



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

Evidencia que promueve **Confianza**

Efectividad y seguridad de donepezilo, galantamina y memantina para el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer

Noviembre de 2013

Reporte No. 26

TABLA DE CONTENIDO

Grupo desarrollador e involucrados	5
Revisión externa	5
Consultores	5
Fuentes de financiación	5
Conflicto de intereses.....	5
Introducción.....	5
1. Antecedentes	5
1.1. Descripción de la condición de salud de interés.....	5
1.2. Descripción de la tecnología	6
1.2.1. Código ATC	6
1.2.2. Registro INVIMA	6
1.2.3. Información General del Principio Activo.....	6
1.2.3.1. Donepezilo:	6
1.2.3.2. Galantamina:	7
1.2.3.3. Memantina.....	9
2. Evaluación de efectividad y seguridad.....	12
2.1. Pregunta de investigación.....	12
2.2. Criterios de elegibilidad de la evidencia.....	13
2.2.1. Criterios de inclusión	13
2.2.1.1. Población	13
2.2.1.2. Subgrupos.....	13
2.2.1.3. Tecnologías de interés.....	13
2.2.1.4. Comparador.....	13
2.2.1.5. Desenlaces	13
2.2.1.6. Tipo de estudio.....	14
	2

2.2.2.	Criterios de exclusión	14
2.2.2.1.	Tipo de estudio.....	14
2.3.	Metodología	14
2.3.1.	Búsqueda de literatura	14
2.3.1.1.	Búsqueda en bases de datos electrónicas	15
2.3.1.2.	Otros métodos de búsqueda.....	15
2.3.1.3.	Gestión documental	16
2.3.2.	Tamización de referencias y selección de estudios	16
2.3.3.	Evaluación de la calidad de la evidencia	16
2.3.4.	Extracción de datos	16
2.3.5.	Métodos de síntesis de la evidencia	17
2.4.	Resultados.....	17
2.4.1.	Búsqueda de literatura	17
2.4.2.	Tamización de referencias y selección de estudios	17
2.4.3.	Calidad de la evidencia	17
2.4.4.	Descripción de los estudios.....	17
2.4.6.	Efectividad.....	18
2.4.7.	Seguridad.....	19
3.	Discusión.....	28
4.	Conclusiones.....	28
	Referencias bibliográficas.....	29
	Anexos	30
	Anexo 1. Reportes de búsqueda en bases de datos electrónicas.....	30
	Anexo 2. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia.....	32
	Anexo 3. Listado de estudios incluidos.....	33
	Anexo 4. Listado de estudios excluidos y razones para su exclusión.	33
	Anexo 5. Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (herramienta AMSTAR).	37



Anexo 6. Calidad de los meta-análisis en red incluidos en la evaluación (herramienta ISPOR).	39
Anexo 7. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación.	41
Anexo 8. Eventos adversos.	43
Anexo 9. Comparaciones indirectas.....	46
Contacto	50

Grupo desarrollador e involucrados

Fernando Peralta Pizza

Angela Viviana Perez Gomez

Revisión externa

Consultores

Rodrigo Pardo Turriago

Fuentes de financiación

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

Conflicto de intereses

Ninguno

Introducción

1. Antecedentes

1.1. Descripción de la condición de salud de interés

Las demencias son un grupo de trastornos del sistema nervioso central, caracterizados por alteración de la memoria, de las funciones ejecutivas, déficit cognitivo y cambios en la personalidad. La Enfermedad de Alzheimer es un tipo de demencia de inicio insidioso y progresión lenta, que compromete la memoria, el lenguaje, la personalidad y la función ejecutiva (1)

La demencia no especificada tiene una prevalencia en Colombia de 1.8% en mayores de 65 años y de 3.4% en mayores de 75 años. De acuerdo al estudio EPINEURO la prevalencia en mayores de 50 años fue de 1.3% y en mayores de 70 años fue de 3.04%, la prevalencia fue mayor en la región suroccidental con un 2.2% y en la región oriental con un 1.9%(2)

Se estima que entre el 40 al 80% de los pacientes no tendrán diagnóstico en la atención primaria. Lo cual se relaciona con un mayor aumento en la progresión respecto a los pacientes que inician un manejo temprano de la enfermedad. La prevención de factores de riesgo puede retardar el inicio de la fase clínica de la enfermedad de Alzheimer. Por otra parte, la sobrevivencia de un paciente con enfermedad de Alzheimer tiene un rango de 5 a 10 años según la edad de inicio de la enfermedad(2).

1.2. Descripción de la tecnología

En general los medicamentos empleados en la enfermedad de Alzheimer ayudan a controlar los síntomas y manejar la agitación, la depresión o los síntomas psicóticos (alucinaciones o delirios) que pueden ocurrir cuando la enfermedad progresa

1.2.1. Código ATC

Los medicamentos empleados en la demencia tipo Alzheimer pertenecen al grupo del sistema nervioso central, específicamente a los psicoanalépticos y están divididos en agentes anticolinesterasa y antidemencia. La siguiente es la descripción completa del grupo:

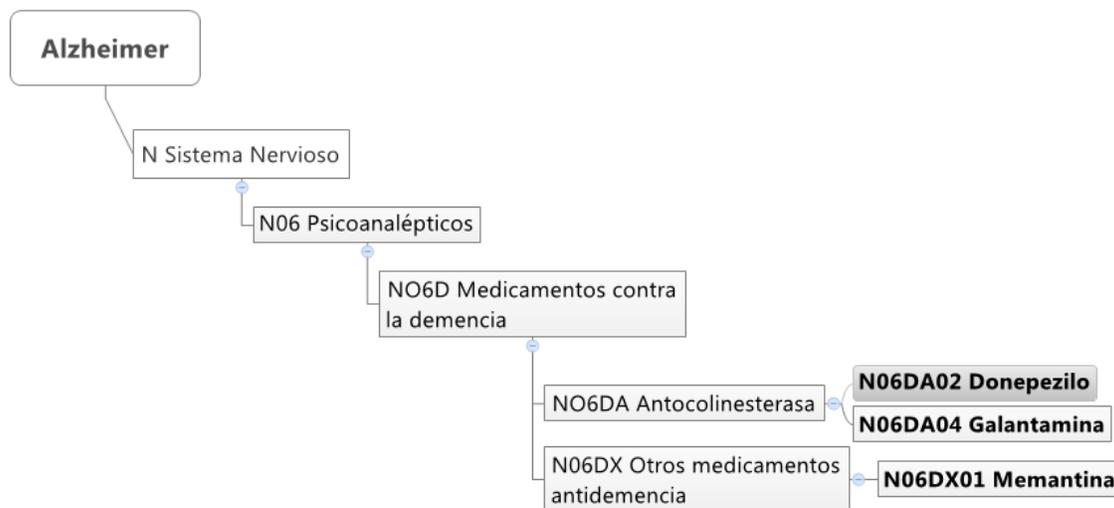


Figura 1 Descripción de niveles ATC(3)

1.2.2. Registro INVIMA

Al realizar la búsqueda en la base de datos de INVIMA, se encontraron 10 registros sanitarios vigentes de donepezilo, 29 correspondientes a memantina y 2 a galantamina.2

1.2.3. Información General del Principio Activo

1.2.3.1. Donepezilo:

Está indicado para el tratamiento sintomático de la demencia de leve a moderadamente grave en la enfermedad de Alzheimer.

Dosificación

El tratamiento se inicia con 5 mg/día (dosificación una vez al día). Debe tomarse por vía oral, por la noche, justo antes de acostarse. La dosis de 5 mg/día debe mantenerse durante al menos un mes con el fin de poder valorar las primeras respuestas clínicas al tratamiento y permitir que se alcancen concentraciones estables de hidrocloreuro de donepezilo. Después de la evaluación clínica al mes de tratamiento a la dosis de 5 mg/día, se puede aumentar la dosis puede aumentarse hasta 10 mg/día (dosificación una vez al día). La dosis máxima diaria recomendada es de 10 mg.

Condiciones y Precauciones

Se debe administrar con precaución en las siguientes condiciones:

Alteraciones vasculares: en alteraciones de la conducción supraventricular, tales como bloqueo sinoauricular o auroventricular (riesgo de agravamiento debido a efectos vagolíticos, como bradicardia).

Alteraciones gastrointestinales: úlcera péptica o duodenal o los tratados con antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Hasta ahora no se ha demostrado un incremento de úlceras o hemorragias gástricas.

Anestesia: posible aumento de la relajación muscular tipo succinilcolina durante la anestesia.

Asma u otra alteración pulmonar obstructiva crónica: puede agravarla debido a sus efectos colinomiméticos.

Epilepsia: riesgo potencial de convulsiones.

Hipertrofia prostática u obstrucción urinaria: aunque no se ha observado en ensayos clínicos con donepezilo, los colinomiméticos pueden causar la obstrucción del flujo de salida de la vejiga.

1.2.3.2. Galantamina:

Es un alcaloide terciario inhibidor selectivo, competitivo y reversible de la acetilcolinesterasa, de acción parasimpaticomimética. Además, la galantamina estimula la acción intrínseca de la acetilcolina sobre los receptores nicotínicos, probablemente mediante la fijación a un lugar alostérico del receptor. En consecuencia, en pacientes con demencia tipo Alzheimer se puede conseguir un aumento de la actividad del sistema colinérgico asociada a una mejora de la función cognitiva.

Dosificación:

Se recomienda una dosis de inicio de 4 mg/12 h durante cuatro semanas y una dosis de mantenimiento: 8 mg/12 h, durante 4 semanas como mínimo. Se debe considerar de forma individual la posibilidad de un aumento de la dosis de mantenimiento a 12 mg/12 h, tanto tiempo como se considere beneficioso para el paciente. Se debe considerar una reducción de la dosis a 8 mg/12 h en aquellos pacientes que no muestren un aumento de la respuesta o no toleren una dosis de 24 mg/día. El beneficio clínico re-evaluarse de forma regular. Se debe considerar la interrupción del tratamiento cuando ya no existan evidencias de efecto terapéutico. No se produce efecto rebote tras la interrupción brusca del tratamiento

Contraindicaciones y advertencias:

Está contraindicado en insuficiencia hepática y renal grave. Debe tenerse consideración especial en las siguientes situaciones:

- Pérdida de peso: Los pacientes con enfermedad de Alzheimer pierden peso. El tratamiento con inhibidores de la colinesterasa, incluida galantamina, se ha asociado a pérdida de peso en estos pacientes. Durante el tratamiento se deberá vigilar el peso de los pacientes. Como sucede con otros parasimpaticomiméticos, la galantamina debe administrarse con cautela en las siguientes enfermedades:

- Enfermedades cardiovasculares: debido a su actividad farmacológica, los parasimpaticomiméticos pueden tener efectos vagotónicos sobre la frecuencia cardíaca (p. ej., bradicardia). Los posibles efectos de esta acción son especialmente importantes en pacientes

con síndrome del seno enfermo u otras alteraciones de la conducción cardiaca supraventricular o que utilizan concomitantemente fármacos que reducen significativamente la frecuencia cardiaca, como digoxina y betabloqueantes.

- Enfermedades gastrointestinales: los pacientes con riesgo elevado de úlcera péptica, como los que presentan historial de enfermedad ulcerosa o predisposición a padecer esta enfermedad, deberán ser vigilados ante la posible aparición de síntomas. No se recomienda el uso de galantamina en pacientes con obstrucciones gastrointestinales o convalecientes de cirugía gastrointestinal.

- Enfermedades neurológicas: se cree que los parasimpaticomiméticos pueden llegar a provocar convulsiones generalizadas. Sin embargo, la actividad convulsiva puede ser también una manifestación de la enfermedad de Alzheimer. En ensayos clínicos, no se registró una mayor incidencia de convulsiones con galantamina en comparación con placebo.

- Enfermedades pulmonares: los parasimpaticomiméticos deben prescribirse con cautela en pacientes con historia de asma grave o de enfermedad pulmonar obstructiva.

- Genitourinarias: no se recomienda el uso de galantamina en pacientes con retención urinaria o que se recuperan de cirugía de la vejiga.

- Anestesia: la galantamina, como parasimpaticomimético, es probable que aumente la relajación muscular tipo succinilcolina durante la anestesia.

- Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria: La galantamina puede provocar mareos y somnolencia, lo que podría afectar a la capacidad para conducir o utilizar maquinaria, especialmente durante las primeras semanas posteriores al inicio del tratamiento.

1.2.3.3. Memantina

Es un antagonista no competitivo de los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), de afinidad moderada y voltaje dependiente. Bloquea los efectos de los niveles tónicos de glutamato elevados patológicamente que pueden ocasionar disfunción neuronal. El mal funcionamiento

de la neurotransmisión glutamatérgica, en particular en los receptores NMDA, contribuye tanto a la expresión de los síntomas como a la progresión de la enfermedad hacia demencia neurodegenerativa.

Dosificación:

La dosis inicial es de 5 mg al día durante la primera semana. Con el objeto de disminuir el riesgo de sufrir efectos adversos, la dosis de mantenimiento se consigue aumentando 5 mg por semana durante las 3 primeras semanas de la siguiente forma: En la segunda semana se recomienda 10 mg al día (la mitad de un comprimido, dos veces al día) y en la tercera semana se recomiendan 15 mg al día (un comprimido por la mañana y la mitad de un comprimido por la tarde). A partir de la cuarta semana, se puede continuar con el tratamiento a la dosis de mantenimiento recomendada de 20 mg al día (un comprimido dos veces al día). La dosis diaria máxima es de 20 mg al día.

Contraindicaciones y advertencias:

Está contraindicado en insuficiencia hepática y renal grave. Debe tenerse consideración especial en las siguientes situaciones:

-Insuficiencia renal: No se recomienda el tratamiento en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 9 ml/min/1,73 m²), al no disponerse de datos clínicos.

-Epilepsia: Basándose en consideraciones farmacológicas y en casos clínicos aislados, se recomienda precaución en pacientes que sufran de epilepsia.

- Se debe evitar la administración concomitante de antagonistas de NMDA como la amantadina, la ketamina y el dextrometorfano. Estos compuestos actúan en el mismo sistema receptor que memantina y, por lo tanto, las reacciones adversas, principalmente relacionadas con el Sistema Nervioso Central (SNC), pueden ser más frecuentes o más intensas (véase también la sección Interacción con otros fármacos y otras formas de interacción).

- Todos aquellos factores que aumenten el pH urinario pueden requerir un control riguroso del paciente. Entre estos factores se incluyen cambios drásticos en la dieta, por ejemplo de carnívora a vegetariana, o una ingesta masiva de tampones gástricos alcalinizantes. Así mismo, el pH de la orina puede elevarse en estados de acidosis tubular renal o infecciones graves del tracto urinario por bacterias del género *Proteus*.
- En la mayoría de los ensayos clínicos, se excluyó a los pacientes con historia de infarto de miocardio reciente, enfermedad cardíaca congestiva en grados III-IV de la NYHA (New York Heart Association) e hipertensión no controlada. Debido a esto, sólo se dispone de datos limitados y se debe supervisar atentamente a los pacientes con estas características.

2. Evaluación de efectividad y seguridad

2.1. Pregunta de investigación

¿Cuál es la efectividad y seguridad de donepezilo, memantina y galantamina comparado con rivastigmina para el tratamiento de la demencia por enfermedad de Alzheimer?

P	Hombres y mujeres adultos con enfermedad de Alzheimer.
I	Donepezilo (monoterapia)
	Galantamina (monoterapia)
	Memantina (monoterapia)
C	Rivastigmina (monoterapia)
O	Primarios
	Progresión de la enfermedad
	Mortalidad
	Probabilidad de admisión a centro geriátrico
	Eventos adversos
	Secundarios
	Síntomas comportamentales
	Habilidad de permanecer independiente
	Calidad de vida

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, entre otros), 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.

2.2. Criterios de elegibilidad de la evidencia

2.2.1. Criterios de inclusión

2.2.1.1. Población

Hombres y mujeres adultos con enfermedad de Alzheimer.

2.2.1.2. Subgrupos

Severidad de la enfermedad: leve, moderada y severa.

2.2.1.3. Tecnologías de interés

Donepezilo.

Galantamina,

Memantina.

2.2.1.4. Comparador

Rivastigmina.

2.2.1.5. Desenlaces

Primarios

Progresión de la enfermedad

Mortalidad

Eventos adversos

Secundarios

Síntomas comportamentales

Habilidad de permanecer independiente

Calidad de vida

2.2.1.6. Tipo de estudio

Revisiones sistemáticas de experimentos clínicos. Para determinar si el estudio correspondía a una revisión sistemática, se emplearon los criterios propuestos en el Manual Cochrane(4).

2.2.2. Criterios de exclusión

2.2.2.1. Tipo de estudio

Revisiones sistemáticas con fecha de publicación mayor a 3 años.

Revisiones sistemáticas publicadas en idiomas diferentes al inglés y español.

2.3. Metodología

2.3.1. 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(5). Las búsquedas fueron llevadas a cabo por personal entrenado.

2.3.1.1. 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 especificidad. 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.

2.3.1.2. Otros métodos de búsqueda

Un listado de los estudios incluidos en la evaluación junto con los criterios de elegibilidad fue enviado a expertos temáticos. Adicionalmente, se contactó a los productores y comercializadores de las tecnologías de interés, indagando sobre la disponibilidad de estudios publicados y no publicados que se ajustaran a los criterios de elegibilidad definidos para la evaluación.

2.3.1.3. Gestión documental

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

Los resultados se documentaron mediante el diagrama de flujo PRISMA(5).

2.3.2. Tamización de referencias y selección de estudios

Las referencias fueron tamizadas por dos revisores (FP/AP) de forma independiente, revisando los títulos y resúmenes con el programa Excel®. Previamente se realizó una prueba piloto con las primeras 10 referencias, para asegurar la consistencia en la aplicación de los criterios de elegibilidad.

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 (RP). 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 (FP) con el apoyo de un experto temático (RP), verificó nuevamente los criterios de elegibilidad mediante la revisión de cada referencia en texto completo.

2.3.3. Evaluación de la calidad de la evidencia

La calidad de los estudios seleccionados fue evaluada por un experto metodólogo (FP), de acuerdo con los criterios AMSTAR(6).

2.3.4. Extracción de datos

La información básica de los estudios incluidos y sus hallazgos fueron extraídos por un revisor (FP), 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.

2.3.5. Métodos de síntesis de la evidencia

La calidad para el cuerpo de la evidencia se determinó con la metodología Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) (7).

2.4. Resultados

2.4.1. Búsqueda de literatura

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

2.4.2. 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.

2.4.3. Calidad de la evidencia

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

2.4.4. Descripción de los estudios

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

2.4.5. Síntesis de la evidencia.

Los resultados del presente informe están basados en los resultados de un estudio, la revisión sistemática publicada por Bond y col.(8) Esta revisión incluye comparaciones directa e indirectas de las intervenciones de interés en el presente informe.

2.4.6. Efectividad

2.4.6.1. Comparaciones cabeza-cabeza.

Una revisión sistemática, Bond y col.(8), la cual incluyó 7 experimentos clínicos, evaluó la comparación cabeza a cabeza entre donepezilo, galantamina, rivastigmina y memantina. Cuatro de los estudios identificados compararon Donepezilo vs. Rivastigmina, dos estudios compararon Donepezilo vs. Rivastigmina vs. Galantamina, y dos estudios Donepezilo vs. Galantamina. La revisión no identificó estudios publicados que compararan cabeza a cabeza Memantina vs. Rivastigmina.

La calidad de los estudios incluidos en la revisión de Bond y col., fue evaluada usando un instrumento elaborado por los autores a partir de las recomendaciones del Center for Reviews and Dissemination(9). Seis de los estudios recibieron valoración de baja calidad de la evidencia, y uno (Bullock y cols.(10)) fue valorado de alta calidad de la evidencia. Los resultados se presentan en el Cuadro 1.

Donepezilo vs. Rivastigmina

Para la comparación Donepezilo vs. Rivastigmina, los desenlaces cognoscitivos evaluados en la revisión de Bond y col., fueron el MMSE (Mini Mental State Examination) y el SIB (Severe Impairment Battery) a las 104 semanas. El cambio en el MMSE para el grupo de Donepezilo fue de -2.85 y de -2.35 en el grupo de Rivastigmina, sin ser una diferencia estadísticamente significativa. Por otro lado el cambio en el SIB para Donepezilo fue de -9.91 y para Rivastigmina fue de -9.3, con una diferencia estadísticamente no significativa entre los grupos.

La funcionalidad fue evaluada con la escala ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living Index) a las 104 semanas. El cambio en el grupo de Donepezilo fue de -14.9 y de -12.8 para Rivastigmina, con una diferencia estadísticamente significativa (p -valor=0.047).

Los desenlaces comportamentales fueron evaluados utilizando el NPI (Neuropsychiatric Inventory) a las 104 semanas, la probabilidad de estar libre de síntomas comportamentales y el desarrollo de síntomas. En la comparación Donepezilo-Rivastigmina el NPI fue de 2.4 y 2.94, respectivamente (p -valor=0.554); la probabilidad de estar libre de síntomas fue de 0.484 para Donepezilo y de 0.622 para Rivastigmina (p -valor=0.055); y el desarrollo de síntomas fue de 16 y 14 (p -valor=0.371), respectivamente. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Galantamina vs. Rivastigmina

Según los estudios identificados en la revisión de Bond y col., los desenlaces comportamentales para la comparación Galantamina-Rivastigmina fueron evaluados como la probabilidad de estar libre de síntomas y como el desarrollo de nuevos síntomas. La probabilidad de estar libre de síntomas fue de 0.546 para Galantamina y de 0.622 para Rivastigmina (p -valor=0.235). El desarrollo de síntomas fue de 15 para Galantamina y de 14 para Rivastigmina, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p -valor=0.687).

No se encontró evaluación de desenlaces cognoscitivos, funcionales, ni globales para la comparación Galantamina vs. Rivastigmina.

2.4.6.2. Comparaciones indirectas.

La revisión sistemática de Bond y col.(8) incluyó meta-análisis de comparaciones indirectas. En dicho estudio se realizaron comparaciones que incluyeron el comparador de interés (Rivastigmina) para los desenlaces cognoscitivos (ADAS-cog y MMSE) y los desenlaces globales (CIBIC-plus y GDS) (Ver Anexo 9).

Los estimadores del efecto de cada una de las tecnologías comparadas con placebo se superpusieron en todos los desenlaces evaluados. La probabilidad de que una de las tecnologías fuese la mejor fue inconsistente, para cada uno de los desenlaces las tecnologías incluidas tuvieron probabilidades similares. Los resultados se presentan en el Anexo 9.

2.4.7. Seguridad

Donepezilo vs. Rivastigmina

En la revisión de Bond y col. se identificaron tres estudios evaluando los eventos adversos de Donepezilo comparado con Rivastigmina. La seguridad se evaluó como la presencia de cualquier evento adverso o de eventos adversos severos. La incidencia de cualquier evento adverso fue de 78.1% en el grupo de Donepezilo y de 77% en el grupo de Rivastigmina (p -valor=0.613). Al comparar la incidencia de eventos adversos severos, 32.5% del grupo de Donepezilo presentó eventos adversos severos frente al 31.7% del grupo de Rivastigmina (p -valor=0.854). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas para anorexia, náusea y vómito, con una mayor incidencia en los pacientes que recibieron Rivastigmina. Ver Anexo 8.

Galantamina vs. Rivastigmina

En la revisión de Bond y col. se incluyeron dos estudios comparando Galantamina vs. Rivastigmina. La comparación se realizó mediante la proporción de diferentes eventos adversos en cada uno de los grupos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los eventos adversos evaluados. Ver Anexo 8.

Cuadro 1. Calidad y síntesis de la evidencia (metodología GRADE). Comparaciones cabeza-cabeza: Donepezilo-Rivastigmina.

Comparación: Donepezilo versus Rivastigmina													
Referencia (No. de estudios/N)	Evaluación de la calidad						Resumen de los hallazgos				p-valor	Calidad de la evidencia	Importancia del desenlace
	Diseño	Limitaciones	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Rivastigmina		Donepezilo				
							n	Media (DE)	n	Media (DE)			
Desenlace (método/técnica de evaluación y tiempo de seguimiento): Medición de cognición MMSE a 104 semanas													
1	ECCA	No	No	No	No	Ninguna	471	-2.35 (6.51)	484	-2.85 (6.6)	0.089	Alta	
Desenlace (método/técnica de evaluación y tiempo de seguimiento): Medición de cognición SIB a 104 semanas													
1	ECCA	No	No	No	No	Ninguna	471	-9.3 (23.9)	483	-9.91 (24.2)	0.609	Alta	
Desenlace (método/técnica de evaluación y tiempo de seguimiento): Medición de funcionalidad ADCS-ADL a 104 semanas													
1	ECCA	No	No	No	No	Ninguna	454	-12.8 (19.2)	475	-14.9 (19.6)	0.047	Alta	
Desenlace (método/técnica de evaluación y tiempo de seguimiento): Medición de efecto comportamental NPI a 104 semanas													
1	ECCA	No	No	No	No	Ninguna	471	2.4 (17.4)	184	2.94 (17.6)	0.554	Alta	
Desenlace (método/técnica de evaluación y tiempo de seguimiento): Medición de efecto comportamental Probabilidad de estar libre de síntomas comportamentales y psicológicos de demencia a 78 semanas													
1	ECCA	Si	No	No	No	Ninguna	37	0.622 (SEM 0.087)	31	0.484 (SEM 0.090)	0.055	Baja	

Desenlace (método/técnica de evaluación y tiempo de seguimiento): Medición de efecto comportamental Desarrollo de síntomas comportamentales y psicológicos de demencia a 78 semanas												
1	ECCA	Si	No	No	No	Ninguna	37	14 (37.8)	31	16 (51.6)	0.371	Baja
Desenlace (método/técnica de evaluación y tiempo de seguimiento): Medición de efecto global GDS a 104 semanas												
1	ECCA	No	No	No	No	Ninguna	471	0.58 (0.9)	483	0.69 (0.9)	0.049	Alta
Calidad global												

ECCA: Ensayo clínico controlado aleatorizado

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.

⊕⊕ 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.

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

Cuadro 2. Calidad y síntesis de la evidencia (metodología GRADE). Comparaciones cabeza-cabeza: Donepezilo-Rivastigmina

Desenlace	Cantidad y tipo de evidencia	Hallazgos	GRADE inicial	Riesgo de sesgo	Disminuye GRADE			GRADE final	GRADE global	
					Consistencia	Evidencia directa	Precisión			
Medición de cognición MMSE a 104 semanas	Alta, ECCA	No diferencias	Alta	No	Si	Si	Si	NA	Alta	Alta
Medición de cognición SIB a 104 semanas	Alta, ECCA	No diferencias	Alta	No	Si	Si	Si	NA	Alta	Alta
Medición de funcionalidad ADCS-ADL a 104 semanas	Alta, ECCA	Diferencia	Alta	No	Si	Si	Si	NA	Alta	Alta
Medición de efecto comportamental NPI a 104 semanas	Alta, ECCA	No diferencias	Alta	No	Si	Si	Si	NA	Alta	Alta
Medición de efecto comportamental Probabilidad de estar libre de síntomas comportamentales y psicológicos de demencia a 78 semanas	Baja, ECCA	No diferencias	Alta	No	Si	Si	Si	NA	Alta	Alta
Medición de efecto comportamental Desarrollo de síntomas	Alta, ECCA	No diferencias	Alta	No	Si	Si	Si	NA	Alta	Alta

comportamientos y psicológicos de demencia a 78 semanas										
Medición de efecto global GDS a 104 semanas	Alta, ECCA	Diferencias	Alta	No	Si	Si	Si	NA	Alta	Alta

Cuadro 3. Calidad y síntesis de la evidencia (metodología GRADE). Comparaciones cabeza-cabeza: Galantamina-Rivastigmina.

Comparación: Galantamina versus Rivastigmina													
Referencia (No. de estudios/N)	Evaluación de la calidad						Resumen de los hallazgos				p-valor	Calidad de la evidencia	Importancia del desenlace
	Diseño	Limitaciones	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Rivastigmina		Galantamina				
							n	Media (DE)	n	Media (DE)			
Desenlace (método/técnica de evaluación y tiempo de seguimiento): Medición de efecto comportamental Probabilidad de estar libre de síntomas comportamentales y psicológicos de demencia a 78 semanas													
1	ECCA	Si	No	No	No	Ninguna	37	0.622 (SEM 0.087)	33	0.546 (SEM 0.087)	0.365	Baja	
Desenlace (método/técnica de evaluación y tiempo de seguimiento): Medición de efecto comportamental Desarrollo de síntomas comportamentales y psicológicos de demencia a 78 semanas													
1	ECCA	Si	No	No	No	Ninguna	37	14 (37.8)	31	15 (45.5)	0.371	Baja	
Calidad global													

ECCA: Ensayo clínico controlado aleatorizado

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.

⊕⊕ 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.

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

Cuadro 4. Calidad y síntesis de la evidencia (metodología GRADE). Comparaciones cabeza-cabeza: Galantamina-Rivastigmina

Desenlace	Cantidad y tipo de evidencia	Hallazgos	GRADE inicial	Riesgo de sesgo	Disminuye GRADE			Sesgo de publicación	GRADE final	GRADE global
					Consistencia	Evidencia directa	Precisión			
Medición de efecto comportamental Probabilidad de estar libre de síntomas comportamentales y psicológicos de demencia a 78 semanas	Baja, ECCA	No diferencias	Alta	Muy Serio	Si	Si	Muy serio	NA	Muy baja	Muy baja
Medición de efecto comportamental Desarrollo de síntomas comportamentales y psicológicos de demencia a 78 semanas	Alta, ECCA	No diferencias	Alta	Muy serio	Si	Si	Muy serio	NA	Muy baja	Muy baja

Cuadro 5. Calidad y síntesis de la evidencia (metodología GRADE). Seguridad Donepezilo versus Rivastigmina.

Comparación: Donepezilo versus Rivastigmina											
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	Donepezilo	Rivastigmina	p-valor		
Desenlace (método/técnica de evaluación y tiempo de seguimiento): Cualquier evento adverso.											
1	ECCA	No	No	No	No	Ninguna	349/453 (77.0)	318/404 (78.1)	0.613	Alta	Alta
Desenlace (método/técnica de evaluación y tiempo de seguimiento): Evento adverso severo											
1	ECCA	No	No	No	No	Ninguna	162/499 (32.5)	157/495 (31.7)	0.854	Alta	Alta
Calidad global											

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.

⊕⊕ 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.

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

3. Discusión

Las conclusiones se basan en la revisión sistemática de Bond y col. Los estudios incluidos en la revisión de Bond y col. que compararon diferentes medicamentos fueron de pobre calidad metodológica y no permitió realizar meta-análisis. Sólo un estudio presentó adecuada calidad metodológica, comparo donepezilo con rivastigmina; no se encontraron diferencias en los desenlaces cognitivos ni comportamentales, se presentó un beneficio a favor de rivastigmina en los desenlaces funcionales.

En el meta-análisis de comparaciones indirectas realizado por Bond y col. se compararon los inhibidores de colinesterasa en Enfermedad de Alzheimer leve y moderada, los resultados fueron inconsistentes sin lograr demostrar la superioridad de alguno de los medicamentos.

En la revisión incluida (Bond y col.) el perfil de eventos adversos en los estudios cabeza a cabeza de donepezilo versus rivastigmina no mostro diferencias significativas en la incidencia global ni en los eventos adversos severos. No se encontró información sobre los eventos adversos comparativos entre rivastigmina y galantamina o memantina.

4. Conclusiones

La evidencia disponible sobre la eficacia de los inhibidores de acetilcolinesterasa (donepezilo, galantamina y rivastigmina) muestra un efecto sobre la cognición y la funcionalidad de los pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada y severa. Las comparaciones directas disponibles y las comparaciones indirectas no permiten establecer la superioridad de alguno de los inhibidores de colinesterasa. La eficacia de la memantina para el manejo de la enfermedad de Alzheimer moderada en comparación con rivastigmina no ha sido evaluada en experimentos clínicos controlados. El perfil de seguridad de las intervenciones en estudio es similar al del comprador (rivastigmina).

Referencias bibliográficas

1. Butler R, Radhakrishnan R. Dementia. Clin Evid (Online). 2012;2012.
2. Ruiz de Sánchez C, Nariño D, Muñoz Ceron JF. Epidemiología y carga de la enfermedad de Alzheimer
Epidemiology and burden of Alzheimer disease. Acta neurol colomb. 2010/09PY - 2010;26(3,supl.1):87-94.
3. National Institute for H, Clinical E. Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2010.
4. Higgins J, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0 [updated March 2011]2011.
5. Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche P, Ioannidis J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. Journal of clinical epidemiology. 2009 Oct;62(10):e1-34.
6. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. Journal of clinical epidemiology. 2009 Oct;62(10):1013-20.
7. Brozek J, Oxman A, Schünemann H. GRADEpro Version 3.6 for Windows. 2008.
8. Bond M, Rogers G, Peters J, Anderson R, Hoyle M, Miners A, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of Technology Appraisal No. 111): a systematic review and economic model. Health Technol Assess. 2012;16(21):1-470.
9. National Institute for H, Clinical E. Rituximab for the treatment of relapsed or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma (review of technology appraisal guidance 37). London: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2008.
10. Bullock R, Touchon J, Bergman H, Gambina G, He Y, Rapatz G, et al. Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period. Curr Med Res Opin. 2005 Aug;21(8):1317-27.

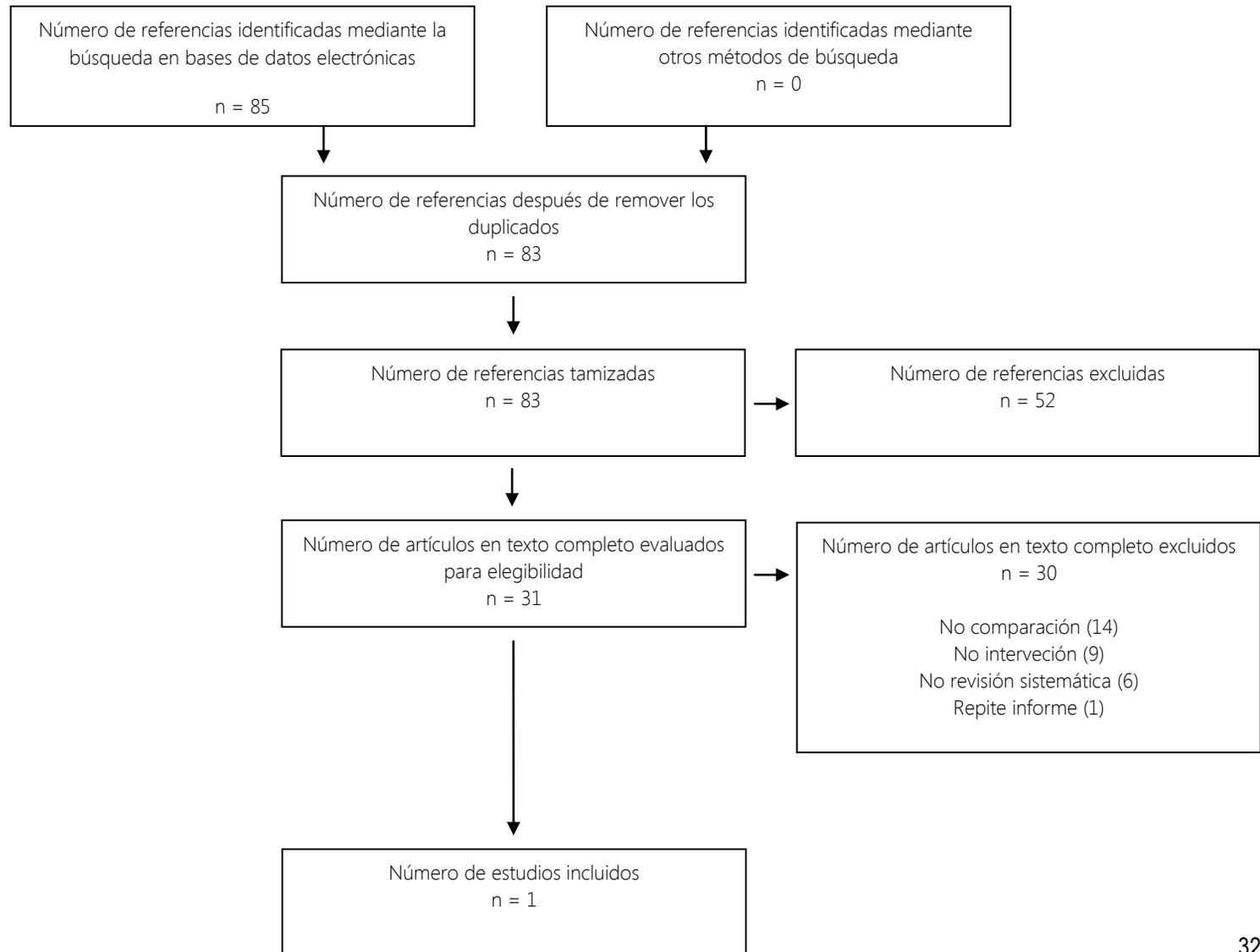
Anexos

Anexo 1. Reportes de búsqueda en bases de datos electrónicas.

Reporte de búsqueda electrónica #	
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	17/06/2013
Fecha de actualización	No aplica
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 exp Alzheimer Disease/ (69342) 2 alzheimer*.tw. (94053) 3 or/1-2 (104340) 4 exp Memantine/ (1677) 5 memantine.tw. (2205) 6 exp Galantamine/ (1313) 7 galantamin*.tw. (1051) 8 Epigalanthamin.tw. (0) 9 galanthamine.tw. (469) 10 donepezil*.tw. (2264) 11 donezepil*.tw. (15) 12 rivastigmin*.tw. (1151) 13 or/4-12 (6376) 14 3 and 13 (3294) 15 limit 14 to "reviews (maximizes specificity)" (192) 16 limit 15 to last 3 years (26)
# de referencias identificadas	26
# de referencias sin duplicados	26

Reporte de búsqueda electrónica #	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	21/06/2013
Fecha de actualización	No aplica
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 'alzheimer disease'/exp (116302) 2 (alzheimer*):ti,ab (108380) 3 #1 OR #2 (135192) 4 'memantine'/exp (6514) 5 (memantine):ti,ab (2907) 6 #4 OR #5 (6666) 7 'galantamine'/exp (5206) 8 (galantamin*):ti,ab (1428) 9 (Epigalanthamin):ti,ab (0) 10 (galanthamine):ti,ab (555) 11 #7 OR #8 OR #9 OR #10 (5366) 12 'donepezil'/exp (8306) 13 (donepezil*):ti,ab (3005) 14 (donezepil*):ti,ab (42) 15 #12 OR #13 OR #14 (8466) 16 'rivastigmine'/exp (5068) 17 (rivastigmin*):ti,ab (1612) 18 #16 OR #17 (5165) 19 #6 OR #11 OR #15 OR #18 (16530) 20 (meta-analysis or (systematic NEAR/5 review)) :ti,ab (99479) 21 #3 AND #19 AND #20 (182) 22 #3 AND #19 AND #20 AND [17-6-2010]/sd NOT [17-6-2013]/sd (68)
# de referencias identificadas	68
# de referencias sin duplicados	68

Anexo 2. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia.



Anexo 3. Listado de estudios incluidos.

Bond M, Rogers G, Peters J, Anderson R, Hoyle M, Miners A, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of Technology Appraisal No. 111): a systematic review and economic model. *Health Technol Assess.* 2012;16(21):1-470.

Anexo 4. Listado de estudios excluidos y razones para su exclusión.

1. Amanzio M, Benedetti F, Vase L. A systematic review of adverse events in the placebo arm of donepezil trials: the role of cognitive impairment. *Int Psychogeriatr.* 2012 May;24(5):698-707. (No comparación)
2. Butler R, Radhakrishnan R. *Dementia.* *Clin Evid (Online).* 2012;2012. (No comparación)
3. Di Santo SG, Prinelli F, Adorni F, Caltagirone C, Musicco M. A meta-analysis of the efficacy of donepezil, rivastigmine, galantamine, and memantine in relation to severity of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2013;35(2):349-61. (No comparación)
4. Herrmann N, Chau SA, Kircanski I, Lanctot KL. Current and emerging drug treatment options for alzheimer's disease: A systematic review. *Drugs.* 2011;71(15):2031-65. (No comparación)
5. Molinuevo JL. Clinical aspects on combination treatment in Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology.* 2012;19:849. (No intervención)
6. Rive B, Grishchenko M, Guillaume C, Katona C, Lamure M, Livingston G, et al. Cost-effectiveness of memantine in the treatment of moderate and severe alzheimer's disease patients with agitation, aggression and psychosis-The UK example. *Value in Health.* 2010;13(7):A452. (No revisión sistemática)
7. Shoji M. Drug therapy for Alzheimer disease. *Brain and Nerve.* 2010;62(7):777-85. (No revisión sistemática)
8. Pouryamout L, Dams J, Wasem J, Dodel R, Neumann A. Economic evaluation of treatment options in patients with alzheimer's disease: A systematic review of cost-effectiveness analyses. *Drugs.* 2012;72(6):789-802. (No revisión sistemática)

9. Molinuevo JL, Lemming O, Wilkinson D. Effect of memantine in reducing the worsening of clinical symptoms in patients with moderate to severe alzheimer's disease receiving stable doses of donepezil. *European Journal of Neurology*. 2011;18:79. (No intervención)
10. Gauthier S, Lopez OL, Waldemar G, Jones RW, Cummings J, Zhang R, et al. Effects of donepezilo on activities of daily living: integrated analysis of patient data from studies in mild, moderate and severe Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*. 2010 Sep;22(6):973-83. (No comparación)
11. Molinuevo JL, Lemming O, Wilkinson D. Effects of memantine in patients with moderate Alzheimer's disease receiving stable doses of donepezil. *European Journal of Neurology*. 2012;19:470. (No intervención)
12. Gauthier S, Molinuevo J, Lemming O. Effects of memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease receiving stable doses of donepezil: A meta-analysis. *Neurodegenerative Diseases*. 2011;8. (No intervención)
13. Oremus M, Santaguida P, Raina P. Efficacy and safety of galantamine hydrobromide in the treatment of mild to moderate dementia. *Clinical Medicine Insights: Therapeutics*. 2010;2:809-24. (No comparación)
14. Chen YC, Zhou XH, Su R, Liu Y. Efficacy and safety of memantine versus donepezilo for Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*. 2012;12(2):209-15. (No comparación)
15. Riverol M, Slachevsky A, Lopez OL. Efficacy and tolerability of a combination treatment of memantine and donepezilo for alzheimer's disease: A literature review evidence. *European Neurological Journal*. 2011;3(1):15-9. (No intervención)
16. Tricco AC, Vandervaart S, Soobiah C, Lillie E, Perrier L, Chen MH, et al. Efficacy of cognitive enhancers for Alzheimer's disease: protocol for a systematic review and network meta-analysis. *Syst Rev*. 2012;1:31. (No revision sistemática)
17. Ruther E, Schnitker J, Janetzky W, Friede M. Efficacy of memantine in patients with Alzheimer's disease: Meta-analyses of 9 clinical trials. *Alzheimer's and Dementia*. 2011;7(4):S783. (No comparación)
18. Modha R, Wieffer H, Pietri G, Pueschner F, Gaudig M. Establishing the comparative efficacy of alzheimer's disease therapy through systematic review and comparative analysis. *Value in Health*. 2010;13(7):A446. (No comparación)

19. Kavanagh S, Gaudig M, Van Baelen B, Adami M, Delgado A, Guzman C, et al. Galantamine and behavior in Alzheimer disease: analysis of four trials. *Acta Neurol Scand*. 2011 Nov;124(5):302-8. (No revision sistemática)
20. Schneider LS, Dagerman KS, Higgins JPT, McShane R. Lack of evidence for the efficacy of memantine in mild Alzheimer disease. *Archives of Neurology*. 2011;68(8):991-8. (No comparación)
21. Atri A. Long-term effects of Alzheimer's disease treatment. *European Journal of Neurology*. 2010;17:661. (No revision sistemática)
22. Farrimond LE, Roberts E, McShane R. Memantine and cholinesterase inhibitor combination therapy for Alzheimer's disease: A systematic review. *BMJ Open*. 2012;2(3). (No intervención)
23. Winblad B, Gauthier S, Astrom D, Stender K. Memantine benefits functional abilities in moderate to severe Alzheimer's disease. *Journal of Nutrition, Health and Aging*. 2010;14(9):770-4. (No comparación)
24. Grossberg GT, Sadowsky C, Olin JT. Rivastigmine transdermal system for the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease. *Int J Clin Pract*. 2010 Apr;64(5):651-60. (No intervención)
25. Sadowsky CH, Farlow MR, Meng X, Olin JT. Safety and tolerability of rivastigmine transdermal patch compared with rivastigmine capsules in patients switched from donepezil: data from three clinical trials. *Int J Clin Pract*. 2010 Jan;64(2):188-93. (No intervención)
26. Muayqil T, Camicioli R. Systematic review and meta-analysis of combination therapy with cholinesterase inhibitors and memantine in Alzheimer's disease and other dementias. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2012 Jan;2(1):546-72. (No intervención)
27. Cooper C, Mukadam N, Katona C, Lyketsos CG, Blazer D, Ames D, et al. Systematic review of the effectiveness of pharmacologic interventions to improve quality of life and well-being in people with dementia. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2013;21(2):173-83. (No comparación)
28. Orme M, Mitchell S, Lockhart I, Collins S. The efficacy of donepezilo and memantine for treating behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD) in patients with alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *Value in Health*. 2010;13(7):A445. (No comparación)

29. Lockhart IA, Orme ME, Mitchell SA. The efficacy of licensed-indication use of donepezilo and memantine monotherapies for treating behavioural and psychological symptoms of dementia in patients with Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2011 Jan;1(1):212-27. (No comparación)

30. Hyde C, Peters J, Bond M, Rogers G, Hoyle M, Anderson R, et al. Evolution of the evidence on the effectiveness and cost-effectiveness of acetylcholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: Systematic review and economic model. *Age and Ageing*. 2013;42(1):14-20. (Repetido de Bond 2012)

Anexo 5. Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (herramienta AMSTAR).

Criterio	Bond 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.	No
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	Bond 2012
<p>9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios?</p> <p>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?).</p>	Si
<p>10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?</p> <p>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).</p>	Si
<p>11. ¿Se declaró la existencia de conflictos de interés?</p> <p>Las fuentes de financiación o apoyo fueron claramente reconocidas tanto en la revisión, como en los estudios incluidos.</p>	Si
<p>Calidad global[†]</p>	<p>10/11</p> <p>Calidad alta</p>

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 6. Calidad de los meta-análisis en red incluidos en la evaluación (herramienta ISPOR).

Criterios		Bond 2012
Introducción	¿La justificación y los objetivos del estudio se presentan con claridad?	Si
	¿La sección de métodos incluye lo siguiente?:	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Descripción de los criterios de elegibilidad ▪ Fuentes de información ▪ Estrategias de búsqueda ▪ Proceso de selección de los estudios ▪ Extracción de datos ▪ Evaluación de la calidad de los estudios incluidos 	Si
Métodos	¿Las medidas de resultados son descritas?	Si
	¿Existe una descripción de los métodos para el análisis y síntesis de la evidencia?	
	¿Los métodos descritos incluyen lo siguiente?:	Si
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Descripción de los métodos de análisis/modelos ▪ Manejo de sesgos potenciales /inconsistencia ▪ Marco de análisis 	
	¿Los análisis de sensibilidad son presentados?	Si

		Bond 2012
	¿Los resultados incluyen un resumen de los estudios incluidos en la red de evidencia?	
	¿Datos de estudios individuales?	Si
	¿Red de estudios?	
Resultados	¿El estudio describe una evaluación del ajuste del modelo?	Si
	¿Los modelos competidores son comparables?	
	¿Los resultados de la síntesis de evidencia (ITC/MTC) son presentados claramente?	Si
	¿Los análisis de sensibilidad/de escenarios son presentados?	Si
	¿La discusión incluye lo siguiente?:	
Discusión	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Descripción/resumen de los hallazgos principales ▪ Validez interna del análisis ▪ Validez externa ▪ Implicaciones de los resultados para la población blanco 	Si
		10/10
Calidad global		Calidad alta

* 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.

Bond 2012	
Tipo de revisión	Revisión sistemática – Evaluación de tecnología en salud
Población	Adultos con enfermedad de Alzheimer (EA) . Se incluyeron estudios con demencia mixta si la predominante era EA. Definiciones de severidad de acuerdo a la autorización de mercado en el Reino Unido (MMSE 26–10 para donepezilo, galantamina y rivastigmina; MMSE 20–0 para memantina).
Subgrupos	Severidad: leve, moderada y severa.
Comparaciones (intervención versus comparador)	Donepezilo vs. Rivastigmina (EA leve y moderada) Galantamina vs. Rivastigmina (EA leve y moderada) Memantina vs. Rivastigmina (EA moderada)
Desenlaces (método/técnica de evaluación y tiempo de seguimiento)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Medidas de severidad y respuesta al tratamiento <ul style="list-style-type: none"> ■ Síntomas comportamentales ■ Mortalidad ■ Habilidad de permanecer independiente ■ Likelihood de admisión a centro de cuidado ■ HRQoL de pacientes y cuidadores ■ Eventos adversos

Número de estudios, diseño y pacientes incluidos

Comparaciones cabeza-cabeza: 5 estudios clínicos controlados paralelos

Pacientes: 1306

Bases de datos consultadas

The Cochrane Library (2009 Issue 4, Cochrane Database of Systematic Reviews and Cochrane Central Register of Controlled Trials), MEDLINE, MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations, EMBASE, PsycINFO, EconLit, ISI Web of Science Databases – Science Citation Index, Conference Proceedings Citation Index, and BIOSIS, and the CRD databases – NHS Economic Evaluation Database (NHS EED), Health Technology Assessment, and Database of Abstracts of Reviews of Effects databases

Fuentes de literatura gris

Meta-registro de ensayos clínicos y clinicaltrials.gov'. Bibliografía de estudios incluidos. Listas de referencias de solicitudes de la industria..

Fecha de búsqueda

Noviembre 2009, Actualización Marzo 2010.

Rango de fecha de búsqueda

NA

Restricciones de lenguaje

Ingles

Otros límites empleados

Ensayos clínicos, humanos.

Calidad de los estudios incluidos

Baja y alta.

Fuentes de financiación

The National Institute for Health Research Health Technology Assessment programme.

Conclusiones

La evidencia sugiere beneficio del manejo con inhibidores de la colinesterasa, no claridad en la magnitud del efecto. La evidencia no soporta el uso de memantina.

Anexo 8. Eventos adversos.

Donepezilo vs. Rivastigmina

Evento adverso	Donepezilo						Rivastigmina						p-valor	p-valor	p-valor
	Bullock 05		Cumbo 05		Nordberg 09		Bullock 05		Cumbo 05		Nordberg 09				
	N	n(%)	N	n(%)	N	n(%)	N	n(%)	N	n(%)	N	n(%)			
Algún EA	453	349(77.0)					404	318(78.7)					0.613		
EA serio	499	162(32.5)					495	157(31.7)					0.854		
Dolor abdominal					20	2(10.0)					22	0(0.0)			0.427
Agresividad	453	25(5.5)					404	19(4.7)					0.700		
Agitación	453	47(10.4)					404	34(8.4)					0.389		
Anorexia	453	14(3.1)	31	0(0.0)			404	26(6.4)	37	1(2.7)			0.031	0.929	
Depresión	453	16(3.5)					404	21(5.2)					0.303		
Diarrea	453	30(6.6)			20	0(0.0)	404	26(6.4)			22	2(9.1)	0.978		0.512
Mareo					20	1(5.0)					22	3(13.6)			0.67
Caídas	453	44(9.7)					404	33(8.2)					0.503		

Cefalea	453	12(2.6)	21	2(6.5)	20	2(10.0)	404	13(3.2)	37	1(2.7)	22	3(13.6)	0.771	0.875	0.91
Hipertensión	453	18(4.0)					404	21(5.2)					0.487		
Influenza					20	0(0.0)					22	1(4.5)			0.962
Insomnio					20	2(10.0)					22	1(4.5)			0.932
Espasmos musculares					20	3(15.0)					22	0(0.0)			0.199
Nausea	453	24(5.3)	31	2(6.5)	20	2(10.0)	404	52(12.9)	37	3(8.1)	22	10(45.5)	<0.001	0.837	0.028
Infección respiratoria superior					20	1(5.0)					22	2(9.1)			0.932
Infección urinaria	453	26(5.7)					404	18(4.5)					0.487		
Vómito	453	20(4.4)	31	0(0.0)	20	0(0.0)	404	62(15.3)	37	1(2.7)	22	4(18.2)	<0.001	0.929	0.139
Disminución de peso	453	43(9.5)	31	0(0.0)			404	36(8.9)	37	0(0.0)			0.861		
Pérdida de peso					20	1(5.0)					22	2(9.1)			0.932

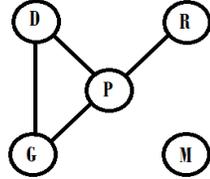
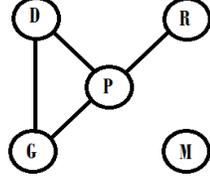
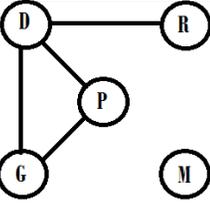
Adaptado de Bond y Col. (2012).

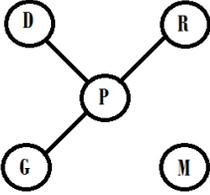
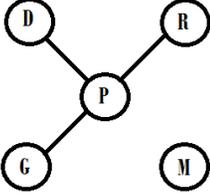
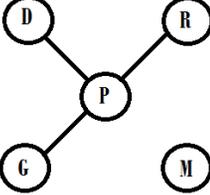
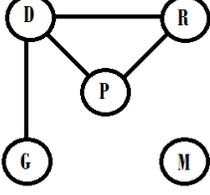
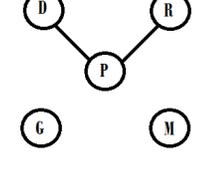
Galantamina vs. Rivastigmina

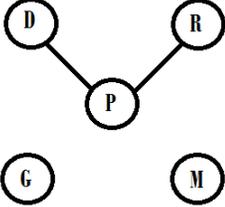
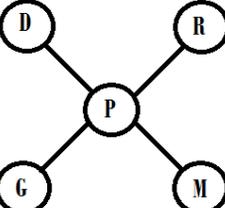
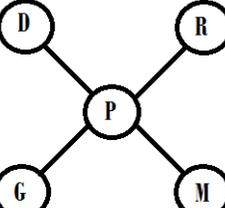
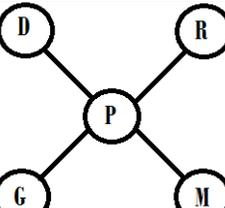
Evento adverso	Donepezilo				Rivastigmina					
	Cumbo 05		Nordberg 09		Cumbo 05		Nordberg 09		p-valor	p-valor
	N	n(%)	N	n(%)	N	n(%)	N	n(%)		
Dolor abdominal			21	0(0.0)			22	0(0.0)		-
Anorexia	33	1(3.0)			37	1(2.7)			0.524	
Diarrea			21	6(28.6)			22	2(9.1)		0.212
Mareo			21	3(14.3)			22	3(13.6)		0.705
Cefalea	33	0(0.0)	21	2(9.5)	37	1(2.7)	22	3(13.6)	0.954	0.956
Influenza			21	2(9.5)			22	1(4.5)		0.967
Insomnio			21	2(9.5)			22	1(4.5)		0.967
Espasmos musculares			21	1(4.8)			22	0(0.0)		0.981
Nauseas	33	2(6.1)	21	6(28.6)	37	3(8.1)	22	10(45.5)	0.894	0.407
Infección respiratoria alta			21	0(0.0)			22	2(9.1)		0.490
Vómito	33	1(3.0)	21	3(14.3)	37	1(2.7)	22	4(18.2)	0.524	0.946
Disminución de peso	33	1(3.0)			37	0(0.0)			0.954	
Pérdida de peso			21	1(4.8)			22	2(9.1)		0.967

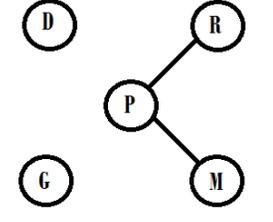
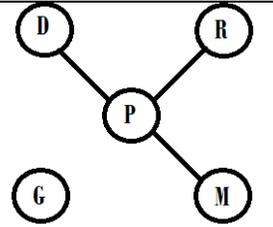
Adaptado de Bond y Col. (2012).

Anexo 9. Comparaciones indirectas.

Desenlace	Red de evidencia	N° estudios	Tecnología	Efecto	Vs placebo		
					95% IC	Probabilidad de ser más efectivo que placebo	Probabilidad de ser el más efectivo
Desenlaces Cognitivos							
ADAS-cog 12-16 semanas (media del cambio de la línea de base – datos LOCF únicamente)		8	Donepezilo	-2.350	-3.887 a -0.684	0.995	0.681
			Galantamina	-1.840	-2.951 a -0.489	0.995	0.212
			Rivastigmina	-0.901	-3.390 a 1.573	0.814	0.107
			Memantina	-	-	-	-
ADAS-cog 12-16 semanas (media del cambio de la línea de base – datos de ITT clásico o LOCF)		9	Donepezilo	-2.334	-3.907 a -0.714	0.996	0.630
			Galantamina	-1.833	-2.980 a -0.540	0.996	0.190
			Rivastigmina	-1.567	-3.290 a 0.133	0.968	0.180
			Memantina	-	-	-	-
ADAS-cog 12-16 semanas (media del cambio de la línea de base – casos observados únicamente)		11	Donepezilo	-2.287	-3.306 a -1.344	0.996	0.630
			Galantamina	-2.208	-2.829 a -1.425	0.996	0.190
			Rivastigmina	-2.433	-4.851 a -0.079	0.968	0.180
			Memantina	-	-	-	-

ADAS-cog 21-16 semanas (media del cambio de la línea de base – datos LOCF únicamente)		10	Donepezilo	-2.430	-3.134 a -1.739	1.000	0.106
			Galantamina	-2.974	-3.593 a -2.371	1.000	0.882
			Rivastigmina	-1.929	-2.678 a -1.177	1.000	0.012
			Memantina	-	-	-	-
ADAS-cog 21-16 semanas (media del cambio de la línea de base – datos de ITT clásico o LOCF)		11	Donepezilo	-2.427	-3.213 a -1.686	1.000	0.120
			Galantamina	-2.972	-3.648 a -2.327	1.000	0.867
			Rivastigmina	-1.971	-2.657 a -1.271	1.000	0.012
			Memantina	-	-	-	-
ADAS-cog 21-16 semanas (media del cambio de la línea de base – casos observados únicamente)		9	Donepezilo	-2.002	-3.502 a -0.518	0.991	0.048
			Galantamina	-3.267	-4.027 a -2.546	1.000	0.913
			Rivastigmina	-2.267	-3.221 a -1.245	1.000	0.039
			Memantina	-	-	-	-
MMSE 12-13 semanas (media del cambio respecto a línea de base – casos observados únicamente)		9	Donepezilo	1.222	0.468 a 1.988	0.997	0.505
			Galantamina	0.469	-1.487 a 2.449	0.704	0.149
			Rivastigmina	1.079	0.075 a 2.144	0.980	0.346
			Memantina	-	-	-	-
MMSE 24-26 semanas (media del cambio respecto a línea de base – datos LOCF únicamente)		5	Donepezilo	1.460	0.581 a 2.420	0.995	0.741
			Galantamina	-	-	-	-
			Rivastigmina	1.137	0.152 a 2.160	0.982	0.258

			Memantina	-	-	-	-
MMSE 24-26 semanas (media del cambio respecto a línea de base – datos ITT clásico y LOCF)		7	Donepezilo	1.169	0.476 a 1.978	0.996	0.582
			Galantamina	-	-	-	-
			Rivastigmina	1.076	0.102 a 2.059	0.981	0.418
			Memantina	-	-	-	-
Desenlaces Globales							
CIBIC-plus 12-16 semanas (casos observados únicamente)		5	Donepezilo	-0.351	-1.679 a 0.934	0.843	0.330
			Galantamina	-0.369	-2.249 a 1.522	0.791	0.403
			Rivastigmina	-0.007	-1.871 a 1.890	0.510	0.113
			Memantina	-0.072	-1.958 a 1.808	0.578	0.142
CIBIC-plus 24-28 semanas (LOCF)		10	Donepezilo	-0.392	-0.549 a -0.251	1.000	0.546
			Galantamina	-0.222	-0.356 a -0.091	0.997	0.010
			Rivastigmina	-0.354	-0.508 a -0.203	1.000	0.285
			Memantina	-0.300	-0.507 a -0.100	0.996	0.159
CIBIC-plus 24-28 semanas (casos observados únicamente)		10	Donepezilo	-0.363	-0.593 a -0.151	0.997	0.413
			Galantamina	-0.277	-0.439 a -0.118	0.997	0.077
			Rivastigmina	-0.341	-0.523 a -0.157	0.998	0.293
			Memantina	-0.300	-0.556 a -0.048	0.998	0.218

GDS 24-28 semanas (medial del cambio respecto a la línea de base – ITT clásico y LOCF)		4	Donepezilo	-	-	-	-
			Galantamina	-	-	-	-
			Rivastigmina	0.171	-0.145 a 0.471	0.943	0.901
			Memantina	-0.101	-0.638 a 0.434	0.187	0.065
GDS 24-28 semanas (medial del cambio respecto a la línea de base – casos observados únicamente)		3	Donepezilo	0.159	-2.347 a 2.677	0.608	0.347
			Galantamina	-	-	-	-
			Rivastigmina	0.181	-2.344 a 2.690	0.623	0.367
			Memantina	-0.101	-2.607 a 2.420	0.424	0.199

Adaptado a Bond y col. ADAS-cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale*); MMSE (*Mini Mental State Examination*); CIBIC-plus (*Clinician's Interview-based Impression of Change – plus Caregiver Input*); GDS (*Global Deterioration Scale*).



Contacto