



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

**Efectividad y seguridad de Pramipexol
comparado con Levodopa, Pergolida,
Cabergolina, Ropinirole para el
tratamiento del Síndrome de Piernas
Inquietas**

Reporte N° 113

Diciembre de 2014

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros fundadores son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

Autores

Javier Contreras. Médico Pediatra, MSc en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS.

Paula Serrano-MD. Epidemióloga Clínica. Subdirección de Guías de Práctica Clínica del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Egdda Patricia Vanegas Escamilla-EV. Química Farmacéutica. Especialista en Gerencia en Salud Pública, MSc. en Diseño y Gestión de Procesos, Phd(c) en Ingeniería. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Karem Parejo-MD, Neuróloga de la Asociación Colombiana de Neurología.

María Eugenia Toro-MD, Neuróloga del Instituto Neurológico Colombiano.

Agradecimientos

Los autores expresan sus agradecimientos a la QF Dersy Añasco del Ministerio de Salud y Protección Social por sus comentarios al documento.

Revisión por pares

Ángela Viviana Pérez Gómez. Médica, MSc. en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Entidad que solicita la evaluación de tecnología

Esta evaluación de tecnología se realizó por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco de la actualización integral del Plan Obligatorio de Salud para el año 2015.

Fuentes de financiación

Convenio de Asociación 755 de 2014 suscrito entre el Ministerio de Salud y Protección Social e Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Conflictos de interés

Los autores de este reporte declararon, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de esta evaluación de tecnología.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo del reporte, así como la formulación de sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento, son de propiedad conjunta del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y el Ministerio de Salud y Protección Social.

Citación

Este documento debe citarse de la siguiente manera:

Contreras J, Serrano P, Parejo K, Toro ME, Vanegas E. Efectividad y seguridad de Pramipexol para el Síndrome de Piernas Inquietas. Reporte N° 113. Bogotá, D.C: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2014.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS
Autopista Norte 118 - 30 Of. 201
Bogotá, D.C., Colombia.
www.iets.org.co
subdireccion.etes@iets.org.co

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, 2014.

Tabla de contenido

1. Condición de salud y tecnologías de interés	11
1.1. Condición de salud de interés.....	11
1.2. Tecnologías en salud de interés	13
2. Preguntas de evaluación.....	16
2.1. Formulación de la pregunta preliminar de evaluación	16
2.2. Refinamiento de la pregunta de evaluación.....	17
2.3. Clasificación de la importancia de los desenlaces.....	18
3. Métodos.....	19
3.1. Criterios de elegibilidad.....	20
3.1.1. Criterios de inclusión	20
3.2. Búsqueda de evidencia	21
3.3. Tamización de referencias y selección de estudios.....	23
3.4. Evaluación de la calidad de la evidencia	23
3.5. Extracción de datos y síntesis de la evidencia.....	23
4. Resultados	25
4.1. Búsqueda de evidencia	25
4.2. Tamización de referencias y selección de estudios.....	25
4.3. Calidad de la evidencia	25
4.4. Síntesis de la evidencia	25
4.5. Descripción de los estudios.....	25
4.6. Efectividad.....	26
4.7. Seguridad	27
5. Discusión.....	31
6. Conclusiones.....	33
Anexos.....	36
Anexo 1. Registros sanitarios vigentes para la tecnología de interés.....	36
Anexo 4. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia.....	47
Anexo 5. Listado de estudios incluidos en la evaluación.	48

Anexo 6. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión.	49
Anexo 7. Calidad de los metanálisis de comparaciones indirectas o de múltiples comparaciones incluidos en la evaluación (herramienta ISPOR).	50
Anexo 8. Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (herramienta AMSTAR).....	52
Anexo 9. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la síntesis de evidencia.	54

Lista de Abreviaturas y Siglas

- AMSTAR** A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews.
ATC Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system.
CGI-I Clinical Global Impressions
ECA Ensayo Controlado Aleatorizado.
EMA European Medicines Agency.
ETES Evaluación de Tecnología En Salud.
FDA Food and Drug Administration.
GRADE Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.
IC Intervalo de Confianza.
ICSD-2 The International classification of Sleep disorders.
IETS Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud.
IRLS International RLS Study Group Rating Scale.
ISPOR International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research.
INVIMA Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos.
ITC Indirect Treatment Comparisons.
MeSH Medical Subject Headings.
MHRA Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
MTC Multiple Treatment Comparison.
OMS Organización Mundial de la Salud.
PGI Patient Global Impressions
PLMS Periodic Limb Movements
PLMSI Periodic Limb Movements Score Index (Movimientos periódicos de las piernas durante el tiempo de sueño o en la cama)
RLS Síndrome de Piernas Inquietas (por sus siglas en inglés, Restless Legs Syndrome)
RR Riesgo Relativo.
RSL Revisión Sistemática de la Literatura.
SISPRO Sistema Integral de Información de la Protección Social.
SIVICOS Sistema de Trámites en Línea-Consultas Públicas.

Resumen ejecutivo

Introducción: el Síndrome de Piernas Inquietas (SPI) se define como un trastorno neurológico que afecta de un 5 % a un 15% de la población general, de causa desconocida, incurable y de evolución crónica, con afectación del sueño y la calidad de vida en alerta. Se cuenta con tratamientos para aliviar los síntomas que afectan la calidad de vida, una primera línea de tratamiento son los agonistas dopaminérgicos entre ellos la Levodopa, el Pramipexol y la Pergolida (8), (9), (10).

Objetivo: evaluar la efectividad y seguridad del pramipexol, comparado con otros agonistas dopaminérgicos para el tratamiento del Síndrome de Piernas Inquietas (RSL).

Metodología: la evaluación fue realizada de acuerdo al protocolo definido previamente por el grupo desarrollador el cual incluye una revisión sistemática de la literatura en MEDLINE, EMBASE, LILACS, COCHRANE y Google para dar respuesta a la pregunta de investigación desarrollada bajo la estrategia PICOT en compañía de expertos técnicos y metodológicos.

Resultados:

En el estudio de Scholz con el uso del pramipexol se observó una diferencia de medias de -5.16 [IC95% -6.87 a -3.45] comparado con placebo en la escala de síntomas IRLS ($I^2 = 76\%$). Los agonistas dopaminérgicos comparados con el placebo produjeron una diferencia de medias en la reducción del PLMSI de -22.38 (IC95% -27.82 a -16.94) por hora de sueño ($I^2 = 73\%$). El Pramipexol produjo contra placebo una diferencia de medias de -30.47 [IC95% -51.58 a -9.35] ($I^2 = 85\%$) en el Cambio en el PLMSI (calidad del sueño, a favor de pramipexol. Los agonistas dopaminérgicos comparados con placebo reportaron una diferencia de medias de 0.4 [IC95% 0.33 a 0.47] a favor de los agonistas dopaminérgicos respecto a la calidad del sueño autoreportada. En un análisis de subgrupos por medicamentos, el pramipexol produjo contra placebo un cambio en la calidad del sueño autoreportada con una diferencia de medias de 0.44 [IC: 0.33, 0.54], a favor de pramipexol. Los agonistas dopaminérgicos produjeron mejoría en la calidad de vida comparado contra placebo con una diferencia de medias de 0.34 [IC95% 0.23 a 0.44] ($I^2 = 61\%$). En un análisis de subgrupos por medicamento, el pramipexol produjo mejoría en la calidad de vida comparado contra placebo con una diferencia estandarizada de medias de 0.30 [IC95% 0.13 a 0.47].

Los agonistas dopaminérgicos (cabergolina o pramipexol) comparados con levodopa produjeron un cambio en la línea de base del IRLS con una diferencia de medias de -5.25 [IC95% -8.40 a -2.10] ($I^2 = 55\%$).

En comparaciones indirectas dentro del estudio Ying Sun el pramipexol versus el ropirinolesol mostró una diferencia de medias en la escala de síntomas IRLS de -1.48 (IC95% -4.47 a 0.45) sin embargo esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Respecto a la seguridad, los eventos adversos fueron más frecuentes en el grupo de pacientes que recibió agonistas dopaminérgicos comparado con los pacientes que recibieron placebo con un OR de 1.82 [IC95% 1.59 a 2.08].

Los retiros por eventos adversos fue superior en el grupo de agonistas dopaminérgicos versus placebo, con un OR 1.82, (IC95% 1.35 a 2.45), diferencia estadísticamente significativa y mostró una heterogeneidad moderada ($I^2 = 41\%$).

En un análisis de subgrupos por medicamentos, se reportaron más retiros con pramipexol que con placebo con un OR de 1.11 [IC95% 0.66 a 1.87], esta diferencia no fue estadísticamente significativa con una heterogeneidad moderada ($I^2 = 44\%$).

Conclusiones:

Efectividad:

Los agonistas dopaminérgicos, dentro de los cuales está incluido el pramipexol, son más efectivos que el placebo en el tratamiento de las personas con RLS para los desenlaces de escala de síntomas IRLS, la reducción del PLMSI, la calidad de sueño autoreportada y calidad de vida. En un análisis por subgrupos dentro de la comparación entre agonistas dopaminérgicos y el placebo, el pramipexol se mostró más efectivo que el placebo en los desenlaces del cambio del PLMSI, calidad del sueño y en la calidad de vida.

Los agonistas dopaminérgicos, dentro de los cuales está incluido el pramipexol, son más efectivos que la levodopa para los desenlaces de escala de síntomas IRLS,

Al comparar el pramipexol de forma indirecta con el ropirinole (agonista dopaminérgico) no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

Seguridad:

Los eventos adversos son más frecuentes en el grupo de tratamiento con agonistas dopaminérgicos (dentro de los cuales se encuentra el pramipexol) comparado con placebo. No se encontraron diferencias en seguridad entre el pramipexol y el placebo.

Introducción

El Síndrome de Piernas Inquietas (RLS por sus siglas en inglés, Restless Legs Syndrome) se define como un trastorno motor sensorial caracterizado por una necesidad angustiosa de mover las piernas, y a veces también otras partes del cuerpo, por lo general acompañado por una marcada sensación de incomodidad o dolor en la pierna u otra parte del cuerpo afectada. Afecta entre un 5 a un 15% la población general, se desconocen sus causas, aunque su frecuencia aumenta con la edad y se considera una condición incurable y crónica (8), (9), (10).

Durante las últimas tres décadas se han propuesto numerosas estrategias terapéuticas para el alivio de molestias de la enfermedad, entre ellos ansiolíticos tipo benzodiazepinas, derivados opioides, tratamiento con medicamentos anticonvulsivantes, precursores de los receptores de la dopamina, agonistas los receptores de la de la dopamina, suplementos de vitaminas y minerales así como antagonistas los receptores de la dopamina (8), (9), (10).

Entre los agonistas de la dopamina se reportan medicamentos como: apomorfina, bromocriptina, cabergolina, dihidrexidina, dopamina, fenoldopam, piribedil, lisurida, pergolida, pramipexol, ropinirol, y rotigotina, que se utilizan además en el tratamiento de otras condiciones como la enfermedad de Parkinson, la hiperprolactinemia y la disfunción sexual, así como también están siendo investigados respectivamente para el tratamiento de la depresión clínica (antidepresivos) y ansiedad (ansiolíticos). Aunque hay numerosos reportes de efectividad, su uso a largo plazo en la práctica clínica está limitada por el desarrollo de efectos secundarios y el aumento de los síntomas en muchos pacientes (8), (9), (10).

El objetivo de esta revisión es evaluar la efectividad y seguridad del Pramipexol, comparado con otros agonistas dopaminérgicos, como uno de los criterios para informar la toma de decisiones relacionada con la posible inclusión de tecnologías en el Plan Obligatorio de Salud, en el marco de su actualización integral para el año 2015.

1. Condición de salud y tecnologías de interés

1.1. Condición de salud de interés

El trastorno fue descrito por primera vez en detalle por Karl-Axel Ekbom en 1945 y se establecieron los criterios de diagnóstico medio siglo después, por la Internacional Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). Han sido implicados en la patogénesis del Síndrome, la disfunción de varios sistemas de neurotransmisores y anomalías neuroanatómicas. Se describen entre otros, la disfunción de la dopamina dentro de las vías de los ganglios basales, la deficiencia de hierro y anomalías en el sistema de opioides, entre otros. Aunque se desconocen sus causas, la frecuencia del SPI aumenta con la edad (8).

Los síntomas del RSL se presentan durante el descanso, se alivian con el movimiento y son más graves en la tarde o noche. El 50-85% de los casos de SPI está asociado con insomnio, de inicio o de mantenimiento, pues un 80% de los pacientes con SPI tienen movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño.

El SPI es un trastorno frecuente que afecta entre el 5% y el 15% de la población general. La prevalencia del SPI primario sintomático en los Estados Unidos y Europa se estima en 2.4 a 4.4%, y 1.5 a 2.7% experimentan síntomas al menos dos veces a la semana, dando como resultado angustia secundaria de moderada a severa (11).

El SPI es una enfermedad que dura en la mayoría de los casos, toda la vida y que no tiene cura conocida de acuerdo a la información publicada por el Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares. Algunos casos asociados a ferropenia pueden ser transitorios, porque una vez se corrige puede mejorar (ej. embarazadas).

Los cuatro criterios cardinales para el diagnóstico del SPI incluyen:

- Necesidad de mover las extremidades que se asocia con parestesias o disestesias.
- Los síntomas se inician o que empeoran con el reposo.
- La actividad física produce al menos un alivio parcial de los síntomas.
- El empeoramiento de los síntomas en la tarde o en la noche.

Se reporta un quinto criterio como síntoma motor primario, que se caracteriza por la aparición de movimientos periódicos de las piernas durante el sueño (PLMS), se presenta en aproximadamente 80% a 90% de los pacientes y apoya el diagnóstico de SPI. Estos

criterios se basan en el informe de un taller realizado en los Institutos Nacionales de Salud y están avalados por la ICSD-2.

Los instrumentos utilizados para evaluar la gravedad del SPI incluyen las escalas de calificación del grupo internacional para el estudio del síndrome de Piernas Inquietas (IRLS), la escala RLS-6 escalas y la de Impresión Clínica Global (CGI), todas dirigidas a evaluar la

intensidad de los síntomas relacionados con lo sensorial y el trastorno de sueño. Una escala adicional usada en investigación y clínica es el PLMSI, orientada a evaluar el componente motor de la condición.

La escala IRLS se considera el estándar de oro en la evaluación de la severidad de los síntomas del RSL (12).

Los tratamientos farmacológicos para SPI tienen como objetivo el alivio sintomático de las sensaciones desagradables, como de la necesidad de moverse (inquietud de movimiento), y reducir así la alteración secundaria del sueño. Se proponen en la actualidad cuatro clases de fármacos: agentes dopaminérgicos, anticonvulsivantes, opioides y agentes sedantes-hipnóticos.

Como primera línea de tratamiento se identifican los agonistas dopaminérgicos desde el beneficio observado con la Levodopa (agonista de los receptores de dopamina) por Akpınar en 1982 (10).

Posteriormente, dentro del mismo grupo, se utilizaron el Pramipexol y la Pergolida los cuales han sido de uso limitado pues con el tiempo la sintomatología aumenta por lo que se hace necesario intercambiarlos entre sí para obtener mejoría clínica (8), (9), (10), (13), (14), (15).

El estudio de Pooja Budhiraja encontró una incidencia de SPI de 1,7% por año, en una cohorte de pacientes pertenecientes al *Sleep Heart Health Study*, a quienes se les aplicó el cuestionario diagnóstico IRLSSG *Restless Legs Syndrome Study Group* por sus siglas en inglés. Este estudio cita también una prevalencia de SPI variable, entre el 7% y el 24%, basada en el cuestionario IRLSSG (39).

Las estadísticas recolectadas en Colombia mediante el sistema SISPRO bajo el código CIE 10 número G258 que corresponde a Otros Trastornos Extra piramidales y del movimiento, reportan 1839 casos entre el año 2009 y 2013. Es importante mencionar que este número de casos reportados, puede no corresponder en su totalidad a casos de SPI.

Cuadro 1. Casos con diagnóstico de Síndrome de Piernas Inquietas en población que consulta al sistema de salud, Colombia, 2009-2013.

CODIGO CIE 10	2009	2010	2011	2012	2013	Total general
G258 - OTROS TRASTORNOS EXTRAPIRAMIDALES	389	367	435	464	184	1.839

Fuente: Sistema Integral de Información de la Protección Social – SISPRO (16).

Nota: los datos están basados en los RIPS (Registro Individual de Prestación de Servicios). Este sistema consolida la información de las personas que consultan al sistema de salud, por lo tanto estas cifras no se pueden interpretar como prevalencia o incidencia sino como la frecuencia de un diagnóstico para la población que consulta.

1.2. Tecnologías en salud de interés

Pramipexol es un agonista de la dopamina, empleado en el tratamiento del parkinson, específicamente en el síndrome de piernas inquietas. Otros fármacos empleados en el tratamiento del síndrome de piernas inquietas son: carbidopa + levodopa, pergolida, ropinrole (17).

1.2.1 Clasificación ATC: Pertenece al grupo de Sistema nervioso, específicamente al grupo de agonistas de la dopamina. En la ilustración No.1, se observa esta tecnología y los comparadores seleccionados para el desarrollo de la ETES.

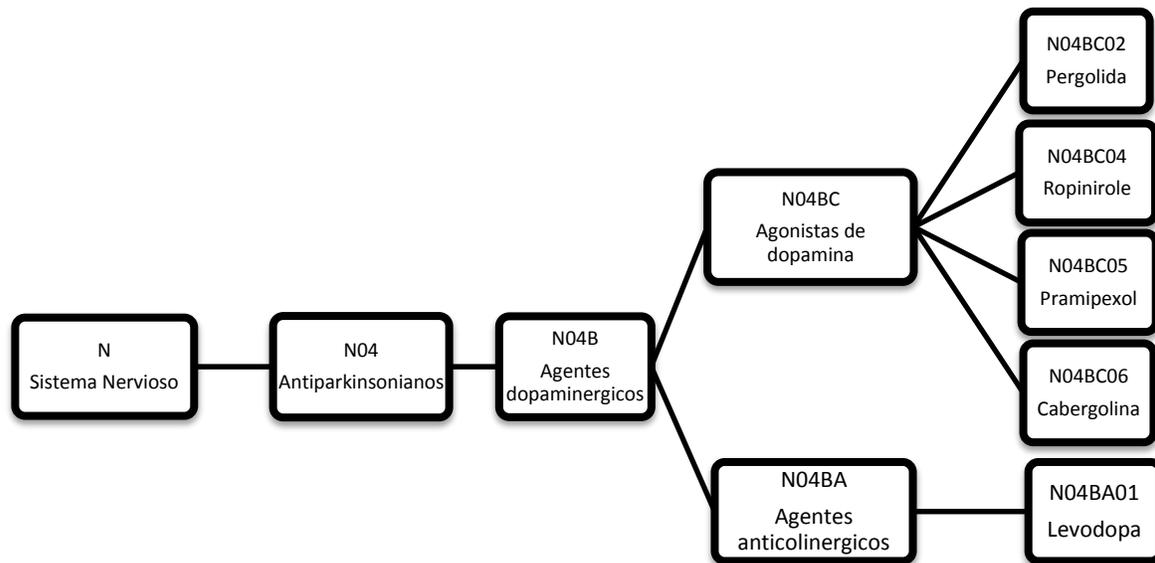


Ilustración 1 Estructura del grupo de y sus comparadores
Fuente: construcción propia (18)

1.2.2 Información acerca del medicamento

Mecanismo de acción: es un agonista de la dopamina tipo no ergot, su mecanismo de acción en el tratamiento para la enfermedad de Parkinson y el síndrome de piernas inquietas, es desconocido; se cree que su acción está relacionada con su capacidad de estimular los receptores de dopamina en el cuerpo estriado. Tiene una actividad intrínseca completa en el D2 subfamilia de receptores de dopamina, y tiene una mayor afinidad a los receptores D3 que a los D4 (19).

Dosificación y forma de administración: en el síndrome de las piernas inquietas (moderada a severa): se recomienda iniciar con 0,125mg de la sal (0,088 mg de base) por vía oral una vez al día administrados 2 a 3 horas antes de la hora de acostarse. La dosis se puede aumentar mediante la duplicación de la cantidad cada 4 a 7 días, hasta un máximo de 0,54 mg de base (0,75 mg de sal) por día. El paciente debe ser evaluado a los tres meses de

tratamiento, considerando la necesidad de interrumpir el tratamiento. En caso de omitir más de unos pocos días la dosis debe reiniciarse, realizando la titulación nuevamente (20).

Precauciones: hiperpirexia y confusión por retirada brusca, reducción de dosis, o cambios en la terapia, discinesia, quedarse dormido durante actividades, complicaciones fibróticas, alucinaciones, deterioro del control de los impulsos, hipotensión ortostática, melanoma, insuficiencia renal, no realizar actividades que requieran atención continua por ejemplo manejar, puede ocasionar episodios repentinos de sueño (20, 21).

Contraindicaciones: no se han identificado contraindicaciones específicas (17).

Reacciones adversas: falla cardiaca, hipotensión ortostática, edema periférico, pérdida de peso, síndrome de secreción inadecuada de hormona diurética, constipación, diarrea, salivación excesiva, pérdida del apetito, indigestión, náusea, trastornos de la libido, hepatotoxicidad, dolor de espalda, espasmos, confusión, desordenes del sueño, mareo, dolor de cabeza (17, 20).

Consideraciones de manejo: Debe ser prescrito por un médico especialista, familiarizado con la condición de salud y el manejo específico del fármaco. Requiere seguimiento y educación al paciente y su familia. Puede ser empleado en el ámbito hospitalario y ambulatorio.

1.2.3 Información de la agencia sanitaria – INVIMA

Al realizar la búsqueda en la base de datos SIVICOS de INVIMA, se evidencian diez y siete registros sanitarios vigentes, para tabletas, tabletas de liberación sostenida, con aprobación en la indicación establecida como intervención de la ETES. Ver Anexo 1 (21).

Indicación aprobada: Antiparkinsoniano; útil en el manejo del síndrome de piernas inquietas (21).

1.2.4 Otras fuentes de información

Se realizó una búsqueda en diferentes agencias sanitarias respecto a la información acerca de la vigilancia postcomercialización.

Cuadro 2. Información relacionada con vigilancia postcomercialización para Pramipexol

Agencia Sanitaria	Fecha	Observación	Fuente
FDA	Septiembre 2012	Puede existir un posible riesgo del aumento de falla cardíaca al usar pramipexol, debido a que el estudio tiene limitaciones, no es posible determinar el riesgo como tal. Se seguirá realizando seguimiento.	http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm314778.htm
	Julio 2012	Se han reportado casos y los resultado de un estudio cruzado surgieron que los pacientes pueden instar por jugar (apostar), aumentar sus deseos sexuales, necesidad por gastar dinero de forma incontrolable, comer y tomar de forma compulsiva, así como la no posibilidad de controlar estas conductas. En algunos casos con la disminución de la dosis, este tipo de conductas cesaron. Los pacientes no reconocen estas conductas como anormales, por eso es importante dar esta información a los cuidadores o familiares. Se debe considerar el ajuste de dosis o la suspensión del medicamento.	
	Agosto 2012	Puede ocasionar patologías de la retina, de acuerdo a la información de un estudio entre pramipexol y ropirinole.	
	Marzo 2013	Dentro de la experiencia post mercadeo se ha evidenciado inapropiada secreción de hormona antidiurética.	
INVIMA		No se encontró información relacionada	https://www.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia_alertas/Consolidado%20alertas_2012.pdf
EMA	Agosto 1999	Se reportaron 20 casos de episodios de sueño repentino, se debe recomendar a los pacientes no realizar actividades que requieran atención como manejo de máquinas o conducir vehículos.	
MHRA	Noviembre 2006	Un estudio en la Unión Europea ha concluido que las ganas de apostar y el aumento de la libido pueden ser reacciones adversas de clase de los agonistas de la dopamina.	http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/DrugAlerts/index.htm

Fuente: Construcción propia con base en (22-24).

2. Preguntas de evaluación

Para la formulación de la pregunta de evaluación se utilizó la estructura PICOT:

P: población.

I: tecnología de interés;

C: comparación;

O: desenlaces (del inglés outcome).

T: tiempo.

2.1. Formulación de la pregunta preliminar de evaluación

En pacientes con diagnóstico de Síndrome de Piernas Inquietas, ¿cuál es la efectividad y seguridad del pramipexol comparado con levodopa, pergolida, cabergolina y ropinirole?

Cuadro 3. Pregunta de evaluación preliminar en estructura PICOT.

P	Pacientes con Síndrome de Piernas Inquietas.
I	Pramipexol
C	Levodopa Pergolida Cabergolina Ropinirole
O	Presencia de síntomas Calidad del sueño Eventos adversos
T	No aplica

Se verificó que a la fecha, la tecnología de interés no estuviera incluida en el Plan Obligatorio de Salud mediante la revisión de la Resolución 5521 del 27 de Diciembre del 2013.

Se consultó el registro sanitario vigente para la tecnología de interés en la página web del INVIMA por lo que no fue necesario remitirse al listado de medicamentos vitales no disponibles.

Se identificaron los posibles comparadores mediante la revisión de grupos farmacológicos (clasificación ATC), con base en la información del centro colaborador de la OMS para la metodología de estadísticas de medicamentos (http://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Esto se complementó con la consulta del listado de medicamentos esenciales de la OMS para adultos y niños.

Se delimito la población y los comparadores a través de la revisión de grupos terapéuticos (clasificación ATC) y la revisión de recomendaciones de guías de práctica clínica para lo cual se consultaron las siguientes fuentes:

- National Guideline Clearinghouse (NGC)
- Guidelines International Network (25)
- New Zealand Guidelines Group (NZGG)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- Ministerio de Salud y Protección Social - IETS
- GuíaSalud
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)

La información encontrada fue comentada en la reunión de participación exponiendo la pregunta PICOT a los expertos temáticos a partir de lo cual se dio el proceso de refinamiento de la pregunta PICOT.

2.2. Refinamiento de la pregunta de evaluación

En pacientes con diagnóstico de Síndrome de Piernas Inquietas, ¿cuál es la efectividad y seguridad del pramipexol comparado con levodopa, pergolida, cabergolina y ropinirole medido por la presencia de síntomas, la calidad del sueño, la calidad de vida y eventos adversos?

La pregunta de evaluación fue refinada y validada con base en la consulta con expertos temáticos, especialistas clínicos en neurología y trastornos del sueño. Los comparadores identificados se presentaron a los expertos temáticos y no fueron citados comparadores adicionales relevantes para la evaluación. Los expertos temáticos consideraron los comparadores adecuados y pertinentes para la evaluación. Cuadro 3.

Cuadro 4. Pregunta de evaluación final en estructura PICOT.

P	Pacientes con diagnóstico de Síndrome de Piernas Inquietas.
I	Tratamiento con Pramipexol
C	Levodopa Pergolida Cabergolina Ropinirole
O	Presencia de síntomas Calidad del sueño Calidad de vida Eventos adversos
T	Se tendrán en cuenta los resultados con el mayor tiempo de seguimiento, de acuerdo con lo reportado por los estudios identificados

La pregunta de evaluación final fue publicada en la página web del IETS dentro del protocolo de evaluación para lo cual no se recibieron comentarios adicionales. A través del siguiente link de consulta pública:

<http://www.iets.org.co/proyectos-en-curso/Paginas/Efectividad-seguridad-pramipexol.aspx>

2.3. Clasificación de la importancia de los desenlaces

Los desenlaces dentro de la pregunta de evaluación fueron refinados y validados en base a las recomendaciones de guías de práctica clínica actualizadas, disponibilidad de evidencia sobre efectividad y seguridad (reportes de evaluación de tecnologías y revisiones sistemáticas de la literatura) y consulta con expertos temáticos (especialistas clínicos neurólogos).

Los miembro del grupo desarrollador, expertos temáticos citaron la calidad de vida como desenlace adicional relevante para la evaluación y calificaron la importancia relativa de los desenlaces descritos empleando la siguiente escala Likert, de acuerdo con la metodología propuesta por el GRADE Working Group. Anexo 2.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Desenlace no importante para la toma de decisiones (no se incluirá en el perfil de evidencia GRADE).			Desenlace importante pero no crítico para la toma de decisiones (no se incluirá en el perfil de evidencia GRADE).			Desenlace crítico para la toma de decisiones (se incluirá en el perfil de evidencia GRADE).		

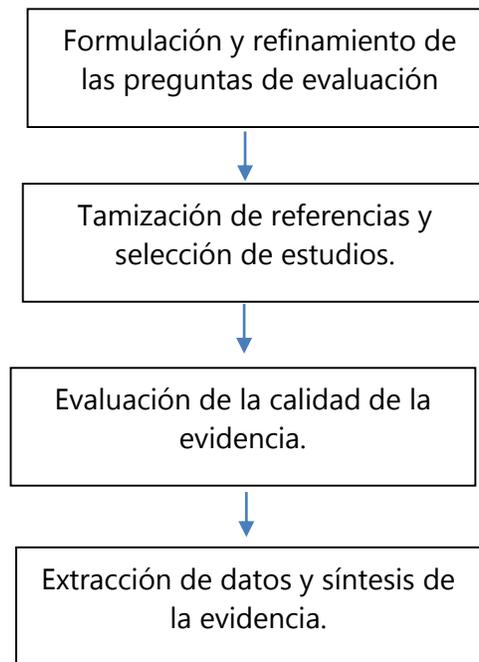
Con base en la puntuación media del grupo los desenlaces fueron calificados como críticos para la toma de decisiones.

3. Métodos

La evaluación se realizó de acuerdo con el protocolo definido previamente por el grupo desarrollador. Este protocolo se encuentra publicado en la página web del IETS, según a metodología propuesta en el “Manual de procesos Participativos” del IETS (26).

La metodología seguida para este reporte de evaluación tecnológica se basa en el “Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud” del IETS (27).

A continuación se citan los pasos de la evaluación en resumen:



3.1. Criterios de elegibilidad

A partir de la pregunta final PICOT se definieron los criterios de elegibilidad de la evidencia, en términos de criterios de inclusión y exclusión.

3.1.1. Criterios de inclusión

Población

Pacientes con diagnóstico de síndrome de piernas inquietas.

Subgrupos

No aplica.

Tecnología de interés

Tratamiento con Pramipexol.

Comparadores

- Levodopa
- Pergolida
- Cabergolina
- Ropinirole

Desenlaces

- Presencia de síntomas
- Calidad del sueño
- Calidad de vida
- Eventos adversos

Tiempo

No aplica pues no se consideran desenlaces de sobrevida.

Estudios

- Diseño: se priorizó la selección de revisiones sistemáticas de ensayos clínicos para las cuales se tomaron en cuenta los criterios propuestos en el manual

Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones con el cual se determinó que el estudio se trató de una revisión sistemática. Ante la ausencia de revisiones sistemáticas de literatura con comparaciones directas entre la tecnología de intereses y los comparadores seleccionados se identificaron metanálisis en red con comparaciones indirectas que fueron incluidos dentro de la evaluación (28).

- Formato de publicación: Se tuvieron en cuenta únicamente estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen no fueron considerados pues la información reportada es incompleta para evaluar su calidad metodológica considerando también que los resultados de los estudios pueden cambiar de forma significativa entre la presentación inicial en un evento y la publicación final en un medio impreso.
- Idioma de publicación: inglés o español.
- Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris.
- Fecha de publicación: últimos cinco años. Se seleccionó este rango de fecha de publicación considerando que la sobrevivencia media de una revisión sistemática libre de signos para requerir una actualización es 5.5 años (29).
- Estudios que reportaron datos cuantitativos para al menos una comparación y desenlace de interés.

3.1.2. Criterios de exclusión

Ninguno.

3.2. Búsqueda de evidencia

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática y amplia de literatura. Todo el proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane. Las búsquedas fueron llevadas a cabo por personal entrenado.

3.2.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas

Para identificar publicaciones indexadas, se consultaron las siguientes fuentes:

- MEDLINE, incluyendo los repositorios In-Process & Other Non-Indexed Citations y Daily Update (plataforma Ovid)
- EMBASE (plataforma Ovid)
- Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR (plataforma Wiley)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE (plataforma Wiley)
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx)

Para el desarrollo de las búsquedas, inicialmente se identificaron los términos clave en lenguaje natural a partir de la pregunta de evaluación en formato PICOT. Con base en los términos clave "Síndrome de Piernas Inquietas" y "Pramipexol", se diseñó una estrategia de búsqueda genérica. La estrategia de búsqueda se compuso de vocabulario controlado (MeSH, DeCS y Emtree) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. La sintaxis se complementó con expansión de términos controlados, identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos, y se limitó empleando filtros validados (propios de cada base de datos) para revisiones sistemáticas (Health Information Research Unit). Esta estrategia se validó mediante una consulta con expertos temáticos y se adaptó para las diferentes fuentes de información.

La búsqueda se realizó sin restricción de idioma ni fecha de publicación.

3.2.2. Otros métodos de búsqueda

El listado de los estudios seleccionados se envió al grupo de expertos temáticos, indagando sobre la disponibilidad de estudios adicionales (publicados o no publicados) que cumplieran los criterios de elegibilidad descritos en el protocolo de la evaluación. Se realizó una consulta con los expertos temáticos, productores y comercializadores sobre literatura adicional publicada y no publicada que cumpliera con los criterios de elegibilidad descritos en el protocolo de la evaluación.

Se llevó a cabo una revisión de los reportes sobre vigilancia poscomercialización de la tecnología de interés en las siguientes fuentes:

- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) - Colombia
- Uppsala Monitoring Centre (UMC)
- European Medicines Agency (EMA)
- Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) - Brasil

- Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) - Reino Unido
- Food and Drug Administration (FDA) - Estados Unidos

3.2.3. Gestión documental

Se generó un reporte que contenía las estrategias de búsqueda para dar respuesta a la pregunta de investigación, garantizando así reproducibilidad y transparencia. Las estrategias de búsqueda y el listado de referencias identificadas fueron mantenidos en formato electrónico.

El resultado de la búsqueda de referencias fue subido a una biblioteca de programa EndNoteX6® eliminando posteriormente las referencias duplicadas.

El resultado de la búsqueda fue resumido en el formato PRISMA (30).

3.3. Tamización de referencias y selección de estudios

La tamización de referencias fue realizada por dos revisores de forma independiente (PS/JC), verificando por título y resumen frente a los criterios de elegibilidad definidos en el protocolo de la evaluación. En los casos de duda sobre el cumplimiento de los criterios de elegibilidad, se revisó el texto completo del estudio para orientar la decisión. Los desacuerdos entre los pares revisores fueron resueltos por consenso.

A partir del grupo de referencias preseleccionadas, se realizó la selección de estudios; para esto, un revisor verificó que el estudio cumpliera con los criterios de elegibilidad (de inclusión y de no exclusión) mediante la revisión de cada publicación en texto completo (PS/JC). Cuando se identificaron múltiples publicaciones de un mismo estudio, se tomó en cuenta el reporte con fecha de publicación más reciente (29).

3.4. Evaluación de la calidad de la evidencia

Se evaluó la calidad de las revisiones sistemáticas y de los metaanálisis de comparaciones indirectas o de múltiples comparaciones incluidos en la evaluación mediante las herramientas AMSTAR (31) e ISPOR (32) (PS/JC).

La revisión sistemática seleccionada incluía un perfil de evidencia GRADE para las comparaciones y desenlaces de interés.

3.5. Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Las características clave de los estudios de mejor calidad fueron descritas por un revisor (JC) a partir de lo reportado en las publicaciones originales, empleando un formato estándar de

extracción de datos en Excel® 2010. Cuando se identificaron múltiples publicaciones de un mismo estudio, se tomó en cuenta únicamente el reporte con fecha de publicación más reciente.

Un revisor (JC) realizó una síntesis narrativa de las estimaciones del efecto para las comparaciones y desenlaces de interés a partir de los estudios de mejor calidad. Se construyeron perfiles de evidencia con los estimadores puntuales (individuales o combinados), sus respectivas medidas de incertidumbre e inconsistencia, valores de probabilidad (significancia estadística) y tamaños de muestra.

El reporte de la evidencia incluye un perfil de evidencia GRADE para efectividad y seguridad con las comparaciones y desenlaces de interés identificados (33).

4. Resultados

4.1. Búsqueda de evidencia

Los resultados de la búsqueda se detallan en el Anexo 3.

4.2. Tamización de referencias y selección de estudios

Se tamizaron 35 referencias, de las cuales se evaluaron 9 en texto completo, para una selección final de dos estudios. Los resultados de la tamización de referencias y selección de estudios se presentan en el anexo 4.

El listado de los estudios incluidos y excluidos se provee en el anexo 5 y anexo 6 respectivamente.

4.3. Calidad de la evidencia

Las referencias incluidas corresponden a revisiones sistemáticas de literatura de alta calidad ISPOR 8/10 (34) y AMSTAR de 11/11 (33).

La calidad de los estudios incluidos se presenta en el anexo 7 y anexo 8.

4.4. Síntesis de la evidencia

Los resultados de este reporte están basados en 2 estudios de alta calidad: (Scholz 2011) (33) y (Sun Y 2014) (34).

4.5. Descripción de los estudios

Los resultados de esta evaluación de efectividad y seguridad están basados en dos revisiones sistemáticas. La primera de Scholz y cols. (9), una revisión de la organización Cochrane, de alta calidad, con riesgo de sesgo bajo y publicado en el año 2011. Esta revisión incluyó 38 ECA y 7365 pacientes adultos. Veinticuatro de estos ECA, publicados entre los años 1999-2009, fueron de interés para la presente evaluación porque comparaban pramipexol o agonistas dopaminérgicos contra placebo u otros medicamentos, en forma directa o indirecta. No se incluyeron los análisis que compararon otros agonistas dopaminérgicos diferentes al pramipexol o los comparadores elegidos (ej. Lisuride vs. Sumanriole)

Las características de los estudios incluidos se presentan en el Anexo 9.

4.6. Efectividad

La efectividad del pramipexol fue evaluada mediante los siguientes desenlaces considerados dentro de la presente revisión:

Cambio en la escala de síntomas- IRLS:

En 30 ECA, los agonistas dopaminérgicos comparados contra placebo produjeron cambio en la línea de base del IRLS con una diferencia de medias de -5.74 puntos [IC95% -6.74 a -4.74] a favor de los agonistas dopaminérgicos (a menor puntaje mayor efecto), ($I^2 = 75\%$), estadísticamente significativo con heterogeneidad alta (33).

En un análisis de subgrupo por medicamento, el pramipexol produjo un cambio en la línea de base del IRLS comparado contra placebo con una diferencia de medias de -5.16 [IC95% -6.87 a -3.45] ($I^2 = 76\%$), estadísticamente significativo con heterogeneidad alta (33).

En 2 ECA los agonistas dopaminérgicos (cabergolina o pramipexol) comparados con levodopa produjeron un cambio en la línea de base del IRLS con una diferencia de medias de -5.25 [IC95% -8.40 a -2.10], a favor de los agonistas dopaminérgicos, esta diferencia fue estadísticamente significativa con heterogeneidad moderada ($I^2 = 55\%$) (33).

En el estudio de Ying Sun con comparaciones indirectas realizadas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre Pramipexol y Ropirinol (34).

Cambio en el PLMSI (calidad del sueño):

En 15 ECA los agonistas dopaminérgicos comparados con placebo produjeron una diferencia de medias en la reducción del PLMSI de -22.38 (IC95% -27.82 a -16.94) por hora de sueño con una diferencia estadísticamente significativa a favor de los agonistas dopaminérgicos bajo una heterogeneidad alta ($I^2 = 73\%$) (33).

En un análisis de subgrupos por medicamentos, el pramipexol versus placebo reportó una diferencia de medias de -30.47 [IC9% -51.58 a -9.35], diferencia estadísticamente significativa a favor de pramipexol, con una alta heterogeneidad ($I^2 = 85\%$) (33).

En 1 ECA se comparó el pramipexol con la levodopa, y se obtuvo una diferencia de medias en la reducción del PLMSI de -3.80 [IC95% -9.08 a 1.48] por hora de sueño o en la cama, esta diferencia no fue estadísticamente significativa, con una baja heterogeneidad ($I^2 = 16\%$) (34). No se desarrollaron comparaciones indirectas para el cambio en el PLMSI que corresponde a calidad del sueño (34).

Calidad del sueño autoreportada (tiempo total de sueño durante el tiempo de sueño o tiempo en la cama):

En 22 ECA, los agonistas dopaminérgicos comparados con placebo reportaron una diferencia de medias de 0.4 [IC95% 0.33 a 0.47] a favor de los agonistas dopaminérgicos respecto a la calidad del sueño autoreportada. Esta diferencia fue estadísticamente significativa con una baja heterogeneidad ($I^2 = 16%$)(33).

En un análisis de subgrupos por medicamentos, el pramipexol produjo contra placebo un cambio en la calidad del sueño autoreportada con una diferencia de medias de 0.44 [IC: 0.33, 0.54]. Esta diferencia fue estadísticamente significativa bajo una alta heterogeneidad ($I^2 = 0%$) (33).

En 1 ECA los agonistas dopaminérgicos comparados con levodopa mostraron un cambio en la calidad del sueño autoreportada con una diferencia de medias de -0.63 [IC95% -1.35 a 0.09]. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa y fue reportada con una heterogeneidad baja ($I^2 = 0.01%$) (33).

No se desarrollaron comparaciones indirectas desenlacen la calidad de sueño autoreportada (34).

Cambio en la calidad de vida específica:

En 17 ECA, los agonistas dopaminérgicos produjeron mejoría en la calidad de vida comparado contra placebo con una diferencia de medias de 0.34 [IC95% 0.23 a 0.44] esta diferencia fue estadísticamente significativa, a favor de los agonistas dopaminérgicos, con una alta heterogeneidad ($I^2 = 61%$) (33).

En un análisis de subgrupos por medicamento, el pramipexol produjo mejoría en la calidad de vida comparado contra placebo con una diferencia estandarizada de medias de 0.30 [IC95% 0.13 a 0.47] la cual fue estadísticamente significativa con una heterogeneidad alta ($I^2 = 60%$) (33).

No se desarrolló ninguna comparación indirecta para este desenlace (34).

4.7 Seguridad

- Número de retiros por eventos adversos (parámetro de seguridad):

En 34 ECAs el retiro de pacientes en el grupo de los agonistas dopaminérgicos fue mayor que en el grupo de placebo con un OR de 1.82, (IC95% 1.35 a 2.45), sin embargo esta diferencia no fue estadísticamente significativa y mostró una heterogeneidad moderada ($I^2 = 41%$) (33).

En un análisis de subgrupos por medicamentos, se reportaron más retiros con pramipexol que con placebo con un OR de 1.11 [IC95% 0.66 a 1.87], esta diferencia no fue estadísticamente significativa con una heterogeneidad moderada ($I^2 = 44%$) (33).

En 2 ECA fue más frecuente el retiro de pacientes por eventos adversos en el grupo que recibió agonistas dopaminérgicos comparado con el retiro de pacientes en el grupo que recibió levodopa (OR 1.70 IC95% 0.96 a 3.01] sin embargo esta diferencia no fue estadísticamente significativa con heterogeneidad baja ($I^2 = 0%$)(33)

- Número de pacientes que experimentan eventos adversos (parámetro de seguridad):

En 33 ECAs los eventos adversos fueron más frecuentes en el grupo de pacientes que recibió agonistas dopaminérgicos comparado con los pacientes que recibieron placebo con un OR de 1.82 [IC95% 1.59 a 2.08], esta diferencia fue estadísticamente significativa con una heterogeneidad baja ($I^2 = 24%$)baja (33).

En 2 ECA fue más frecuente el retiro en de pacientes en el grupo que recibió agonistas dopaminérgicos comparado con el grupo de pacientes que recibió levodopa OR 2.87 [IC95% 0.43 a 19.00]. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa con una baja heterogeneidad ($I^2 = 63%$) (33).

Cuadro 5. Perfil de evidencia GRADE. (Scholz H, 2011) (33).

Dopamine agonists compared with placebo for restless legs syndrome						
Patient or population: patients with restless legs syndrome according to IRLSSG, 18 years or older Settings: outpatient settings in Europe, North America and Japan. Intervention: treatment with dopamine agonists for at least seven days Comparison: placebo treatment for at least seven days						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo	Dopamine agonists				
1 IRLS range: 0 to 40 (= severe)	The mean IRLS change from baseline ranged across control groups from -1.8 to -13.4.	The mean IRLS change from baseline in the intervention groups was -5.74 larger (95% CI -6.74 to -4.74).		6380 (30 studies)	+++0 moderate	Inconsistent results ($I^2 = 75%$) which can be explained partly by medication subgroups and possibility of publication bias
2 Periodic limb movements in sleep (PLMS Index) PLMS per hour of sleep (8 trials) or time in bed (7 trials)	The mean PLMS Index change ranged across control groups from 21 to -16.6.	The mean PLMS Index change in the intervention groups was -22.86 larger (95%CI -28.3 to -17.41).		1141 (15 studies)	+++0 moderate	Inconsistent results ($I^2 = 73%$) which can be explained partly by medication subgroups and possibility of publication bias
3 Sleep efficiency Percentage of total sleep time per time in bed	The mean sleep efficiency change ranged across control groups from 0.6 to 6.1 percent.	The mean sleep efficiency change in the intervention groups was 4.61 percent larger (95% CI 2.14 to 7.04).		677 (11 studies)	++++ high	

4 Clinical Global Impressions - Improvement of condition (CGI-I) Rating of 1 = very much improved to 7 = very much worse	58 per 100	72 per 100 (58 to 72)	RR 1.19 (95% CI 0.91 to 1.56)	422 (2 studies)	+++0 moderate	Treatment difference was not significant and the result shows no to a significant effect
5 Subjective quality of sleep RLS-6; scale satisfaction with sleep: 0 to 10 (= low satisfaction)	The mean change in satisfaction with sleep was -2.8 in levodopa	The mean change in satisfaction with sleep in cabergoline was -0.63 larger (95% CI -1.35 to 0.09, P = 0.09).		344 (1 study)	++00 low	Estimated effect based on only one study. Treatment difference was not significant.
6 Quality of life RLS-QoL: 0 to 60 (= severe impairment)	The mean change in quality of life was -10.38 in levodopa.	The mean difference in RLS-QoL in the intervention group was -5.54 larger (95% CI -8.43 to -2.65).		314 (1 study)	+++0 moderate	Estimated effect based on only one study.
7 Number of patients experiencing adverse events	54 per 100	72 per 100 (63 to 80)	OR 2.87 (95% CI 0.43 to 19.00)	461 (3 studies)	+++0 moderate	Treatment difference was not significant and the result shows no to a significant effect

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High quality (++++): Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality (+++0): Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality (++00): Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality (+000): We are very uncertain about the estimate.

* Sesgo de publicación / Tamaño del efecto / Posibles confusores / Gradiente dosis-respuesta.

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

⊕⊕⊕ Calidad 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.

⊕⊕ Calidad 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.

⊕ Calidad muy baja: no estamos muy seguros sobre el cálculo aproximado del efecto.

Tomado de The GRADE working group. GRADE working group 2005-2013.

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

Cuadro 6. Perfil de evidencia GRADE. (Scholz H, 2011) (33).

Subgroups of dopamine agonists compared with placebo for restless legs syndrome						
Patient or population: patients with restless legs syndrome Settings: outpatient settings in Europe, North America, Australia and Japan Intervention: treatment with dopamine agonists for at least seven days Comparison: treatment with placebo for at least seven days						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo	Dopamine agonists				
IRLS all dopamine agonists range: 0 to 40 (= severe)	The mean IRLS ranged across control groups from -1.8 to -13.4.	The mean IRLS in the intervention groups was -5.74 larger (95% CI -6.74 to -4.74).		6380 (30 studies)	++ +0 moderate	Inconsistent results (I ² = 75%) which can be explained partly by medication subgroups and possibility of publication bias
1 IRLS cabergoline	The mean IRLS ranged across control groups from -3.3 to -7.9.	The mean IRLS in the intervention groups was -11.49 larger (95% CI -15.14 to -7.84).		127 (2 studies)	++++ high	
3 IRLS lisuride	The mean IRLS ranged across control groups from -6.9 to -8.2.	The mean IRLS in the intervention groups was -8.00 larger (95% CI -10.28 to -5.72).		378 (2 studies)	++++ high	
2 IRLS pergolide	The post mean IRLS was 23.2 in the control group.	The mean IRLS in the intervention group was -11.70 larger (95% CI -14.8 to -8.6).		97 (1 study)	++++ high	
4 IRLS pramipexole	The mean IRLS ranged across control groups from -5.7 to -12.2.	The mean IRLS in the intervention groups was -5.16 larger (95% CI -6.87 to -3.45).		2256 (8 studies)	+++0 moderate	Inconsistent results (76%) in pramipexole trials.
5 IRLS ropinirole	The mean IRLS ranged across control groups from -0.3 to -13.4.	The mean IRLS in the intervention groups was -4.19 larger (95% CI -5.4 to -2.97).		2301 (11 studies)	+++0 moderate	Inconsistent results (58%) in ropinirole trials.
6 IRLS rotigotine	The mean IRLS ranged across control groups from -8.0 to -9.9.	The mean IRLS in the intervention groups was -6.98 larger (95% CI -8.99 to -4.96).		958 (5 studies)	++++ high	
7 IRLS sumanirole	The mean IRLS was -10.1 in the control group.	The mean IRLS in the intervention group was -1.83 larger (95% CI -4.71 to 1.05).		263 (1 study)	++++ high	

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; I²: Inconsistency

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

Tomado de Singh S, Chang SM, Matchar DB, Bass EB. Chapter 7: grading a body of evidence on diagnostic tests. Journal of general internal medicine. 2012 Jun;27 Suppl 1:S47-55.

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

5. Discusión

En este reporte se presentan los resultados de los estudios producto de la búsqueda sistemática para Pramipexol en pacientes con Síndrome de Piernas Inquietas. La evidencia identificada para efectividad comparada es de alta calidad e incluye los resultados reportados por dos revisiones sistemáticas de literatura con metaanálisis de comparaciones directas e indirectas como se explica a continuación.

En una de las revisiones (33), se desarrollaron comparaciones directas entre los agonistas dopaminérgicos incluyendo el pramipexol y la levodopa. En la otra revisión sistemática (34), se comparó el pramipexol en forma indirecta con otros medicamentos agonistas dopaminérgicos y con un antiepiléptico.

Las comparaciones entre el grupo de agonistas dopaminérgicos (dentro del cual se encuentra pramipexol) comparado contra el placebo, mostraron que los agonistas dopaminérgicos fueron más efectivo en el desenlace principal que fue la escala de síntomas-IRLS, y en desenlaces secundarios como el PLMSI, la calidad de sueño y de vida. Cuando se realizó el análisis de subgrupos por pramipexol comparado contra placebo, el pramipexol mostró ser más efectivo en los desenlaces de PLMSI, calidad de sueño y calidad de vida, pero no en la escala de síntomas IRLS. Cuando se realizaron comparaciones indirectas entre pramipexol y ropirinole, no se reportaron diferencias estadísticamente significativas en efectividad entre ellos. Cuando se compararon los medicamentos agonistas dopaminérgicos con levodopa, se encontró mayor efectividad en los desenlaces IRLS.

En cuanto a seguridad, el grupo de medicamentos agonistas dopaminérgicos, tiene un mayor número de pacientes que reportan eventos adversos y una mayor frecuencia de retiros por eventos adversos, al compararlo con levodopa sin embargo esta diferencia no es estadísticamente significativa.

Los hallazgos de esta evaluación son transferibles a nuestro contexto, dado que la definición de población, condición y tecnología reportada por la literatura, son las mismas que se usan en nuestra práctica clínica habitual en Colombia.

El pramipexol, no requiere cambios organizacionales adicionales de incluirse en el plan de beneficios.

Existe un vacío en el conocimiento en relación a:

- La gran mayoría de los ensayos clínicos aleatorizados usaron el placebo como comparador y eso plantea la necesidad de investigación sobre la efectividad comparativa del pramipexol comparado con otros agonistas dopaminérgicos.
- La efectividad y la seguridad en los ensayos clínicos aleatorizados, se realizó en periodos de tiempo suficientes para medir los desenlaces habituales, pero muy cortos si se considera que es una enfermedad crónica e incurable, en donde es necesario poder contar

con información que evalúe esta efectividad en plazos de tiempo más largos de las 12 semanas promedio.

6. Conclusiones

Efectividad

Los agonistas dopaminérgicos, dentro de los cuales está incluido el pramipexol, son más efectivos que el placebo en el tratamiento de las personas con RLS para los desenlaces de escala de síntomas IRLS, la reducción del PLMSI, la calidad de sueño autoreportada y calidad de vida. En un análisis por subgrupos dentro de la comparación entre agonistas dopaminérgicos y el placebo, el pramipexol se mostró más efectivo que el placebo en los desenlaces del cambio del PLMSI, calidad del sueño y en la calidad de vida.

Los agonistas dopaminérgicos, dentro de los cuales está incluido el pramipexol, son más efectivos que la levodopa para los desenlaces de escala de síntomas IRLS.

Al comparar el pramipexol de forma indirecta con el ropirinole (agonista dopaminérgico) no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

Seguridad

Los eventos adversos son más frecuentes en el de grupo tratamiento con agonistas dopaminérgicos (dentro de los cuales se encuentra el pramipexol) comparado con placebo.

No se encontraron diferencias en seguridad entre el pramipexol y el placebo.

Referencias bibliográficas

1. Hening WA, Allen RP, Earley CJ, Picchietti DL, Silber MH. An update on the dopaminergic treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *Sleep*. 2004;27(3):560-83.
2. Hornyak M, Trenkwalder C, Kohnen R, Scholz H. Efficacy and safety of dopamine agonists in restless legs syndrome. *Sleep medicine*. 2012;13(3):228-36.
3. Zhang W, Wang Y, Cong SY, Nao JF, Feng J, Bi GR. Efficacy and tolerability of pramipexole for the treatment of primary restless leg syndrome: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2013;9:1035-43.
4. Wilt TJ, MacDonald R, Ouellette J, Khawaja IS, Rutks I, Butler M, et al. Pharmacologic therapy for primary restless legs syndrome: A Systematic review and meta-analysis. *JAMA Internal Medicine*. 2013;173(7):496-505.
5. Quilici S, Abrams KR, Nicolas A, Martin M, Petit C, Llew PL, et al. Meta-analysis of the efficacy and tolerability of pramipexole versus ropinirole in the treatment of restless legs syndrome. *Sleep medicine*. 2008;9(7):715-26.
6. Talati R, Phung OJ, Mather J, Coleman CI. Effect of non-ergot dopamine agonists on health-related quality of life of patients with restless legs syndrome. *Annals of Pharmacotherapy*. 2009;43(5):813-21.
7. Baker WL, White CM, Coleman CI. Effect of nonergot dopamine agonists on symptoms of restless legs syndrome. *Annals of Family Medicine*. 2008;6(3):253-62.
8. Ekblom KA. Restless legs syndrome. *Neurology*. 1960;10:868-73.
9. Yang JS, Cho YJ, Kang SH, Choi HJ. Demographic and clinical characteristics of patients with restless legs syndrome in spine clinic. *Journal of Korean Neurosurgical Society*. 2014;55(2):83-8.
10. Akpınar S. Treatment of restless legs syndrome with levodopa plus benserazide. *Archives of neurology*. 1982;39(11):739.
11. Lipford MC, Silber MH. Long-term use of pramipexole in the management of restless legs syndrome. *Sleep medicine*. 2012;13(10):1280-5.
12. Aurora RN, Kristo DA, Bista SR, Rowley JA, Zak RS, Casey KR, et al. The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in adults - An update for 2012: Practice parameters with an evidence-based systematic review and meta-analyses. *Sleep*. 2012;35(8):1039-62.
13. Silver N, Allen RP, Senerth J, Earley CJ. A 10-year, longitudinal assessment of dopamine agonists and methadone in the treatment of restless legs syndrome. *Sleep medicine*. 2011;12(5):440-4.
14. Jones R, Cavanna AE. The neurobiology and treatment of restless legs syndrome. *Behavioural Neurology*. 2013;26(4):283-92.

15. Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, et al. Restless legs syndrome/Willis–Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria – history, rationale, description, and significance. *Sleep medicine*.15(8):860-73.
16. Ministerio de Salud y Protección Social. Sistema Integral de Información de la Protección Social - SISPRO Bogotá D.C.2014. Available from: <http://www.sispro.gov.co/>.
17. Home - MICROMEDEX® [Internet]. 2014 [cited 10/11/14]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/>.
18. Methodology WCCfDS. WHOCC - ATC/DDD Index 2012 [cited 2013]. Available from: http://www.whooc.no/atc_ddd_index/.
19. Truven Health Analytics Inc. Drug details - MICROMEDEX®. Micromedex 2.02014.
20. EMA. FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO - Pramipexol - MIRAPEXIN European Medicines Agency2014 [cited 2014 2/12/14]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000134/WC500029252.pdf.
21. INVIMA. Sistema de Tramites en Linea - Consultas Publicas Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos2014 [cited 2014 01/05/14]. Available from: http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp.
22. European Medicines Agency - Public Statement on Sifrol, Daquiran, Mirapexin (Pramipexole) - Recommendation to Reinforce the Warning on the sudden onset of sleep [press release]. EMA1999.
23. FDA. Safety Information - Mirapex (pramipexole dihydrochloride). WebContent. Food and Drug Administration: 2014.
24. INVIMA. Busqueda por principio activo - Farmacovigilancia 2014 [cited 2014 10 de noviembre]. Available from: https://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=3620%3Abusqueda-por-principio-activo&catid=191%3Afarmacovigilancia&Itemid=323.
25. Castro APdC, Pereira VS, Serrão PRMdS, Driusso P. Eficácia do biofeedback para o tratamento da incontinência urinária de esforço: uma revisão sistemática
Effectiveness of biofeedback for the treatment of stress urinary incontinence: a systematic review. *Sci med*.20(3).
26. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Manual de procesos participativos. Bogotá D.C.2014.
27. Díaz M, Peña E, Mejía A, Flórez I. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS; 2014.
28. Higgins J, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0 [updated March 2011]2011.

29. Shojania KG, Sampson M, Ansari MT, Ji J, Garritty C, Rader T, et al. Updating Systematic Reviews. Technical Review No. 16. (Prepared by the University of Ottawa Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0017.) AHRQ Publication No. 07-0087. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2007.
30. 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;62(10):e1-34.
31. 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;62(10):1013-20.
32. Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R, Barrett A, Hawkins N, et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2011;14(4):417-28.
33. Scholz H, Trenkwalder C, Kohnen R, Kriston L, Riemann D, Hornyak M. Dopamine agonists for the treatment of restless legs syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2011; (3). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006009.pub2/abstract>.
34. Sun Y, van Valkenhoef G, Morel T. A mixed treatment comparison of gabapentin enacarbil, pramipexole, ropinirole and rotigotine in moderate-to-severe restless legs syndrome. *Current medical research and opinion*. 2014;30(11):2267-78.
35. Zintzaras E, Kitsios GD, Papathanasiou AA, Konitsiotis S, Miligkos M, Rodopoulou P, et al. Randomized trials of dopamine agonists in restless legs syndrome: A systematic review, quality assessment, and meta-analysis. *Clinical Therapeutics*. 2010;32(2):221-37.
36. Speight J, Howarth A. Quality of life in restless legs syndrome: A systematic review of clinical trials and a critical review of instruments. *Patient*. 2010;3(3):185-203.
37. Ayeleke RO, Hay-Smith EJ, Omar MI. Pelvic floor muscle training added to another active treatment versus the same active treatment alone for urinary incontinence in women. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;11:CD010551.
38. 2010 EAoU. Guía clínica sobre la incontinencia urinaria. *Farmacoterapia*. EAU2010.
39. Budhiraja, P., et al. (2012). "Incidence of restless legs syndrome and its correlates." *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 8(2): 119.

Anexos

Anexo 1. Registros sanitarios vigentes para la tecnología de interés.

Registro Sanitario	Nombre comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación de acuerdo a la condición de salud evaluada	Titular del registro
INVIMA 2010M- 0010975	MIRAPEX ® ER 3.0 MG	Forma farmacéutica: tabletas de liberación sostenida Concentración: 3 mg Vía de administración: oral Presentación: caja de cartón x 10, 30, 60 ,100 tabletas de liberación prolongada en blíster aluminio/aluminio con 10 tabletas blíster	Antiparkinsoniano; útil en el manejo del síndrome de piernas inquietas.	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG.
INVIMA 2012M- 0013576	XOMIKLINE ® 0.25 MG	Forma farmacéutica: Tn - tabletas con o sin recubr. que no modifiquen liberación fármaco Concentración: ,25 mg Vía de administración: oral Presentación: caja x 28, 30 tabletas en blíster aluminio	Antiparkinsoniano; útil en el manejo del síndrome de piernas inquietas	GLAXOSMITHKLINE COLOMBIA S.A.
INVIMA 2010M- 0010795	MIRAPEX ® ER 0.75 MG	Forma farmacéutica: tabletas de liberación sostenida Concentración: ,75 mg Vía de administración: oral Presentación: caja x 10, 30, 60 ,100 tabletas de liberación prolongada en blíster aluminio	Antiparkinsoniano; útil en el manejo del síndrome de piernas inquietas	BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
INVIMA 2010M- 0011168	MIRAPEX ® ER 1.5 MG	Forma farmacéutica: tabletas de liberación sostenida Concentración: 1.5 mg Vía de administración: oral Presentación: Caja por blíster en opa/alum/pvc/alum por 10, 30, 60, 100 tabletas.	Antiparkinsoniano; útil en el manejo del síndrome de piernas inquietas	BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

<p>INVIMA 2010M- 0010840</p>	<p>MIRAPEX ® ER 0.375 MG</p>	<p>Forma farmacéutica: tabletas de liberación sostenida Concentración: ,375 mg Vía de administración: oral Presentación:Caja por 10, 30, 60 ,100 comprimidos de liberación prolongada en blíster.</p>	<p>Antiparkinsoniano; útil en el manejo del síndrome de piernas inquietas</p>	<p>BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH</p>
<p>INVIMA 2014M- 0014941</p>	<p>PRAMIPEX 1 MG</p>	<p>Forma farmacéutica: Tabletas con o sin recubr. que no modifiquen liberación fármaco Concentración: 1 mg Vía de administración: oral Presentación: Caja por 10, 20, 30, 40, 50 tabletas en blíster aluminio</p>	<p>Tratar los síntomas de la enfermedad de párkinson primaria. Puede ser usado solo o en combinación con levodopa. Tratar los síntomas del síndrome de piernas inquietas moderado a severo (rls).</p>	<p>SUN PHARMACEUTICAL IND LTD</p>
<p>INVIMA 2012M- 0013575</p>	<p>XOMIKLINE ® 1.00 MG</p>	<p>Forma farmacéutica: Tabletas con o sin recubr. que no modifiquen liberación fármaco Concentración: 1 mg Vía de administración: oral Presentación: caja por 28, 30 tabletas de aluminio</p>	<p>Tratar los síntomas de la enfermedad de párkinson primaria. Puede ser usado solo o en combinación con levodopa. Tratar los síntomas del síndrome de piernas inquietas moderado a severo (rls).</p>	<p>GLAXOSMITHKLINE COLOMBIA S.A</p>
<p>INVIMA 2013M- 0014786</p>	<p>PRAMIPEX 0,25MG</p>	<p>Forma farmacéutica: Tabletas con o sin recubr. que no modifiquen liberación fármaco Concentración: ,25 mg Vía de administración: oral Presentación: caja por 1 blíster en opa-al-pvc/ al por 10 tabletas</p>	<p>Tratar los síntomas de la enfermedad de párkinson primaria. Puede ser usado solo o en combinación con levodopa. Tratar los síntomas del síndrome de piernas inquietas moderado a severo (rls).</p>	<p>SUN PHARMACEUTICAL IND LTD</p>

INVIMA 2013M- 0014005	PRAMIPEXOL DICLORHIDRATO MONOHIDRATO 1 MG	Forma farmacéutica: Tabletas con o sin recubr. que no modifiquen liberación fármaco Concentración: 1 mg Vía de administración: oral Presentación: caja por 10,20,30,40,50,60,70,80,90,100 tabletas en blíster aluminio	Tratar los síntomas de la enfermedad de párkinson primaria. Puede ser usado solo o en combinación con levodopa. Tratar los síntomas del síndrome de piernas inquietas moderado a severo (rls).	NOVARTIS DE COLOMBIA S.A
INVIMA 2013M- 0014157	PRAMIPEXOL DICLORHIDRATO MONOHIDRATO 0,25MG	Forma farmacéutica: Tabletas con o sin recubr. que no modifiquen liberación fármaco Concentración: ,25 mg Vía de administración: oral Presentación: caja por 10,20,30,40,50,60,70,80,90,100 unidades en blíster aluminio	Tratar los síntomas de la enfermedad de párkinson primaria. Puede ser usado solo o en combinación con levodopa. Tratar los síntomas del síndrome de piernas inquietas moderado a severo (rls).	NOVARTIS DE COLOMBIA S.A
INVIMA 2013M- 0014499	PARMITAL® 0.125MG COMPRIMIDOS	Forma farmacéutica: Tabletas con o sin recubr. que no modifiquen liberación fármaco Concentración: ,125 mg Vía de administración: oral Presentación: caja por 30 comprimidos en blíster aluminio	Antiparkinsoniano; útil en el manejo del síndrome de piernas inquietas	MONTE VERDE S.A.
INVIMA 2013M- 0014538	PARMITAL® 0.250MG TABLETAS	Forma farmacéutica: Tabletas con o sin recubr. que no modifiquen liberación fármaco Concentración: ,25 mg Vía de administración: oral Presentación: caja x 30, 100 tabletas en blíster	Tratar los síntomas de la enfermedad de párkinson primaria. Puede ser usado solo o en combinación con levodopa. Tratar los síntomas del síndrome de piernas inquietas moderado a severo (rls).	LABORATORIOS MONTEVERDE S.A.S
INVIMA 2005M- 0005022	MIRAPEX® COMPRIMIDOS 0.25 MG	Forma farmacéutica: Tabletas con o sin recubr. que no modifiquen liberación fármaco	Antiparkinsoniano; útil en el manejo del síndrome de piernas inquietas	BOEHRINGER INGELHEIM

		<p>Concentración: .25 mg</p> <p>Vía de administración: oral</p> <p>Presentación: Caja x 10, 30, 60,100 tabletas en blíster de aluminio.</p>		INTERNATIONAL GMBH
INVIMA 2012M- 0013690	XOMIKLINE ® 0.125 MG	<p>Forma farmacéutica: Tabletas con o sin recubr. que no modifiquen liberación fármaco</p> <p>Concentración: .125 mg</p> <p>Vía de administración: oral</p> <p>Presentación: Caja x 28, 30 tabletas en blíster de aluminio.</p>	Antiparkinsoniano; útil en el manejo del síndrome de piernas inquietas	GLAXOSMITHKLINE COLOMBIA S.A
INVIMA 2012M- 0013850	LIVIPARK ® 1 MG	<p>Forma farmacéutica: Tabletas con o sin recubr. que no modifiquen liberación fármaco</p> <p>Concentración: 1 mg</p> <p>Vía de administración: oral</p> <p>Presentación: caja por 20,30,40,50,60,70,80,90,100 tabletas en blíster aluminio</p>	Tratar los síntomas de la enfermedad de párkinson primaria. Puede ser usado solo o en combinación con levodopa. Tratar los síntomas del síndrome de piernas inquietas moderado a severo (rls).	SANDOZ GMBH
INVIMA 2012M- 0013846	LIVIPARK® 0.25 MG	<p>Forma farmacéutica: Tabletas con o sin recubr. que no modifiquen liberación fármaco</p> <p>Concentración: .25 mg</p> <p>Vía de administración: oral</p> <p>Presentación: caja por 10,20,30,40,50,60,70,80,90,100 tabletas en blíster aluminio</p>	Tratar los síntomas de la enfermedad de párkinson primaria. Puede ser usado solo o en combinación con levodopa. Tratar los síntomas del síndrome de piernas inquietas moderado a severo (rls).	SANDOZ GMBH
INVIMA 2010M- 0011145	MIRAPEX ® ER 4.5 MG	<p>Forma farmacéutica: tabletas de liberación sostenida</p> <p>Concentración: 4,5 mg</p>	Antiparkinsoniano; útil en el manejo del síndrome de piernas inquietas	BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

		Vía de administración: oral Presentación: caja por 10,30,60,100 comprimidos de liberación prolongada en blíster alu- alu(alum/pvc/pvac - opa/alum/pvc		
--	--	--	--	--

Fuente: Construcción propia con base en (21).

Ficha resumen

Aspecto	Información
Denominación común de la tecnología	Pramipexol
Código ATC	N04BC05
Grupo farmacológico	Pertenece al grupo de Sistema nervioso, específicamente al grupo de agonistas de la dopamina
Mecanismo de acción	Es un agonista de la dopamina, su mecanismo de acción en el tratamiento para la enfermedad de Parkinson y el síndrome de piernas inquietas, es desconocido; se cree que su acción está relacionada con su capacidad de estimular los receptores de dopamina en el cuerpo estriado. El pramipexol tiene una actividad intrínseca completa en el D2 subfamilia de receptores de dopamina, y tiene una mayor afinidad a la D3 receptores que el D4
Indicación INVIMA	útil en el manejo del síndrome de piernas inquietas.
Forma farmacéutica y concentración	Tabletas y tabletas de liberación sostenida de 0,75mg, 1,5mg, 0,375mg, 1mg, 0,25mg, 0,125mg, 0,250mg.
Dosificación	En La enfermedad de Parkinson, se recomienda iniciar 0,125mg por vía oral 3 veces al día, es necesario realizar titulación lenta, que se aumentara cada 5 a 7 días por 7 semanas para obtener buenos resultados. El manejo con tabletas de liberación prolongada, se realiza con dosis inicial de 0,375 mg por vía oral una vez al día, la titulación lenta será cada 5 a 7 días, primero a 0,75 mg / día y luego en incrementos de 0,75 mg hasta dosis máxima de 4,5 mg / día; Síndrome de las piernas inquietas (moderada a severa), Primaria: Se recomienda iniciar con 0,125 mg por vía oral una vez al día administrados 2 a 3 horas antes de la hora de acostarse. La dosis se puede aumentar mediante la duplicación de la cantidad cada 4 a 7 días.
Precauciones	Hiperpirexia y confusión por retirada brusca, reducción de dosis, o cambios en la terapia, discinesia, quedarse dormido durante actividades, complicaciones fibróticas, alucinaciones, deterioro del control de los impulsos, hipotensión ortostática, melanoma, insuficiencia renal.
Contraindicaciones	No se han identificado contraindicaciones específicas
Consideraciones especiales en el manejo	Debe ser prescrito por un médico, requiere seguimiento
¿Está autorizado para ser comercializado en el país?	Al revisar la base de datos SIVICOS de INVIMA, se encontraron diez y siete registros sanitarios vigentes, los cuales incluyen la indicación.

Fuente: Construcción propia con base en (20, 21)

Anexo 2. Clasificación de la importancia de los desenlaces.

Desenlace	Puntuación media del grupo
Presencia de Síntomas	8
Calidad de Sueño	8
Calidad de Vida	9
Eventos Adversos	9

Anexo 3. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.

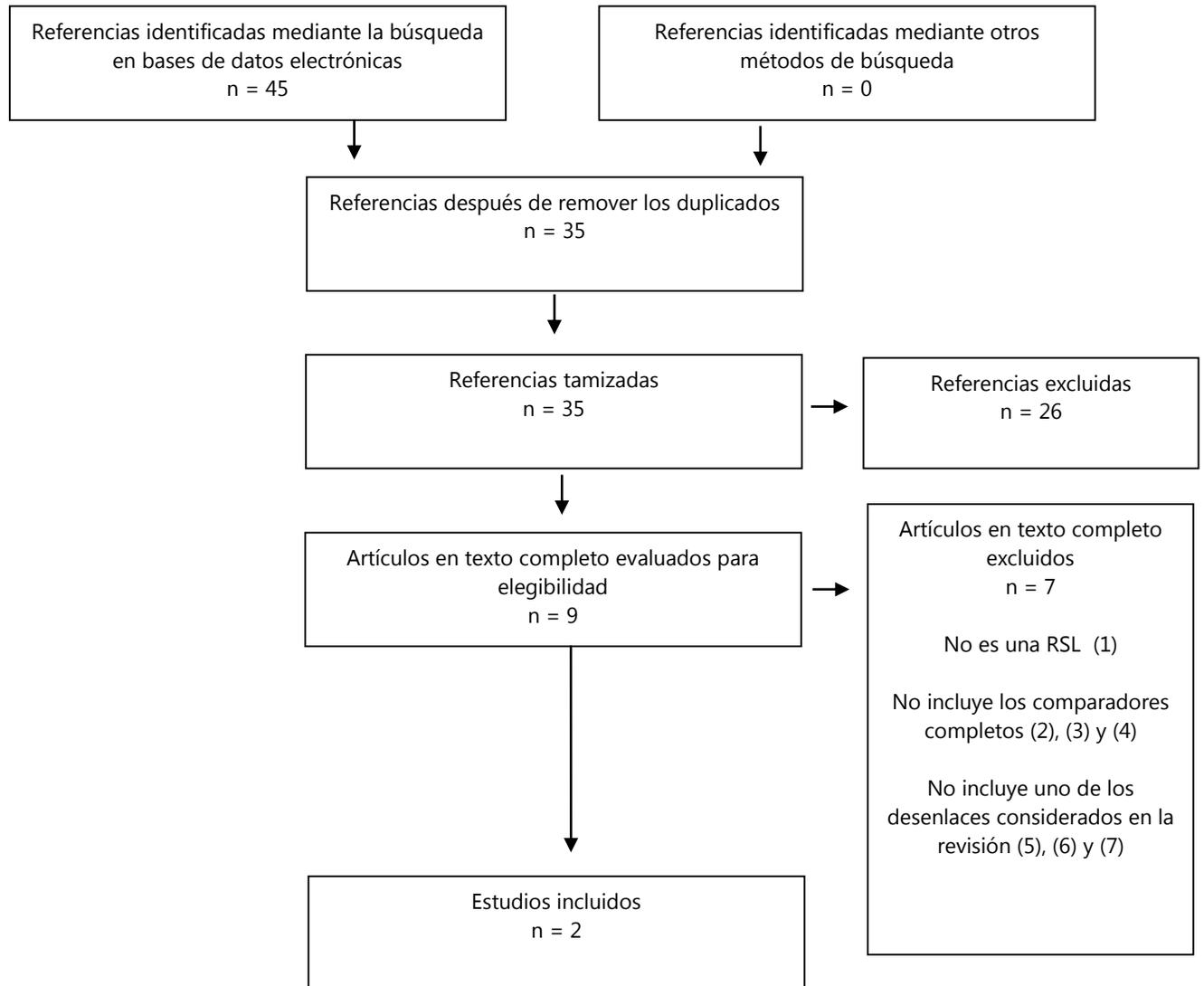
Reporte de búsqueda electrónica No. # 1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	MEDLINE
Plataforma	PUBMED
Fecha de búsqueda	18/XI/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones Sistemáticas y Metanálisis
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 Restless Legs Syndrome[MeSH Terms]) (2633) #2 restless legs syndrome[Title/Abstract]) (2659) #3 restless legs[Title/Abstract]) (2923) #4 Willis Ekbohm Disease[Title/Abstract]) (39) #5 Wittmaack-Ekbohm Syndrome[Title/Abstract]) (2010, #26) #6 Restless Leg Syndrome[Title/Abstract]) (307) #7 Willis Ekbohm Syndrome[Title/Abstract]) (2010, #26) #8 (, #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7) (3641) #9 pramipexole[Supplementary Concept]) (738) #10 pramipexole[Title/Abstract]) (923) #11 (35 OR #10) (1113) #12 Levodopa[MeSH Terms]) (13953) #13 levodopa[Title/Abstract]) (8659) #14 Pergolide[MeSH Terms]) (763) #15 pergolide[Title/Abstract]) (988) #16 cabergoline[Supplementary Concept]) (815) #17 cabergoline[Title/Abstract]) (1072) #18 ropinirole[Supplementary Concept]) (454) #19 ropinirole[Title/Abstract]) (600) #20 (36 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19) (19646) #21 (2 AND #11 AND #20) Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews (13)
Referencias identificadas	13
Referencias sin duplicados	3

Reporte de búsqueda electrónica No. # 2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	19/XI/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones Sistemáticas y Metanálisis
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'restless legs syndrome'/exp OR 'restless legs syndrome' (6,759) #2 restless AND legs AND síndrome*:ab,ti (78) #3 'pramipexole'/exp (5,253) #4 pramipexole*:ab,ti (1,478) #5 'levodopa'/exp (38,816) #6 levodopa*:ab,ti (12,228) #7 'pergolide'/exp (4,583) #8 pergolide*:ab,ti (1,203) #9 'cabergoline'/exp (4,139) #10 cabergoline*:ab,ti (1,463) #11 'ropinirole'/exp (4,053) #12 ropinirole*:ab,ti (1,014) #13(((#1 OR #2) AND (#3 OR #4) AND (37 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12)) AND ([meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [embase]/lim) (28)
Referencias identificadas	28
Referencias sin duplicados	18

Reporte de búsqueda electrónica No. # 3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS
Plataforma	BVS
Fecha de búsqueda	18/XI/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones Sistemáticas y Metanálisis
Estrategia de búsqueda (resultados)	(mh:(síndrome de las piernas inquietas)) OR (tw:(síndrome de las piernas inquietas)) AND (instance:"regional") AND (db:"LILACS") AND type_of_study:"systematic_reviews")) (1)
Referencias identificadas	1
Referencias sin duplicados	1

Reporte de búsqueda electrónica No. # 4	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	The Cochrane Library http://onlinelibrary.wiley.com.ezproxy.unbosque.edu.co/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	19/XI/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones Cochrane (revisiones y protocolos) y otras revisiones
Estrategia de búsqueda (resultados)	<p>#1 MeSH descriptor: [Restless Legs Syndrome] explode all trees (197)</p> <p>#2 restless legs síndrome*:ti,ab (2010, #26)</p> <p>#3 pramipexole*:ti,ab (190)</p> <p>#4 MeSH descriptor: [Levodopa] explode all trees (1039)</p> <p>#5 levodopa*:ti,ab (1236)</p> <p>#6 MeSH descriptor: [Pergolide] explode all trees (81)</p> <p>#7 pergolide*:ti,ab (139)</p> <p>#8 cabergoline*:ti,ab (141)</p> <p>#9 ropinirole*:ti,ab (134)</p> <p>#10 #1 or #2 (197)</p> <p>#11 #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 (1871)</p> <p>#12 #10 and #3 and #11 (8)</p> <p>#12 (24 and #3 and #11, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)) (2)</p> <p>#13 (24 and #3 and #11, in Other Reviews (1))</p>
Referencias identificadas	3
Referencias sin duplicados	3

Anexo 4. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia.



Tomado de 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 health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of clinical epidemiology*. 2009 Oct;62(2010, #26):e1-34.

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

Anexo 5. Listado de estudios incluidos en la evaluación.

Sun Y, van Valkenhoef G, Morel T. A mixed treatment comparison of gabapentin enacarbil, pramipexole, ropinirole and rotigotine in moderate-to-severe restless legs syndrome. *Current medical research and opinion*. 2014 Nov;30(11):2267-78. PubMed PMID: 25050588. Epub 2014/07/23. eng. (32).

Scholz H, Trenkwalder C, Kohnen R, Kriston L, Riemann D, Hornyak M. Dopamine agonists for the treatment of restless legs syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2011; Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006009.pub2/abstract>. (33).

Anexo 6. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión.

Zhang W, Wang Y, Cong SY, Nao JF, Feng J, Bi GR. Efficacy and tolerability of pramipexole for the treatment of primary restless leg syndrome: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2013;9:1035-43. Este estudio fue excluido de la revisión pues no incluía todas las comparaciones planteadas en los criterios de inclusión. (3).

Wilt TJ, MacDonald R, Ouellette J, Khawaja IS, Rutks I, Butler M, et al. Pharmacologic therapy for primary restless legs syndrome: A Systematic review and meta-analysis. *JAMA Internal Medicine*. 2013;173(7):496-505. Este estudio fue excluido de la revisión pues no incluía todas las comparaciones planteadas en los criterios de inclusión (4).

Hornyak M, Trenkwalder C, Kohnen R, Scholz H. Efficacy and safety of dopamine agonists in restless legs syndrome. *Sleep medicine*. 2012;13(3):228-36. Este estudio fue excluido de la revisión pues no incluía todas las comparaciones planteadas en los criterios de inclusión. (2).

Talati R, Phung OJ, Mather J, Coleman CI. Effect of non-ergot dopamine agonists on health-related quality of life of patients with restless legs syndrome. *Annals of Pharmacotherapy*. 2009;43(5):813-21. Este estudio fue excluido de la revisión pues no incluía los desenlaces considerados en la revisión (6)

Quilici S, Abrams KR, Nicolas A, Martin M, Petit C, P.-L LL, et al. Meta-analysis of the efficacy and tolerability of pramipexole versus ropinirole in the treatment of restless legs syndrome. *Sleep medicine*. 2008;9(7):715-26. Este estudio fue excluido de la revisión pues no incluía los desenlaces considerados en la revisión (5).

Baker WL, White CM, Coleman CI. Effect of nonergot dopamine agonists on symptoms of restless legs syndrome. *Annals of Family Medicine*. 2008;6(3):253-62. Este estudio fue excluido de la revisión pues no incluía los desenlaces considerados en la revisión (7).

Hening WA, Allen RP, Earley CJ, Picchiatti DL, Silber MH. An update on the dopaminergic treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *Sleep*. 2004;27(3):560-83. Este estudio fue excluido de la revisión pues no correspondía a una revisión sistemática de la literatura (1).

Anexo 7. Calidad de los metanálisis de comparaciones indirectas o de múltiples comparaciones incluidos en la evaluación (herramienta ISPOR).

Criterio		Sun Y 2014 (34)
Introducción	¿La justificación y los objetivos del estudio se presentan con claridad?	Si
Métodos	¿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
	¿Las medidas de resultado son descritas?	Si
	¿Existe una descripción de los métodos para el análisis y síntesis de la evidencia? ¿Los métodos descritos incluyen lo siguiente?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Descripción de los métodos de análisis/modelos ▪ Manejo de sesgos potenciales /inconsistencia ▪ Marco de análisis 	Si
	¿Los análisis de sensibilidad son presentados?	Si

Criterio		Sun Y 2014 (34)
Resultados	¿Los resultados incluyen un resumen de los estudios incluidos en la red de evidencia? ¿Se incluyen datos de estudios individuales? ¿Se incluye la red de estudios?	Si
	¿El estudio describe una evaluación del ajuste del modelo? ¿Los modelos competidores son comparables?	No
	¿Los resultados de la síntesis de evidencia (ITC/MTC) son presentados claramente?	Si
	¿Los análisis de sensibilidad/de escenarios son presentados?	Si
Discusión	¿La discusión incluye lo siguiente?: <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 	No
Calidad global		8/10 Alta

NA: no aplica; ITC: metanálisis de comparaciones indirectas; MTC: metanálisis de comparaciones múltiples.

Tomado de Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R, Barrett A, Hawkins N, et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2011 Jun;14(4):417-28.

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

Anexo 8. Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (herramienta AMSTAR).

Criterio	Scholz H, 2011 (33)
1. ¿Fue provisto un diseño <i>a priori</i> ? Se establecieron antes de conducir la revisión: <ul style="list-style-type: none"> ▪ La pregunta de investigación. ▪ Los criterios de inclusión. 	Si
2. ¿La selección de los estudios y la extracción de datos fue duplicada?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Existieron por lo menos dos revisores independientes para la extracción de datos. ▪ Existió un procedimiento de consenso para resolver los desacuerdos. 	Si
3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 el 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?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Los autores declararon que se buscó literatura independientemente del estado de la publicación. ▪ Se indicó si se excluyó o no algún reporte de la revisión sistemática, con base en su estado de publicación, lenguaje, etc. 	Si
5. ¿Se presentó un listado de estudios incluidos y excluidos?	Si
6. ¿Se presentaron las características de los estudios incluidos?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Se presentaron los datos de los estudios originales: participantes, intervenciones y desenlaces. ▪ Se reportaron las características de 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?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Se definieron <i>a priori</i> 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 un criterio de inclusión). ▪ Se consideraron ítems relevantes para otro tipo de estudios. 	Si

Criterio	Scholz H, 2011 (33)
8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios para formular las conclusiones?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Los resultados del rigor metodológico y la calidad científica se consideraron en el análisis, las conclusiones y explícitamente en la formulación de recomendaciones. 	Si
9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Se realizó una prueba para asegurar que los estudios fueran combinables, para evaluar su homogeneidad (por ejemplo, prueba ji cuadrado, I²). ▪ Si la heterogeneidad existió, se debió usar un modelo de efectos aleatorios o se debió tomar en consideración la pertinencia clínica de combinar los estudios (¿es factible combinarlos?). 	Si
10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ La evaluación del sesgo de publicación debió incluir una combinación de ayudas gráficas (por ejemplo, gráfico de embudo u otras pruebas disponibles) o pruebas estadísticas (por ejemplo, prueba de Egger). 	Si
11. ¿Se declaró la existencia de conflictos de interés?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Las fuentes de financiación o apoyo fueron claramente reconocidas tanto en la revisión, como en los estudios incluidos. 	Si
Calidad global †	11/11 Alta

NA: no aplica.

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

Tomado de 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;62:1013-20.

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

Anexo 9. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la síntesis de evidencia.

Sun Y 2014 (34)		Scholz 2011 (33)
Tipo de revisión	Revisión sistemática, metanálisis con comparación de mixto de tratamientos (MTC)	Revisión sistemática, metanálisis
Población	Pacientes con síndrome de piernas inquietas (ingles RLS) definido por un IRLS (International RLS Study Group Rating Scale) mayor de 10	Población mayor de 18 años con diagnóstico de síndrome de piernas inquietas definido por los criterios del IRLSSG
Subgrupos	No aplica	No aplica
Comparaciones	Ropinirole, Gabapectina, Rotigotina	Cabergolina, Lisuride, Pergolida, Pramipexole, Ropinirole, Rotigotin, Sumanirole
Desenlaces	<p>Desenlace primario: cambio en el IRLS en la semana 12 y al final del periodo de mantenimiento.</p> <p>Desenlace secundario: cambios en IRLS, Impresión Clínica Global - Escala de Mejora (Clinical Global Impressions - CGI-I) y RSL 6 puntajes al final del mantenimiento.</p>	<p>Desenlace primario:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Cambio en el IRLS (International RLS Study Group Rating Scale) - Movimientos periódicos de las piernas durante el tiempo de sueño o en la cama (Periodic Limb Movements PLMSI) - Eficiencia del sueño (tiempo total de sueño durante el tiempo de sueño o en la cama) -Número de retiros por efectos adversos (parámetro de seguridad) <p>Desenlace secundario:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Impresión Clínica Global - Escala de Mejora (Clinical Global Impressions - CGI-I) -Auto calificación de la calidad del sueño -Calidad de vida específica de la enfermedad <p>Otros desenlaces:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Impresión global del paciente (Patient Global Impressions - PGI) -Número de pacientes con un efecto adverso -Número de pacientes con aumento del cuadro -Sensación de cansancio en el día
Número de estudios (diseño) y pacientes incluidos	15 Ensayo Clínico Aleatorizado, n= 4413 pacientes 7 ropinirole, 2 Gabapentina, 4 Pramipexol, 2 Rotigotina	38 ECAs, n= 7365 pacientes
Bases de datos consultadas	Medline, Embase y Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados [CENTRAL],	Medline, Embase y Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados [CENTRAL], PsycINFO, CINAHL
Fuentes de literatura gris	Comprobaron si los datos de los ensayos habían sido publicados en una forma más completa en otra parte: congresos identificados, resúmenes y presentaciones orales / carteles. Se cotejaron sitios web de fabricantes de medicamentos (de Pramipexol para Boehringer Ingelheim, de Rotigotina para UCB Pharma, y GlaxoSmithKline para Ropinirol y Gabapectina)	<p>www.clinicaltrials.gov</p> <p>www.clinicalstudyresults.org</p> <p>Solicitaron información a Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Hoffmann La-Roche, Lilly, Pfizer, Axxonis, y Schwarz Pharma (UCB Group)</p>
Fecha de búsqueda	Febrero 2012	Diciembre 2009
Rango de fecha de búsqueda	Periodo 2002 - 2.012	Periodo 1985 - 2008

Restricciones de lenguaje	Medical Subject Headings términos (MeSH), términos libres	Medical Subject Headings términos (MeSH), términos libres
Otros límites empleados	-	-
Calidad de los estudios primarios	Alta	Alta , riesgo de sesgo bajo
Fuentes de financiación	UCB Pharma, Brussels, Belgium	
Conclusiones	<p>Cambio en el IRLS en la semana 12: todos los medicamentos producen cambio en comparación con el placebo.</p> <p>Rotigotina es más eficaz que el Ropinirol (diferencia media: 2,52 [95% IC: -4.74 – 0.40]).</p> <p>Rotigotina es más eficaz que Pramipexol (diferencia media: -1.48 [95% IC: -3.44, 0.45])</p> <p>No se encontraron otras diferencias en este desenlace.</p> <p>Cambio en el IRLS al final del mantenimiento: todos los medicamentos producen cambio en comparación con el placebo. No hay diferencia entre los medicamentos comparados (información disponible para Rotigotina y Pramipexol)</p> <p>Cambio en la Impresión Clínica Global - Escala de Mejora (CGI-I) al final del mantenimiento: todos los medicamentos producen cambio en comparación con el placebo. No hay diferencia entre los medicamentos comparados.</p> <p>Cambio en el RSL 6 puntajes al final del mantenimiento: Pramipexol no mostro superioridad en comparación con el placebo. Rotigotina mostro superioridad en comparación con el placebo en 4 de los 6 ítems. No hay diferencia entre los medicamentos comparados.</p> <p>El perfil de seguridad es similar entre los 4 medicamentos, todos tuvieron menos efectos adversos que el placebo excepto la gabapectina. Es más frecuente el mareo con Gabapectina, la fatiga con Pramipexol y Ropinirol</p>	<p>-Cambio en el IRLS (International RLS Study Group Rating Scale) 30 ECAs: en 30 estudios los agonistas dopaminérgicos produjeron cambio en la línea de base del IRLS con una diferencia de medias (MD) -5.74 puntos a favor comparado con el placebo (95% IC: -6.74 a -4.74) con heterogeneidad importante ($I^2 = 75%$). Cabergolina, Pergolida producen los mayores cambios, siguen Rotigotin y Lisuride en sus presentaciones transdérmicas, finalmente Pramipexole, Ropinirole y Sumanirole.</p> <p>- Movimientos periódicos de las piernas durante el tiempo de sueño o en la cama (Periodic Limb Movements PLMSI) 15 ECAs: una diferencia media en la reducción del PLMSI de -22.38 por hora de sueño o en la cama comparado con el placebo (95% IC -27.82 to -16.94) con heterogeneidad importante ($I^2 = 73%$).</p> <p>- Eficiencia del sueño (tiempo total de sueño durante el tiempo de sueño o en la cama) 11 ECAs: una diferencia media en la mejoría de la eficiencia de 4.53% favoreciendo a los agonistas dopaminérgicos en comparación con el placebo (95% IC: 2.00 to 7.06), con heterogeneidad moderada ($I^2 = 48%$)</p> <p>-Número de retiros por efectos adversos (parámetro de seguridad): fue más probable el retiro en el grupo de los agonistas dopaminérgicos que en el placebo OR 1.82, (95% I 1C: 0.35 to 2.45), con heterogeneidad moderada ($I^2 = 41%$).</p>



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

-
-  Autopista Norte #118-30, oficina 201
Bogotá D.C.
 -  contacto@iets.org.co
 -  www.iets.org.co
 -  [ietscolombia](https://www.youtube.com/channel/UC...)
 -  ietscolombia.blogspot.com
 -  [@ietscolombia](https://twitter.com/ietscolombia)
-