



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 010-DETS-IETSI-2025 EFICACIA Y SEGURIDAD DE RILUZOL EN PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA, QUE ACTUALMENTE NO REQUIEREN VENTILACIÓN MECÁNICA NI TRAQUEOSTOMÍA Y QUE PUEDEN REALIZAR ACTIVIDADES DE VIDA DIARIA

Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de
Tecnologías en Salud e Investigación N° 14-IETSI-ESSALUD-2024

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS - SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Mayo, 2025



EQUIPO REDACTOR

1. Silvana Sam Zavala - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
2. Lucy Jesus Gendrau Castillo - subgerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
3. Suzanne Pamela Ramírez Lamas - profesional que presta servicios especializados para el IETSI.
4. Jhonatan Ricardo Mejía Santivañez - profesional que presta servicios especializados para el IETSI.

CONSULTORES CLINICOS

- Dr. Jose Antonio Vílchez Huamán, médico especialista en neurología de la Red Asistencial Ucayali.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y el especialista clínico manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de riluzol en pacientes adultos con diagnóstico de esclerosis lateral amiotrófica, que actualmente no requieren ventilación mecánica ni traqueostomía y que pueden realizar actividades de vida diaria. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 010-DETS-IETSI-2025. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2025.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología *ad hoc* para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 14-IETSI-ESSALUD-2025, se ha elaborado el presente dictamen sobre la evaluación de la eficacia y seguridad de riluzol en pacientes adultos con diagnóstico de esclerosis lateral amiotrófica, que actualmente no requieren ventilación mecánica ni traqueostomía, que pueda realizar actividades de vida diaria.

Así, siguiendo los procedimientos establecidos en la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016 (IETSI - EsSalud 2016), el Dr. José Antonio Vilchez Huamán y el Dr. Julio César Nisiama Vera, médicos especialistas en neurología del Hospital II Pucallpa y del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo, respectivamente, enviaron al IETSI las solicitudes de autorización para uso del producto riluzol, el cual no se encuentra incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Según lo señalado por los especialistas, actualmente no disponen de una alternativa terapéutica farmacológica para estos casos. Por ello, el riluzol a una dosis de 100 mg/día, representaría una alternativa terapéutica para pacientes con diagnóstico de esclerosis lateral amiotrófica, contribuyendo a mejorar la supervivencia y retrasar la progresión de la enfermedad, la necesidad de ventilación mecánica asistida, y la sobrevida.

Luego de la revisión del expediente de solicitud, y con el objetivo de precisar los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión entre el Dr. José Antonio Vilchez Huamán, médico especialista en neurología de la Red Asistencial Ucayali, y el equipo técnico del IETSI. Como resultado, se estableció la siguiente pregunta PICO final:

Tabla 1: Pregunta PICO validada con el especialista

Población	Pacientes adultos con diagnóstico de esclerosis lateral amiotrófica, que actualmente no requieren ventilación mecánica ni traqueostomía y que pueden realizar actividades de vida diaria*
Intervención	Riluzol a dosis de 100 mg/d** + terapia de soporte
Comparador	Terapia de soporte***
Outcome	Sobrevida global Ventilación mecánica Traqueostomía Calidad de vida Eventos adversos

*De acuerdo con la escala de Barthel una puntuación >60.

**Riluzol, esta dosis puede brindarse en tabletas o suspensión oral.

***Terapia de soporte: física, ocupacional, de lenguaje, apoyo psicológico y apoyo nutricional.

II. ASPECTOS GENERALES

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA), también conocida como enfermedad de Lou Gerhrig, es la forma más común del grupo de enfermedades de la neurona motora (Brown y Al-Chalabi 2017). Se trata de un trastorno neurodegenerativo progresivo que causa degeneración y muerte de las neuronas motoras, tanto superiores como inferiores, en el cerebro y la médula espinal. Esta afección conlleva una debilidad muscular voluntaria progresiva y atrofia en todo el cuerpo. Como consecuencia, los pacientes con ELA desarrollan un deterioro de la locomoción, el habla, la deglución y la respiración. La pérdida de las neuronas motoras inferiores, que inervan los músculos esqueléticos, se asocia con atrofia y fasciculación muscular; mientras que la afectación de las neuronas motoras superiores genera rigidez muscular, espasticidad, reflejos tendinosos profundos hiperactivos y signos de Babinski. La muerte generalmente se produce por insuficiencia respiratoria dentro de los 3 a 5 años posteriores al inicio de los síntomas (Saitoh y Takahashi 2020).

Se identifican dos formas de presentación principales: ELA esporádica (ELAS) y ELA familiar (ELAF). Actualmente no se conoce la etiología de la ELA, pero se cree que es una combinación de varios factores genéticos y ambientales. Las posibles causas incluyen el estrés oxidativo, mutaciones genéticas, excitotoxicidad por glutamato, daño mitocondrial, defecto en el transporte axonal, daño originado por los astrocitos y apoptosis (Margeta 2023). Se han propuesto factores de riesgo ambientales como el tabaquismo, la exposición a pesticidas, a metales pesados y a neurotoxinas (Universidad de Antioquia et al., 2016). Respecto a los factores genéticos, se han implicado más de 120 genes en esta enfermedad. El primer gen relacionado con la ELAF fue el de la superóxido-dismutasa 1, que explicaría el 20 % de los casos de ELAF y el 1 % de los casos de ELAS. También se han descrito la mutación del gen de la proteína TDP-43 que se relacionaría con el 10 % de los casos de ELAF. Investigaciones más recientes hallaron que el gen ubicado en el cromosoma 9 (C9ORF72) es el más asociado con los casos de ELA (45 % de los casos de ELAF y 7 % de ELAS) (Morgan y Orrell 2016).

Entre el 90 al 95 % de los casos de ELA son de tipo esporádico, con una proporción hombre-mujer de 2:1. El resto corresponde a casos de tipo familiar, cuya distribución por sexo es la misma (Morgan y Orrell 2016). El número de pacientes con ELA está en aumento, con una incidencia global entre 0,6 y 3,8 por cada 100 000 personas-año y una prevalencia de 4,1 y 8,4 por cada 100 000 personas-año (Longinetti y Fang 2019). Se estima que para el año 2040 habrá 380 000 casos a nivel mundial (Tzeplaeff et al. 2023). La edad media de presentación de la enfermedad es de 64 años, con un riesgo mayor a partir de los 75 años (Worms 2001).

Diferentes mecanismos contribuirían en la fisiopatología de la ELA conllevando a la manifestación de esta enfermedad. Estos incluyen la disfunción mitocondrial, la

disfunción del transporte axonal, la agregación y propagación tóxica de proteínas, los sistemas de degradación proteica deteriorados (proteasoma o autofagia, o ambos), la excitotoxicidad, el estrés oxidativo, la disminución del soporte neurotrófico de las células no neuronales y la toxicidad del ARN. Algunos de estos mecanismos estarían involucrados en alguna etapa de la neurodegeneración de las neuronas motoras en la ELA. Entre ellos, la excitotoxicidad causada por la sobre activación de los receptores de glutamato postsinápticos por la liberación excesiva del neurotransmisor excitatorio glutamato de las neuronas presinápticas, y la excitotoxicidad inducida por glutamato, que juega un papel importante en el mecanismo de la degeneración de las neuronas motoras (Corona et al., 2007).

La presentación clínica de la ELA es heterogénea y se caracteriza por la combinación de manifestaciones clínicas de lesión de las neuronas motoras superiores (debilidad muscular, hiperreflexia, clonus, hipertonia) e inferiores (debilidad muscular, hiporreflexia, atrofia muscular, fasciculaciones), y signos de alteración bulbar y respiratoria. Al inicio de la enfermedad, la presentación clínica puede presentarse en dos formas: la forma espinal (65 %), con debilidad en alguna extremidad, y la forma bulbar (33 %), que se presenta con disfonía y disfagia. Además, hasta un 40 % de los pacientes presenta alteraciones cognitivas, caracterizadas por irritabilidad y cambios en la personalidad, como impulsividad, lo que constituye un marcador pronóstico desfavorable (Castro-Rodríguez et al., 2021). Otros factores de mal pronóstico son la edad avanzada (> 80 años), la forma de presentación bulbar, el período corto de latencia, la progresión rápida de la enfermedad, los factores psicosociales relacionados con el ánimo y la calidad de vida, las alteraciones de la función cognitiva, el mal estado nutricional (índice de masa corporal menor de 18,5) y la capacidad vital forzada¹ < 50 % (Chiò et al., 2009).

El diagnóstico de la ELA es principalmente clínico debido a su presentación variable y a la falta de pruebas diagnósticas específicas (Štětkářová y Ehler 2021). En 1994 se crearon los criterios clínicos de “*El Escorial*” para determinar la presencia de la enfermedad (Shefner et al., 2020). Los pacientes se clasifican según el número de regiones corporales afectadas, de un total de cuatro: bulbar, cervical, torácica y lumbar. Estos criterios tenían baja sensibilidad, por lo que fueron modificados en 2008 mediante el algoritmo de Awaji-Shima, el cual clasifica la certeza diagnóstica en tres categorías : clínicamente posible, clínicamente probable, y clínicamente definida, alcanzando una sensibilidad del 81 % (Costa et al., 2012). Este algoritmo establece que el diagnóstico de ELA requiere evidencia clínica, electrofísica o neuropatológica de degeneración combinada de neuronas motoras superiores e inferiores, junto con la progresión de la enfermedad (Universidad de Antioquia et al., 2016). Algunos de los estudios diagnósticos que deben realizarse los pacientes con enfermedad de la neurona motora,

¹ Cantidad máxima de aire exhalado forzadamente partiendo de una inhalación total; recibe también el nombre de volumen espiratorio forzado. Se compone por la suma del volumen corriente, volumen de reserva inspiratorio y volumen de reserva espiratorio. El valor normal es $\geq 80\%$.

incluida ELA, son la electromiografía y la resonancia magnética (Gwathmey et al., 2023). Para evaluar la progresión de la enfermedad, se desarrolló el sistema de estadificación de King de la siguiente manera: estadio 1 o inicio de los síntomas con afectación de la primera región, estadio 2A o diagnóstico, estadio 2B o compromiso de la segunda región, estadio 3 o compromiso de la tercera región, estadio 4A o necesidad de gastrostomía, estadio 4B o necesidad de ventilación no invasiva, y estadio 5 o muerte (Quinn et al., 2020).

La ELA es una enfermedad progresiva que lleva a la atrofia muscular, incluida la musculatura respiratoria y que lleva a la muerte de los pacientes en los cinco años posteriores al diagnóstico por falla respiratoria (van Es et al., 2017). En el proceso, el paciente puede llegar a requerir el uso de traqueostomía y el uso de un ventilador mecánico como soporte vital (Shoesmith et al., 2020). De esta manera, el tratamiento es multidisciplinario, basado en el control de los síntomas, con opciones terapéuticas que incluyen la fisioterapia, la oxigenoterapia, la ventilación no invasiva, la traqueostomía, las terapias ocupacionales y del habla, el apoyo nutricional, la psicoterapia, la evaluación de deterioro cognitivo y la atención al final de la vida (Tzeplaef et al., 2023). Actualmente, no existe un tratamiento curativo, por ello, el principal objetivo del tratamiento es prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Una revisión señala que estudios de múltiples medicamentos como topiramato, lamotrigina, ceftriaxona, gabapentina, entre otros, no habían demostrado eficacia terapéutica (Quarracino et al., 2014). Otros estudios han incluido el uso de bioingeniería (Smith et al., 2006) y el implante de células madre fetales (Mearmar et al. 2013; Li et al., 2012), pero no han brindado resultados concluyentes.

Riluzol es un compuesto de la clase de los benzotiazoles y se clasifica como un inhibidor del glutamato. Si bien su mecanismo de acción no está claro, se ha propuesto que actúa bloqueando la liberación de glutamato y mejorando su recaptación, lo que conduce a la inhibición de la señalización dependiente del glutamato (DIGEMID, 2023 a, 2023 b) (Blyufer et al., 2021). Adicionalmente, inactiva los canales del sodio dependientes de voltaje e interfiere con los eventos intracelulares posteriores a la unión de los aminoácidos excitatorios en el sistema nervioso central. Esto evita la acumulación de glutamato, reduciendo los procesos tóxicos y muerte neuronal. Asimismo, inhibe la acción de la enzima citosólica fosfolipasa A₂, reduciendo la liberación de ácido araquidónico, un mediador asociado con lesión neuronal oxidativa (Rodríguez Carranza 2015). En cuanto a sus propiedades farmacocinéticas, el riluzol tiene una biodisponibilidad oral aproximada del 60 %, el tiempo hasta la concentración máxima en plasma es de 0,8 horas, su unión a proteínas plasmáticas es del 96 % y su vida media de eliminación es de 12 horas (FDA, 2020).

Luego de la publicación de los estudios pivotaes a inicios de los años 90, riluzol fue aprobado bajo el nombre comercial de Tiglutik® por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas del inglés *Food and Drug*

Administration) en 1995 con la indicación para el tratamiento de ELA (FDA, 2020). Además, riluzol fue aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas del inglés *European Medicine Agency*) el 10 junio de 1996 bajo el nombre comercial Rilutek® con la indicación de prolongar la vida o el tiempo hasta la instauración de la ventilación mecánica en pacientes con ELA (EMA, 2016).

En el Perú, riluzol cuenta con registro sanitario otorgado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo los nombres comerciales de Rilutek® o Teglutik®, con la indicación de prolongar la vida o el tiempo hasta la instauración de la ventilación mecánica en pacientes con ELA. La dosis diaria sugerida en su ficha técnica es de 50 mg cada 12 horas. Asimismo, la DIGEMID ha señalado que no se recomienda su uso en pacientes con alteración de la función renal. Está contraindicado en personas con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, en pacientes que presenten alteración hepática o valores basales de transaminasas mayores a tres veces el límite superior del rango normal, en gestantes o en periodo de lactancia. Entre las reacciones adversas muy frecuentes (≥ 1 en 10 pacientes tratados) señaladas en la ficha técnica, se incluyen náuseas, pruebas de función hepática anormales y astenia. Las reacciones adversas frecuentes (≥ 1 en 100 pacientes tratados a < 1 en 10 pacientes tratados) incluyen cefalea, mareos, parestesia oral, somnolencia, taquicardia, diarrea, dolor abdominal y vómitos (DIGEMID, 2023 a, 2023 b).

Los detalles de los registros sanitarios identificados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Registro sanitario de riluzol en la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Nº	Registro Sanitario y fecha de vigencia*	Nombre	Presentación	Titular	Costo por Unidad	Costo por tratamiento***
1	EE04227 28/02/2028	Rilutek	Tableta recubierta de 50 mg	SANOFI-AVENTIS DEL PERU S.A	S/ 56.00 unidad* (información del 2010)	S/ 40 880
2	EE10782 17/05/2027	Teglutik	Suspensión oral de 5mg/ml (frasco de 300 ml)	ITF FARMACE UTICA PERU S.A.C	S/ 942.86-1181**	S/ 23 571.5 a S/29 525

(*) Registro sanitario encontrado en la página web de Consulta de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos (<https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/>) el día 12 de mayo de 2025).

** Observatorio de precios de DIGEMID, consultado el 12 de mayo del 2025.

***Tratamiento durante un año con una dosis de 100 mg día.

En el contexto de EsSalud, los pacientes adultos con diagnóstico de ELA no disponen de una opción farmacológica para el tratamiento de la enfermedad. Por este motivo, reciben la mejor terapia de soporte compuesta por la terapia física, la terapia ocupacional, la terapia del lenguaje, el apoyo psicológico, y el apoyo nutricional.

Así, el objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la eficacia y seguridad de añadir riluzol a la terapia de soporte actual en pacientes con diagnóstico de ELA que no requieren ventilación mecánica ni traqueostomía y que pueden realizar actividades de vida diaria.

III. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de riluzol más la terapia de soporte en comparación con terapia de soporte para pacientes adultos con diagnóstico de ELA que actualmente no requieren ventilación mecánica ni traqueostomía, que pueden realizar actividades de vida diaria. La búsqueda se realizó en las bases de datos bibliográficas de PubMed, Cochrane Library y LILACS, priorizando la evidencia proveniente de ensayos clínicos controlados aleatorizados. Además, se realizó una búsqueda manual dentro de las páginas web pertinentes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC) incluyendo la *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), la *European Medicines Agency* (EMA), la *International Database of GRADE Guidelines*, la Base Regional de Informes de Evaluaciones de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Instituto de Evaluaciones Tecnológicas en Salud (IETSI), Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), el *Scottish Medicines Consortium* (SMC), la *Canada's Drug Agency* (CDA), el Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud de Colombia y páginas web de sociedades especializadas como *European Academy of neurology* y *European Federation of Neurological Societies*. Finalmente, se hizo una búsqueda adicional en la página web del Registro administrado por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (<https://clinicaltrials.gov/>) e *International Clinical Dial Registry Platform* (ICTRP) (<https://apps.who.int/trialsearch/>), para poder identificar ensayos clínicos en curso o que no hayan sido publicados.

La búsqueda de literatura se limitó a guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) con metaanálisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III o de fase II comparativos, que respondieran la pregunta PICO del presente dictamen. Al no identificar estudios que incluyeran a la población objetivo (ELA clasificada con una puntuación > 60 de acuerdo con el índice de Barthel² para la realización de las actividades de vida diaria) se optó por ampliar la búsqueda bibliográfica a estudios de pacientes adultos con ELA que no requerían ventilación mecánica ni traqueostomía, independientemente de la valoración

² La escala se utiliza para medir la discapacidad y evaluar la independencia funcional de las actividades de vida diaria. Consta de 10 ítems: higiene personal, baño, alimentación, uso del retrete, vestirse, control de esfínteres (urinario y fecal), trasladarse, movilidad en superficies planas y subir escaleras. La puntuación va de 0 a 100 y la puntuación se categoriza en: 0 a 20 como dependencia total, 21 a 60 dependencia severa, 61 a 90 dependencia moderada, 91 a 99 dependencia leve y 100 independencia completa (T. J. Quinn, Langhorne, y Stott 2011).

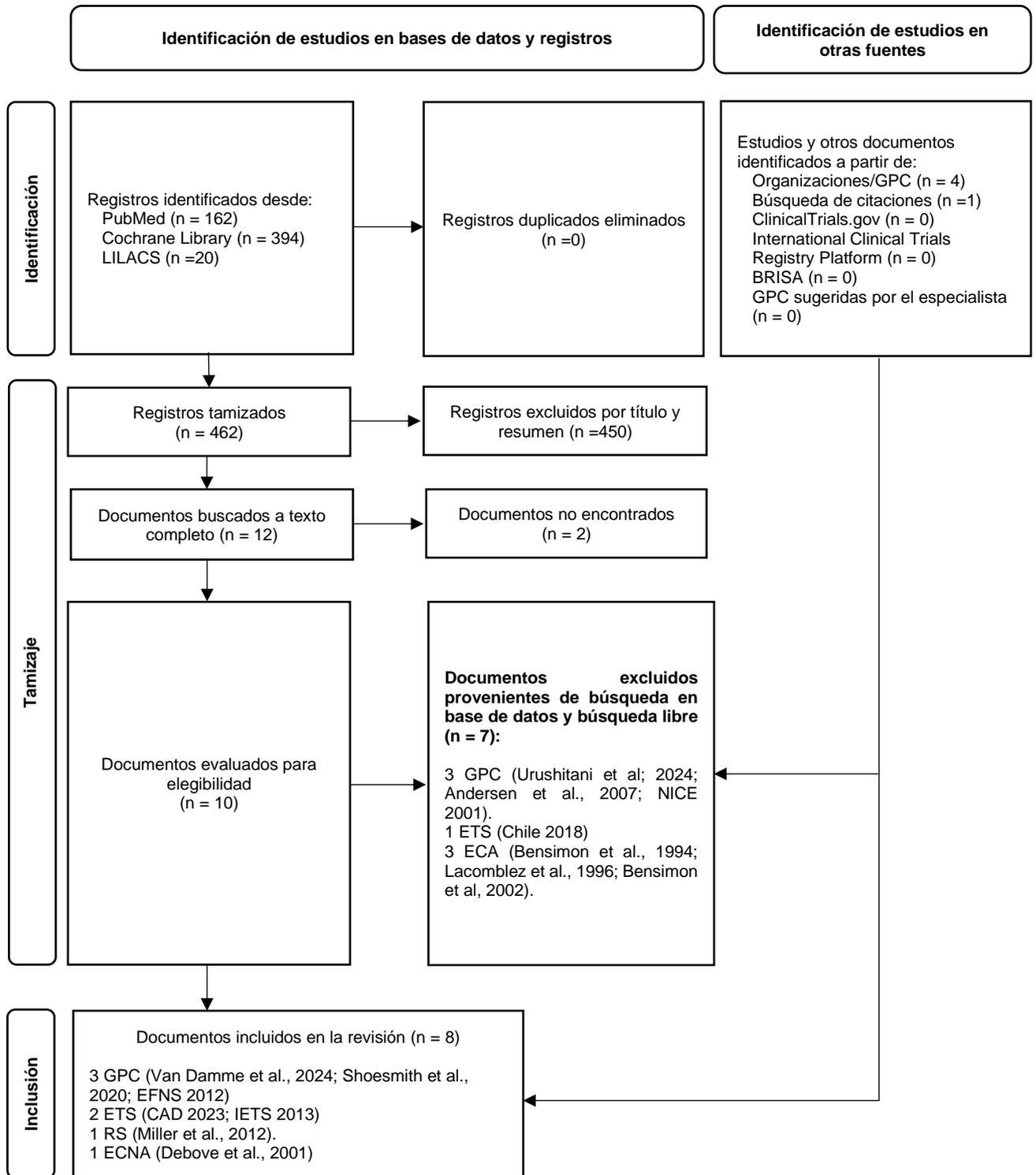
para la realización de las actividades de la vida diaria. En cuanto a las GPC se priorizaron aquellas que utilizaron sistemas de graduación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas.

La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera fase, luego de obtener los resultados de búsqueda en las bases de datos, dos evaluadores de manera independiente realizaron la revisión y selección por título y resumen de los registros, para este proceso se empleó el aplicativo web Rayyan. Ante cualquier conflicto a este nivel, se revisó el registro y se llegó a un acuerdo entre los evaluadores para determinar la inclusión del estudio. En la segunda fase, uno de los evaluadores revisó a texto completo los registros incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios. Los descriptores, estrategias de búsqueda y los resultados obtenidos en las diferentes bases de datos se presentan en las Tablas 1, 2 y 3 del Material suplementario. La secuencia para la selección de la evidencia incluida en el presente dictamen se muestra en la Figura 1 de la sección de resultados.

Para el análisis crítico de los documentos incluidos en el presente dictamen se emplearon distintas herramientas, seleccionadas según el tipo de documento. Para las GPC se utilizaron los dominios 3 y 6 del *Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II* (AGREE-II); para las revisiones sistemáticas, la herramienta *Measurement Tool to Assess Systematic Reviews* (AMSTAR-2); y para los estudios no aleatorizados la herramienta *Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions* (ROBINS-I). Además, se consideraron conceptos epidemiológicos y estadísticos que van más allá del alcance de las herramientas previamente mencionadas. Este enfoque permitió analizar los resultados de la evidencia, las limitaciones metodológicas de cada uno de los documentos, así como su aplicabilidad para el contexto de EsSalud.

IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; RS: revisión sistemática; EO: estudio observacional; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; ECNA: ensayo clínico no aleatorizado; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372: n71

Luego de realizada la búsqueda bibliográfica hasta junio de 2024, se identificaron tres GPC (Van Damme et al., 2024; Shoosmith et al., 2020; EFNS 2012), dos ETS (CDA 2023; IETS, 2013), una RS con metaanálisis (Miller et al., 2012) que incluyó cuatro ECA, y un ECNA (Debove et al., 2001) que proporcionaron información directa en relación con la PICO de interés del presente dictamen.

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

La GPC de la *European Academy of Neurology* (EAN, por sus siglas en inglés), publicada en 2024, tuvo como objetivo proporcionar información sobre el uso clínico de terapias modificadoras de ELA (Van Damme et al., 2024). En el capítulo dedicado a las terapias modificadoras de la enfermedad, frente a la pregunta “¿Cuál es la efectividad de la farmacoterapia modificadora de la enfermedad en personas con ELA y síndromes relacionados?”, la EAN recomienda el uso de riluzol 50 mg dos veces al día a todas las personas con diagnóstico de ELA, mencionando que la formulación (oral, líquida u otra) puede variar de acuerdo con la preferencia de los pacientes (recomendación fuerte a favor³). La recomendación se basó en una RS de Cochrane publicada en 2012 (Miller et al., 2012), la cual también fue incluida en el presente dictamen de ETS.

La guía siguió la metodología GRADE para evaluar la certeza de la evidencia y formular sus recomendaciones. Para ello, la EAN realizó una búsqueda sistemática de la literatura en tres bases de datos, con fecha de corte al 13 de enero de 2023. Asimismo, la EAN describió de manera explícita los criterios de selección de la evidencia, los métodos utilizados para la formulación de recomendaciones, así como el enfoque para su actualización, empleando la metodología Cochrane. Adicionalmente, hay una relación explícita entre la recomendación y la evidencia en la que se basó. Al respecto, la evidencia incluyó información sobre los beneficios y daños de cada intervención, se consideraron las preferencias de los pacientes, el uso de recursos, los costos y la aceptabilidad del uso de riluzol en el tratamiento para ELA. Si bien no colocan una fecha o un tiempo para la actualización de la guía, mencionan que se realizará cuando se tenga nueva evidencia disponible. Respecto a los conflictos de interés, 8/20 (40 %) autores reportaron haber participado como investigadores en ensayos clínicos o ser consultores o asesores de la compañía farmacéutica que produce la tecnología en evaluación, pero aquellos miembros que participaron en estudios primarios no podían participar en la decisión para la recomendación. De esta manera, la GPC de la EAN tiene una adecuada formulación metodológica según los dominios tres y seis del AGREE II y hace uso de evidencia de alta calidad para brindar su recomendación respecto al uso de riluzol. Cabe destacar que la recomendación del uso de riluzol lo comparó con el placebo, pero no frente a la mejor terapia de soporte disponible, lo cual es de interés del presente dictamen de ETS. No obstante, proporciona información útil para la toma de

³ Para la mayoría de los pacientes, los beneficios superan a los perjuicios. Esto significa que todos o prácticamente todos los pacientes querrán y se beneficiarán de la intervención recomendada.

decisión debido a que la evidencia en la que se basa la recomendación halló que el uso de riluzol a dosis de 100 mg/día mostró un beneficio en la supervivencia de los pacientes con ELA.

La GPC de Shoesmith et al., publicada el año 2020, tuvo como objetivo brindar recomendaciones para el cuidado y el manejo de pacientes viviendo con ELA en Canadá (Shoesmith et al., 2020). La población incluyó al sexo masculino y femenino, a todos los grupos etarios, y a todos los estadios de la enfermedad. Las recomendaciones emitidas en la GPC fueron las siguientes: Riluzol es eficaz para mejorar la supervivencia de los pacientes con ELA (nivel de evidencia A⁴), y evidencia de que riluzol prolonga la supervivencia en una mediana de 3 meses (nivel de evidencia A). Estas recomendaciones se basaron en la RS de Cochrane mencionada previamente (Miller et al., 2012).

El grupo elaborador de la GPC (GEG) indicó que varias de sus recomendaciones se basaron en el consenso de expertos, debido a la falta de evidencia científica en la atención de personas con ELA. Sin embargo, en el presente dictamen solo se consideraron las dos recomendaciones que se basaron en una RS, excluyéndose aquellas basadas en consenso de expertos, dado que nuestros criterios de elegibilidad no contemplan ese tipo de evidencia. Asimismo, el GEG señaló que sus recomendaciones reflejan la experiencia de los médicos canadienses que atienden a pacientes con ELA, y que, en ausencia o limitación de evidencia, procedieron a formular recomendaciones basadas en consenso de expertos.

La GPC de Shoesmith et al. tuvo como población objetivo a la población con ELA de Canadá, pero su evidencia se basó en una RS con una población amplia de pacientes que incluyó países de Europa, Norteamérica y Asia. El GEG realizó la búsqueda bibliográfica en cuatro bases de datos desde 1998 hasta diciembre del 2018. La guía se elaboró en base a 47 preguntas clínicas que fueron seleccionadas por los 13 expertos clínicos que participaron en su elaboración. Las recomendaciones emitidas no se acompañan de una gradación, es decir, no presentan una fuerza de la recomendación, sólo presentan el nivel de evidencia. Al respecto, el nivel de la evidencia fue clasificada de 1 a 4 de acuerdo con los tipos de estudio incluidos y siguiendo los criterios modificados del manual de procesos de guías de práctica clínica de la Academia Americana de Neurología para calificar los estudios de intervenciones terapéuticas. Ningún miembro del GEG reportó conflictos de intereses relacionados a riluzol. Además, el GEG mencionó que revisará la evidencia de las recomendaciones cada 5 años, a

⁴ Al menos dos estudios clase I. Los estudios de clase I fueron considerados como: ensayo clínico aleatorizado en una población representativa; con evaluación ciega y objetiva de los desenlaces; y que se presentan las características basales relevantes las que debían de ser equivalentes entre los grupos de tratamiento, o existe un ajuste estadístico apropiado para las diferencias presentadas entre ellos; además, requiere una asignación oculta, resultados primarios claramente definidos, criterios de exclusión e inclusión claramente definidos, y contabilización adecuada de los abandonos (con al 80% de los participantes enrolados que completan el estudio), resultando en un sesgo potencial mínimo.

modo de actualización. El financiamiento fue brindado por la Sociedad de ELA y la red de investigación de ELA de Canadá, quienes no influyeron en el contenido de la guía.

El GEG mencionó que hubo limitaciones en la evidencia en la que basan sus recomendaciones por lo que muchas de estas se basaron en consenso de expertos, sin embargo, para la presente ETS no se tomaron en cuenta dichas recomendaciones. Además, el GEG no describió los métodos utilizados para formular las recomendaciones ya que no utilizó un sistema de gradación, aunque sí mencionó el nivel de la evidencia utilizada para cada recomendación. Por ello, al no utilizar un sistema de gradación de la recomendación no queda clara la posición de la GPC respecto a la fuerza de las recomendaciones. El GEG señaló que el cuidado y el manejo de los pacientes con ELA debe ser siempre enfocado en el paciente con especial atención en su bienestar físico y emocional, además de considerar que es el paciente el que decide si recibirá el tratamiento. Sin embargo, no mencionaron si realizaron un balance de riesgos y beneficios del riluzol, si este era costo efectivo, o la factibilidad en su implementación en la práctica clínica de acuerdo con los recursos disponibles. Debido a que la mayoría de la evidencia se basó en recomendaciones sin gradación no se puede establecer una relación explícita entre estas y la evidencia en la que el GEG se basó, lo que constituye una limitación importante para el uso de la recomendación para la toma de decisión del presente dictamen de ETS. Las recomendaciones basadas en consenso de expertos podrían reducir la confiabilidad de la GPC y sus recomendaciones. De esta manera, la GPC tiene una adecuada formulación metodológica según el dominio seis del AGREE II, pero tiene limitaciones respecto al dominio tres debido a que no mencionaron si realizaron un balance de riesgos y beneficios para la formulación de las recomendaciones.

La guía de la European Federation of Neurological Societies (EFNS) publicada el año 2012 (EFNS 2012), tuvo por objetivo emitir recomendaciones basadas en la evidencia y en la recomendación de expertos para el manejo y el diagnóstico de ELA. Para ello, la EFNS realizó una evaluación del nivel de evidencia para las recomendaciones de acuerdo con su manual metodológico y el de la *American Academy of Neurology* (AAN) (Brainin et al., 2004). La EFNS recomendó el uso de riluzol 50 mg dos veces al día para pacientes con ELA (Nivel de evidencia A⁵), sin embargo, no mencionan la fuerza de la recomendación. Para esta recomendación, la EFNS se basó en la evidencia de una RS (Miller et al., 2007), que fue la versión previa de la RS incluida en el presente dictamen de ETS. Con esta evidencia, la EFNS concluyó que la administración oral de 100 mg

⁵ La calificación Nivel A (establecida como eficaz), requiere al menos un estudio de clase I convincente o al menos dos estudios de clase II consistentes y convincentes. Estudio clase I: Un ensayo clínico controlado, aleatorizado, prospectivo y con poder estadístico adecuado, con evaluación enmascarada de los resultados en una población representativa o una revisión sistemática con poder estadístico adecuado de ensayos clínicos controlados, aleatorizados y prospectivos, con evaluación enmascarada de los resultados en poblaciones representativas. Se requieren los siguientes requisitos: (a) ocultamiento de la aleatorización; (b) los resultados primarios están claramente definidos; (c) los criterios de exclusión/inclusión están claramente definidos; (d) contabilización adecuada de los abandonos y los cruces con números lo suficientemente bajos como para tener un potencial mínimo de sesgo; (e) se presentan características basales relevantes y sustancialmente equivalentes entre los grupos de tratamiento o existe un ajuste estadístico apropiado para las diferencias.

diarios de riluzol mejoró la supervivencia a 1 año en un 15 % y prolongó la supervivencia 3 meses después de 18 meses de tratamiento, Asimismo, la EFNS consideró que riluzol era seguro.

La EFNS elaboró una GPC basada en una revisión sistemática (RS) realizada entre 2008 y 2011, sin restricción de idioma. La búsqueda de la literatura se realizó por dos investigadores de forma independiente. Además, se estableció que todas las recomendaciones debían contar con el acuerdo unánime de los miembros participantes. La evidencia fue clasificada de acuerdo con las recomendaciones de la Federación Europea de Sociedades Neurológicas (Brainin et al., 2004), no obstante, esta no tuvo una fuerza de la recomendación, por lo que no queda del todo claro la posición de la GPC. Esto debido a que una GPC con un sistema de gradación de la recomendación puede recomendar fuertemente, condicionalmente, o mencionar un punto de buena práctica clínica producto de una evaluación de diferentes criterios más allá de la evaluación de los beneficios y riesgos. Al respecto, el GEG no mencionó la perspectiva de los pacientes, si realizaron un balance de riesgos y beneficios del riluzol, si este era costo efectivo, o la factibilidad en su implementación en la práctica clínica de acuerdo con los recursos disponibles. Esto debido a que la mayoría de la evidencia se basó en recomendaciones sin fuerza de la recomendación, por lo que no se puede establecer una relación explícita entre estas y la evidencia u otros criterios en los que se basan. Por otro lado, 1/15 (6,7 %) de los miembros del grupo elaborador tuvo conflicto de intereses al ser médico consultor de una empresa farmacéutica que patrocina estudios de ELA y el uso de riluzol. Al respecto, la EFNS no mencionó cómo manejó los conflictos de intereses, lo que representa una limitación según el dominio 6 del instrumento AGREE II. Por otro lado, la GPC no se realizó con soporte financiero externo y no se describen procedimientos para actualizar la guía. Según lo presentado, se consideró que la GPC de la EFNS tiene limitaciones metodológicas según los dominios tres y seis de la herramienta AGREE II.

La ETS elaborada por la CDA en 2023 evaluó la efectividad de riluzol en comparación con ningún tratamiento o placebo, así como su costo efectividad en pacientes con ELA (CDA 2023). La CDA concluyó que los estudios incluidos respaldan la efectividad clínica del riluzol, evidenciando un mayor tiempo de supervivencia, un menor riesgo de progresión de la enfermedad y la presencia de eventos adversos (EA) reversibles, en comparación con ningún tratamiento o placebo. Asimismo, según el análisis económico realizado, la CDA señaló que el riluzol podría ser una opción costo-efectiva para el tratamiento de pacientes con ELA.

La CDA no identificó estudios que cumplan sus criterios de elegibilidad sobre la efectividad de riluzol en comparación con otras terapias farmacológicas para pacientes viviendo con ELA, pero sí encontró evidencia comparativa entre el riluzol y el placebo o versus ningún tratamiento. Así, para su evaluación incluyeron 12 estudios, los cuales estuvieron conformados por una RS (Miller et al., 2012) incluida en el presente dictamen

de ETS, ocho estudios observacionales, una evaluación económica y dos GPC (Shoosmith et al., 2020; EFNS 2012) también ya incluidas en el presente dictamen de ETS. Además, tuvo la retroalimentación de un paciente que manifestó enlentecimiento en la progresión de la enfermedad y efectos adversos mínimos, que se correspondieron con lo que la CDA identificó en la RS (Miller et al., 2012). Tras la evaluación de los estudios, la CDA consideró que los resultados evaluados e incluidos en su informe respaldó la eficacia clínica del riluzol en comparación con ningún tratamiento o placebo para pacientes con ELA en cuanto a un mayor tiempo de supervivencia, menor riesgo de progresión de la enfermedad y efectos adversos menores y reversibles. Además, la CDA realizó una evaluación económica a partir de una cohorte y costos del año 2018. De esta manera, la CDA desagregó los costos en recurrentes y de transición durante un horizonte temporal de cinco años en pacientes con ELA a partir de la etapa 1. Al respecto, la CDA calculó una razón de costo-efectividad incremental (RCEI) de CAD 67 658 por año de vida ajustado por calidad (AVAC). Este RCEI estuvo por debajo de su umbral de costo efectividad de CAD 100 000 por AVAC. Por este motivo, riluzol fue considerado costo-efectivo desde la perspectiva del sistema de atención médica de Canadá. Adicionalmente, la CDA halló que, en el horizonte de cinco años, el uso de riluzol resultó en 0,182 AVAC ganados.

La ETS elaborada por el Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud (IETS) de Colombia, publicada en 2013, evaluó la efectividad y seguridad de riluzol como tratamiento para prolongar el tiempo libre de traqueostomía en pacientes con ELA (IETS 2013). En cuanto a la efectividad, el IETS concluyó que, en pacientes con diagnóstico de ELA, riluzol comparado con el placebo incrementa el tiempo libre de traqueostomía y sobrevive en tres meses. Respecto a la seguridad, el informe identificó que las náuseas fueron el evento adverso más frecuente asociado al uso de riluzol en comparación con placebo. Además, el IETS señaló que no se encontraron estudios de costo-efectividad relevantes para el contexto colombiano.

El IETS indicó que, al momento de realizar su ETS, no existía un comparador alternativo para riluzol distinto de ninguna intervención o placebo. La evidencia analizada se basó en la RS de Cochrane, a partir de la cual concluyó que riluzol incrementa el tiempo libre de traqueostomía y sobrevive en tres meses, en comparación con placebo, en pacientes con ELA (Miller et al., 2012). En cuanto a la seguridad, se evidenció un mayor riesgo de ciertos efectos adversos, particularmente náuseas, con un riesgo relativo (RR) de 1.55 (IC 95%: 1.06 a 2.28), en comparación con placebo. Adicionalmente, el IETS señaló que se requieren más investigaciones relacionadas con la efectividad del riluzol en distintos subgrupos de pacientes, considerando variables como la severidad de la enfermedad y edad, con el fin de determinar si los beneficios son similares en diferentes grupos de pacientes.

La RS con metaanálisis de Miller et al. publicada el año 2012, tuvo como objetivo evaluar la eficacia del riluzol para prolongar la supervivencia y retrasar el uso de sustitutos

(traqueostomía y ventilación mecánica) para mantener la supervivencia (incluye mortalidad por todas las causas), y evaluar el efecto del riluzol sobre la salud funcional en comparación con placebo (Miller et al., 2012). Los autores de la RS incluyeron cuatro ECA que evaluaron pacientes adultos a partir de 18 años con diagnóstico de ELA de países de Europa (Francia, Bélgica, Reino Unido, España, Alemania), América del Norte (EE.UU. y Canadá) y Asia (Japón), con un seguimiento de 12, 18 y 21 meses (Bensimon et al., 1994; Lacomblez et al., 1996; Yanagisawa et al., 1997; Bensimon et al., 2002). Los cuatro ECA fueron doble ciego, utilizaron criterios diagnósticos de ELA aceptados internacionalmente, e incluyeron un total de 974 pacientes tratados con riluzol y 503 pacientes tratados con placebo. No hubo diferencias significativas en las características basales entre los grupos de pacientes que recibieron riluzol o placebo y los análisis de los ECA fueron realizados por intención de tratar. La única dosis de riluzol común en los cuatro estudios fue de 100 mg/día y fue usada de referencia para las comparaciones de intervenciones como medida de resultado principal, mientras que sólo un estudio incluyó distintas dosis de riluzol (Lacomblez et al., 1996). De los cuatro ECA identificados, solo tres brindaron información sobre la supervivencia sin traqueostomía; por este motivo, el ECA que no brindó esta información fue excluido del metaanálisis (Yanagisawa et al., 1997).

Uno de los tres ECA incluidos en el metaanálisis, el de Bensimon et al. (2002) incluyó 168 adultos mayores (> 75 años) y con estadios más avanzados de la enfermedad (definidos como una duración de la enfermedad mayor de 5 años desde los primeros síntomas, o CVF < 60 % del valor máximo teórico o no evaluable) (Bensimon et al., 2002). Esta población contrasta con la incluida en los otros dos ECA (Bensimon et al., 1994; Lacomblez et al., 1996). En detalle, el ECA de Bensimon et al. (1994) incluyó 154 adultos no hospitalizados entre 20 a 75 años, mientras que el ECA de Lacomblez et al. (1996) incluyó 959 adultos de 18 a 75 años. Ambos ECA incluyeron pacientes con diagnóstico de ELA probable o definitivo con una evolución desde el inicio de los síntomas menor a 5 años y con una CFV > 60 %. Todos los ensayos fueron realizados en pacientes no portadores de traqueostomía y tuvieron un seguimiento de entre 12 a 18 meses. Además, los autores de los ECA consideraron los efectos de los factores pronósticos conocidos sobre la supervivencia, incluidos la edad, el sexo, el sitio anatómico de inicio, la gravedad de la enfermedad (de acuerdo con la capacidad vital forzada) y la duración de la enfermedad (definida como el tiempo desde el inicio de la debilidad hasta la aleatorización).

Los autores de la RS consideraron a los ECA de bajo riesgo de sesgo al evaluarlos con la herramienta RoB de Cochrane. Únicamente el ECA de Lacomblez et al. (1996) tuvo una valoración poco clara en el dominio de la generación de la secuencia aleatoria, no obstante, eso no redujo su riesgo de sesgo ni el riesgo de sesgo de los resultados de los metaanálisis en todos los desenlaces. Además, los autores de la RS reportaron que una limitación reportada por los investigadores en el estudio de Bensimon et al., 1994 fue que incluyó 24 (15,5 %) participantes que no cumplieron completamente con los

criterios de inclusión (edad, el tiempo de la enfermedad desde el inicio de síntomas y la capacidad vital). Sin embargo, reportaron que probablemente tuvo poco impacto en los resultados debido a que los pacientes se distribuyeron uniformemente entre el grupo intervención y placebo. Los estudios de Lacomblez et al, 1996 y de Bensimon et al. 1994, no tuvieron desviaciones del protocolo.

Los autores de la RS reportaron que el riluzol 100 mg/día comparado con el placebo tuvo una reducción de la mortalidad a los 12 meses, con un RR estadísticamente significativo de 0,78 (n de ECA: 3, n de pacientes: 799, IC 95 %: 0,65 a 0,92, $I^2= 66,02$ %) y con una alta certeza de la evidencia. Por lo tanto, por cada 1000 personas con ELA a las que brindamos riluzol en lugar del placebo, evitaríamos 97 muertes a los 12 meses de tratamiento. La heterogeneidad observada en el metaanálisis se explicó por la inclusión de poblaciones con características clínicas distintas, que abarcaron tanto a adultos más jóvenes con una evolución de la enfermedad menor a cinco años y una capacidad vital forzada (CVF) > 60 %, como a adultos mayores de 75 años y con estadios más avanzados de la enfermedad.

Con respecto a los resultados de mortalidad o necesidad del uso de traqueostomía a los 12 meses, los autores de la RS reportaron que riluzol a 100 mg/día proporcionó un beneficio en la mediana de supervivencia en el grupo riluzol en comparación con el placebo, con un aumento de 3 meses, de 11,8 a 14,8 meses. Esto fue analizado de dos maneras. Al realizar el metaanálisis inicial con dos ECA se halló una razón de riesgos instantáneos (HR, por sus siglas en inglés) de 0,80 (n de pacientes = 1114) estadísticamente significativo, a favor de riluzol en comparación con el placebo (IC 95%: 0,64 a 0,99, $p = 0,042$), y sin evidencia de heterogeneidad ($I^2= 0$ %, $p = 0,33$). Al agregar el ECA de Bensimon et al. (2002), que incluyó pacientes mayores de 75 años y más gravemente afectados, el HR fue de 0,84 (n = 1282) y continuó siendo estadísticamente significativo (IC 95 %: 0,698 a 0,997, $p = 0,046$). Ambos resultados presentaron una significancia estadística marginal, y los autores de la RS consideraron que la certeza de la evidencia para este desenlace fue alta. Así, por cada 1000 personas con ELA a quienes se administre riluzol en lugar de placebo, se evitarían 91 muertes o la necesidad traqueostomía durante un periodo de tratamiento de 12 meses. En cuanto al desenlace de mortalidad a los 18 meses, los autores de la RS reportaron una reducción de la mortalidad con riluzol comparado con placebo, aunque esta no alcanzó significancia estadística (RR de 0,92; n de pacientes: 634, IC 95 %: 0,83 a 1,02, $p = 0,12$). Esta tendencia también se evidenció en la curva de supervivencia elaborada por los autores de la RS en la que aún se evidenciaba una diferencia entre ambos grupos a los 18 meses de tratamiento con curvas paralelas.

Respecto a los EA, los autores de la RS hallaron que el aumento de tres veces el límite normal superior de la alanina transferasa (ALT) sérica fue más frecuente en los pacientes tratados con riluzol que en los controles, con un RR de 2,62 (n de pacientes: 801, IC 95 %: 1,59 a 4,31, $I^2 = 0$ %) y con una alta certeza de la evidencia. Por lo tanto,

por cada 1000 personas con ELA a las que brindemos riluzol en lugar del placebo, causaríamos 80 casos de elevación de tres veces la ALT sérica durante 12 meses de seguimiento. Además, se halló que riluzol comparado con placebo presenta mayor riesgo de náuseas, con un RR de 1,55 (IC 95 %: 1,06 a 2,28, $I^2 = 0$ %) y un mayor riesgo de astenia con un RR de 1,50 (IC 95 %: 1,07 a 2,12, $I^2 = 0$ %), ambos desenlaces con una alta certeza de la evidencia. Es así que, por cada 1000 personas con ELA a las que brindemos riluzol en lugar del placebo, causaríamos 51 casos de náuseas y 59 de astenia durante 12 meses de seguimiento. Sólo uno de los ECA, el que incluyó una población mayor de 75 años y con estadios más avanzados de la enfermedad, (Bensimon et al. 2002) reportó la severidad de los EA mencionando que los EA serios ocurrieron tanto en el grupo placebo como en el que recibió riluzol (79,1 % versus 72 % respectivamente), pero que los EA que más se reportaron fueron las complicaciones relacionadas con la enfermedad.

Respecto a los desenlaces de supervivencia y supervivencia sin traqueostomía por cada uno de los ECA incluidos en el metaanálisis, el ECA de Bensimon et al. (1994) halló que tras 12 meses de seguimiento el 58 % (45/78) del grupo placebo y el 74 % (57/77) del grupo riluzol estaban vivos ($p = 0,014$) con un RR de 1,48 (IC 95 %: 1 a 2,17 $p = 0,03$)⁶ a favor de riluzol en comparación con placebo. El ECA de Lacomblez et al. (1996) (que evaluó tres dosis distintas de riluzol) halló una supervivencia sin traqueostomía a los 18 meses de 50,3 % (122) en quienes recibieron el placebo versus 56,8 % (134) en quienes recibieron riluzol 100 mg/d, con un RR estadísticamente significativo de 0,65 (IC 95 % 0,50 a 0,85, $p = 0,001$). El ECA de Bensimon et al. (2002) halló una supervivencia a los 18 meses similar en ambos grupos, 25,6 % (22/86) para el grupo placebo y del 26,8 % (22/82) en riluzol, con un RR de 1,03 (IC 95 %: 0,73 a 1,46 $p = 0,85$)⁷.

De acuerdo con la evaluación realizada con la herramienta AMSTAR-2, se consideró a la RS como de confianza alta. Esta valoración se debe a que los autores describieron la estrategia de búsqueda, los criterios de selección, el proceso de análisis de datos, y colocaron los motivos de exclusión de los estudios. En general, la RS cumplió con los requerimientos metodológicos críticos y no críticos que la herramienta AMSTAR-2 exige. Esta RS incluyó población de Europa, Asia y Norteamérica como parte de los estudios pivotales que conllevaron a la aprobación de comercialización de riluzol. Además, la RS incluyó pacientes sin restricción de edad y tiempo de inicio de síntomas, lo que hace posible la generalización de resultados a una población más amplia de pacientes con ELA. Tres ECA fueron comparables, aunque un ensayo (169 participantes, Bensimon et al., 2002) incluyó a pacientes adultos mayores (< 75 años) y en etapas más avanzadas (con inicio de síntomas mayor a 5 años y/o CVF < 60 %). Por este motivo, los autores de la RS realizaron un metaanálisis con y sin este grupo de pacientes encontrando un

⁶ El valor de RR fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `csi 57 20 45 33` en el software Stata 19.0.

⁷ El valor de RR fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `csi 22 60 22 64` en el software Stata 19.0.

resultado a favor de riluzol en comparación con el placebo de ambas formas para el desenlace de mortalidad o necesidad del uso de traqueostomía a los 12 meses. Los autores de la RS concluyeron que los tres ECA metaanalizados tuvieron bajo riesgo de sesgo (Bensimon et al., 1994; Lacomblez et al., 1996; Bensimon et al., 2002). Además, reportaron que de acuerdo con la metodología GRADE, todos los desenlaces tuvieron una alta certeza de la evidencia. Al respecto, el equipo técnico del IETSI concuerda con la evaluación del riesgo de sesgo de los ECA y la certeza de la evidencia considerada por los autores de la RS. Esto debido a que el equipo técnico del IETSI no identificó otros motivos metodológicos que introduzcan sesgos en los ECA incluidos en el metaanálisis y no se identificaron motivos que reduzcan la certeza de la evidencia según los dominios de la metodología GRADE (riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, y el sesgo de publicación). Es importante notar el beneficio absoluto y relativo del uso de riluzol 100 mg/d en este grupo de pacientes en el desenlace crítico de mortalidad a los 12 meses y de la supervivencia sin traqueostomía, resultado que proviene de una alta certeza de la evidencia, lo que conllevaría a que futuros estudios no cambiarían la dirección de estos resultados. Así, el uso de riluzol evitaría la progresión temprana o la muerte en un corto periodo de la enfermedad en la población de interés del presente dictamen de ETS. Adicionalmente, pese a que los resultados a los 18 meses no fueron estadísticamente significativos, este resultado estuvo cerca del punto de no efecto (RR 0,92, IC 95 %: 0,83 a 1,02) y las curvas de sobrevida aún eran diferentes entre ambos grupos. Por ello, se podría considerar que el resultado estadístico pudo haber estado influenciado por otros aspectos como el menor número de pacientes incluidos en el análisis. Si bien el uso de riluzol conllevó a eventos adversos más frecuentes como náuseas, astenia y elevación de transaminasas también evidenciados en la RS, los autores de uno de los estudios mencionaron que los EA serios fueron mayormente relacionados a la progresión de la enfermedad.

Un ECNA de fase IIIb multicéntrico, multinacional, abierto, de tratamiento único no controlado de riluzol publicado en el 2001 tuvo por objetivo permitir que los pacientes con ELA que no habían participado en ECA previos reciban riluzol, y ampliar la experiencia de seguridad con el fármaco en un mayor número de pacientes (Debove et al., 2001). Los autores incluyeron 7916 pacientes con diagnóstico posible o probable de ELA de 44 países, considerando países de los 5 continentes, entre ellos, 9 países americanos. De todos los pacientes incluidos, 3 fueron de Perú. En el momento en que se realizó el estudio, el número de pacientes enrolados era equivalente al 10 % de la prevalencia mundial de ELA.

Los autores del ECNA incluyeron pacientes adultos de 18 a 75 años que no habían recibido tratamiento previo con riluzol, que presentaron un inicio de enfermedad de menos de 5 años de evolución y con una CVF > 60 % dentro de los dos meses previos al ingreso al estudio. La duración media del tratamiento fue de 202,1 ± 1,71 días (1 a 630 días) en 7345 pacientes en los que la información fue registrada. El 54,4 %

(n = 4344) completó el estudio y las razones principales para un término prematuro fueron muerte (19 %) y EA clínicos no fatales (9,3 %).

Los EA ocurrieron en 3668 (46,3 %) pacientes y los más frecuentes fueron: náuseas (7 %), astenia (6,7 %), disminución de la función muscular (6,5 %) y disfagia (5,3 %). Del total de pacientes enrolados en el estudio, el 30,4 % (n = 2409) presentaron al menos un EA no serio y el 23,7 % (1878) al menos un EA serio. Los EA serios que se reportaron con más frecuencia fueron disminución de la función pulmonar en un 6,1 % (n = 483), disfagia en 4,1 % (n = 325), apnea en un 2,9 % (n = 230) y 1,8 % neumonía (n=142). Además, el 11,1% (n=882) de los pacientes presentaron EA serios tras haber detenido el tratamiento. Por otro lado, los autores del ECNA reportaron que sólo el 1,9% (n = 149) de los EA serios fueron considerados como posible o probablemente relacionado a la medicación y estos fueron el incremento de transaminasas (ALT y aspartato aminotransferasa [AST]). Respecto a la elevación de transaminasas, los autores reportaron que 287 pacientes (3,7 %) presentaron ALT > 3 veces el límite superior normal al menos una vez durante el estudio y 55 (0,7%) presentaron ALT > 5 veces el límite superior normal, además, 92 (1,2 %) pacientes experimentaron aumentos de AST > 3 veces el límite superior normal y 19 (0,2%) pacientes tuvieron > 5 veces el límite superior normal. Sin embargo, no mencionaron si esta elevación de transaminasas fue considerada como EA serios o no serios. En 36 pacientes (0,5 %), los aumentos de ALT llevaron al retiro del estudio. Por otro lado, un 9,3 % (n = 739) de los pacientes presentaron EA no fatales que motivaron detener la administración del tratamiento. De ellos, el 2,7 % presentaron disminución de la función pulmonar, el 2,4 % apnea, el 1,1 % progresión de la enfermedad, y el 0,7 % neumonía. Todos ellos fueron considerados síntomas de progresión de la enfermedad y, por lo tanto, probablemente no relacionados con el tratamiento con riluzol.

Respecto a la mortalidad, un total de 1621 (20,5 %) pacientes murieron o experimentaron un evento adverso que provocó la muerte durante o después del tratamiento. La mayoría de estas muertes se debieron a una disminución de la función respiratoria, es decir, disminución de la función pulmonar, apnea y reacción de agravamiento, que son causas comunes de muerte en pacientes con ELA, de acuerdo con los investigadores del estudio. Los investigadores también reportaron que el fármaco fue, en general, bien tolerado y que sus resultados fueron coherentes con los perfiles de seguridad reportados en estudios previos (Bensimon et al., 1994; Lacomblez et al., 1996). Al no tener un grupo comparativo no fue posible estimar resultados respecto a la sobrevida en comparación con el placebo, no obstante, estos resultados permiten evaluar los efectos de riluzol en un mayor número de pacientes y proporciona información relevante respecto a su seguridad.

Al realizar el análisis crítico de acuerdo con la herramienta ROBINS-I, se consideró al estudio como riesgo de sesgo serio debido a que se afectaron los dominios de confusión ya que se incluyó tanto población adulta joven como adulta mayor, sin considerar la

evolución de la enfermedad en esta última en comparación con una población más joven. Además, se reportó más de un 20 % de pérdidas de participantes del estudio, tanto por muertes por la enfermedad y por la presencia de EA que llevaron a los pacientes a abandonar el tratamiento. No obstante, se obtuvieron los datos del 93 % de los pacientes durante una media de seguimiento de 201 días. Por otro lado, el estudio no tuvo un grupo comparador ya que todos los pacientes recibieron riluzol. A pesar de ello, el estudio brinda evidencia respecto a los EA con el uso de riluzol, la cual es congruente con la reportada en la RS presentada previamente que incluyó ECA destacando que los EA fueron en su mayoría relacionados a la progresión de la enfermedad, con una baja ocurrencia de EA serios relacionados al tratamiento. Respecto a la mortalidad, los investigadores reportaron que esta estuvo relacionada a la evolución natural de la enfermedad, con una proporción menor a lo evidenciado en los ECA incluidos en la RS previa.

En resumen, las GPC revisadas recomiendan el uso de riluzol a dosis de 100 mg por día para el tratamiento de ELA. Todas coinciden en que riluzol ha demostrado ser eficaz para mejorar la supervivencia y la supervivencia sin el uso de traqueostomía. Si bien sólo una GPC graduó sus recomendaciones, las otras dos GPC también basaron sus conclusiones en evidencia científica. Las tres GPC se basaron en la RS de Miller et al., tanto la publicada en el año 2007 como en su actualización publicada en el año 2012, por lo que tuvieron un alto nivel de evidencia para emitir sus recomendaciones sobre el uso de riluzol. Respecto a las ETS incluidas, la elaborada por la CDA concluyó que riluzol es eficaz en comparación con ningún tratamiento o placebo en pacientes con ELA en relación con un mayor tiempo de supervivencia, menor riesgo de enfermedad y EA mínimos y reversibles. Asimismo, su evaluación económica concluyó que la tecnología era costo efectiva en un horizonte temporal de cinco años para el contexto de Canadá. La ETS elaborada por el IETS de Colombia, incluyó como evidencia a la RS de Miller et al. (2012) y concluyó que riluzol, comparado con placebo, incrementa el tiempo libre de traqueostomía y sobrevida en tres meses y que se evidenció un mayor riesgo de EA (náuseas) en aquellos que recibieron riluzol. La RS incluida proporciona evidencia para la población de la presente ETS en base al metaanálisis de tres ECA que tuvieron un bajo riesgo de sesgo y con una certeza de la evidencia alta para los desenlaces de mortalidad, sobrevida sin traqueostomía y EA. Los autores de la RS concluyeron que riluzol a una dosis de 100 mg por día es eficaz para el tratamiento de ELA, con un perfil de seguridad aceptable durante 12 meses de seguimiento. Finalmente, si bien el ECNA incluido tuvo un riesgo de sesgo serio, enroló un número importante de pacientes con ELA (incluidos tres pacientes de Perú) que permitió realizar un seguimiento de hasta 630 días. En este estudio se reportaron un 9,3 % de EA no fatales, un 1,9 % de EA serios relacionados al tratamiento, y un 20,5 % de mortalidad, resultados que fueron atribuidos principalmente a la progresión de la enfermedad. Respecto a los desenlaces de seguridad, los estudios muestran un perfil en general aceptable con hallazgos de EA comunes entre la RS y el ECNA. La RS de Miller et al. del 2012 reportó náuseas, astenia y elevación de ALT, por otro lado, el ECNA reportó EA clínicos (náuseas, astenia,

disfagia y otros que relacionaron a la progresión de la enfermedad) y laboratoriales (incremento de transaminasas).

La ELA es una enfermedad neurodegenerativa que, de acuerdo con la presentación clínica y el diagnóstico temprano, llevará a la muerte del paciente en un periodo de 3 a 5 años desde su diagnóstico, por compromiso respiratorio (Brown et al., 2017). Aproximadamente el 30 % de los pacientes sobrevivirán 5 años y el 10 % sobrevivirán 10 años (Quinn et al., 2020). La enfermedad no tiene cura, por lo que actualmente, el manejo sintomático es la base del tratamiento (Miller et al., 2009), así como el tratamiento multidisciplinario que incluye la terapia respiratoria, la terapia física, la terapia ocupacional, la terapia de lenguaje, la psicoterapia, el apoyo nutricional y el cuidado del fin de la vida del paciente. En el contexto de EsSalud, los pacientes adultos con diagnóstico de ELA, que actualmente no requieren ventilación mecánica ni traqueostomía y que pueden realizar actividades de vida diaria, sólo disponen de terapia de soporte. Por este motivo, y debido a que la evidencia muestra un beneficio absoluto y relativo relevante del uso de riluzol en comparación con el placebo en el desenlace crítico de mortalidad, así como para los desenlaces de mortalidad o supervivencia sin traqueostomía, contando con un perfil de seguridad aceptable y con una alta certeza de la evidencia a los 12 meses de tratamiento, este medicamento sería considerado una alternativa terapéutica para esta población.

En conclusión, con base a todo lo mencionado previamente, se consideraron los siguientes aspectos: i) La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que conduce a la muerte del paciente en un periodo estimado de 3 a 5 años desde el diagnóstico, según su presentación clínica. ii) En el contexto de EsSalud, los pacientes adultos con diagnóstico de ELA que no requieren ventilación mecánica ni traqueostomía, y que pueden realizar actividades de vida diaria, reciben actualmente únicamente terapia de soporte, encontrándose en un escenario de vacío terapéutico. iii) Las guías de práctica clínica (GPC) revisadas recomiendan el uso de riluzol a una dosis de 100 mg diarios como tratamiento modificador de la enfermedad, destacando su beneficio en términos de supervivencia global. iv) Las ETS identificadas concluyeron que riluzol es eficaz en comparación con ningún tratamiento o placebo en pacientes con ELA en relación con un mayor tiempo de supervivencia, menor riesgo de enfermedad y EA mínimos y reversibles; además, una de ellas concluyó que la tecnología era costo efectiva en su contexto. v) La evidencia proveniente de una RS con metaanálisis de tres ECA mostró que riluzol era eficaz para el tratamiento de pacientes con ELA, con beneficios relativos y absolutos para los desenlaces críticos de mortalidad y supervivencia sin traqueostomía a los 12 meses en comparación con el placebo, con alta certeza de la evidencia. Asimismo, el perfil de seguridad fue aceptable debido a que los principales EA reportados en la RS fueron náuseas, astenia y elevación de ALT. vi) El ECNA brindó información relevante respecto a los EA del uso de riluzol, incluyendo pacientes de Perú. Sus hallazgos fueron consistentes con lo reportado en los ECA de la RS, con una baja frecuencia de presentación de EA serios relacionados al tratamiento; además, la mortalidad reportada fue inferior a lo reportado por la RS y fue atribuida a la progresión de la enfermedad. vi) En consecuencia, al evidenciar un beneficio en los

desenlaces críticos de mortalidad y la supervivencia sin traqueostomía a los 12 meses, y contando con un perfil de seguridad aceptable, riluzol representaría una alternativa para atender la necesidad de pacientes con ELA en el contexto de EsSalud; sin embargo, sería necesario contar con una farmacovigilancia para el monitoreo de eventos adversos.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI aprueba el uso de riluzol en pacientes adultos con diagnóstico de esclerosis lateral amiotrófica, que actualmente no requieren ventilación mecánica ni traqueostomía, que pueden realizar actividades de vida diaria, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de 1 año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de aprobación de uso estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de la nueva evidencia que surja en el tiempo.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Zahra Jafari, Quenby Mahood, y Angie Hamson. 2023. *Riluzole for Amyotrophic Lateral Sclerosis Treatment: CADTH Health Technology Review*. CADTH Health Technology Review. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK595135/>.
- Bensimon, G., L. Lacomblez, J. C. Delumeau, R. Bejuit, P. Truffinet, V. Meininger, y Riluzole/ALS Study Group II. 2002. «A Study of Riluzole in the Treatment of Advanced Stage or Elderly Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis». *Journal of Neurology* 249 (5): 609-15. <https://doi.org/10.1007/s004150200071>.
- Bensimon, G., L. Lacomblez, y V. Meininger. 1994. «A Controlled Trial of Riluzole in Amyotrophic Lateral Sclerosis. ALS/Riluzole Study Group». *The New England Journal of Medicine* 330 (9): 585-91. <https://doi.org/10.1056/NEJM199403033300901>.
- Blyufer, Angelina, Sonam Lhamo, Cassey Tam, Iffat Tariq, Thongthai Thavornwatanayong, y Shahana S. Mahajan. 2021. «Riluzole: A Neuroprotective Drug with Potential as a Novel Anti-cancer Agent (Review)». *International Journal of Oncology* 59 (5): 95. <https://doi.org/10.3892/ijo.2021.5275>.
- Brainin, M., M. Barnes, J.-C. Baron, N. E. Gilhus, R. Hughes, K. Selmaj, G. Waldemar, y Guideline Standards Subcommittee of the EFNS Scientific Committee. 2004. «Guidance for the Preparation of Neurological Management Guidelines by EFNS Scientific Task Forces--Revised Recommendations 2004». *European Journal of Neurology* 11 (9): 577-81. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2004.00867.x>.
- Brown, Robert H., y Ammar Al-Chalabi. 2017. «Amyotrophic Lateral Sclerosis». *The New England Journal of Medicine* 377 (2): 162-72. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1603471>.
- Castro-Rodríguez, Emilia, Rafael Azagra, Xavier Gómez-Batiste, y Mónica Povedano. 2021. «[Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) from the perspective of Primary Care.

- Epidemiology and clinical-care characteristics]». *Atencion Primaria* 53 (10): 102158. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2021.102158>.
- Chiò, Adriano, Giancarlo Logroscino, Orla Hardiman, Robert Swingler, Douglas Mitchell, Ettore Beghi, Bryan G. Traynor, y Eurals Consortium. 2009. «Prognostic Factors in ALS: A Critical Review». *Amyotrophic Lateral Sclerosis: Official Publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases* 10 (5-6): 310-23. <https://doi.org/10.3109/17482960802566824>.
- Corona, Juan C, Luis B Tovar-y-Romo, y Ricardo Tapia. 2007. «Glutamate Excitotoxicity and Therapeutic Targets for Amyotrophic Lateral Sclerosis». *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 11 (11): 1415-28. <https://doi.org/10.1517/14728222.11.11.1415>.
- Costa, João, Michael Swash, y Mamede de Carvalho. 2012. «Awaji Criteria for the Diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis:A Systematic Review». *Archives of Neurology* 69 (11): 1410-16. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2012.254>.
- Debove, Catherine, Philippe Zeisser, Phyllis M Salzman, Larry K Powe, y Philippe Truffinet. 2001. «The Rilutek® (Riluzole) Global Early Access Programme: An Open-Label Safety Evaluation in the Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis». *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders* 2 (3): 153-58. <https://doi.org/10.1080/146608201753275508>.
- DIGEMID, 2023. Ficha técnica Rilutek, https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2023/EE04227_FT_V01.pdf. Ficha técnica Teglutik, https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2022/EE10782_FT_V01.pdf
- EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis:, Peter M. Andersen, Sharon Abrahams, Gian D. Borasio, Mamede de Carvalho, Adriano Chio, Philip Van Damme, et al. 2012. «EFNS Guidelines on the Clinical Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis (MALS)--Revised Report of an EFNS Task Force». *European Journal of Neurology* 19 (3): 360-75. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03501.x>.
- EMA, 2016. Accessed october 9 2024 https://www.ema.europa.eu/es/documents/overview/rilutek-epar-summary-public_es.pdf
- Es, Michael A. van, Orla Hardiman, Adriano Chio, Ammar Al-Chalabi, R. Jeroen Pasterkamp, Jan H. Veldink, y Leonard H. van den Berg. 2017. «Amyotrophic Lateral Sclerosis». *Lancet (London, England)* 390 (10107): 2084-98. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31287-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31287-4).
- «Evaluación de efectividad y seguridad de riluzol como tratamiento para prolongar el tiempo libre de traqueostomía en pacientes con esclerosis lateral – IETS». s. f. Accedido 25 de octubre de 2024. <https://www.iets.org.co/2013/10/01/evaluacion-de-efectividad-y-seguridad-de-riluzol-como-tratamiento-para-prolongar-el-tiempo-libre-de-traqueostomia-en-pacientes-con-esclerosis-lateral/>.
- FDA, 2020. Ficha técnica Tiglutik. Accessed octubre 09 2024. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/209080s003lbl.pdf
- Gwathmey, Kelly G., Philippe Corcia, Chris J. McDermott, Angela Genge, Stefan Sennfält, Mamede de Carvalho, y Caroline Ingre. 2023. «Diagnostic Delay in

- Amyotrophic Lateral Sclerosis». *European Journal of Neurology* 30 (9): 2595-2601. <https://doi.org/10.1111/ene.15874>.
- IETSI - EsSalud. 2016. «Resolución N° 014-IETSI-ESSALUD-2016». https://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/normas/Directiva_003_2016_Fuera_de_Petitorio_Concordada310717.pdf.
- Lacomblez, L., G. Bensimon, P. N. Leigh, P. Guillet, y V. Meininger. 1996. «Dose-Ranging Study of Riluzole in Amyotrophic Lateral Sclerosis. Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II». *Lancet (London, England)* 347 (9013): 1425-31. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)91680-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)91680-3).
- Li, Shengwen Calvin, Hong Zhen Yin, William G Loudon, y John H Weiss. 2012. «Cultivating stem cells for treating amyotrophic lateral sclerosis». *World Journal of Stem Cells* 4 (12): 117-19. <https://doi.org/10.4252/wjsc.v4.i12.117>.
- Longinetti, Elisa, y Fang Fang. 2019. «Epidemiology of Amyotrophic Lateral Sclerosis: An Update of Recent Literature». *Current Opinion in Neurology* 32 (5): 771-76. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000730>.
- Margeta, Marta. 2023. «Neuromuscular Disease: 2023 Update». *Free Neuropathology* 4 (enero):4-2. <https://doi.org/10.17879/freeneuropathology-2023-4682>.
- Meamar, Rokhsareh, Mohammad Hossein Nasr-Esfahani, Seyed Ali Mousavi, y Keivan Basiri. 2013. «Stem cell therapy in amyotrophic lateral sclerosis». *Journal of Clinical Neuroscience* 20 (12): 1659-63. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2013.04.024>.
- Miller, R. G., C. E. Jackson, E. J. Kasarskis, J. D. England, D. ForsheW, W. Johnston, S. Kalra, et al. 2009. «Practice Parameter Update: The Care of the Patient with Amyotrophic Lateral Sclerosis: Drug, Nutritional, and Respiratory Therapies (an Evidence-Based Review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology». *Neurology* 73 (15): 1218-26. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181bc0141>.
- Miller, R. G., J. D. Mitchell, M. Lyon, y D. H. Moore. 2007. «Riluzole for Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)/Motor Neuron Disease (MND)». *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, n.º 1 (enero), CD001447. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001447.pub2>.
- Miller, Robert G., J. D. Mitchell, y Dan H. Moore. 2012. «Riluzole for Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)/Motor Neuron Disease (MND)». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012 (3): CD001447. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001447.pub3>.
- Morgan, Sarah, y Richard W. Orrell. 2016. «Pathogenesis of Amyotrophic Lateral Sclerosis». *British Medical Bulletin* 119 (1): 87-98. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldw026>.
- Quarracino, Cecilia, Raúl Carlos Rey, y Gabriel Eduardo Rodríguez. 2014. «Esclerosis lateral amiotrófica (ELA): seguimiento y tratamiento». *Neurología Argentina* 6 (2): 91-95. <https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2014.02.004>.
- Quinn, Colin, y Lauren Elman. 2020. «Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Diseases». *Continuum (Minneapolis, Minn.)* 26 (5): 1323-47. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000911>.

- Quinn, Terence J., Peter Langhorne, y David J. Stott. 2011. «Barthel Index for Stroke Trials: Development, Properties, and Application». *Stroke* 42 (4): 1146-51. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.598540>.
- Saitoh, Yuji, y Yuji Takahashi. 2020. «Riluzole for the Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis». *Neurodegenerative Disease Management* 10 (6): 343-55. <https://doi.org/10.2217/nmt-2020-0033>.
- Shefner, Jeremy M., Ammar Al-Chalabi, Mark R. Baker, Li-Ying Cui, Mamede De Carvalho, Andrew Eisen, Julian Grosskreutz, et al. 2020. «A proposal for new diagnostic criteria for ALS». *Clinical Neurophysiology* 131 (8): 1975-78. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.04.005>.
- Shoesmith, Christen, Agessandro Abrahao, Tim Benstead, Marvin Chum, Nicolas Dupre, Aaron Izenberg, Wendy Johnston, et al. 2020. «Canadian Best Practice Recommendations for the Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis». *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Medicale Canadienne* 192 (46): E1453-68. <https://doi.org/10.1503/cmaj.191721>.
- Smith, Richard A., Timothy M. Miller, Koji Yamanaka, Brett P. Monia, Thomas P. Condon, Gene Hung, Christian S. Lobsiger, et al. 2006. «Antisense Oligonucleotide Therapy for Neurodegenerative Disease». *The Journal of Clinical Investigation* 116 (8): 2290-96. <https://doi.org/10.1172/JCI25424>.
- Štětkářová, Ivana, y Edvard Ehler. 2021. «Diagnostics of Amyotrophic Lateral Sclerosis: Up to Date». *Diagnostics* 11 (2): 231. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11020231>.
- Tzeplaeff, Laura, Sibylle Wilfling, Maria Viktoria Requardt, y Meret Herdick. 2023. «Current State and Future Directions in the Therapy of ALS». *Cells* 12 (11): 1523. <https://doi.org/10.3390/cells12111523>.
- Universidad de Antioquia, Ch Zapata-Zapata, E Franco-Dáger, Universidad de Antioquia, Jm Solano-Atehortúa, Universidad de Antioquia, Lf Ahunca-Velásquez, y Universidad de Antioquia. 2016. «Esclerosis lateral amiotrófica: actualización». *IATREIA* 29 (2). <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.v29n2a08>.
- Van Damme, Philip, Ammar Al-Chalabi, Peter M. Andersen, Adriano Chiò, Philippe Couratier, Mamede De Carvalho, Orla Hardiman, et al. 2024. «European Academy of Neurology (EAN) Guideline on the Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis in Collaboration with European Reference Network for Neuromuscular Diseases (ERN EURO-NMD)». *European Journal of Neurology* 31 (6): e16264. <https://doi.org/10.1111/ene.16264>.
- Worms, P. M. 2001. «The Epidemiology of Motor Neuron Diseases: A Review of Recent Studies». *Journal of the Neurological Sciences* 191 (1-2): 3-9. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(01\)00630-x](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(01)00630-x).

VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ANEXO N° 1. CONDICIONES DE USO

El paciente considerado para recibir riluzol debe cumplir con los siguientes criterios clínicos. Estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante* al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico (Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016):

Diagnóstico/ condición de salud	Paciente adulto con diagnóstico de esclerosis lateral amiotrófica**, que actualmente no requiere ventilación mecánica ni traqueostomía y que puede realizar actividades de vida diaria***
Grupo etario	Adultos de 18 años a más.
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	1 año
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento§	Se debe acreditar con documentos de la historia clínica todos los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> - Diagnóstico de ELA establecido por un médico especialista en neurología. - Evaluación de la capacidad funcional del paciente con la escala de calificación funcional de la esclerosis lateral amiotrófica revisada (ALSFRS-R). - Paciente que al momento de iniciar el tratamiento tenga un puntaje de acuerdo con el índice de Barthel >60. - Paciente que al momento de iniciar el tratamiento no se encuentre en ventilación mecánica o sea portador de traqueostomía. - Paciente con una capacidad vital forzada >60%. - Valores basales de transaminasas hasta 3 veces el límite superior del rango normal. - No estar gestando o en periodo de lactancia. - Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el uso de la terapia. - Ausencia de contraindicación al uso de riluzol según lo estipulado en la ficha técnica del medicamento aprobado por DIGEMID.
Presentar la siguiente información en los reportes de seguimiento§ utilizando el Anexo N° 7	Presentar la siguiente información después de iniciado el tratamiento. <ul style="list-style-type: none"> - Respuesta clínica*** - Control de ALT mensual durante los 3 primeros meses del tratamiento y cada 3 meses durante el resto del primer año. En pacientes que presenten niveles elevados de ALT, realizar controles con mayor frecuencia. - Hemograma completo. - Bilirrubina y gamma glutamil transferasa. - Radiografía de tórax si se sospecha enfermedad pulmonar intersticial. - Notificación de sospecha de reacción adversa registrada en el ESSI (ítem de notificación de RAM¶) y con resultado de la evaluación de causalidad como definitivo o probable por el Comité de Farmacovigilancia† del centro asistencial de corresponder.
Criterios para la suspensión del medicamento	<ul style="list-style-type: none"> - Elevación de transaminasas hepáticas ≥5 veces el límite superior. - Eventos adversos serios. - Necesidad de traqueostomía. - Necesidad de ventilación mecánica. - Índice de Barthel < 60.

*El médico debe contar con la especialidad de Neurología.

**Acreditar basado en la clínica (basados en escalas diagnóstica de "El Escorial") y en métodos adicionales (entre ellos, electromiografía, resonancia magnética, pruebas de laboratorio y/o estudios genéticos) que permitan establecer el diagnóstico de esclerosis lateral amiotrófica.

*** Índice de Barthel >60.

****Evaluación con la escala de calificación funcional de esclerosis lateral amiotrófica (ALSFRS-R).

† Según lo establecido en la Directiva N.º 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud"

¶ RAM: reacción adversa a medicamentos. DIGEMID: Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ANEXO N.º 2. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 20 de octubre de 2024	Resultado
Estrategia	#1 (Amyotrophic Lateral Sclerosis[Mesh] OR Amyotrophic Lateral[tiab] OR Lateral Sclerosis[tiab] OR Guam[tiab] OR Charcot[tiab] OR Lou-Gehrig*[tiab] OR Motor Neuron[tiab] OR ALS[tiab] OR TDP-43[tiab]) AND (Riluzole[Mesh] OR Riluzol*[tiab] OR Rilutek[tiab] OR Teglutik[tiab] OR Tiglutik[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	162

Tabla 2: Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 20 de octubre de 2024	Resultado
Estrategia	#1 MH Amyotrophic Lateral Sclerosis	44
	#2 (Amyotrophic NEAR/1 Lateral):ti,ab,kw	1766
	#3 (Lateral NEAR/1 Sclerosis):ti,ab,kw	1772
	#4 Guam:ti,ab,kw	30
	#5 Charcot:ti,ab,kw	333
	#6 Lou-Gehrig*:ti,ab,kw	10
	#7 (Motor NEAR/1 Neuron):ti,ab,kw	937
	#8 ALS:ti,ab,kw	2469
	#9 TDP-43:ti,ab,kw	39
	#10 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	3688
	#11 MH Riluzole	25
	#12 Riluzol*:ti,ab,kw	592
	#13 Rilutek:ti,ab,kw	17
	#14 Teglutik:ti,ab,kw	0
	#15 Tiglutik:ti,ab,kw	0
	#16 #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	608
	#17 #10 AND #16	394

Tabla 3: Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 20 de octubre de 2024	Resultado
Estrategia	#1 ((mh:(amyotrophic lateral sclerosis) OR (amyotrophic lateral sclerosis) OR (esclerosis lateral amiotrófica) OR (esclerose lateral amiotrófica) OR (guam) OR (charcot) OR (lou-gehrig*) OR (motor neuron) OR (neurona motora) OR (motoneurona) OR (neuronio motor) OR (als) OR (tdp-43)) AND (mh:(riluzole) OR (riluzol*) OR (rilutek) OR (teglutik) OR (tiglutik))) AND db:("LILACS" OR "BRISA") AND (db:("BRISA") AND (instance:"lilacsplus"))	20