

Donepezilo para el tratamiento de pacientes con demencia tipo Alzheimer



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA - RÁPIDA

Donepezilo para el tratamiento de pacientes con demencia tipo Alzheimer

Ciudad de Lima / Perú / Diciembre de 2019

Dr. Hans Demetrio Vásquez Soplopuco
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dra. María Luz Miraval Toledo
Directora General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Dra. Patricia Caballero Ñopo
Responsable
UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública
Centro Nacional de Salud Pública
Instituto Nacional de Salud
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María
Lima 11, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria fue generado en respuesta a un requerimiento del Instituto Nacional de Salud Mental “Honorio Delgado – Hideyo Noguchi”.

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Autor

Adolfo Aramburu¹

Revisores

Ericson Gutiérrez¹

Patricia Caballero¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/evaluaciones-de-tecnologías-sanitarias>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Donepezilo para el tratamiento de pacientes con demencia tipo Alzheimer. Elaborado por Adolfo Aramburu. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, Setiembre de 2019. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 19-2019.

TABLA DE CONTENIDO

MENSAJES CLAVE	7
RESUMEN EJECUTIVO	7
I. INTRODUCCIÓN	11
II. OBJETIVO	14
III. MÉTODO	14
IV. RESULTADOS.....	16
V. CONCLUSIONES	21
VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES.....	22
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS	22
VIII. FINANCIAMIENTO	22
IX. REFERENCIAS.....	23
X. ANEXOS	26

MENSAJES CLAVE

- Este documento técnico se realiza a solicitud del Instituto Nacional de Salud Mental “Honorio Delgado – Hideyo Noguchi”.
- La demencia tipo Alzheimer (DA) es la forma más común de demencia en personas de edad avanzada. En Perú se estima una prevalencia de 7,6% en población rural y 8,5% en población urbana mayor de 65 años.
- Donepezilo es un inhibidor reversible de la enzima acetilcolinesterasa indicado para el tratamiento de la demencia tipo Alzheimer leve, moderada y severa. Sus reacciones adversas más comunes incluyen náuseas, diarrea, insomnio, vómitos, calambres musculares, fatiga y anorexia. Cuenta con aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) desde 1996 y de la European Medicines Agency (EMA) desde 1997. En Perú, cuenta con veintiún registros sanitarios vigentes y dos registros con vigencia prorrogada provisional, bajo diferentes denominaciones comerciales.
- El objetivo de la ETS rápida fue describir la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de donepezilo para el tratamiento de pacientes con demencia tipo Alzheimer.
- La pregunta PICO formulada fue la siguiente, **P:** Pacientes con demencia tipo Alzheimer; **I:** donepezilo; **C:** otros inhibidores de la acetilcolinesterasa (galantamina, rivastigmina), memantina o memantina+donepezilo; **O:** función cognitiva; actividades de la vida diaria; síntomas neuropsiquiátricos; eventos adversos y mortalidad.
- Se identificó tres revisiones sistemáticas (RS), cinco guías de práctica clínica (GPC) y dos evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) que respondieron a la pregunta PICO de interés.
- En DA leve a moderada, donepezilo mejoró la función cognitiva, las actividades de la vida diaria y redujo los síntomas neuropsiquiátricos en comparación con placebo y de forma similar a memantina, galantamina, rivastigmina o a la combinación de memantina más un inhibidor de la acetilcolinesterasa. En DA moderada a severa, donepezilo no fue superior a placebo.
- Donepezilo incrementó más del 50% el riesgo de sufrir cualquier evento adverso comparado con placebo, sin diferencias sobre la mortalidad, eventos adversos serios, bradicardia o caídas.
- Una ETS recomienda el uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa para el tratamiento de la DA leve a moderada, mientras que otra concluye que tienen un impacto modesto en el rendimiento funcional y resultados globales, y que la importancia clínica de esta mejora es difícil de predecir.
- Todas las GPC incluidas recomiendan el uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa en DA leve a moderada sin una opción preferida.
- Dos RS fueron consideradas como nivel de confianza medio, y la restante como nivel de confianza bajo. Cuatro GPC incluidas obtuvieron una puntuación superior al 80% en la valoración global de la calidad metodológica, mientras que la restante obtuvo una puntuación de 61%.

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud del Instituto Nacional de Salud Mental “Honorio Delgado – Hideyo Noguchi”; la cual motivó la realización de la pregunta PICO por parte de médicos y especialistas de la siguiente manera, **P:** Pacientes con demencia tipo Alzheimer; **I:** Donepezilo (DON); **C:** galantamina, rivastigmina, memantina o memantina+donepezilo; **O:** función cognitiva; actividades de la vida diaria; síntomas neuropsiquiátricos; eventos adversos y mortalidad.

a. Cuadro clínico

La demencia tipo Alzheimer (DA) es la forma más común de demencia en personas de edad avanzada, representando aproximadamente dos tercios de los casos de demencia y entre un 60-70% de los casos de deterioro cognitivo progresivo en adultos mayores. En Perú se estima una prevalencia de 7,6% en población rural y 8,5% en población urbana mayor de 65 años. La combinación de terapia farmacológica y no farmacológica constituyen los pilares básicos de tratamiento. Los medicamentos aprobados para el tratamiento de la DA incluyen: donepezilo, rivastigmina, galantamina y memantina.

b. Tecnología sanitaria

Donepezilo (DON) es un inhibidor reversible de la enzima acetilcolinesterasa indicado para el tratamiento de la demencia tipo Alzheimer leve, moderada y severa, cuyo mecanismo de acción se postula que está basado en la mejora de la función colinérgica. Las reacciones adversas más comunes incluyen náuseas, diarrea, insomnio, vómitos, calambres musculares, fatiga y anorexia. DON cuenta con aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) desde 1996 y de la European Medicines Agency (EMA) desde 1997, bajo la denominación comercial de Aricept®. En Perú, cuenta con veintiún registros sanitarios vigentes y dos registros con vigencia prorrogada provisional, bajo diferentes denominaciones comerciales y en presentación de tabletas de 5 y 10 mg (5)

OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de DON para el tratamiento de pacientes con demencia tipo Alzheimer.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda sistemática en Medline (Pubmed), The Cochrane Library y LILACS utilizando la estrategia de búsqueda descrita en el Anexo 01. Ésta se complementó con la búsqueda de evidencia en páginas institucionales de agencias gubernamentales y buscadores genéricos. Se priorizó la

identificación y selección de ensayos clínicos aleatorizados controlados, revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA) de ensayos clínicos aleatorizados controlados, guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) y evaluaciones económicas (EE) de América Latina. La calidad de la evidencia se valoró usando las siguientes herramientas: AMSTAR 2 para la valoración de la calidad de RS, la herramienta propuesta por la colaboración Cochrane para ensayos clínicos y AGREE II para valorar el rigor metodológico de las GPC.

RESULTADOS

Se identificó tres revisiones sistemáticas (RS), cinco guías de práctica clínica (GPC) y dos evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) que respondieron a la pregunta PICO de interés.

- En DA leve a moderada, DON mejoró la función cognitiva comparado con placebo, sin diferencias con galantamina, memantina, rivastigmina o memantina más un inhibidor de la acetilcolinesterasa (ACi). Asimismo, mejoró la capacidad para realizar actividades de la vida diaria en comparación con placebo, memantina y memantina + ACi, sin diferencias con galantamina y rivastigmina. De igual forma, redujo los síntomas neuropsiquiátricos respecto a placebo, sin diferencias con galantamina, memantina, rivastigmina y memantina + ACi.
- En DA moderada a severa, DON no fue superior a placebo en la mejora de la función cognitiva, capacidad de realizar actividades diarias, o síntomas neuropsiquiátricos.
- DON incrementó el riesgo de sufrir cualquier evento adverso en comparación con placebo en más del 50%, tanto en pacientes con DA leve a moderada y moderada a severa, aunque no se observó diferencias sobre la mortalidad, eventos adversos serios, bradicardia o riesgo de caídas.
- Una ETS recomienda el uso de ACi como donepezilo, galantamina y rivastigmina para el tratamiento de la DA leve a moderada, mientras que una ETS concluye que tienen un impacto modesto en el rendimiento funcional y resultados globales, y que la importancia clínica de esta mejora es difícil de predecir.
- Todas las GPC incluyen el uso de ACi en DA leve a moderada sin una opción preferida. Una GPC recomienda iniciar tratamiento con el medicamento de menor costo, mientras otra recomienda valorar la respuesta clínica los seis meses de iniciado el tratamiento.
- Dos RS fueron consideradas como nivel de confianza medio, y la restante como nivel de confianza bajo. Cuatro GPC incluidas obtuvieron una puntuación superior al 80% en la valoración global de la calidad metodológica, mientras que la restante obtuvo una puntuación de 61%.

CONCLUSIONES

- En pacientes con DA leve a moderada, donepezilo mejoró la función cognitiva, la capacidad de hacer actividades de la vida diaria y redujo los síntomas neuropsiquiátricos. Este efecto fue similar a memantina, rivastigmina, galantamina y a la combinación de memantina más un inhibidor de la acetilcolinesterasa.
- En pacientes con DA moderada a severa, donepezilo no fue superior a placebo en la mejora de la función cognitiva, capacidad de hacer actividades de la vida diaria o reducción de los síntomas neuropsiquiátricos.
- El consumo de donepezilo en pacientes con DA incrementó en más del 50% el riesgo de sufrir algún evento adverso en comparación con placebo, aunque no se observaron diferencias en el riesgo de eventos adversos serios, riesgo de muerte, bradicardia o riesgo de caídas.
- Una ETS recomienda el uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa (donepezilo, rivastigmina, galantamina) en DA leve o moderada, mientras otra concluye que tienen un impacto modesto en el rendimiento funcional y que la importancia clínica de esta mejora es difícil de predecir.
- Todas las GPC incluyen el uso de ACi en DA leve a moderada sin una opción preferida. Una GPC recomienda iniciar tratamiento con el medicamento de menor costo, mientras otra recomienda valorar la respuesta clínica los seis meses de iniciado el tratamiento.
- Dos RS fueron consideradas como nivel de confianza medio, y la restante como nivel de confianza bajo. Cuatro GPC incluidas obtuvieron una puntuación superior al 80% en la valoración global de la calidad metodológica, mientras que la restante obtuvo una puntuación de 61%.

PALABRAS CLAVES: donepezilo, enfermedad de Alzheimer, evaluación de la tecnología biomédica.

I. INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud del Instituto Nacional de Salud Mental “Honorio Delgado – Hideyo Noguchi”. La Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) del Instituto Nacional de Salud, en el marco de sus competencias, analizó el pedido y tras la coordinación con los responsables asignados de la institución solicitante se establecieron y consensuaron los alcances de la evaluación, tales como la población de estudio, intervención, comparadores y desenlaces.

a. Cuadro clínico

La demencia del tipo Alzheimer (DA) es una condición neurodegenerativa progresiva y fatal caracterizada por deterioro de la cognición y memoria, deterioro progresivo de la capacidad de llevar a cabo actividades de la vida diaria, y una serie de síntomas neuropsiquiátricos y de comportamiento (1).

La DA es la forma más común de demencia entre las personas de edad avanzada, y representa aproximadamente dos tercios de los casos de demencia y entre un 60-70% de los casos de deterioro cognitivo progresivo en adultos mayores (1).

A nivel global, se estima que 35 millones de personas sufren de demencia. En mayores de 60 años, la prevalencia de demencia ajustada por edad, varía entre 5- 7% en la mayoría de regiones, con una prevalencia más alta en América Latina (8,5%) (2). En Perú no existen datos de prevalencia nacional, aunque se estima una prevalencia de 7,6% en población rural y 8,5% en población urbana empleando el algoritmo de demencia 10/66 (3).

Los factores de riesgo identificados para desarrollar DA incluyen la edad avanzada, el género femenino, portar el alelo e4 de la apolipoproteína E (ApoE4), tabaquismo, antecedentes familiares de DA u otra demencia, menos años de educación formal, menores ingresos y menor status laboral (1).

Cuatro medicamentos han sido aprobados para el tratamiento de la fase de demencia en la enfermedad de Alzheimer: donepezilo, rivastigmina y galantamina (inhibidores de la acetilcolinesterasa), y memantina (antagonista de los receptores N-metil-D-aspartato) (**Tabla 1**) (4). La combinación de terapia farmacológica y no farmacológica constituyen los pilares básicos de tratamiento y ambas estrategias deben ser periódicamente revisadas, considerando la naturaleza progresiva de la enfermedad (1).

Tabla 1. Medicamentos aprobados para la demencia tipo Alzheimer

*Donepezilo para el tratamiento de pacientes con demencia tipo Alzheimer
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 19-2019*

Principio activo	Dosis recomendada	Aprobación inicial (FDA/EMA)	Registro sanitario vigente en Perú*
Donepezilo	<u>Enfermedad de Alzheimer</u> <i>Leve a moderada:</i> 5 mg o 10 mg una vez al día <i>Moderada a severa:</i> 10 mg o 23 mg una vez al día	1996/1997	Si
Galantamina	<u>Enfermedad de Alzheimer</u> <i>Leve a moderada:</i> <i>Cápsula de liberación prolongada</i> Dosis inicial: 8 mg/día por un mínimo de 4 semanas, seguida de 16 mg/día como dosis de mantenimiento <i>Tabletas/solución oral</i> Dosis inicial: 8 mg/día por un mínimo de 4 semanas, seguida de 16 mg/día como dosis de mantenimiento. Debe intentarse un aumento a 24 mg/día después de un mínimo de cuatro semanas de mantenimiento.	2001/2002	Si (tabletas y cápsulas de liberación prolongada)
Rivastigmina	<u>Enfermedad de Alzheimer</u> <i>Leve a moderada:</i> <i>Cápsula de liberación prolongada</i> Dosis inicial: 1,5 mg dos veces al día por 2 semanas. Aumentar según tolerancia por 2 semanas secuencialmente a 3 mg dos veces al día, 4,5 mg dos veces al día y 6 mg dos veces al día <i>Parche transdérmico</i> 9,5 mg/24 horas a 13,3 mg/24 horas <i>Severa:</i> <i>Parche transdérmico</i> 13,3 mg/24 horas	2000/1998	Si
Memantina	<u>Enfermedad de Alzheimer</u> <i>Moderada a severa:</i> <i>Tabletas</i> Dosis inicial: 5 mg una vez al día. Aumentar según tolerancia por 2 semanas mínimo a 10 mg, 15 y 20 mg. <i>Solución</i> Dosis inicial: 5 mg (2,5 ml) una vez al día. Aumentar según tolerancia por 1 semana a 10 mg (5 ml). <i>Cápsula de liberación prolongada</i> Dosis inicial: 7 mg una vez al día. Aumentar según tolerancia por 1 semana hasta 28 mg en intervalos de aumento de 7 mg.	2003/2012	Si
Memantina + Donepezilo	<u>Enfermedad de Alzheimer</u> <i>Moderada a severa:</i> 28 mg de memantina + 10 mg de donepezilo	2014/No aprobado	Si

EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration;

Fuente: elaboración propia en base a las referencias (5-7)

b. Tecnología sanitaria

Donepezilo es un inhibidor reversible de la enzima acetilcolinesterasa indicado para el tratamiento de la demencia tipo Alzheimer. Su eficacia ha sido demostrada en la enfermedad de Alzheimer leve, moderada y severa (8).

Su mecanismo de acción se postula que está basado en la mejora de la función colinérgica, la cual se obtiene mediante el incremento de la concentración de acetilcolina por medio de la inhibición reversible de su hidrólisis por la acetilcolinesterasa. No hay evidencia de que donepezilo altere el curso del proceso de demencia subyacente (8).

Las reacciones adversas más comunes incluyen náuseas, diarrea, insomnio, vómitos, calambres musculares, fatiga y anorexia. Asimismo, se recomienda un monitoreo cercano debido a que podría incrementar el riesgo de bradicardia, bloqueo cardíaco, hemorragia gastrointestinal u obstrucciones en el flujo de salida de la vejiga (8).

El uso de este medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o derivados de la piperidina. Asimismo, puede potencialmente interferir con la actividad de medicamentos anticolinérgicos y se puede esperar un efecto sinérgico con la administración concomitante de succinilcolina, bloqueadores neuromusculares similares o agonistas colinérgicos (8).

Donepezilo cuenta con aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) desde el año 1996 (7) y de la *European Medicines Agency* (EMA) desde el año 1997 (6), bajo la denominación comercial de Aricept®. En Perú, cuenta con veintiún registros sanitarios vigentes y dos registros sanitarios con vigencia prorrogada provisional, bajo diferentes denominaciones comerciales y en presentación de tabletas de 5 y 10 mg (5).

Según información del Observatorio de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) (9), el costo de tratamiento mensual con donepezilo 10 mg en el sector público, sin considerar gastos de hospitalización, insumos ni fármacos coadyuvantes asciende a S/. 45,30 (Cuarenta y cinco con 30/100 nuevos soles).

Tabla 2. Costos del medicamento por un mes de tratamiento.

Indicación	Nombre del medicamento*	Costo unitario (S/.)	Dosis recomendada**	Nº de pastillas al mes	Costo total (S/.)
Demencia tipo Alzheimer	Dozil-10® 10 mg	1,51	10 mg/día	30	S/. 45.30

* Los precios corresponden al más bajo en el sector público

Fuente: Observatorio de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) (10)

II. OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de donepezilo para el tratamiento de pacientes con demencia tipo Alzheimer.

III. MÉTODO

a. Formulación de pregunta PICO

¿Cuál es el nivel de eficacia y seguridad del uso de donepezilo para el tratamiento de demencia tipo Alzheimer? (**Tabla 3**).

Tabla 3. Pregunta PICO.

P	Pacientes con demencia tipo Alzheimer
I	Donepezilo en tabletas de 10 mg
C	Placebo o medicamentos con registro sanitario vigente en Perú (galantamina, rivastigmina, memantina o memantina+donepezilo)
O	Eficacia: <ul style="list-style-type: none">○ Función cognitiva, actividades de la vida diaria, síntomas neuropsiquiátricos Seguridad: <ul style="list-style-type: none">● Eventos adversos, mortalidad

b. Estrategia de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de donepezilo en el tratamiento de demencia tipo Alzheimer (**Tabla 3**), se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos Medline, Embase, The Cochrane Library y LILACS. La fecha de búsqueda fue el 03 de setiembre de 2019. Asimismo, se verificó las listas de referencias de los estudios identificados con la finalidad de incluir cualquier referencia adicional relevante.

Para la identificación de guías de práctica clínica (GPC) y evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) se desarrolló una búsqueda directa en repositorios digitales de agencias elaboradoras de estos documentos. Las estrategias de búsqueda se presentan en los **Anexos 01, 02 y 03**.

c. Selección de evidencia y extracción de datos

La selección de estudios en las diferentes bases de datos fue desarrollada por un solo revisor, y consideró una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas. La selección de estudios fue limitada a ensayos clínicos aleatorizados controlados y revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados controlados, con o sin meta-análisis, publicados en idioma español o inglés, sin restricción por fecha de publicación. En caso de hallar más de una revisión sistemática que reporte información sobre un mismo desenlace, se preferirá aquella que haya realizado una síntesis cuantitativa y/o incluya el periodo de búsqueda más reciente.

d. Evaluación de calidad

La valoración de la calidad de las fuentes de información incluidas en el presente documento técnico fue realizada por un solo revisor, empleando las siguientes herramientas metodológicas:

Revisiones sistemáticas: se utilizó la herramienta AMSTAR 2 (11). Esta herramienta consta de dieciséis ítems distintos, de los cuales siete ítems son considerados críticos y nueve ítems no críticos. En base a ello, la confianza en una revisión sistemática puede ser considerada alta (ninguna debilidad crítica y hasta una no crítica), media (ninguna debilidad crítica y más de una debilidad no crítica), baja (hasta una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas) o críticamente baja (más de una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas).

Ensayos clínicos aleatorizados: se valoró el riesgo de sesgo de los estudios utilizando la herramienta propuesta por la colaboración Cochrane (12), la cual incluye la evaluación de los siguientes dominios: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento de la evaluación de resultados, datos incompletos de resultados, reporte selectivo de desenlaces y otras fuentes de sesgo.

Guías de práctica clínica: se evaluó la calidad metodológica utilizando el instrumento AGREE II (13), compuesto por 23 ítems organizados en seis dominios: alcance y objetivo; participación de los implicados; rigor en la elaboración; claridad de la presentación; aplicabilidad; e independencia editorial.

IV. RESULTADOS

a. Selección de estudios

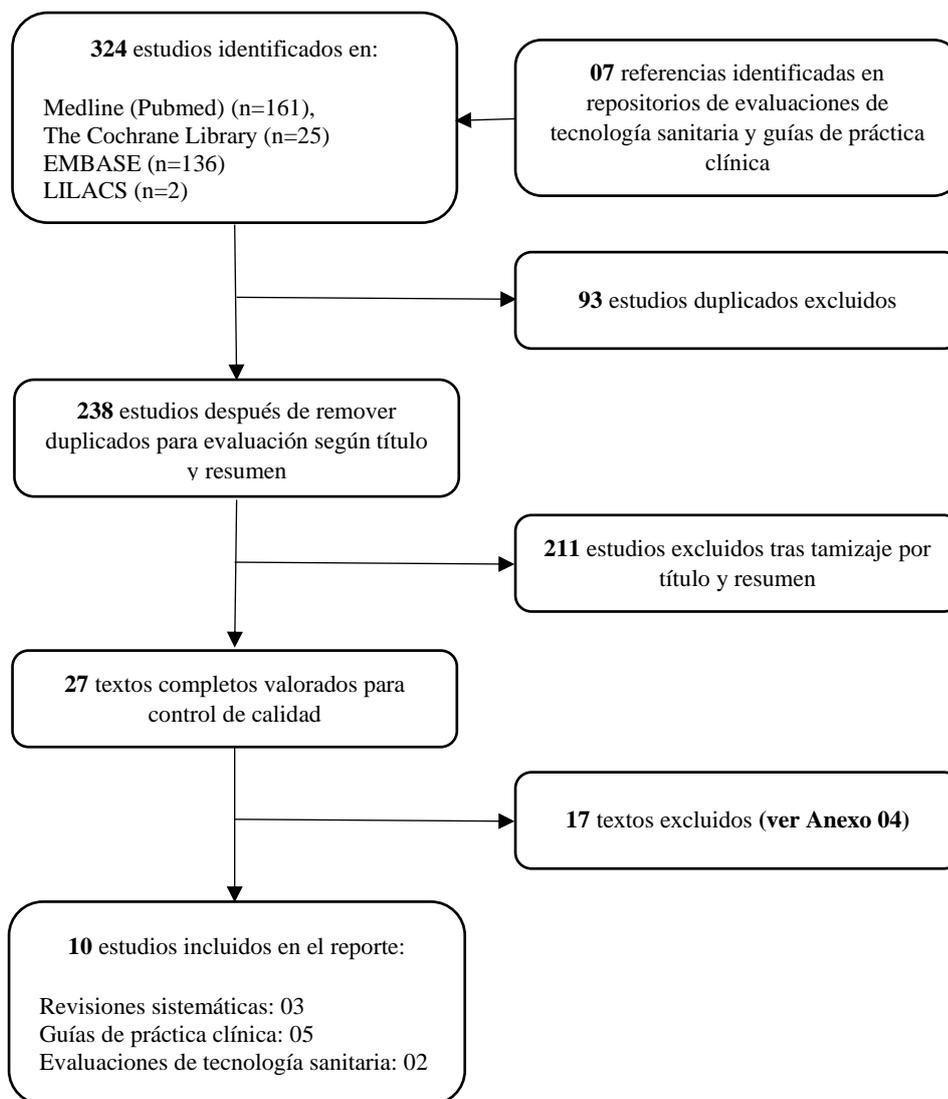
Se identificaron tres revisiones sistemáticas (14–16), cinco guías de práctica clínica (17–21) y dos evaluaciones de tecnología sanitaria (22,23), que respondieron a la pregunta PICO de interés. No se identificaron evaluaciones económicas realizadas en Perú u otros países de América Latina (**Figura 1**).

Todas las revisiones sistemáticas (RS) identificadas desarrollaron meta-análisis en red (MA-Red) para evaluar el efecto de donepezilo, en comparación con placebo galantamina, rivastigmina y memantina (14–16). Dos RS fueron publicadas en el año 2018 (15,16), y la RS restante en el año 2019 (14). Las RS incluyeron entre 41 y 110 ensayos clínicos aleatorizados. Una RS fue financiada por un organismo gubernamental (15) y dos RS no recibieron ningún financiamiento (14,16). Las características de las revisiones sistemáticas incluidas se describen en el **Anexo 05**.

Las guías de práctica clínica (GPC) identificadas fueron publicadas entre los años 2014 y 2018. Las GPC fueron desarrolladas por la American Psychiatric Association (APA) (21), The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (17), European Federation of Neurological Societies (EFNS)/ European Neurological Society (ENS) (20), el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia (18) y el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud de México (19).

Las evaluaciones de tecnología sanitaria fueron desarrolladas por la Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA) en el año 2005 (23) y por The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) en el año 2011 (22).

Figura 1. Flujograma de selección de artículos.



b. Principales resultados

Resultados relacionados con la eficacia

a) Función cognitiva

En pacientes con DA leve a moderada, donepezilo fue superior a placebo para mejorar la función cognitiva evaluada mediante la escala MMSE (DM: 0,64; IC 95%: 0,24 a 1,04) y mediante la escala ADAS-cog (DM: 1,91; IC 95%: 1,08 a 2,76). No se observaron diferencias significativas entre donepezilo, galantamina, memantina, rivastigmina o memantina más un inhibidor de la acetilcolinesterasa (14).

En pacientes con DA moderada a severa, donepezilo no fue superior a placebo para mejorar la función cognitiva evaluada mediante la escala MMSE (DM: 0,76; IC 95%: -1,07 a 2,60). No se observaron diferencias significativas en la escala MMSE entre donepezilo, memantina, rivastigmina o memantina más un inhibidor de la acetilcolinesterasa (14).

b) Actividades de la vida diaria

En pacientes con DA leve a moderada, donepezilo fue superior a placebo para mejorar la capacidad de realizar actividades de la vida diaria, evaluada mediante la escala ADCS-ADL (DM: 3,02; IC 95%: 1,30 a 4,76). Usando esta misma escala, donepezilo fue superior a memantina (DM: 3,18; IC 95%: 0,71 a 5,61) y a la combinación de memantina más un inhibidor de la acetilcolinesterasa (DM: 3,62; IC 95%: 1,25 a 6,00), sin diferencias significativas con galantamina y rivastigmina (14).

En pacientes con DA moderada a severa, donepezilo no fue superior a placebo, memantina, rivastigmina, o memantina más un inhibidor de la acetilcolinesterasa (14).

c) Síntomas neuropsiquiátricos

En pacientes con DA leve a moderada, donepezilo fue superior a placebo para mejorar los síntomas neuropsiquiátricos, evaluados mediante la escala NPI (DM: 1,81; IC 95%: 0,37 a 3,03). No se observaron diferencias significativas entre donepezilo, galantamina, memantina, rivastigmina o memantina más un inhibidor de la acetilcolinesterasa (14).

En pacientes con DA moderada a severa, donepezilo no fue superior a placebo, memantina, o memantina más un inhibidor de la acetilcolinesterasa (14).

Resultados relacionados con la seguridad

a) Eventos adversos totales

En pacientes con DA leve a moderada, el riesgo de sufrir algún evento adverso fue similar entre donepezilo 10 mg y donepezilo 5 mg, galantamina 24 mg, galantamina 32 mg, rivastagmina 5 cm², rivastagmina 10 cm², rivastagmina 15 cm², y memantina 20 mg. Donepezilo redujo significativamente el riesgo de sufrir cualquier evento adverso en comparación con rivastagmina 12 cm² (OR: 0,55; IC 95%: 0,32 a 0,88) e incrementó significativamente el riesgo comparado con placebo (OR: 1,53; IC 95%: 1,06 a 2,13) (16).

En pacientes con DA moderada a severa, el riesgo de sufrir algún evento adverso fue similar entre donepezilo 10 mg, memantina 20 mg y memantina 20 mg + donepezilo 10 mg. Donepezilo redujo significativamente el riesgo de sufrir cualquier evento adverso en comparación con donepezilo 23 mg e incrementó significativamente el riesgo comparado con placebo (OR: 1,56; IC 95%: 1,09 a 2,17) (16).

b) Mortalidad

No se observaron diferencias significativas en el riesgo de mortalidad entre donepezilo y placebo, galantamina, memantina, rivastigmina o memantina más donepezilo (15).

c) Eventos adversos serios

No se observaron diferencias significativas en el riesgo de eventos adversos serios entre donepezilo y placebo, galantamina, memantina, o memantina más donepezilo (15).

d) Riesgo de caídas

No se observaron diferencias significativas en el riesgo de caídas entre donepezilo y placebo, galantamina, memantina, o memantina más donepezilo (15).

e) Bradicardia

No se observaron diferencias significativas en el riesgo de bradicardia entre donepezilo y placebo, galantamina o rivastigmina (15).

Evaluaciones de tecnología sanitaria

Una ETS desarrollada por The National Institute for Health and Care Excellence en el año 2011, recomienda el uso de monoterapia con inhibidores de acetilcolinesterasa como donepezilo, galantamina y rivastigmina para el tratamiento de la DA leve a moderada, sin especificar alguna preferencia. Asimismo, recomienda el uso de memantina para DA moderada en pacientes intolerantes o contraindicación para recibir inhibidores de acetilcolinesterasa y para la DA severa (22).

Una ETS desarrollada por la Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment en el año 2005, evaluó los inhibidores de acetilcolinesterasa donepezilo, galantamina y rivastigmina para el tratamiento de la DA, concluyendo que tienen un impacto modesto en el rendimiento funcional y resultados globales, y que la importancia clínica de esta mejora es difícil de predecir. En el caso de donepezilo resaltan que no mejoró la calidad de vida ni previno la institucionalización (23).

Recomendaciones de uso en guías de práctica clínica

Tres GPC recomiendan (17–19) el uso en monoterapia de inhibidores de la acetilcolinesterasa como donepezilo, rivastigmina y galatamina para el tratamiento de pacientes con DA leve a moderada, sin especificar alguna preferencia. Adicionalmente, la GPC del NICE (17) recomienda iniciar tratamiento con el medicamento de menor costo y la GPC de Colombia (18) recomienda valorar la respuesta clínica a los seis meses de iniciado el tratamiento. Una GPC recomienda el uso de terapia combinada de inhibidores de la acetilcolinesterasa más memantina (20), mientras que otra recomienda indistintamente el uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa en monoterapia o terapia combinada con memantina (21).

Las recomendaciones de las diferentes GPC se describen en el **Anexo 06**

Evaluaciones económicas

No se identificaron evaluaciones económicas desarrolladas en Perú, ni en otros países de América Latina.

c. Evaluación de calidad

Dos RS fueron consideradas como nivel de confianza medio (15,16), y la restante como nivel de confianza bajo (14). La ausencia de un protocolo previo fue una debilidad crítica observada en una RS (14), mientras que la ausencia de una justificación sobre el diseño de los estudios incluidos y no informar el financiamiento de los estudios primarios fueron debilidades no críticas observadas en todas las RS (14–16) (**Anexo 07a**).

Cuatro GPC incluidas obtuvieron una puntuación superior al 80% en la valoración global de la calidad metodológica, mientras que la restante obtuvo una puntuación de 61%. En el dominio de rigor de elaboración, los puntajes más altos fueron obtenidos por las GPC del NICE y de Colombia (91,1% para ambas), mientras el puntaje más bajo fue obtenido por la GPC de EFNS-ENS (66,1%). (**Anexo 07b**).

V. CONCLUSIONES

- En pacientes con demencia tipo Alzheimer leve a moderada, el tratamiento con donepezilo fue superior a placebo y similar a memantina y otros inhibidores de la acetilcolinesterasa para la mayoría de desenlaces de eficacia, incluyendo mejora de la función cognitiva, actividades de la vida diaria, y reducción de síntomas neuropsiquiátricos.
- En pacientes con demencia tipo Alzheimer moderada a severa, donepezilo, memantina y otros inhibidores de la acetilcolinesterasa no fueron mejores que placebo para la mejora de la función cognitiva, actividades de la vida diaria, y reducción de síntomas neuropsiquiátricos.
- El uso de donepezilo en pacientes con demencia tipo Alzheimer incrementó en más del 50% el riesgo de sufrir cualquier evento adverso comparado con placebo, aunque no se observaron diferencias significativas sobre el riesgo de muerte, eventos adversos serios, riesgos de caídas y bradicardia.
- Una ETS recomienda el uso de inhibidores de acetilcolinesterasa como donepezilo, galantamina y rivastigmina para el tratamiento de la demencia tipo Alzheimer leve a moderada, mientras que

una ETS concluye que tienen un impacto modesto en el rendimiento funcional y resultados globales, y que la importancia clínica de esta mejora es difícil de predecir.

- Todas las GPC incluyen el uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa en demencia tipo Alzheimer leve a moderada sin una opción preferida. Una GPC recomienda iniciar tratamiento con el medicamento de menor costo, mientras otra recomienda valorar la respuesta clínica los seis meses de iniciado el tratamiento.
- Dos RS fueron consideradas como nivel de confianza medio, y la restante como nivel de confianza bajo. Cuatro GPC incluidas obtuvieron una puntuación superior al 80% en la valoración global de la calidad metodológica, mientras que la restante obtuvo una puntuación de 61%.

VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES

AA formuló las estrategias de búsqueda para las diferentes fuentes de información, desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactó la versión preliminar del documento. EG supervisó las diferentes etapas de elaboración y revisó la versión preliminar del documento. PC revisó la versión preliminar del documento. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del documento.

VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento técnico.

VIII. FINANCIAMIENTO

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

IX. REFERENCIAS

1. Jalbert JJ, Daiello LA, Lapane KL. Dementia of the Alzheimer type. *Epidemiol Rev.* 2008;30:15-34.
2. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* 2013;9(1):63-75.e2.
3. Llibre Rodriguez JJ, Ferri CP, Acosta D, Guerra M, Huang Y, Jacob KS, et al. Prevalence of dementia in Latin America, India, and China: a population-based cross-sectional survey. *Lancet Lond Engl.* 2008;372(9637):464-74.
4. Scheltens P, Blennow K, Breteler MMB, de Strooper B, Frisoni GB, Salloway S, et al. Alzheimer's disease. *Lancet Lond Engl.* 2016;388(10043):505-17.
5. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. [Internet]. [citado 25 de septiembre de 2019]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>
6. European Medicines Agency. Medicines. [Internet]. [citado 25 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
7. U.S. Food & Drug Administration. FDA Approved Drug Products. [Internet]. [citado 25 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
8. Aricept. US Prescribing Information. [citado 25 de septiembre de 2019]; Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/103795s55691bl.pdf
9. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Observatorio de Productos Farmacéuticos. [Internet]. [citado 5 de septiembre de 2019]. Disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>
10. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Observatorio de Productos Farmacéuticos. [Internet]. [citado 25 de septiembre de 2019]. Disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>
11. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358:j4008.
12. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343:d5928.
13. AGREE Next Steps Consortium. El Instrumento AGREE II Versión electrónica [Internet]. [citado 28 de agosto de 2019]. Disponible en: <http://www.guiasalud.es>
14. Tsoi K.K.F., Chan J.Y.C., Chan F.C.H., Hirai H.W., Kwok T.C.Y., Wong S.Y.S. Monotherapy Is Good Enough for Patients with Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease: A Network Meta-analysis of 76 Randomized Controlled Trials. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(1):121-30.
15. Tricco AC, Ashoor HM, Soobiah C, Rios P, Veroniki AA, Hamid JS, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Cognitive Enhancers for Treating Alzheimer's Disease: Systematic Review and Network Metaanalysis. *J Am Geriatr Soc.* 2018;66(1):170-8.

16. Dou K-X, Tan M-S, Tan C-C, Cao X-P, Hou X-H, Guo Q-H, et al. Comparative safety and effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: a network meta-analysis of 41 randomized controlled trials. *Alzheimers Res Ther.* 2018;10(1):126.
17. The National Institute for Health and Care Excellence. Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers (NG97). Londres, Inglaterra: NICE; 2018.
18. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento del trastorno neurocognoscitivo mayor (Demencia). Bogotá, Colombia: MSPS; 2017.
19. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. México, DF: CENETEC; 2017.
20. Schmidt R, Hofer E, Bouwman FH, Buerger K, Cordonnier C, Fladby T, et al. EFNS-ENS/EAN Guideline on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* 2015;22(6):889-98.
21. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with alzheimer's disease and other dementias. Virginia, Estados Unidos: APA; 2014.
22. The National Institute for Health and Care Excellence. Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (TA217). Londres, Inglaterra: NICE; 2011.
23. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease: a systematic review of randomized controlled trials [Technology report no 58]. Ottawa, Canadá: CCOHTA; 2005.
24. Li D.-D., Zhang Y.-H., Zhang W., Zhao P. Meta-analysis of randomized controlled trials on the efficacy and safety of donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. *Front Neurosci.* 2019;13(MAY):472.
25. Glinz D, Gloy VL, Monsch AU, Kressig RW, Patel C, McCord KA, et al. Acetylcholinesterase inhibitors combined with memantine for moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Swiss Med Wkly.* 2019;149(d10, 100970884):w20093.
26. Cui C-C, Sun Y, Wang X-Y, Zhang Y, Xing Y. The effect of anti-dementia drugs on Alzheimer disease-induced cognitive impairment: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(27):e16091.
27. Perng C-H, Chang Y-C, Tzang R-F. The treatment of cognitive dysfunction in dementia: a multiple treatments meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl).* 2018;235(5):1571-80.
28. Liang J, Li J, Jia R, Wang Y, Wu R, Zhang H, et al. Identification of the optimal cognitive drugs among Alzheimer's disease: a Bayesian meta-analytic review. *Clin Interv Aging.* 2018;13(101273480):2061-73.
29. Knight R, Khondoker M, Magill N, Stewart R, Landau S. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effectiveness of Acetylcholinesterase Inhibitors and Memantine in Treating the Cognitive Symptoms of Dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2018;45(3-4):131-51.
30. Chen R, Chan P-T, Chu H, Lin Y-C, Chang P-C, Chen C-Y, et al. Treatment effects between monotherapy of donepezil versus combination with memantine for Alzheimer disease: A meta-analysis. *PloS One.* 2017;12(8):e0183586.

31. Blanco-Silvente L, Castells X, Saez M, Barcelo MA, Garre-Olmo J, Vilalta-Franch J, et al. Discontinuation, Efficacy, and Safety of Cholinesterase Inhibitors for Alzheimer's Disease: a Meta-Analysis and Meta-Regression of 43 Randomized Clinical Trials Enrolling 16 106 Patients. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017;20(7):519-28.
32. Soysal P, Isik AT, Stubbs B, Solmi M, Volpe M, Luchini C, et al. Acetylcholinesterase inhibitors are associated with weight loss in older people with dementia: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(12):1368-74.
33. Kobayashi H, Ohnishi T, Nakagawa R, Yoshizawa K. The comparative efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a Bayesian network meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016;31(8):892-904.
34. O'Regan J, Lanctot KL, Mazereeuw G, Herrmann N. Cholinesterase inhibitor discontinuation in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2015;76(11):e1424-31.
35. Tan C-C, Yu J-T, Wang H-F, Tan M-S, Meng X-F, Wang C, et al. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis JAD*. 2014;41(2):615-31.
36. Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Combination therapy with cholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014;18(5).
37. 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 JAD*. 2013;35(2):349-61.
38. Cooper C., Mukadam N., Katona C., Lyketsos C.G., 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. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013;21(2):173-83.
39. Farrimond LE, Roberts E, McShane R. Memantine and cholinesterase inhibitor combination therapy for Alzheimer's disease: a systematic review. *BMJ Open*. 2012;2(3).
40. Lockhart IA, Orme ME, Mitchell SA. The efficacy of licensed-indication use of donepezil 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 Disord Extra*. 2011;1(1):212-27.

X. ANEXOS

ANEXO 01
DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA SISTEMÁTICA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en Medline, Embase y The Cochrane Library, vía OVID

Nº	Términos de búsqueda	Resultado
1	exp donepezil/	14849
2	(inhibitor* and (cholinesterase or Acetyl?cholinesterase)).ti,ab.	32881
3	donepezil.ti,ab.	9918
4	1 or 2 or 3	44834
5	exp Alzheimer Disease/	281339
6	(Alzheimer* and dementia).ti,ab.	94088
7	5 or 6	306768
8	4 and 7	16652
9	(systematic review or meta-analysis).pt. or (systematic review or meta-analysis).ti.	432842
10	8 and 9	380
11	(Conference Abstract or Comparative Study or Case Reports or Clinical Trial or Journal: Conference or Abstract or Journal: Review or Note or Randomized Controlled Trial).pt. or (conference or abstract or case or report).ti.	10365815
12	10 not 11	329
13	(spa or spanish or eng or english).lg.	55423532
14	12 and 13	322
	The Cochrane Library	25
	EMBASE	136
	Medline	161

Fecha de búsqueda: 23 de setiembre de 2019

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en LILACS

Nº	Términos de búsqueda	Resultado
1	donepezil [Palabras del título] and alzheimer [Palabras del título]	2

Fecha de búsqueda: 23 de setiembre de 2019

ANEXO 02

ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Repositorio	Término de búsqueda	Resultado	Incluido	Motivo de exclusión
American Psychiatric Association (APA)	Legacy Practice Guidelines - Alzheimer's Disease and Other Dementias	1	1	
European Academy of Neurology (EAN)	Guideline Reference Center – Alzheimer's	1	1	
World Health Organization	Dementia	1	0	GPC sobre prevención (1)
The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	Dementia	2	1	GPC sobre prevención (1)
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Escocia	Dementia	0	0	
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá	Dementia – Product line: Methods and guidelines	1	0	Diferente tipo de publicación (1)
Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud, España (Guiasalud.es)	Demencia Alzheimer	0	0	
Catálogo maestro de Guías de práctica clínica del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), México	Demencia Alzheimer	2	1	Diferente patología (1)
Biblioteca del Ministerio de Salud - Guías Clínicas UAGE, Chile	Demencia Alzheimer	0	0	
Ministerio de Salud Pública, Ecuador	Demencia Alzheimer	0	0	
Ministerio de Salud y Protección Social, Colombia	Demencia Alzheimer	1	1	
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	Demencia Alzheimer	0	0	
Ministerio de Salud, Perú	Demencia Alzheimer	0	0	

ANEXO 03

**ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA
SANITARIA**

Repositorio	Término de búsqueda	Resultado	Incluido	Motivo de exclusión
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, España	Donepezilo	0	0	
Observatorio de Medicamentos de Alto Impacto Financiero (OMAIF/DIME)	Donepezilo	0	0	
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Colombia	Donepezilo	0	0	
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá	Donepezil Filter by product line, Health Technology Assessment	7	1	Desactualizados (6)
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	Donepezilo	0	0	
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Perú	Filtro: Autor DIGEMID, Donepezilo	0	0	
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	Donepezil Filter: Technology appraisal guidance, published	4	1	Desactualizado (2), en desarrollo (1)

ANEXO 04

MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO

N°	Artículo excluido	Motivo
1	Li <i>et al.</i> (24)	Periodo de búsqueda menos reciente que las RS incluidas
2	Glinz <i>et al.</i> (25)	Análisis combinado de inhibidores de la acetilcolinesterasa, no distingue donepezilo
3	Cui <i>et al.</i> (26)	Periodo de búsqueda menos reciente que las RS incluidas
4	Perng <i>et al.</i> (27)	Evalúa cualquier tipo de demencia, no solo DA
5	Liang <i>et al.</i> (28)	Periodo de búsqueda menos reciente que las RS incluidas
6	Knight <i>et al.</i> (29)	Periodo de búsqueda menos reciente que las RS incluidas
7	Chen <i>et al.</i> (30)	Periodo de búsqueda menos reciente que las RS incluidas
8	Blanco-Silvente <i>et al.</i> (31)	Periodo de búsqueda menos reciente que las RS incluidas
9	Soysal <i>et al.</i> (32)	Evalúa cualquier tipo de demencia, no solo DA
10	Kobayashi <i>et al.</i> (33)	Periodo de búsqueda menos reciente que las RS incluidas
11	O'Regan <i>et al.</i> (34)	Periodo de búsqueda menos reciente que las RS incluidas
12	Tan <i>et al.</i> (35)	Periodo de búsqueda menos reciente que las RS incluidas
13	Matsunaga <i>et al.</i> (36)	Periodo de búsqueda menos reciente que las RS incluidas
14	Di Santo <i>et al.</i> (37)	Periodo de búsqueda menos reciente que las RS incluidas
15	Cooper <i>et al.</i> (38)	Periodo de búsqueda menos reciente que las RS incluidas
16	Farrimond <i>et al.</i> (39)	Estudio comparó memantina en monoterapia o terapia combinada con un inhibidor de la acetilcolinesterasa
17	Lockhart <i>et al.</i> (40)	Periodo de búsqueda menos reciente que las RS incluidas

ANEXO 05. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Autor y año de publicación	Fuentes de información y periodo de búsqueda	Tipos de estudio incluidos	Nº de estudios incluidos	Tipo de análisis desarrollado	Población incluida	Intervenciones evaluadas	Desenlaces evaluados	Financiamiento
Tsoi, 2019 (14)	Medline, Embase, CINAHL, EBM Hasta agosto, 2017	ECA	76	MA-Red	<ul style="list-style-type: none"> • Participantes diagnosticados con DA 	<ul style="list-style-type: none"> • Donepezilo • Galantamina • Rivastigmina • Memantina 	<ul style="list-style-type: none"> • MMSE • ADAS-cog • ADCS-ADL • NPI 	Ninguno
Tricco, 2018 (15)	Medline, Embase, Cochrane Library, CINAHL, Ageline Hasta Marzo, 2016	ECA	110	MA-Red	<ul style="list-style-type: none"> • Participantes diagnosticados con DA 	<ul style="list-style-type: none"> • Donepezilo • Galantamina • Rivastigmina • Memantina 	<ul style="list-style-type: none"> • MMSE • ADAS-cog • ADCS-ADL • NPI • CIBIC plus • Mortalidad • Eventos adversos 	Ontario Drug Policy Research Network (organismo gubernamental)
Dou, 2018 (16)	PubMed, The Cochrane Central Register of Controlled Trials, Embase Hasta Julio, 2017	ECA	41	MA-Red	<ul style="list-style-type: none"> • Participantes diagnosticados con DA 	<ul style="list-style-type: none"> • Donepezilo • Galantamina • Rivastigmina • Memantina 	<ul style="list-style-type: none"> • MMSE • ADAS-cog • SIB • ADCS-ADL • BADLS • NPI • CIBIC plus • CGIC 	Ninguno

Abreviaturas empleadas: ADAS-cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale—cognition subscale; ADCS-ADL: Alzheimer's Disease Cooperative Study—Activities of Daily Living, BADLS: Bristol Activities of Daily Living Scale; CIBIC plus: Clinician's Interview Based Impression of Change Plus Caregiver Input; DA: demencia tipo Alzheimer; CGIC: Clinical Global Impression of Change; MMSE: Mini-Mental State Examination; NPI: Neuropsychiatric Inventory; SIB: Severe Impairment Battery

ANEXO 06

RECOMENDACIONES EN GUIAS DE PRÁCTICA CLÍNICA SOBRE USO DE ARIPIPAZOL EN EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS AFECTIVOS, DEL COMPORTAMIENTO O DE LA PERSONALIDAD

The National Institute for Health and Care Excellence. Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers (NG97). Londres, Inglaterra: NICE; 2018.

- Los tres inhibidores de acetilcolinesterasa (AChE) donepezil, galantamina y rivastigmina como monoterapias se recomiendan como opciones para controlar la enfermedad de Alzheimer leve a moderada.
- La monoterapia con memantina se recomienda como una opción de manejo para la enfermedad de Alzheimer en personas con:
 - enfermedad moderada e intolerancia o contraindicación para los inhibidores de AChE o
 - enfermedad de Alzheimer severa.
- Para las personas con un diagnóstico establecido de la enfermedad de Alzheimer que ya están tomando un inhibidor de la AChE:
 - Considerar ofrecer memantina además de un inhibidor de la AChE si tienen una enfermedad moderada.
 - Ofrecer memantina además de un inhibidor de la AChE si tienen una enfermedad grave.
- Si prescribe un inhibidor de la AChE (donepezilo, galantamina o rivastigmina), el tratamiento normalmente debe iniciarse con el medicamento con el menor costo de adquisición (teniendo en cuenta la dosis diaria requerida y el precio por dosis). Sin embargo, se podría prescribir un inhibidor de AChE alternativo si se considera apropiado teniendo en cuenta el perfil de eventos adversos, las expectativas sobre la adherencia, la comorbilidad médica, la posibilidad de interacciones farmacológicas y los perfiles de dosificación.

Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento del trastorno neurocognoscitivo mayor (Demencia). Bogotá, Colombia: MSPS; 2017

- Se recomienda cualquiera de los tres inhibidores de la acetilcolinesterasa (donepezilo, galantamina o rivastigmina) como opciones para controlar los síntomas de la enfermedad de Alzheimer en estadios leve a moderado. Debe evitarse la administración concomitante de medicamentos con efectos anticolinérgicos.
Calidad de la evidencia baja
- Los médicos y enfermeras deben ser conscientes que los inhibidores de la acetilcolinesterasa están asociados con el riesgo de presencia de eventos adversos. Estos incluyen (pero no se limitan a) náuseas, vómitos, diarrea, mareos, aumento de la incontinencia urinaria y frecuencia, caídas, calambres musculares, pérdida de peso, anorexia, cefalea e insomnio. Los bloqueos cardíacos son un evento adverso potencial poco común, pero grave.
Calidad de la evidencia moderada
- Los inhibidores de la acetilcolinesterasa no deben ser prescritos para personas con deterioro cognoscitivo leve.
Calidad de la evidencia baja
- Las personas a las que se les ha prescrito un inhibidor de la acetilcolinesterasa o memantina deben valorarse en un corto tiempo (por ejemplo, un mes) para evaluar los efectos adversos y la titulación de la

dosis, y dentro de los seis meses para determinar si existe respuesta clínica al tratamiento. Se recomienda revisar y considerar la posibilidad de prescribir la medicación a intervalos regulares.

Punto de buena práctica clínica

Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. México, DF: CENETEC; 2017

- Las comparaciones directas no indican diferencias entre los inhibidores de la acetilcolinesterasa. La selección de cuál es el agente a utilizar se basará en el perfil de efectos adversos, la facilidad de uso, familiaridad y las diferencias entre los agentes en su farmacocinética y mecanismos de acción.
- La decisión de iniciar tratamiento farmacológico debe ser compartida con el paciente y cuidadores, explicando el beneficio clínico que puede ser modesto, los efectos adversos y en su caso los costos.
- La efectividad de la terapia con inhibidores de la acetilcolinesterasa para los síntomas propios de la DA está demostrada, debe ser iniciada desde una etapa leve a moderada.
- Para prevenir la aparición o minimizar los efectos adversos se recomiendan dosis ascendentes progresivas de inhibidores de acetilcolinesterasa y memantina.
- Se recomienda la adición de memantina en pacientes con DA moderada a grave, que hayan empeorado sus síntomas tratados con donepezilo a dosis estables en terapia combinada.
- No se recomienda la adición de memantina a Inhibidores de ACE para el tratamiento de pacientes con EA de leve a moderada.

Schmidt R, Hofer E, Bouwman FH, Buerger K, Cordonnier C, Fladby T, et al. EFNS-ENS/EAN Guideline on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. 2015

- Se sugiere el uso de una combinación de inhibidores de la acetilcolinesterasa más memantina en lugar de inhibidores de la acetilcolinesterasa solos en pacientes con DA moderada a severa.

Recomendación débil

American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with alzheimer's disease and other dementias. Virginia, Estados Unidos: APA; 2014

- En conjunto, la mayor parte de la evidencia sobre la eficacia y la efectividad de los inhibidores de la acetilcolinesterasa y la memantina en personas con enfermedad de Alzheimer consiste en ensayos de medicamentos individuales, en lugar de ensayos comparativos head to head. Sobre la base de la evidencia disponible, se podría justificar el uso de memantina y un inhibidor de acetilcolinesterasa, el uso de memantina sola o el uso de un inhibidor de acetilcolinesterasa solo en el tratamiento de un individuo con enfermedad de Alzheimer.

ANEXO 07

RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA

ANEXO 7a. Evaluación de las revisiones sistemáticas identificadas, mediante AMSTAR 2 (11)

Ítem	Descripción del ítem	Tsoi, 2019 (14)	Tricco, 2018 (15)	Dou, 2018 (16)
1	¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Si	Si	Si
2	¿El informe de la revisión contiene una declaración explícita que los métodos de revisión se establecieron antes de su realización y justifica el informe cualquier desviación significativa del protocolo?	No	Si	Si parcial
3	¿Los autores de la revisión describen la selección de diseños de estudio para su inclusión en la revisión?	No	No	No
4	¿Los autores de la revisión utilizaron una estrategia exhaustiva de búsqueda de literatura?	Si	Si	Si
5	¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Si	Si	Si
6	¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	Si	Si	Si
7	¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	Si parcial	Si parcial	Si parcial
8	¿Los autores de la revisión describieron detalladamente los estudios incluidos?	Si	Si	Si
9	¿Los autores de la revisión utilizaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales que se incluyeron en la revisión?	Si	Si	Si
10	¿Los autores de la revisión informaron sobre las fuentes de financiamiento para los estudios incluidos en la revisión?	No	No	No
11	Si se realizó un meta-análisis ¿utilizaron los autores de la revisión los métodos apropiados para la combinación estadística de los resultados?	Si	Si	Si
12	Si se realizó el meta-análisis, ¿evaluaron los autores el impacto potencial del riesgo de sesgo de los estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia?	Si	Si	Si
13	¿Los autores de la revisión dieron cuenta del riesgo de sesgo en los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?	Si	Si	Si
14	¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y una discusión sobre cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Si	Si	Si
15	Si realizaron una síntesis cuantitativa, ¿realizaron los autores de la revisión una investigación adecuada del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su posible impacto en los resultados de la revisión?	Si	Si	Si
16	¿Los autores de la revisión informaron sobre posibles fuentes de conflicto de interés, incluido el financiamiento que recibieron para realizar la revisión?	Si	Si	Si
	Debilidades críticas	1	0	0
	Debilidades no críticas	2	2	2
	Nivel de confianza	Baja	Media	Media

Nota: Los ítems en negritas corresponden a dominios críticos.

ANEXO 7b. Evaluación de las GPC identificadas, mediante AGREE 2 (13)

Dominio	Ítems	NICE, 2018 (17)	Colombia, 2017 (18)	Cenetec, 2017 (19)	EFNS-ENS, 2015 (20)	APA, 2014 (21)
Dominio 1. Alcance y Objetivo	El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).	6	6	7	4	7
	El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).	6	7	5	5	7
	La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita	6	7	6	4	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	85,7	95,2	85,7	61,9	95,2
Dominio 2. Participación de los implicados	El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes	7	6	5	4	7
	Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.)	6	6	4	3	4
	Los usuarios diana de la guía están claramente definidos	6	7	6	4	7
	Puntaje promedio del dominio (%)	90,5	90,5	71,4	52,4	85,7
Dominio 3. Rigor en la elaboración	Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	7	7	7	5	6
	Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	6	7	5	4	5
	Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	7	6	5	5	6
	Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	6	7	4	4	4
	Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	7	6	6	5	5
	Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	6	6	6	5	6
	La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	6	6	5	5	6
	Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	6	6	4	4	5
	Puntaje promedio del dominio (%)	91,1	91,1	75,0	66,1	76,8

(Continuación...)

Dominio	Ítems	NICE, 2018 (17)	Colombia, 2017 (18)	Cenetec, 2017 (19)	EFNS-ENS, 2015 (20)	APA, 2014 (21)
Dominio 4. Claridad de la presentación	Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas	6	6	6	5	6
	Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente	6	6	6	5	6
	Las recomendaciones clave son fácilmente identificables	6	7	7	5	5
	Puntaje promedio del dominio (%)	85,7	90,5	90,5	71,4	81,0
Dominio 5. Aplicabilidad	La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación	6	5	5	3	4
	La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica	6	6	6	3	4
	Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos	7	5	5	3	4
	La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoria	5	6	6	3	4
	Puntaje promedio del dominio (%)	85,7	78,6	78,6	42,9	57,1
Dominio 6. Independencia editorial	Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía	6	7	7	5	6
	Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía	6	6	6	5	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	85,7	92,9	92,9	71,4	85,7
Valoración global de la GPC		6	7	6	4	5
Promedio global (%)		87,4	91,2	82,3	61,0	80,3