el intelecto y los músculos de los ojos. Los pacientes, paulatinamente requieren ayuda para realizar las actividades de la vida diaria. Habitualmente la muerte ocurre por insuficiencia respiratoria resultante de la debilidad progresiva de los músculos de la mecánica respiratoria. Se considera que la supervivencia en general posterior al diagnóstico, es de 2 a 5 años, aunque en cerca de 10% de los casos esta puede ser mayor.

El diagnóstico de ELA requiere la combinación de signos de moto-neurona superior e inferior, sin embargo al inicio de la enfermedad algunos de ellos pueden estar ausentes. Por lo anterior se han descrito diferentes formas clínicas, en función de la semiología predominante:

- Forma clásica de la ELA
- Esclerosis lateral primaria
- Amiotrofia espinal progresiva
- Parálisis bulbar progresiva

Independiente del tipo de inicio, el 80% de los pacientes desarrollarán, signos y síntomas de afectación bulbar, principalmente disfagia, disartria y alteraciones del reflejo tusivo.

El tratamiento de los pacientes con ELA, debe ser integral, multidisciplinar y comenzar lo más temprano posible. Teniendo en cuenta el carácter progresivo de la enfermedad y su pronóstico, además del tratamiento etiopatogénico es fundamental el tratamiento sintomático, con el fin de mejorar la calidad de vida del paciente.

En el ámbito del tratamiento etiopatogénico existen grandes avances en investigación, por lo que se esperan terapias promisorias en el futuro. En esta área, se encuentra la terapia antiexcitotoxicidad. La teoría de la antiexcitotoxicidad fue descrita a mediados de años setentas, se describió a través de esta la neurodegeneración ocasionada por la excesiva presencia de aminoácidos excitatorios, de ellos el glutamato fue encontrado en altos niveles en LCR y plasma, por lo anterior se involucró en la patogénesis de la ELA. Las primeras terapias antiexcitotoxicidad utilizaron aminoácidos de cadena ramificada, actualmente se usan fármacos que actúan sobre los receptores del glutamato (riluzol). Con este fármaco inicialmente se realizaron dos ensayos clínicos multicéntricos, Europeo y Norteamericano, con asignación aleatoria, estratificados, con placebo y controlados, que demostraron un aumento de la supervivencia de 6 meses en el grupo tratado y en el tiempo libre hasta la necesidad de traqueostomía. (13)

1.2. Descripción de la tecnología

El riluzol es considerado como el único fármaco para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad neurológica degenerativa, cuya etiología no se conoce por completo. Atrasa la aparición de la traqueotomía o la dependencia de ventilación asistida en pacientes seleccionados y puede incrementar la supervivencia por unos 3 a 5 meses.

1.2.1 Código ATC

El riluzol está clasificado como un medicamento de acción sobre el sistema nervioso, la descripción de su código ATC se presenta a continuación:

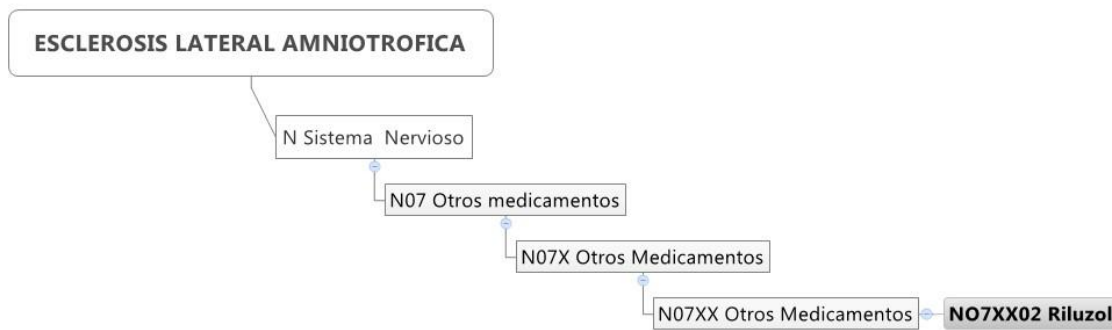


Figura 1. Clasificación ATC (Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system).

Fuente: INVIMA y WHO

1.2.2 Registro INVIMA

Al realizar la revisión de las bases de datos de registros sanitarios en Colombia, se encontraron 3 registros disponibles vigentes para la indicación de esclerosis lateral amiotrófica. La información completa de estos registros sanitarios se encuentra en el Anexo No. 1. (14)

1.2.3 formación General del Principio Activo

Es un agente neuroprotector con propiedades anticvnulsivantes. Está indicado para prolongar la vida o el tiempo hasta la instauración de la ventilación mecánica en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA). (16, 17, 18)

Dosificación:

La dosis diaria recomendada para adultos o ancianos es de 100 mg (50 mg cada 12 horas). No debe esperarse que dosis diarias más altas produzcan un aumento significativo del beneficio terapéutico.

Precauciones y Advertencias:

Está contraindicada en pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática, siendo recomendable vigilar la función hepática de forma rutinaria en todos los pacientes. Los efectos adversos que se han asociado con mayor frecuencia han sido: astenia, náuseas, cefalea, elevaciones de las enzimas hepáticas y dolor abdominal. También pueden aparecer otros efectos, como: diarrea o estreñimiento, anorexia y vómitos, taquicardia, mareos, vértigo o somnolencia.

No se debe administrar en niños, en pacientes con problemas de función renal.

2. Evaluación de efectividad y seguridad

2.1. Pregunta de investigación

¿Cuál es la efectividad y seguridad de del riluzol comparado con ninguna terapia farmacológica o placebo, como tratamiento para prolongar el tiempo libre de traqueostomía en los pacientes con diagnóstico de Esclerosis Lateral Amiotrófica?

P	Pacientes con diagnóstico de Esclerosis Lateral Amiotrófica
I	Riluzol
C	Ningún tratamiento farmacológico/placebo
O	Tiempo libre de traqueostomía / Sobrevida

P: población; I: tecnología de interés; C: comparación; O: desenlaces (del inglés Outcome);

La pregunta de investigación fue refinada y validada con base en: autorización de mercadeo de la tecnología para la indicación de interés (registro sanitario INVIMA), listado de medicamentos vitales no disponibles, cobertura de las tecnologías en el Plan Obligatorio de Salud (POS) (Acuerdo 029 de 2011), revisión de grupos terapéuticos (código ATC: Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system), recomendaciones de guías de práctica clínica actualizadas, disponibilidad de evidencia sobre efectividad y seguridad (reportes de evaluación de tecnologías, revisiones sistemáticas de la literatura), uso de las tecnologías (listas nacionales de recobro, estadísticas de prescripción, etc), estudios de prevalencia/incidencia y carga de enfermedad y consulta con expertos temáticos (especialistas clínicos), sociedades científicas y otros actores clave. No se identificaron otros comparadores relevantes para la evaluación.

El proceso de triangulación para el desarrollo de la pregunta PICO, evidencia que el único tratamiento aprobado en el Reino Unido, España, entre otros países, como tratamiento en la ELA para impactar la sobrevida y el tiempo libre de traqueostomía es el riluzol, , por lo tanto es considerado un tratamiento etiopatogénico, y en esta categoría no existen otros tratamientos aprobados.

En el tratamiento de ELA, existen otros tratamientos sintomáticos, para problemas respiratorios, déficit nutricional y disfagia, sialorrea, dolor y calambres, espasticidad, labilidad emocional, depresión, entre otros.

Por lo anterior, se consideró que no existe en la actualidad otro comparador para riluzol, diferente a ninguna intervención o placebo.

2.2. Criterios de elegibilidad de la evidencia

2.2.1. Criterios de inclusión

- 2.2.1.1. Población
Personas con diagnóstico de Esclerosis Lateral Amiotrófica
- 2.2.1.2. Subgrupos
No aplica
- 2.2.1.3. Tecnología de interés
Riluzol
- 2.2.1.4. Comparador
Ningún tratamiento farmacológico/ Placebo
- 2.2.1.5. Desenlace
Tiempo libre de traqueostomía / sobrevida
- 2.2.1.6. Tipo de estudio
 - Revisiones sistemáticas y meta-análisis de ensayos controlados con asignación aleatoria
 - Revisiones sistemáticas de estudios de cohortes

2.2.2. Criterios de exclusión

Revisiones sistemáticas publicadas en idiomas diferentes al inglés y español

2.2.3. Búsqueda de literatura

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva, con el objetivo de identificar evidencia científica relevante en relación con la pregunta de evaluación. Todo el proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados en revisiones sistemáticas de la literatura. Las búsquedas fueron llevadas a cabo por personal entrenado.

2.2.3.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas

De acuerdo con el tipo de estudio definido en los criterios de elegibilidad, se seleccionaron las siguientes fuentes electrónicas de consulta:

- MEDLINE (plataforma Ovid)
- MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations (plataforma Ovid)

- MEDLINE Daily Update (plataforma Ovid)
- EMBASE.com
- The Cochrane Library (plataforma Wiley)

Inicialmente se identificaron los términos clave de búsqueda en lenguaje natural a partir de la pregunta en formato PICO.

Posteriormente se diseñó una estrategia de búsqueda genérica, compuesta por vocabulario controlado explotado (Medical Subject Headings - MeSH y Emtree) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. Las estrategias se complementaron con identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad, operadores booleanos y filtros metodológicos de alta sensibilidad. Esta estrategia se validó mediante una consulta con expertos temáticos y se adaptó para las diferentes fuentes de información.

Las búsquedas se realizaron sin restricción de idioma y fecha de publicación.

Las estrategias de búsqueda y sus resultados se almacenaron en formato electrónico, estableciendo auto alertas para la actualización periódica de los resultados.

2.2.3.2. Otros métodos de búsqueda

Se contactó a los productores o comercializadores de riluzol y se indagó sobre la disponibilidad de estudios no publicados que se ajusten a los criterios de elegibilidad definidos para la evaluación.

2.2.3.3. Gestión documental

Para cada búsqueda se generó una bitácora o reporte, garantizando su reproducibilidad y transparencia. Los resultados de las búsquedas electrónicas y a través de otros métodos, fueron descargados al programa EndNote X6®. Las referencias duplicadas fueron removidas.

Los resultados se documentaron mediante el diagrama de flujo PRISMA (6).

2.2.4. Tamización de referencias y selección de estudios

Las referencias fueron tamizadas por dos revisores (AP/LC) de forma independiente, revisando los títulos y resúmenes con el programa Excel®.

En caso de duda sobre el cumplimiento de los criterios, se revisó el texto completo para orientar

la decisión. Los desacuerdos entre los pares revisores fueron resueltos por consenso y cuando fue necesario un tercer revisor fue consultado (LP). La concordancia entre los revisores se determinó mediante el índice kappa ponderado (Epidat 3.0).

A partir del grupo de referencias preseleccionadas se realizó la selección de estudios, para esto, un evaluador (AP) con el apoyo de un experto temático (GB), verificó nuevamente los criterios de elegibilidad mediante la revisión de cada referencia en texto completo.

2.2.5. Evaluación de la calidad de la evidencia

La calidad de los estudios seleccionados fue evaluada por un experto metodólogo (AP), de acuerdo con los criterios AMSTAR (9).

2.2.6. Extracción de datos

La información básica de los estudios incluidos y sus hallazgos fueron extraídos por un revisor (AP), aplicando un formato estándar diseñado en Word®. Cuando se identificaron múltiples publicaciones de un mismo estudio, los datos fueron extraídos del reporte con fecha de publicación más reciente.

2.2.7. Análisis estadístico

Para cada comparación y sus respectivos desenlaces (de seguridad y efectividad) se seleccionó un estudio de acuerdo con los siguientes criterios: a) disponibilidad de evidencia directa “cabeza a cabeza”, obtenida de análisis pragmáticos “intención a tratar (ITT)”, b) calidad de la evidencia, c) heterogeneidad clínica, estadística y metodológica y d) precisión del tamaño del efecto.

Para el análisis estadístico y la síntesis de la evidencia se usó la revisión sistemática de la literatura de Miller RG (Cochrane 2012), la que tenía comparación directa de Riluzol Versus placebo, y contemplaba los siguientes desenlaces: HR agrupado basado en el porcentaje de mortalidad o traqueotomía, RR basado en el porcentaje de mortalidad a los 12 y 18 meses, eventos adversos.

A partir de los resultados hallados en las revisión sistemática seleccionada se evaluó el cuerpo de la evidencia con el sistema Grading of Recommendations Assessment (GRADE) (5) para cada uno de los desenlaces. El sistema GRADE, permite realizar una calificación de la evidencia, considerando 5 criterios: 1. Riesgo de sesgo, 2. Imprecisión, 3. Inconsistencia, 4. Comparación indirecta y 5. Sesgo de publicación, resultado de este proceso cuatro categorías de calidad de la evidencia: Alta, moderada, baja o muy baja.

Esta evaluación se presenta en una tabla de evidencia GRADE que incluyó medidas del efecto relativas y absolutas, junto con su respectiva medida de precisión (intervalos de confianza o error estándar).

2.2.8. Métodos de síntesis de la evidencia

Para cada comparación y desenlaces (de efectividad y seguridad) se seleccionó el estudio que mejor se valoró con base en los siguientes criterios:

- Inclusión de evidencia directa (estudios cabeza a cabeza)
- Inclusión de evidencia obtenida por análisis pragmático “Intención a Tratar”
- Inclusión de datos individuales de pacientes
- Número de estudios primarios incluidos
- Exhaustividad en las fuentes de información consultadas
- Estatus de publicación de los estudios primarios
- Restricciones de lenguaje
- Probabilidad de sesgo de publicación
- Calidad metodológica de la revisión (herramienta AMSTAR)
- Heterogeneidad estadística para los efectos de interés
- Imprecisión de los estimadores de interés

La calidad para el cuerpo de la evidencia se determinó con la metodología Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) (1).

2.3. Resultados

2.3.1. Búsqueda de literatura

Los resultados de la búsqueda se detallan en el Anexo 2.

2.3.2. Tamización de referencias y selección de estudios

Los resultados de la tamización de referencias y selección de estudios se presentan en el Anexo 3.

El listado de los estudios incluidos y excluidos se provee en los Anexos 4 y 5 respectivamente.

2.3.3. Calidad de la evidencia

La calidad de los estudios incluidos se presenta en el Anexo 6.

2.3.4. Descripción de los estudios

Las características de los estudios incluidos se presentan en el Anexo 7.

2.3.5. Síntesis de evidencia

Los resultados de este reporte están basados en una revisión sistemática estudios: Miller RG, 2012. Valorada con calidad alta (11/11) (Anexo 6).

2.3.6. Efectividad

Mortalidad a los 12 meses: Riluzol comparado con placebo presenta un efecto estadísticamente significativo en la reducción de la mortalidad a los 12 meses. (3 estudios, n=799, RR de 0.78 con un IC 95% [0.65, 0.92]). Se evidencia heterogeneidad dada por un I² de 66% y una p=0.05. (Figura 2).

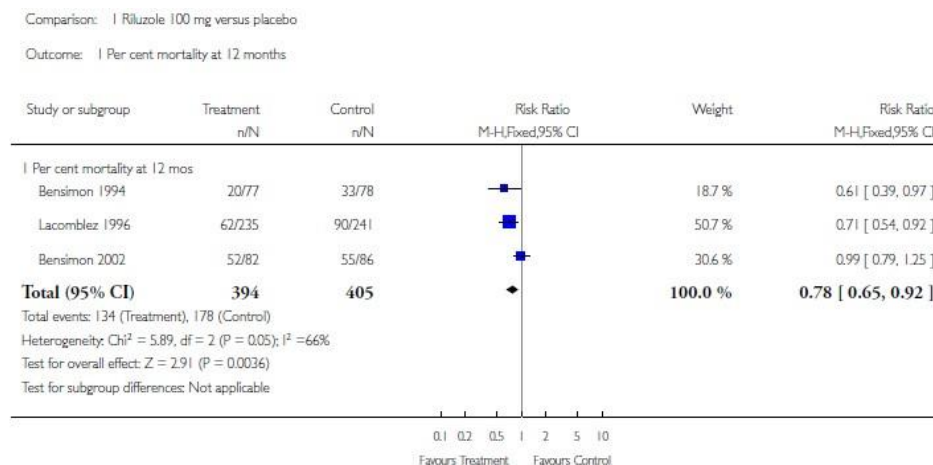


Figura 2 Tomado de Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). Cochrane Review

Mortalidad o traqueostomía a 12 meses (HR combinado): En la revisión sistemática seleccionada para este desenlace se usaron métodos de combinación de resultados de supervivencia de diferentes estudios, se evidenció que Riluzol 100 mg día generaba un beneficio significativo para un grupo de pacientes homogéneos, en los primeros 2 estudios incluidos:

HR: 0.80, IC 0.64 , 0.99 P=0.042, sin evidencia de heterogeneidad dado por una p=0.33.

Cuando los resultados fueron combinados la medida de sobrevida fue de 15.5 meses para los pacientes en tratamiento con riluzol y 13.2 para aquellos del grupo placebo, una diferencia de 2.3 meses.

Cuando el tercer estudio fue incluido (con pacientes de mayor edad y más seriamente afectados), se presentó heterogeneidad dada por una $p < 0.0001$, y el efecto del tratamiento se redujo pero continuó siendo significativo:

HR: 0.84, IC 0.698, 0.997, $P = 0.046$, este efecto relativo representa un incremento de 3 meses en la media de sobrevida de 11.8 meses a 14.8 meses.

2.3.7. Seguridad

Nauseas: Riluzol comparado con placebo presenta mayor riesgo de nausea, (3 estudios, $n = 801$, RR de 1.55 con un IC 95% [1.06, 2.28]). No se evidencia heterogeneidad dado por un I^2 de 0% y una $p = 0.84$. (Figura 3).

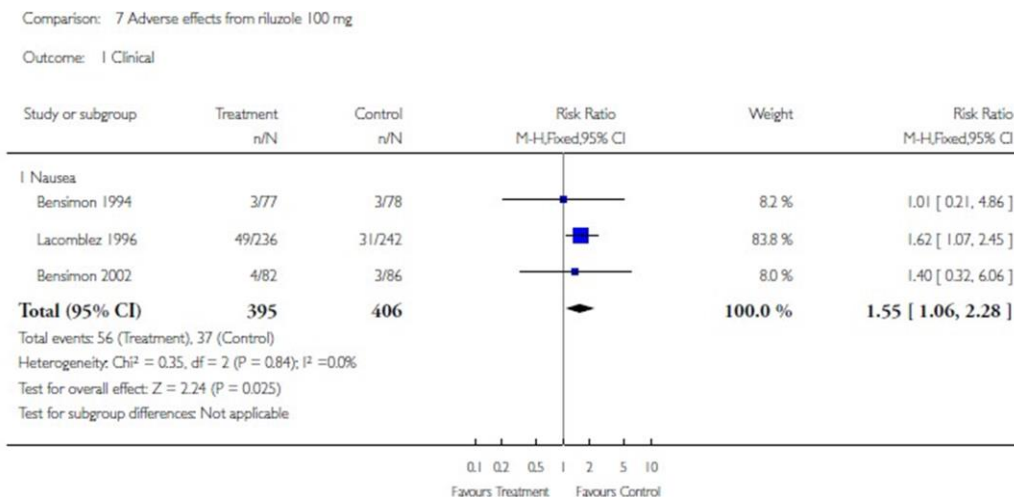


Figura 3. Tomado de Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). Cochrane Review

Cuadro 1.Calidad y síntesis de la evidencia (sistema GRADE).

Comparación: Riluzol vs. Placebo												
Referencia (No. de estudios/N)	Evaluación de la calidad						Resumen de los hallazgos				Calidad de la evidencia	Importancia del desenlace
							No. de eventos/No. de pacientes (%)		Efecto			
	Diseño	Limitaciones	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Intervención	Comparador	Relativo (%) [IC 95%]	Absoluto [IC 95%]		
Desenlace (método/técnica de evaluación y tiempo de seguimiento): Mortalidad a los 12 meses												
Miller RG (3 estudios)	Ensayo clínico, doble ciego, aleatorizado	Lacomblez 1996*	SI **	NO	NO		134/394 (34%)	178/405 (43%)	0.78 [0.65 , 0.92]		++ Baja	
Desenlace (método/técnica de evaluación y tiempo de seguimiento): HR combinado basado en el % de mortalidad o traqueostomía a los 12 meses												
Miller RG (3 estudios)	Ensayo clínico, doble ciego, aleatorizado		SI***	NO	NO		161/418	203/447	0.83 [0.698, 0.997]		+++ Moderada	
Desenlace (método/técnica de evaluación y tiempo de seguimiento): Nausea												
Miller RG (3 estudios)	Ensayo clínico, doble ciego, aleatorizado	Lacomblez 1996*	NO	NO	NO		56/395 (14%)	37/406 (9%)	1.55 [1.06, 2.28]		+++ Moderada	
Calidad global	+++ Moderada											

IC: intervalo de confianza.

⊕⊕⊕⊕ Alta: es poco probable que otras investigaciones cambien nuestra confianza en el cálculo aproximado del efecto.

⊕⊕⊕ Moderada: es posible que otras investigaciones tengan un impacto importante en nuestra confianza en el cálculo aproximado del efecto y que puedan cambiar el cálculo aproximado.

⊕⊕ Baja: es muy probable que otras investigaciones tengan un impacto importante en nuestra confianza en el cálculo aproximado del efecto y es probable que cambien el cálculo aproximado.

⊕ Muy baja: no estamos muy seguros sobre el cálculo aproximado.

*No es clara la generación de la secuencia de aleatorización

** Se evidencia para este desenlace un I² de 66% y p 0.05

*** Se describe en los resultados de la revisión que en el momento en el cual se realiza el análisis con los 3 estudios se evidenció heterogeneidad dada por una p 0.0001

3. Discusión

De acuerdo con los hallazgos de la revisión sistemática de la literatura y meta análisis seleccionado para esta evaluación, se evidencia que el Riluzol genera un aumento en la sobrevida libre de traqueostomía, HR combinado, comparado con placebo, dado por un incremento reportado de 3 meses. Estos resultados se obtienen con una evidencia de calidad moderada, evaluada a través de la metodología GRADE.

Al comparar riluzol con placebo, se evidencia un mayor riesgo en la presencia de efectos adversos, como náusea, con un RR de 1.55 IC [1.06, 2.28].

Se realizó una evaluación de la calidad de la evidencia para cada uno de los desenlaces seleccionados, que se reporta en el cuadro #1. La calidad de la evidencia fue evaluada a través de la metodología GRADE. Para el desenlace Mortalidad a los 12 meses, se obtuvo una calidad baja, dado que se evidenció riesgo de sesgo en uno de los estudios incluidos por no tener claridad en la generación de la secuencia de aleatorización, y presencia de inconsistencia dado por evidencia de heterogeneidad.

La evaluación de calidad relacionada con el desenlace Mortalidad o traqueostomía a 12 meses (HR combinado), basado en el porcentaje de mortalidad o traqueostomía a los 12 meses, fue moderada, explicada por la presencia de inconsistencia, dada por heterogeneidad en el análisis que contenía los 3 estudios reportados para este desenlace en la revisión sistemática, con una $p < 0.0001$.

El desenlace relacionado con seguridad, náuseas, se evaluó con calidad moderada, dado que se evidenció riesgo de sesgo en uno de los estudios incluidos, por no tener claridad en la generación de la secuencia de aleatorización.

En la literatura se evidencian resultados y conclusiones consistentes con los hallazgos reportados en este informe. En la revisión realizada por Granados, Torres y Pardo (4), se concluye que el riluzol puede prolongar la vida media de los pacientes con ELA, y se recomienda realizar un análisis costo/oportunidad.

El documento elaborado por NICE (11), menciona que el riluzol es actualmente el único medicamento con licencia en el Reino Unido para el tratamiento de la ELA, y su indicación está dirigida a prolongar la sobrevida o el tiempo libre de traqueostomía, en el que se reporta un HR de 0.88 IC [0.75 – 1.02] en tiempo libre de traqueostomía.

Se considera necesario realizar más investigaciones relacionadas con la efectividad del riluzol, en relación con subgrupos de pacientes, severidad de la enfermedad, y edad, dada la heterogeneidad que se evidenció en el desenlace evaluado, y de esta manera determinar si los beneficios son similares en diferentes grupos de pacientes.

Dados estos resultados obtenidos y en relación con la calidad de la evidencia, se considera pertinente y necesario realizar un análisis de costo-efectividad del riluzol como tratamiento en pacientes con ELA, en relación con los desenlaces de sobrevida y tiempo libre de traqueostomía.

4. Conclusiones

- Efectividad: En los pacientes con diagnóstico de esclerosis lateral amiotrófica, riluzol comparado con placebo incrementa el tiempo libre de traquesotomía y sobrevida en 3 meses
- Seguridad: las náuseas son más frecuentes con el uso del riluzol en comparación con placebo.
- Evaluación económica: no se identificaron estudios de costo-efectividad para Colombia.

Referencias bibliográficas

1. Brozek, J, Oxman A, & Shunemann H. (2008). GRADEpro Version 3.6 para Windows.
2. Catalá L, Tobías A. Síntesis de la evidencia clínica y meta análisis en red con comparaicones indirectas. Med Clin (Barc). 2013; 140(4): 182-187
3. Giraldo, E., Gualtero, M., Rodríguez, B., Galindo, I., Díaz, D., & Buitrago, G. (2012). Criterios para la valoración de la calidad de los reportes de evaluaciones de tecnología sanitaria en Colombia. Bogotá, D.C.: Unidad Administrativa Especial - Comisión de Regulación en Salud UAE - CRES.
4. Guyatt GH, Oxman AD, Schunemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: A new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. Journal of Clinical Epidemiology 64 (2011).
5. Levine CB, Fehrbach KR, Siderowf AD, et al. Diagnosis and Treatment of Parkinson's Disease: A Systematic Review of the Literature. Evidence Report/Technology Assessment Number 57. (Prepared by Metaworks, Inc., under Contract No. 290-97-0016) AHRQ Publication No. 03-E040. Rockville, MD : Agency for Healthcare Research and Quality. June 2003
6. Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J. P. a, Clarke, M., et al. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. PLoS medicine, 6(7).
7. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the Use of Riluzole (Rilutek) for the Treatment of Motor Neurone Disease. January 2001.
8. Ministerio de Sanidad y Política Social. Gobierno de España. Guía para la atención de Esclerosis Latelra Amiotrófica (ELA). 2009
9. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, Porter AC, Tugwell P, Moher D, Bouter LM. (2007). Development of AMSTAR: a measurement

tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Medical Research Methodology, 7:10.

10. Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012 (3). PubMed PMID: 00075320-100000000-00231. English
11. Beghi E, Chio A, Couratier P, Esteban J, Orla H. The epidemiology and treatment of ALS: Focus on the heterogeneity of the disease and critical appraisal of therapeutic trials. Amyotroph Lateral Scler. 2011 January; 12(1): 1-10.
12. Bellingham M. A Review of the Neural Mechanisms of Action and Clinical Efficiency of Riluzole in Treating Amyotrophic Lateral Sclerosis: What have we Learned in the Last Decade?. CNS Neuroscience & Therapeutics 17, 2011 (4-31).
13. Bedlack R S. Amyotrophic lateral sclerosis: current practice and future treatments. Current Opinion in Neurology. 2010, 23:524-529.
14. INVIMA. Consulta Datos de Productos. [Online].; 2013. Available from: http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp.
15. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology - Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD Index 2013. [Online].; 2013. Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
16. D'Alessio L. Mecanismos Neurobiológicos de la resiliencia Buenos Aires: primera edición 2009; pág 1-69.
17. EMA. European Medicines agency. [Online].; 2013 [cited 2013 agosto 15. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000109/human_med_001039.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
18. Escuela Andaluza de Salud Pública. Riluzol en el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica. Boletín Terapéutico Andaluz. 2005 Septiembre;(151).

Anexos

Anexo 1 Registros Sanitarios Vigentes

Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular registro
INVIMA 2012M- 0013624	EXTENSIK	Forma Farmacéutica: Tabletas con o sin recubrimiento que no modifiquen la liberación del fármaco Concentración : 50mg Via de administración: Oral Presentación: Caja blister de 14 unidades y diferentes cantidades	COADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS AMIOTRÓFICA	NOVARTIS DE COLOMBIA S.A
INVIMA2 006 M- 006123- P1	RILUTEK® TABLETAS X 50MG	Forma Farmacéutica: Tabletas con o sin recubrimiento que no modifiquen la liberación del fármaco Concentración : 50mg Via de administración: Oral Presentación: Caja por 60 comprimidos ó Caja por 56 tabletas	COADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA	SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.
INVIMA 2013M- 0014102	RILUZOLE ® 50 MG TABLETAS RECUBIERTAS	Forma Farmacéutica: Tabletas con o sin recubrimiento que no modifiquen la liberación del fármaco Concentración : 50mg Via de administración: Oral Presentación: Caja por 60 comprimidos ó Caja por 56 tabletas	COADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA	SANDOZ GMBH

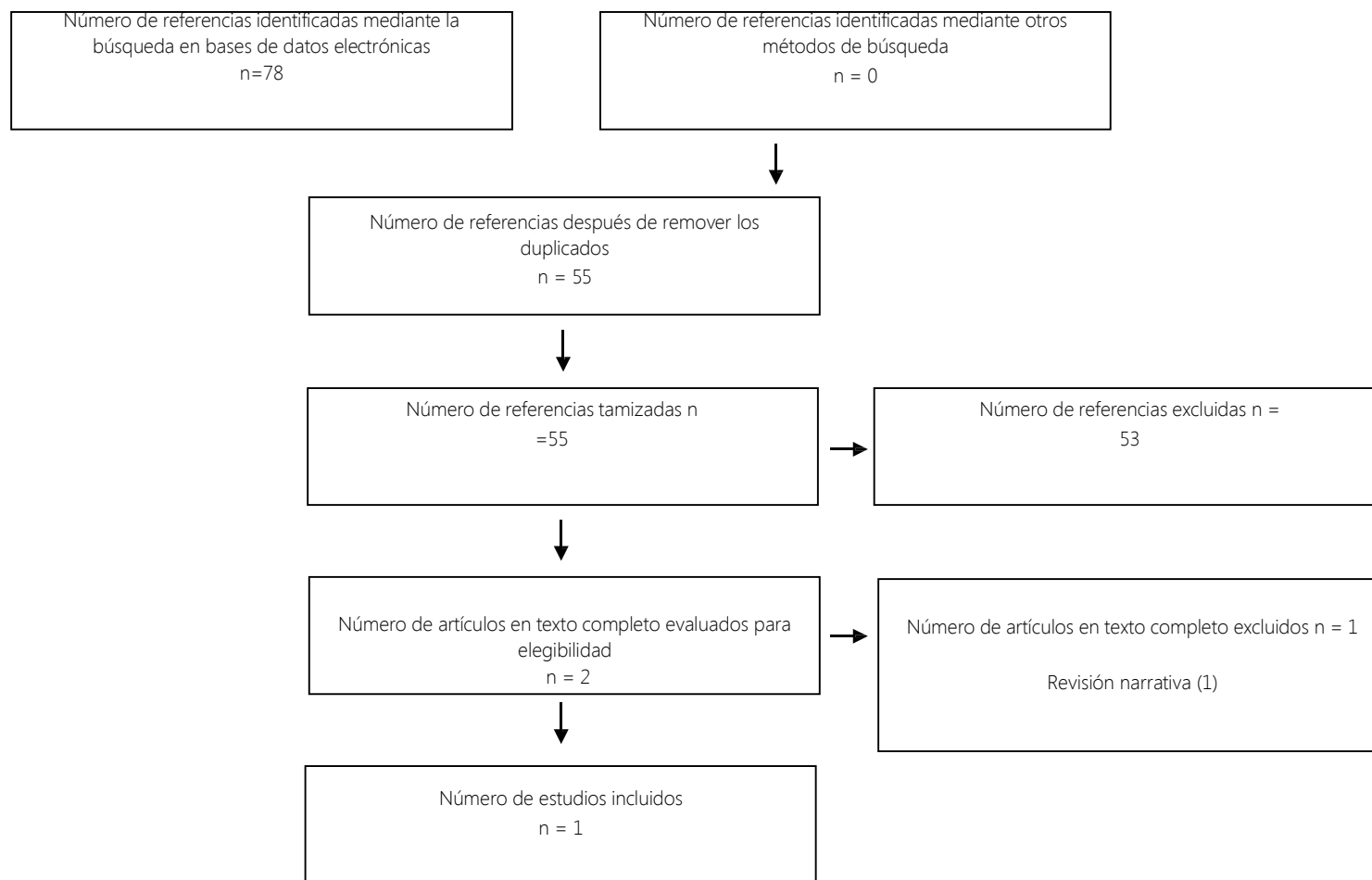
Anexo 2. Reportes de búsqueda en bases de datos electrónicas.

Reporte de búsqueda electrónica 1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	15/05/2013
Fecha de actualización(auto alerta)	29/07/2013
Rango de fecha de búsqueda	2010-2013
Restricciones de lenguaje	Sin restricciones
Otros límites	Systematic reviews
Estrategia de búsqueda (resultados)	<ol style="list-style-type: none"> 1. exp amyotrophic lateral sclerosis/ (13070) 2. amyotrophic lateral sclerosis.tw. (14187) 3. (lateral adj5 scleros\$ adj5 amyotrophic).tw. (14269) 4. (gehrig\$ adj5 disease\$).tw. (106) 5. (motor adj5 neuron adj5 disease\$ adj5 amyotrophic adj5 lateral adj5 scleros\$).tw. (394) 6. (amyotrophic adj5 lateral adj5 scleros\$ adj5 guam adj5 form\$).tw. (0) 7. (amyotrophic adj5 lateral adj5 scleros\$ adj5 parkinsonism-dementia complex adj5 guam).tw. (76) 8. (amyotrophic adj5 lateral adj5 scleros\$ adj5 parkinsonism dementia complex adj5 guam).tw. (76) 9. (guam adj5 disease\$).tw. (115) 10. (amyotrophic adj5 lateral adj5 scleros\$ adj5 dementia).tw. (703) 11. or/1-10 (17469) 12. exp riluzole/ (891) 13. riluzole.tw. (1116) 14. or/12-13 (1276) 15. 11 and 14 (571) 16. limit 15 to yr="2010 - 2013" (148) 17. limit 16 to systematic reviews (33)
# de referencias identificadas	29
# de referencias sin duplicados	9

Reporte de búsqueda electrónica 2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	15/05/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	29/07/2013
Rango de fecha de búsqueda	2010-2013
Restricciones de lenguaje	Sin restrcciones
Otros límites	Cochrane Review, Metanálisis, Sistematic Review
Estrategia de búsqueda (resultados)	18. #1 'amyotrophic lateral sclerosis'/exp (20762) 19. #2 'amyotrophic lateral sclerosis':ab,ti (15717) 20. #3 als:ab,ti (51529) 21. #4 ('amyotrophic lateral' NEXT/2 sclerosis):ab,ti (15717) 22. #5 'lou gehrig disease':ab,ti (8) 23. #6 'als dementia':ab,ti (56) 24. #7 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 (62871) 25. #8 'riluzole'/exp (2784) 26. #9 riluzole:ab,ti (1198) 27. #10 '2 amino 6 trifluoromethoxybenzothiazole':ab,ti (6) 28. #11 #8 OR #9 OR #10 (2863) 29. #12 #7 AND #11 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim AND [2010-2013]/py (27)
# de referencias identificadas	27
# de referencias sin duplicados	23

Reporte de búsqueda electrónica 3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	The Cochrane Library
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	15/05/2013
Fecha de actualización	29/07/2013
Rango de fecha de búsqueda	2010-2013
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Cochrane reviews
Estrategia de búsqueda	#1 amyotrophic lateral sclerosis (407) #2 riluzole (116) #3 #1 and #2 from 2009 to 2013 (18) cochrane Review
# de referencias identificadas	18
# de referencias sin duplicados	4

Anexo 3. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia.



Anexo 4. Listado de estudios incluidos.

Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012 (3). PubMed PMID: 00075320-100000000-00231. English

Anexo 5. Listado de estudios excluidos y razones para su exclusión.

Orrell RW. Motor neuron disease: systematic reviews of treatment for ALS and SMA. Br Med Bull. 2010;93:145-59.

Anexo 6. Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (herramienta AMSTAR).

Criterio	Miller RG/2012
1. ¿Fue provisto un diseño a priori? La pregunta de investigación y los criterios de inclusión se establecieron antes de conducir la revisión.	SI
2. ¿La selección de los estudios y la extracción de datos fue duplicada? Existieron por los menos dos evaluadores independientes para la extracción de datos y un procedimiento de consenso para resolver los desacuerdos.	SI
3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura? La búsqueda incluyó al menos dos fuentes electrónicas. El reporte incluyó los años y las bases de datos usadas (por ejemplo, CENTRAL, EMBASE y MEDLINE). Las palabras clave, los términos MeSH y la estrategia de búsqueda fueron reportados. Todas las búsquedas fueron complementadas por consulta de revisiones, libros de texto, registros especializados, expertos en un campo de estudio específico y por revisión de las referencias en los estudios identificados.	SI
4. ¿El estado de la publicación (por ejemplo, literatura gris) fue utilizado como criterio de inclusión? Los autores declararon que se buscó literatura independientemente del estado de la publicación; se indicó si se excluyó o no algún reporte (de la revisión sistemática), con base en su estado de publicación, lenguaje, etc.	SI
5. ¿Se presentó un listado de estudios (incluidos y excluidos)? Se presentó una lista de los estudios que fueron incluidos y excluidos.	SI
6. ¿Se presentaron las características de los estudios incluidos? Se presentaron los datos de los estudios originales: participantes, intervenciones y desenlaces. Se reportaron las características en todos los estudios analizados: edad, raza, sexo, nivel socioeconómico, estado, duración y severidad de la enfermedad o comorbilidades.	SI
7. ¿La calidad de los estudios incluidos fue evaluada y documentada? Se definieron a priori los criterios de evaluación de calidad (por ejemplo, para estudios de efectividad, si los autores decidieron incluir solamente estudios aleatorizados, doble ciego, placebo controlados, o si el ocultamiento de la asignación se empleó como criterio de inclusión); se consideraron ítems relevantes para otro tipo de estudios.	SI
8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios para formular las conclusiones? Los resultados del rigor metodológico y la calidad científica se consideraron en el análisis, las conclusiones y explícitamente en la formulación de recomendaciones.	SI

Criterio	Miller RG/2012
9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios? Para los resultados combinados, se realizó una prueba para asegurar que los estudios fueran combinables, para evaluar su homogeneidad (por ejemplo, prueba ji cuadrado, I^2). Si la heterogeneidad existió, se debió usar un modelo de efectos aleatorios o se debió tomar en consideración la pertinencia clínica de combinar los estudios (¿es factible combinarlos?).	SI
10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación? La evaluación del sesgo de publicación debió incluir una combinación de ayudas gráficas (por ejemplo, gráfico de embudo, otras pruebas disponibles) o pruebas estadísticas (por ejemplo, prueba de Egger).	SI
11. ¿Se declaró la existencia de conflictos de interés? Las fuentes de financiación o apoyo fueron claramente reconocidas tanto en la revisión, como en los estudios incluidos.	SI
Calidad global	11/11 (Alta)

NA: no aplica.

† Calidad global: baja (puntaje entre 0-3), media (puntaje entre 4-7) y alta (puntaje entre 8-11).

* Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Anexo 7. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación.

Miller RG/2012	
Tipo de revisión	
Población	Adultos con diagnóstico clínico de ALS
Comparaciones (intervención vs. comparador)	Riluzol - Placebo
Desenlaces(método/técnica de evaluación y tiempo de seguimiento) y número de estudios incluidos	Desenlace primario: HR mortalidad o traqueostomía. Desenlaces secundarios: RR mortalidad a los 12 y 28 meses, fuerza muscular, escalas funcionales, calidad de vida, eventos adversos de riluzol.
Diseño y número de estudios incluidos	4 ensayos clínicos
Bases de datos consultadas	MEDLINE, CENTRAL, EMBASE
Fuentes de literatura gris	FDA, Trent Institute, European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
Fecha de búsqueda	2011
Rango de fecha de búsqueda	CENTRAL 2011, MEDLINE 1966 – 2011, EMBASE 1980 - 2011
Restricciones de lenguaje	NA
Otros límites empleados	Ensayos doble ciegos, ensayos aleatorizados
Subgrupos	Edad, severidad de la enfermedad, duración de la enfermedad.
Fuente de financiación	NA
Conclusiones	El riluzol 100md día probablemente prolonga la media de sobrevida 2 o 3 meses en pacientes con ELA con síntomas menores de 5 años, capacidad vital forzada mayor del 60% y edad menor de 75 años. Más estudios son necesarios, especialmente para determinar si pacientes mayores y con mayor tiempo de evaluación de la enfermedad también se benefician. Los eventos adversos más frecuentes fueron nausea y astenia. La función hepática se vio alterada y requiere monitoreo.