



INFORME TÉCNICO SEMTS-DAUS-DIGEMID/MINSA

Proceso:	Elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades de Salud Mental al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades de Salud Mental al PNUME

I. Datos de la solicitud

Medicamento solicitado:	Amisulprida 200mg Tableta Aripiprazol 15mg Tableta Olanzapina 10mg Tableta Quetiapina 200mg Tableta Ziprasidona 80mg Capsula
Indicación específica:	Tratamiento de la Esquizofrenia
Institución que lo solicita:	ESSALUD
Número de casos anuales:	Amisulprida se beneficiarían aproximadamente 100 pacientes Aripiprazol se beneficiarían aproximadamente 450 pacientes Olanzapina se beneficiarían aproximadamente 3900 pacientes Quetiapina se beneficiarían aproximadamente 550 pacientes Ziprasidona se beneficiarían aproximadamente 1120 pacientes

II. Datos del medicamento

Denominación Común Internacional:	Amisulprida Aripiprazol Olanzapina Quetiapina Ziprasidona
Formulación propuesta para inclusión	Amisulprida 200mg Tableta Aripiprazol 15mg Tableta Olanzapina 10mg Tableta Quetiapina 200mg Tableta Ziprasidona 80mg Capsula
Verificación de Registro Sanitario¹:	Amisulprida 200mg Tableta 02 Registros Sanitarios Vigentes Aripiprazol 15mg Tableta 05 Registros Sanitarios Vigentes Olanzapina 10mg Tableta 08 Registros Sanitarios Vigentes Quetiapina 200mg Tableta 02 Registros Sanitarios Vigentes Ziprasidona 80mg Capsula 01 Registro Sanitario Vigente
Alternativas en el PNUME²:	Primera Generación Clorpromacina clorhidrato 100mg tab y 25mg/mL iny. Flufenazina decanoato o enantato 25mg/mL iny. Haloperidol 10mg tab, 2mg/mL gotas, 5mg/mL y 50mg/mL iny Sulpirida 200mg tab. Tioridazina clorhidrato 100mg tab. Trifluoperazina clorhidrato 5mg tab. Segunda Generación Clozapina 25mg y 100mg tab. Periciazina 40mg/mL gotas Risperidona 2mg tab.

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso febrero 2016.

² Resolución Ministerial N° 599-2012-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2012. Fecha de acceso febrero 2016.

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó en base a la Pirámide de Haynes y se consultó las siguientes fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas).
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring.

III. Información que soporta la relevancia para la salud pública³

Indicación/condición clínica

La esquizofrenia es una enfermedad caracterizada por una co-ocurrencia de al menos dos de los siguientes síntomas: ideas delirantes, alucinaciones, lenguaje desorganizado, comportamiento desorganizado / catatónico, o síntomas negativos (por ejemplo, aplanamiento afectivo, abulia, déficit de atención, o el empobrecimiento de habla y del lenguaje) que tiene lugar durante un período significativo de tiempo durante un período de 1 mes (fase activa) y se asocia con problemas continuos a lo largo de un período de al menos 6 meses. Al menos uno de los síntomas tiene que ser un síntoma positivo (es decir, los delirios, alucinaciones, lenguaje desorganizado). La duración de la fase activa puede tener una duración de 1 mes, si los déficits son tratados con éxito. Para el diagnóstico de la esquizofrenia, los síntomas no sólo deben ocurrir de forma concomitante con el uso de sustancias o un episodio de desorden-afectivo. Los episodios afectivos pueden ocurrir durante el curso de la enfermedad; sin embargo, su duración total debe ser inferior a la duración total de los períodos de fase activa y continua.

Epidemiología

El tiempo de vida de riesgo mórbida mediana para la esquizofrenia es de 7,2 por cada 1000 personas. La relación riesgo hombre a mujer es de 1,4: 1. Puede existir una conexión entre el inicio más tardío en las mujeres y más alto del funcionamiento pre mórbido. Parece que la incidencia y prevalencia de la esquizofrenia varían dependiendo de la raza y la ubicación geográfica. Los pacientes con esquizofrenia tienen una mayor mortalidad que la población general debido a una enfermedad médica, accidentes y suicidio. La edad de inicio es usualmente <25 años para los hombres y <35 años para las mujeres. Mientras que la prevalencia de los trastornos psicóticos en el grupo de edad de 10 a 18 años, es relativamente bajo, alrededor de 0,4%, la prevalencia de la esquizofrenia en 10 a 18 años de edad hospitalizados por causas psiquiátricas es del 25%, con un aumento exponencial durante los años de adolescencia. Los déficits cognitivos tienden a preceder al desarrollo de la esquizofrenia, persistir durante toda la duración de la enfermedad, y estar estrechamente ligada a los resultados funcionales.

³ BestPractice. Fecha de acceso marzo 2016. Disponible en <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/406/basics/epidemiology.html>

IV. Tratamiento

Sumarios

UpToDate⁴.

Tratamiento farmacológico de la esquizofrenia: fase aguda y de mantenimiento.

Recomendaciones:

- Los pacientes tratados con un antipsicótico para la esquizofrenia deben ser evaluados antes del tratamiento.
 - Los signos de un trastorno del movimiento incluyendo síntomas extrapiramidales y discinesia tardía
 - Síntomas del síndrome metabólico que incluye mediciones de índice de masa corporal, circunferencia de la cintura, la hemoglobina A1c, los lípidos séricos, y la presión arterial
 - ECG para pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca o al iniciar un antipsicótico que prolonga el intervalo QT
- Se recomienda medicación antipsicótica como primera línea de tratamiento con medicamentos para el tratamiento de la fase aguda y de mantenimiento para la esquizofrenia (Grado 1A).
- Para los pacientes con esquizofrenia que se han recuperado de un episodio psicótico agudo, se sugiere que la medicación antipsicótica debe continuarse indefinidamente a la dosis efectiva más baja que alcanza los objetivos terapéuticos (Grado 2C). Este enfoque se sugiere incluso para los pacientes que han alcanzado una remisión de un primer episodio psicótico.
- La selección de los antipsicóticos a utilizar para un paciente individual con la esquizofrenia debe hacerse sobre la base de factores clínicos de los pacientes y los perfiles de efectos secundarios de los fármacos antipsicóticos. Con la excepción de la clozapina para los pacientes con síntomas refractarios, no hay evidencias convincentes a favor de un antipsicótico sobre los otros basados en la eficacia.
 - Debido a que la olanzapina se asocia con aumento significativo de peso y los efectos adversos metabólicos, las directrices afirman que no se debe utilizar como agente de primera línea para los pacientes con un primer episodio, pero deben ser considerados para los pacientes que falle el tratamiento con un agente de primera línea.
- Otras estrategias para el paciente con esquizofrenia que no ha respondido adecuadamente a un fármaco antipsicótico incluyen:
 - El cambio a otro antipsicótico ha demostrado ser una estrategia eficaz para abordar los problemas de efectos secundarios, pero no está claramente asociada con una eficacia mejorada, con la excepción de clozapina.
 - Adición de un segundo medicamento antipsicótico no se ha demostrado su eficacia en ensayos aleatorios. Para los pacientes con síntomas psicóticos que no responden a los dos ensayos de monoterapia antipsicótica, un ensayo de la clozapina es muy recomendable antes de combinar dos antipsicóticos.
 - Los pacientes hospitalizados con esquizofrenia pueden requerir tratamiento para la agitación. Si la agitación se asocia con síntomas psicóticos de la esquizofrenia, puede ser tratada con una formulación estándar oral, de disolución rápida, o antipsicótico intramuscular inyectado, dependiendo del nivel de participación del paciente. Otras causas de la agitación deben descartarse, incluyendo acatisia y abuso de sustancias.
- Los inyectables de acción prolongada (LAI) esta medicación antipsicótica puede ser útil para los pacientes con esquizofrenia, cuando la falta de adherencia a los antipsicóticos orales conduce a la recaída frecuente. Los antipsicóticos LAI se administran en

⁴ Stroup TS, Marder S. Pharmacotherapy for schizophrenia: Acute and maintenance phase treatment. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: Marzo 2016]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>



intervalos de dos a cuatro semanas. Como un ejemplo, el decanoato de flufenazina se puede administrar a una dosis entre 6,25 a 50 mg por vía intramuscular cada dos semanas. Los síntomas extrapiramidales pueden ser prominentes en dosis más altas.

Agent	Usual oral dose range (mg/day)	Initial oral dose (mg/day)	Adjustment of oral dose in older* or medically compromised patients [¶]	Usual maximum oral dose (mg/day) ^Δ	Formulations	Half-life after oral administration (hours)
First-generation antipsychotics (FGAs)						
Chlorpromazine	400 to 600	25 to 200	Use low initial dose and increase more gradually	800	Tab, IM	30
Fluphenazine	2 to 15	2 to 10	1 to 2.5 mg daily initially, adjust dose gradually based on response	12	Tab, IM, LAI, oral solution	33
Haloperidol	2 to 20	2 to 10	1 to 5 mg daily; adjust dose gradually based on response	30	Tab, IM, LAI, oral solution	20
Loxapine	20 to 80	20	Generally follows standard adult dosing, although a dose reduction may be indicated in some cases	100	Capsule; oral inhalation for use in healthcare settings as alternative to IM injection. Oral solution and IM injection available in countries other than United States.	6 to 8 (parent drug) 12 (active metabolites)
Perphenazine	12 to 24	8 to 16	Initiate dose at 8 mg/day and titrate more gradually to the usual adult range	24	Tab	9 to 12 (parent drug) 10 to 19 (active metabolite)
Pimozide [✕]	8 to 10	1 to 2	1 mg/day initially and titrate more gradually to the usual adult range	10 4 (CYP2D6 poor metabolizer)	Tab	55 150 (CYP2D6 poor metabolizers)
Thiothixene [✕] (tiotixene)	10 to 20	5 to 10	Use low initial dose and titrate more gradually to the usual adult range	30	Capsule	34
Thioridazine	200 to 600	150	Use low initial dose and titrate more gradually to the usual adult dose range	600	Tab	4 to 10 (parent drug) 21 to 25 (active metabolites)
Trifluoperazine [✕]	15 to 20	4 to 10	Initiate dose at 4 mg/day and titrate more gradually to the usual adult range	40	Tab	3 to 12 (parent drug) 22 (active metabolites)

Fuente: UpToDate. Pharmacotherapy for schizophrenia: Acute and maintenance phase treatment



Second-generation antipsychotics (SGAs)						
Aripiprazole	10 to 15	10 to 15	None	30	Tab, ODT, IM, LAI, oral solution Aripiprazole lauroxil LAI	75 to 94
Asenapine [¥]	10 to 20	10	None. Exception: Use contraindicated in severe hepatic impairment.	20	Sublingual tab	24
Brexpiprazole	2 to 4	0.5 to 1	Dose adjustments are needed in renal or hepatic impairment [‡]	4	Tab	91
Cariprazine	1.5 to 6	1.5	Not recommended in severe renal or hepatic impairment	6	Capsule	48 to 96 (parent drug) 7 to 21 days (active metabolites) [†]
Clozapine [¥]	150 to 600	25 to 50	Titrate gradually to reduced maintenance range of 100 to 150 mg/day; maximum 300 mg/day. Lower doses advised in renal or hepatic impairment; specific dose adjustment recommendations are not available.	900	Tab, ODT, oral suspension	12
Iloperidone	12 to 24	2	Not recommended in severe hepatic impairment	24 12 (CYP2D6 poor metabolizer or receiving 2D6 inhibitor cotreatment)	Tab	18 to 26
Lurasidone	40 to 80	40 20 (renal or hepatic insufficiency)	Dose adjustments are needed in renal and hepatic impairment [‡]	160 80 (moderate or severe renal impairment, moderate hepatic impairment) 40 (severe hepatic insufficiency)	Tab	29 to 37 (at steady state)
Olanzapine [¥]	10 to 20	5 to 10	Initially 1.25 to 2.5 mg/day; typical maintenance 5 mg/day; maximum 10 mg/day	30	Tab, ODT, IM, LAI	30 to 38
Paliperidone	6 to 12	6	Older adults or renal impairment: 3 mg/day [‡]	12	ER tab, LAI	23
Quetiapine	150 to 750 (immediate release) 400 to 800 (extended release)	50	Initially 25 to 50 mg/day; use substantially lower maintenance dose. Dose adjustment needed in hepatic impairment [‡] .	750 (immediate release) 800 (extended release)	Tab, ER tab	6 to 12
Risperidone	2 to 6	1 to 2	Initially 0.25 to 0.5 mg/day; typical maintenance 1 mg/day; maximum 2 mg/day. Dose adjustments are needed in renal and hepatic impairment [‡] .	8	Tab, ODT, LAI, oral solution	20
Ziprasidone	40 to 160	40 to 80	Lower doses advised in hepatic impairment; specific adjustment recommendations are not available	200	Capsule, IM	7 oral 2 to 5 IM

Fuente: UpToDate. Pharmacotherapy for schizophrenia: Acute and maintenance phase treatment

BestPractice⁵. Esquizofrenia:

Acute		
Patient group	Treatment line	Treatment mostrar todos ▾
acute psychotic episode	1st	<p>→ commence or review oral antipsychotic medication</p> <p>→ An acute psychotic episode may occur in 1 of 3 settings: the first psychotic episode, psychotic decompensation, or antipsychotic resistance.</p> <p>→ The patient often requires hospitalisation. Indicators of the need for hospitalisation include violence, decreased control of behaviour, poor judgement, and suicidality. Having the patient in a safe and predictable environment is important.</p> <p>→ If the acute episode was the first presentation, the patient needs to be established on antipsychotic medication. As these patients are usually naive to antipsychotic medications and more prone to develop extrapyramidal symptoms they should be started on low doses. A dose at the lower end of the standard dose range is appropriate in most cases. [155]</p> <p>→ If the acute episode was due to psychotic decompensation or antipsychotic resistance, the medication dosage often needs to be increased or a new antipsychotic medication started. If the patient had a good response to a specific agent in the past and the acute episode is a direct result of non-adherence, he/she can be titrated to the dose that was previously effective.</p> <p>→ Clozapine is recommended for patients who fail at least 2 adequate trials of 2 different antipsychotic agents and can also be considered in those patients with schizophrenia that exhibit persistent symptoms of hostility and/or violent behaviours, or in those with marked and persistent suicidality. It is not recommended to routinely check clozapine levels; however, for clozapine non-responders, it is recommended to increase the dose, side effects permitting, for a target level above 350 nanograms/mL. [69]</p> <p>→ In pregnancy, first-generation antipsychotics appear less harmful than second-generation antipsychotics in terms of risk of gestational metabolic complications, increased weight for gestational age, and birth weight. [118]</p> <p>Primary options</p> <p>risperidone: 1 mg orally twice daily initially, increase gradually according to response, maximum 16 mg/day</p> <p>OR</p> <p>paliperidone: 6 mg orally once daily in the morning initially, increase gradually according to response, maximum 12 mg/day</p> <p>OR</p> <p>quetiapine: 25 mg orally (immediate-release) twice daily initially, increase gradually according to response, maximum 800 mg/day given in 2-3 divided doses; 300 mg orally (modified-release) once daily initially, increase gradually according to response, maximum 800 mg/day</p> <p>OR</p> <p>ziprasidone: 20 mg orally twice daily initially, increase gradually according to response, maximum 160 mg/day</p> <p>OR</p> <p>aripiprazole: 10-15 mg orally once daily initially, increase gradually according to response, maximum 30 mg/day</p>

⁵ BestPractice. Esquizofrenia. Fecha de acceso marzo 2016. Disponible en <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/406/treatment/details.html>



OR

iloperidone: 1 mg orally twice daily initially, increase gradually according to response, maximum 24 mg/day

OR

asenapine: 5 mg sublingually twice daily initially, increase gradually according to response, maximum 20 mg/day

OR

zotepine: 25 mg orally three times daily initially, increase gradually according to response, maximum 300 mg/day

OR

lurasidone: 40 mg orally once daily initially, increase gradually according to response, maximum 80 mg/day

OR

amisulpride: 400 mg/day orally initially given in 2 divided doses, increase gradually according to response, maximum 800 mg/day

OR

sertindole: consult specialist for guidance on dose

Secondary options

olanzapine: 5-10 mg orally once daily initially, increase gradually according to response, maximum 20 mg/day

OR

clozapine: 12.5 mg orally once or twice daily initially, increase gradually according to response, maximum 900 mg/day

Tertiary options

haloperidol: 0.5 to 5 mg orally two to three times daily initially, increase gradually according to response, maximum 30 mg/day

OR

fluphenazine: 2.5 to 10 mg/day orally given in 2-3 divided doses initially, increase gradually according to response, maximum 40 mg/day

OR

trifluoperazine: 1-2 mg orally twice daily initially, increase gradually according to response, maximum 40 mg/day

OR

perphenazine: 4-8 mg orally three times daily initially, increase gradually according to response, maximum 64 mg/day

adjunct

> intramuscular antipsychotic

adjunct

> intramuscular lorazepam

adjunct

> electroconvulsive therapy (ECT)

Patient group	Treatment line	Treatment mostrar todos
chronic symptoms	1st	<p>↓ oral second-generation antipsychotics</p> <p>→ The choice of the first antipsychotic is made considering the adverse effects of the medicine, [70] [71] clinical presentation, and previous interventions for each patient. [156]</p> <p>→ Second-generation antipsychotics appear to be better at preventing relapse compared with first-generation antipsychotics. [102]</p> <p>→ Note that in pregnancy, first-generation antipsychotics appear less harmful than second-generation antipsychotics in terms of risk of gestational metabolic complications, increased weight for gestational age, and birth weight. [118]</p> <p>→ Risperidone has a higher risk of extrapyramidal symptoms compared with other agents in its class, especially at doses >6 mg/day, but has a lower risk than typical antipsychotics. [110] [111] <small>Evidence B</small></p> <p>→ Olanzapine, [104] clozapine, quetiapine, paliperidone, and risperidone all produce weight gain and possibly other adverse metabolic effects. [105] [106] [107] Ziprasidone causes less weight gain. [108] [109]</p> <p>→ Olanzapine and quetiapine will increase risk of coronary heart disease on a covariate-adjusted 10-year projection. [113]</p> <p>→ Aripiprazole is the only dopamine partial agonist of its class. [114] The half-life is close to 5 days and if it is titrated too fast, patients may not tolerate this medicine due to restlessness and 'activation'.</p> <p>→ Lower doses may be required for older patients, debilitated patients, or patients at risk for hypotension.</p> <p>→ If a patient fails 2 different second-generation antipsychotic medications, a trial of clozapine should be considered. This should last a minimum of 8 weeks. [69] [157] The use of clozapine requires regular monitoring of the WBC every week for the first 6 months and every 2 weeks indefinitely thereafter. It is not recommended to routinely check clozapine levels; however, for clozapine non-responders it is recommended to increase the dose, side effects permitting, for a target level above 350 nanograms/mL. [69]</p> <p>Primary options</p> <p>risperidone: 1 mg orally twice daily initially, increase gradually according to response, maximum 16 mg/day</p> <p>OR</p> <p>paliperidone: 6 mg orally once daily in the morning initially, increase gradually according to response, maximum 12 mg/day</p> <p>OR</p> <p>olanzapine: 5-10 mg orally once daily initially, increase gradually according to response, maximum 20 mg/day</p> <p>OR</p> <p>quetiapine: 25 mg orally (immediate-release) twice daily initially, increase gradually according to response, maximum 800 mg/day given in 2-3 divided doses; 300 mg orally (modified-release) once daily initially, increase gradually according to response, maximum 800 mg/day</p> <p>OR</p> <p>ziprasidone: 20 mg orally twice daily initially, increase gradually according to response, maximum 160 mg/day</p> <p>OR</p> <p>aripiprazole: 10-15 mg orally once daily initially, increase gradually according to response, maximum 30 mg/day</p> <p>OR</p>



iloperidone: 1 mg orally twice daily initially, increase gradually according to response, maximum 24 mg/day

OR

asenapine: 5 mg sublingually twice daily initially, increase gradually according to response, maximum 20 mg/day

OR

lurasidone: 40 mg orally once daily initially, increase gradually according to response, maximum 80 mg/day

OR

zotepine: 25 mg orally three times daily initially, increase gradually according to response, maximum 300 mg/day

OR

amisulpride: 400 mg/day orally initially given in 2 divided doses, increase gradually according to response, maximum 800 mg/day

OR

sertindole: consult specialist for guidance on dose

OR

penfluridol: 40-80 mg orally once weekly

Secondary options

clozapine: 12.5 mg orally once or twice daily initially, increase gradually according to response, maximum 900 mg/day

2nd

✓ oral first-generation antipsychotics

→ Efficacy of these medicines is well established. **[Evidence B]** They are not generally recommended as initial treatment for schizophrenia. However, in pregnancy, first-generation antipsychotics appear less harmful than second-generation antipsychotics in terms of risk of gestational metabolic complications, increased weight for gestational age, and birth weight. **[118]** The advantages in using these medicines are reduced cost, availability of depot form for haloperidol and fluphenazine, and good control of positive symptoms. However, negatives are a higher likelihood of tardive dyskinesia and worsening of negative symptoms. **[159]** There are a multitude of these agents, however, only a few are detailed here as many have limited utility due to their side-effects profile and/or potential serious adverse effects. Haloperidol use should be limited to situations when no other antipsychotic medications with fewer extrapyramidal side effects (EPS) can be used. Risk of EPS increases with dose. **[160]**

→ Medicine should be continued indefinitely, but should be titrated or discontinued if adverse effects are intolerable.

→ If the patient has limited or no clinical response, but extrapyramidal signs at high doses, drug level should be determined. The patient may be a high metaboliser. However, there is no correlation between the level and therapeutic effect. The risk of extrapyramidal signs (akathisia, parkinsonism, and dystonia) increases with dose. Although the abnormal involuntary movement scale is not specific, it should be used routinely. **[151]**

Primary options

haloperidol: 0.5 to 5 mg orally two to three times daily initially, increase gradually according to response, maximum 30 mg/day

Secondary options

fluphenazine: 2.5 to 10 mg/day orally given in 2-3 divided doses initially, increase gradually according to response, maximum 40 mg/day

OR

trifluoperazine: 1-2 mg orally twice daily initially, increase gradually according to response, maximum 40 mg/day

OR

perphenazine: 4-8 mg orally three times daily initially, increase gradually according to response, maximum 64 mg/day

plus^o

> psychosocial or other interventions

plus^o

> health maintenance

3rd

> intramuscular second- or first-generation antipsychotics

Dynamed⁶.

Tratamiento para la esquizofrenia:

- Los medicamentos antipsicóticos son el pilar del tratamiento para la esquizofrenia.
- Al seleccionar un antipsicótico tener en cuenta la eficacia y perfil de efectos adversos, en particular los efectos secundarios motores, metabólicos, y cardiovasculares, asimismo cómo van a afectar a los pacientes individualmente.
- Para el primer episodio de esquizofrenia:
 - o Antipsicóticos atípicos generalmente son preferidos sobre los antipsicóticos típicos debido a la disminución de efectos adversos neurológicos.
 - o Varias opciones disponibles, incluyendo:
 - Quetiapina, dosis inicial de 50 mg por vía oral una vez al día o dividida dos veces al día, aumentar la dosis para orientar 300-600 mg/día una vez al día o dosis dividida dos veces al día (WFSBP categoría A, grado 1)
 - Risperidona, la dosis inicial de 1-2 mg por vía oral al día, aumentar la dosis para apuntar 1-4 mg / día en una o dosis divididas dos veces al día (WFSBP categoría A, grado 1)
 - Amisulprida 200 mg / día (dosis objetivo de 100-300 mg) una vez al día o en dosis divididas dos veces al día (WFSBP la categoría B, grado 2)
 - Aripiprazol dosis inicial 5-15 mg (dosis objetivo de 15-30 mg) una vez al día (WFSBP la categoría B, grado 2)
 - Ziprasidona dosis inicial de 40 mg (dosis objetivo de 40-80 mg) en dosis divididas dos veces al día (WFSBP de la categoría B, grado 2)
 - Haloperidol 1-10 mg (dosis diana 1-4 mg) una vez al día o en dosis divididas dos veces al día (WFSBP categoría A, grado 2)
 - o Clozapina y olanzapina reservados generalmente para la opción de segunda línea debido al perfil de efectos adversos
 - o Utilizar dosis más baja de antipsicótico para el primer episodio que para los pacientes con enfermedades crónicas o de recaída (WFSBP categoría A, grado 1)
 - o Considere los antipsicóticos de mantenimiento que continua durante al menos 1 año para los pacientes con un primer episodio (WFSBP Categoría C, grado 4)
 - o Supervisar los efectos adversos, incluidos los efectos agudos neurológicos, tales como acatisia, distonía y después de iniciar la medicación y efectos cardiovasculares o metabólicas, tales como aumento de peso con el tratamiento a largo plazo
- Para la agitación, tenga en cuenta las benzodiazepinas (WFSBP la categoría B, grado 3)
- Para los pacientes con síntomas continuos o tratamiento de resistencia en las dosis adecuadas de la medicación antipsicótica

⁶ Dynamed. Medicamentos para la Esquizofrenia. Fecha de acceso Marzo 2016. Disponible en

<http://web.a.ebscohost.com/dynamed/detail?sid=44425bfa-487f-43b4-bd1b-0475559e1272%40sessionmgr4002&vid=4&hid=4209&bdata=Jmxhbm9ZXMmc2I0ZT1keW5hbWVxLWxpdmUmc2NvcGU9c2I0ZQ%3d%3d#AN=905976&db=dme>

ZQ%3d%3d#AN=905976&db=dme

- Para pacientes con un antipsicótico típico, considere cambiar a un antipsicótico atípico (WFSBP la categoría B, grado 3)
- Considere cambiar a la clozapina en dosis objetivo de 100-900 mg / día en 2 a 3 tomas, si no responde a los ensayos adecuados en la dosis y duración de al menos 2 antipsicóticos diferentes de al menos 2 clases químicas diferentes (WFSBP de la categoría B, Grado 3)
 - Seguimiento de los pacientes con clozapina por los efectos adversos hematológicos, cambios en el electroencefalograma (EEG), y los efectos adversos cardíacos (WFSBP Categoría B / C3, Grados 3/4)
 - Para la intolerancia a la clozapina, considerar otro antipsicótico atípico, preferentemente olanzapina o risperidona (WFSBP la categoría B, grado 3)
- El uso rutinario de 2 o más medicamentos antipsicóticos al mismo tiempo no se recomienda.

Guías de Práctica Clínica

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA (internacional):

- **La Asociación Psiquiátrica Canadiense** en su guía de práctica clínica sobre tratamiento de la esquizofrenia⁷, señala que la esquizofrenia es una enfermedad crónica que puede ser dividido en tres fases: aguda, estabilización y fase estable de la enfermedad.

En la fase aguda el paciente experimenta un nivel cada vez mayor de los síntomas psicóticos positivos asociados con diferentes grados de dificultad y confusión que a menudo conducen a la búsqueda de tratamiento.

En la etapa de recuperación de la enfermedad los niveles de síntomas y la confusión están generalmente disminuyendo como resultado del tratamiento, y el paciente necesita menos cuidado.

En la fase estable los síntomas y la confusión se ha reducido tanto como sea posible, en esta etapa se pueden implementar estrategias de rehabilitación.

Tratamiento de emergencia:

Los pacientes con esquizofrenia ingresan con frecuencia a las salas de emergencia, que requieren un tratamiento inmediato. El departamento de triaje y escala de gravedad de emergencia de Canadá, clasifica la psicosis aguda como emergencia de nivel 2 o nivel 3 de acuerdo con el grado de agitación. Cuando el paciente es agresivo, presenta agitación y es poco cooperativo, están disponible varias intervenciones farmacológicas, a menudo en combinación con intervenciones psicosociales.

La atención de un paciente alterado siempre debe ser en un apropiado ambiente seguro de la sala de emergencias con disponibilidad de personal de seguridad. Se deben ofrecer medicamentos por vía oral y de ser aceptada puede ser tan eficaz como los medicamentos utilizados por vía intramuscular. Las formas de disolución rápida de los antipsicóticos de segunda generación, podrían ser beneficiosos para el tratamiento en situaciones de emergencia, ya que es más fácil de confirmar su cumplimiento. Sin embargo no existe estudios que comparen los medicamentos similares en diferentes preparaciones orales en situaciones de emergencia.

Haloperidol administrado por vía intramuscular (IM) has sido el tratamiento más utilizado para los pacientes alterados con psicosis. La combinación de haloperidol 5 mg IM con lorazepam 2 mg IM ha demostrado ser más eficaz que haloperidol solo.

Olanzapina es el primer antipsicótico de segunda generación en Canadá, que está disponible en formulación IM para el tratamiento agudo de la esquizofrenia. Olanzapina

⁷ Canadian Psychiatric Association. The Canadian Journal of Psychiatry. Clinical Practice Guidelines Treatment of Schizophrenia. Can J Psychiatry, Vol 50, Suppl 1, November 2005

de 2,5 mg a 10 mg ha demostrado ser tan eficaz como haloperidol solo, con menos efectos secundarios extrapiramidales, en la práctica olanzapina de 10 mg es la dosis única prescrito con mayor frecuencia, excepto en poblaciones especiales. Se debe evitar la combinación de olanzapina parenteral con benzodiazepinas ya que fueron asociados con dificultades respiratorias, cardiacas y muerte; en los informes posteriores a la comercialización. Varios estudios han informado que la disolución oral o tabletas de disolución rápida de risperidona u olanzapina son tan eficaces como haloperidol IM.

Tratamiento de no emergencia:

El enfoque farmacológico para el tratamiento tiene que ser adaptado a la configuración del tratamiento, cuando sea apropiado el paciente y los cuidadores deben participar en el proceso del tratamiento provistos de información y opciones. Puede ser posible para vincular al paciente con el tratamiento tener en cuenta sus preocupaciones respecto a otros síntomas secundarios como depresión, ansiedad, insomnio o desde la perspectiva de los principales síntomas de la psicosis.

- Primer episodio de la enfermedad, cuando no hay tratamiento antipsicótico anterior. Tras una evaluación apropiada, se debe iniciar la farmacoterapia antipsicótica tan pronto como sea posible. Hay dos razones para iniciar el tratamiento con urgencia
 1. El retraso en el tratamiento se asocia con la angustia y el riesgo es cada vez mayor.
 2. Una duración de la psicosis no tratada más largo, que es el tiempo desde el inicio del trastorno psicótico hasta el inicio del tratamiento. Parece estar relacionada con un resultado menos favorable.

Muchos pacientes que experimentan un primer episodio de psicosis pueden ser tratados en casa, si se abordan cuestiones de seguridad y apoyo.

Los medicamentos antipsicóticos de segunda generación, están indicados en el tratamiento de un primer episodio de psicosis, porque los pacientes no medicados previamente son especialmente sensibles a los efectos secundarios extrapiramidales y sedativos agudos causados por medicamentos antipsicóticos. Las benzodiazepinas pueden ser adecuados para controlar la alteración del paciente mientras se inicia con un dosis baja de ajuste lento de un antipsicótico de segunda generación.

Se deben iniciar con dosis iniciales bajas y valorarse a no menos de intervalos de una semana si la situación clínica no es emergente. Al inicio de la terapia debe evitarse los efectos secundarios del medicamento, importante para la adhesión posterior al tratamiento. La dosis más allá de los límites recomendados debe limitarse únicamente a circunstancias excepcionales.

- En pacientes con múltiples episodios. Un primer paso para decidir sobre la selección de un antipsicótico es obtener un historial de medicamentos, con el fin de evaluar la respuesta al fármaco y los eventos adversos. Es importante tener en cuenta las preferencias del paciente acerca de los fármacos y vías de administración. Los medicamentos antipsicóticos de segunda generación se han convertido en los tratamientos de elección por las razones mencionadas anteriormente. A pesar de que difieren en cuanto a sus perfiles de efectos secundarios, no existe evidencia clara de que además de la clozapina exista diferencias consistencias de eficacia entre los grupos de antipsicóticos de segunda generación. El principio general es valorar hasta alcanzar un objetivo de dosis inicial (en 1 a 2 semanas en la mayoría de los casos) y supervisar los efectos secundarios a la espera de una respuesta inicial.

Table 5 Second-generation antipsychotic dosages and titration				
Agent	Introduction dosage range, mg ^a	Incremental dosage range, mg	Usual target dosage, mg	Monograph maximal dosage, mg (CPS) ^b
Risperidone	0.5 to 1.0	↑ 0.5 to 1.0 every 3 to 4 days, up to ↑ 1.0 daily	2.0 to 6.0	8.0
Risperidone long-acting injectable	25.0 IM every 2 weeks (oral supplementation required for the first 3 weeks)	↑ 12.5 every 4 to 8 weeks	25.0 to 37.5 IM every 2 weeks	50.0 IM every 2 weeks
Olanzapine	5.0 to 10.0	↑ 2.5 to 5.0 every 3 to 4 days, up to ↑ 5.0 daily	10.0 to 20.0	20.0
Quetiapine	100.0	↑ 100.0 daily	600.0	800.0
Clozapine	12.5 to 25.0	↑ 12.5 to 25.0 on the second day, ↑ up to 25.0 to 50.0 daily	300.0 to 600.0	900.0

^aAdult recommendations, not adapted for elderly
^bCompendium of Pharmaceuticals and Specialties (53)

- **Heimann C. (2015)⁸** realiza una revisión de guías internaciones sobre antipsicóticos en esquizofrenia. En esta revisión las guías principales fueron:

PORT. Guía Schizophrenia Patient Outcomes Research Team que está promovido por el National Institute Mental Health (NIMH) 1998-2003-2009.

NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence es un organismo del National Health Service (NHS) de Inglaterra y Gales, Colegio de Psicólogos y de Psiquiatras 2010. "The Nice guideline on core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care"

BAP: British Association for Psychopharmacology que publicó una guía basada en evidencias y estudios en el año 2011

TMAP (Texas): el proyecto Texas Medication Algorithm Project está basado en el consenso de un grupo de expertos sobre su experiencia clínica y fue publicado en el año 2008.

La guía **NICE** sobre los casos de resistencia al tratamiento, afirma que no hay pruebas de la utilidad de dosis mayores o la combinación de varios antipsicóticos como tampoco de la utilidad de cambiar a otro antipsicótico que no sea clozapina. De esta asevera que es más eficaz que los otros antipsicóticos, tanto para lograr la remisión de la fase aguda como para prevenir recaídas, y que el 30-60% de los casos resistentes tienen respuesta satisfactoria, pero que por el riesgo vital, antes deben haberse ensayado dos tratamientos con suficiente duración y dosis, con antipsicóticos de los que al menos uno ha de ser un atípico. Ratifica que los fumadores necesitan dosis mayores, y de la eficacia sobre síntomas negativos sostiene que no está demostrada.

La guía **PORT**, recomienda en el primer episodio evitar olanzapina y clozapina, y emplear dosis en rango bajo. Propone dosis para las fases aguda y crónica, donde

⁸ Heimann C. Antipsicóticos en esquizofrenia. Revisión de Guías internacionales actuales. *Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq.*, 2015; 35 (125), 79-91

subraya que los rangos bajos de dosis recomendadas por los fabricantes son fiables, pero que sobre los límites de las dosis altas la información disponible es de peor calidad para aripiprazol, olanzapina, quetiapina y ziprasidona. No hay preferencias de elección entre típicos y atípicos, de la clozapina recomienda no emplearla como primera elección, hacerlo cuando hayan fallado dos tratamientos distintos o si hay hostilidad o suicidabilidad persistentes. La duración de los tratamientos con clozapina han de ser de al menos 8 semanas antes de considerarlo ineficaz y recomienda practicar niveles plasmáticos si no aparece respuesta. De las asociaciones de clozapina y risperidona, afirma que no hay suficientes pruebas de eficacia y seguridad.

La guía **BAP** es una guía basada en evidencia. No las había de eficacia de cambio a otro antipsicótico si fallaba el primero, salvo si el segundo era clozapina, y tampoco de la eficacia de dosis altas ni de la combinación de antipsicóticos. La publicación llamaba la atención sobre el escaso número de estudios existentes sobre la prevención de recaídas

Las guías NICE, PORT y BAP tienen en común el fundamentarse en la evidencia científica, para cuya interpretación un grupo de expertos han de alcanzar un consenso.

El proyecto **TMAP** es distinto: se basa en el consenso de un grupo de experto sobre su experiencia clínica. Otra diferencia es que articula sus recomendaciones sobre la elección de antipsicóticos en un algoritmo con fases sucesivas en caso de fallar la primera o anterior:

Fase 1: Aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona o ziprasidona. Si no responde, pasar a fase 2. Si hay riesgo de suicidio, niveles altos de violencia o problemas por abuso de sustancias, considerar directamente clozapina.

Fase 2: Un atípico distinto o un típico.

Fase 3: Clozapina. Recomendable si está más de dos años con síntomas positivos, y casi obligatorio si ese tiempo es de más de 5 años.

Fase 4: Clozapina asociada a otro antipsicótico (típico o atípico), o asociada a terapia electroconvulsiva.

Fase 5: Monoterapia con un típico o un atípico no empleados.

Fase 6: Terapia de combinación. Atípicos y típicos, terapia electroconvulsiva con típicos o atípicos, estabilizantes del humor con típicos o atípicos.

Heimann hace una comparación de las recomendaciones, respecto a dosis y la elección entre típicos y atípicos entre las fases agudas y primeros episodios, cuánto tiempo esperar la respuesta antipsicótica antes de cambiar, tratamiento de la resistencia, en la fase de restablecimiento y para la prevención de recaídas, y cuándo emplear clozapina

1. Primer episodio: ¿típico o atípico? –

PORT: indistinto pero no clozapina ni olanzapina, por efectos secundarios.

NICE: indistinto.

BAP: indistinto pero en el caso de típicos, escoger los de baja potencia.

TMAP: atípicos

2. Primer episodio: dosis
PORT: dosis menores, excepto quetiapina; típicos equiv.300-500mg clorpromazina, quetiapina 500-600mg/d, aripirazol y ziprasidona no se conoce.
NICE: dosis menores.
BAP: dosis menores.
TMAP: dosis menores

3. Fase aguda: ¿típico o atípico? –

PORT: indistinto pero no clozapina
NICE: indistinto
BAP: indistinto
TMAP: atípico (sin unanimidad entre los expertos)

4. Dosis de fase aguda

La tabla siguiente reproduce las dosis recomendadas por PORT, NICE y TMAP.

	PORT	NICE (SPC)	TMAP
amisulprida		400-800	
aripirazol	10-30	10-15(30)	10-30
clozapina	300-800	200-450 (900)	300-900
olanzapina	10-20	5-20	10-20 (30)
paliperidona	3-15		
quetiapina	300-750	300-450 (800)	300-800
risperidona	2-8	4-6 (16)	2-6 (16)
risperidona I.L.L.	25-75	25-50	
ziprasidona	80-160		80-160
clorpromazina	300-1.000		300-1.000
perfenazina	12-64		16-64
haloperidol	6-20		2-20

PORT=Schizophrenia Patient Outcomes Research Team, NICE=National Institute for Health and Clinical Excellence, SPC=Summary of Products Characteristics (equivalente a las fichas técnicas europeas), TMAP=Texas Medication Algorithm Project, ILL=inyectable de liberación lenta cada 2 semanas. Entre paréntesis dosis máximas.

5. Fase aguda: cuánto tiempo esperar antes de cambiar de estrategia

PORT: sin indicaciones de este aspecto
NICE: sin indicaciones de este aspecto
BAP: 4 semanas con dosis óptima
TMAP: 4 semanas con dosis óptima

6. Resistencia

PORT. 2ª línea: un antipsicótico distinto. 3ª línea: clozapina.
NICE. 2ª línea: un antipsicótico distinto, uno de los dos empleados ha de ser un atípico. 3ª línea: clozapina
BAP. Escéptico sobre utilidad de cambio de antipsicótico si no es clozapina
TMAP. 2ª línea o un atípico distinto o un típico. 3ª línea: clozapina

PORT, NICE, BAP están de acuerdo en que no es eficaz rebasar la dosis máxima ni combinar antipsicóticos que no sean clozapina.

7. Prevención de recaídas:

La recomendación de todas las guías es continuar con el fármaco que fue eficaz en la fase aguda, y en cuanto a las dosis:

PORT: equivalentes a 300-600 de clorpromazina, y aripiprazol, olanzapina, paliperidona, quetiapina, risperidona y ziprasidona a la misma dosis que en la fase aguda.

NICE y BAP: sin recomendaciones para este aspecto.

TMAP: recomendación general de emplear dosis menores

8. Cuándo emplear clozapina

PORT: tras haber fallado dos tratamientos antes, o en casos de violencia u hostilidad persistentes, o riesgo suicida persistente.

NICE: tras haber fallado dos tratamientos antes, de los que al menos uno ha sido un atípico.

BAP: en los casos de resistencia o agresividad persistente

TMAP: en primera línea en los casos de riesgo suicida persistente, violencia o comorbilidad de abuso de tóxicos, y en tercera línea en los casos resistentes.

Información de los Medicamentos

AMISULPRIDA⁹

Amisulprida es un agente antipsicótico con afinidad a los subtipos D2/D3 del receptor dopaminérgico humano y que carece de afinidad por los subtipos D1, D4 y D5 del receptor. A diferencia de los neurolépticos clásicos y atípicos, amisulprida no tiene afinidad por los receptores serotoninérgicos, α -adrenérgicos, histamínicos H1 y colinérgicos. Además, amisulprida no se une a los receptores sigma.

Propiedades farmacocinéticas

En humanos, amisulprida muestra dos picos de absorción: uno al que se llega rápidamente, una hora después de la dosis, y un segundo entre 3 y 4 horas después de la administración. Las concentraciones plasmáticas correspondientes son de 39 +/- 3 y 54 +/- 4 ng/ml después de una dosis de 50 mg.

El volumen de distribución es de 5,8 l/kg. Como la fijación a proteínas plasmáticas es baja (16%), las interacciones farmacológicas son poco probables.

La biodisponibilidad absoluta es del 48%. Amisulprida se metaboliza débilmente: se han identificado dos metabolitos inactivos, representando aproximadamente el 4% de la dosis. No hay acumulación de amisulprida y su farmacocinética permanece sin cambios después de la administración de dosis repetidas. La semivida de eliminación de amisulprida se produce aproximadamente 12 horas después de una dosis oral.

Amisulprida se elimina inalterado por la orina. El 50% de una dosis intravenosa se excreta por la orina, eliminándose el 90% durante las primeras 24 horas. El aclaramiento renal es de 20 l/h o 330 ml/min.

La dieta no influye en el perfil cinético de amisulprida. Una comida rica en hidratos de carbono (que contenga un 68% de líquidos) disminuye significativamente los siguientes parámetros de amisulprida AUC, T_{max} y C_{max}, pero no se observaron cambios después

⁹ Agencia de Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). ZENTIVA (Amisulprida) [En línea]. [Fecha de consulta: Marzo 2016]. URL disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>

de una comida rica en grasas. Sin embargo, no se conoce la importancia de estos hallazgos en la práctica clínica habitual.

Insuficiencia hepática: como el fármaco se metaboliza débilmente, una reducción de la dosis no debe ser necesaria en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal: La semivida de eliminación permanece sin cambios en pacientes con insuficiencia renal mientras que el aclaramiento sistémico se reduce por un factor de 2,5 a 3. Amisulprida se dializa muy débilmente.

Los datos farmacocinéticos limitados en sujetos ancianos (> 65 años) muestran que se produce un aumento del 10%-30% en C_{max}, T_{1/2} y AUC después de una dosis oral única de 50 mg. No hay datos disponibles después de dosis repetidas

ARIPIPRAZOL¹⁰

Se ha propuesto que la eficacia de aripiprazol en esquizofrenia y trastorno bipolar I está mediada a través de una combinación agonista parcial de los receptores D₂ de la dopamina y 5HT_{1a} de la serotonina y un antagonismo con los receptores 5HT_{2a} de la serotonina. Aripiprazol presenta las propiedades de un antagonista en modelos animales de hiperactividad dopaminérgica y las propiedades de un agonista en modelos animales de hipoactividad dopaminérgica. Aripiprazol presenta *in vitro* una alta afinidad por los receptores D₂ y D₃ dopaminérgicos, 5HT_{1a} y 5HT_{2a} serotoninérgicos y una moderada afinidad por los receptores D₄ dopaminérgicos, 5HT_{2c} y 5HT₇, α-1 adrenérgicos y H₁ de la histamina. Aripiprazol presenta también una moderada afinidad por el lugar de recaptación de serotonina pero no se aprecia afinidad por los receptores muscarínicos. La interacción con otros receptores distintos de los subtipos de dopamina y serotonina puede explicar algunos de los otros efectos clínicos de aripiprazol.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción: Aripiprazol se absorbe bien y el pico plasmático se alcanza tras 3-5 horas de tomar la dosis.

Aripiprazol sufre un metabolismo pre-sistémico mínimo. La biodisponibilidad oral absoluta de la formulación comprimido es del 87 %. La farmacocinética de aripiprazol no se ve afectada por comidas con alto contenido en grasas.

Distribución: Aripiprazol se distribuye ampliamente por todo el cuerpo con un volumen aparente de distribución de 4,9 l/kg, lo cual indica una extensa distribución extravascular. A concentraciones terapéuticas, la unión de aripiprazol y dehidro-aripiprazol a las proteínas plasmáticas es superior al 99 %, siendo ésta principalmente con la albúmina.

Biotransformación: Aripiprazol es metabolizado muy extensamente por el hígado, principalmente por tres vías de biotransformación: deshidrogenación, hidroxilación y N-dealquilación. Basados en estudios *in vitro* las enzimas CYP3A4 y CYP2D6 son responsables de la deshidrogenación e hidroxilación de aripiprazol y la N-dealquilación es catalizada por CYP3A4. Aripiprazol es el principal sustrato en la circulación sistémica. En niveles estables, el metabolito activo dehidro-aripiprazol representa aproximadamente el 40 % del AUC de aripiprazol en plasma.

Eliminación: La semi-vida de eliminación media de aripiprazol es de aproximadamente 75 horas para metabolizadores rápidos del CYP2D6 y de aproximadamente de 146 horas para

¹⁰ Agencia de Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). ABILIFY (Aripiprazol) [En línea]. [Fecha de consulta: Marzo 2016]. URL disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>

metabolizadores lentos del CYP2D6. El aclaramiento corporal total de aripiprazol es de 0,7 ml/min/kg, y principalmente hepático.

Tras una única dosis oral de aripiprazol marcado con ¹⁴C, aproximadamente el 27 % de la radioactividad administrada se recuperó en la orina y aproximadamente el 60 % en las heces. Se excretó menos del 1 % de aripiprazol inalterado en orina y aproximadamente un 18 % se recuperó inalterado en las heces.

OLANZAPINA¹¹

Olanzapina es un agente antipsicótico, antimaniaco y estabilizador del ánimo que ha demostrado un amplio perfil farmacológico a través de un número de sistemas receptores.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción: olanzapina se absorbe bien después de su administración oral; la concentración plasmática máxima se alcanza en un plazo de 5 a 8 horas. Su absorción no se modifica con la ingesta. No se ha determinado la biodisponibilidad oral absoluta relacionada con la administración intravenosa.

Distribución: la unión de olanzapina a proteínas plasmáticas representa aproximadamente un 93 %, dentro del intervalo de concentración de siete hasta aproximadamente 1.000 ng/ml. La olanzapina se une preferentemente a la albúmina y a la α 1-glicoproteína ácida.

Biotransformación: olanzapina se metaboliza en el hígado a través de reacciones de conjugación y oxidación. El principal metabolito circulante es el 10-N-glucurónido, que no traspasa la barrera hematoencefálica. Los citocromos P450-CYP1A2 y P450-CYP2D6 contribuyen a la síntesis de los metabolitos N-desmetilo y 2-hidroximetilo ambos mostraron una actividad farmacológica *in vivo* significativamente menor que olanzapina en estudios en animales. La actividad farmacológica predominante deriva del fármaco progenitor olanzapina.

Eliminación: Después de la administración oral, la semivida terminal de eliminación media de olanzapina en voluntarios sanos varió en función de la edad y el sexo. En sujetos sanos de edad avanzada (65 años o más) en comparación con sujetos más jóvenes la semivida de eliminación media estaba prolongada (51,8 frente a 33,8 horas) y el aclaramiento estaba reducido (17,5 frente a 18,2 litros/hora).

QUETIAPINA¹²

Quetiapina es un agente antipsicótico atípico. Quetiapina y el metabolito plasmático humano activo, norquetiapina, interaccionan con un amplio rango de receptores de neurotransmisión. Quetiapina y norquetiapina muestran afinidad por los receptores cerebrales de serotonina (5HT₂) y por los D₁ y D₂ de dopamina. Se cree que esta combinación de antagonismo de receptores con una mayor selectividad relativa para los receptores 5HT₂ que para los D₂ contribuye a las propiedades antipsicóticas clínicas y a la baja incidencia de efectos secundarios extrapiramidales (SEP) de Seroquel en comparación con los antipsicóticos típicos. Quetiapina y norquetiapina no tienen una afinidad apreciable a los receptores de benzodiazepinas, pero sí una alta afinidad a receptores histaminérgicos y α 1 adrenérgicos y afinidad moderada a receptores α 2 adrenérgicos. Quetiapina

¹¹ Agencia de Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). ARENBIL (Olanzapina) [En línea]. [Fecha de consulta: Marzo 2016]. URL disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>

¹² Agencia de Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). SEROQUEL (Quetiapina) [En línea]. [Fecha de consulta: Marzo 2016]. URL disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>

también tiene afinidad baja o nula por los receptores muscarínicos, mientras que norquetiapina tiene afinidad de moderada a alta a varios receptores muscarínicos, lo cual podría explicar los efectos anticolinérgicos (muscarínicos). La inhibición del NET y la acción agonista parcial de norquetiapina en los receptores 5HT1A puede contribuir a la eficacia terapéutica de Seroquel como antidepresivo.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción: Quetiapina, administrada oralmente, es adecuadamente absorbida y se metaboliza extensamente. La biodisponibilidad de quetiapina no está significativamente afectada por la administración con alimentos. Las concentraciones molares máximas en estado de equilibrio del metabolito activo norquetiapina son el 35% de las observadas para quetiapina. La farmacocinética de quetiapina y de norquetiapina es lineal en el rango posológico aprobado.

Distribución: Quetiapina se une en un 83% aproximadamente a las proteínas plasmáticas.

Biotransformación Quetiapina se metaboliza extensamente en el hígado, representando el compuesto original menos del 5% del material relacionado con el fármaco sin alterar en orina o heces tras la administración de quetiapina radiomarcada. Las investigaciones in vitro establecieron que CYP3A4 es el enzima principal responsable del metabolismo de quetiapina mediado por el citocromo P450. Norquetiapina se forma y elimina principalmente a través de CYP3A4. Aproximadamente el 73% de la radiactividad se excreta en orina y el 21% en heces.

Eliminación: Las vidas medias de eliminación de quetiapina y norquetiapina son de aproximadamente 7 y 12 horas, respectivamente. La fracción de dosis molar promedio de quetiapina libre y del metabolito plasmático humano activo norquetiapina se excreta en la orina en una cantidad <5%.

ZIPRASIDONA¹³

Ziprasidona tiene una elevada afinidad por los receptores dopaminérgicos tipo 2 (D2) y una afinidad notablemente mayor por los receptores serotoninérgicos tipo 2A (5HT2A). El bloqueo de receptores a las 12 horas de una dosis única de 40 mg, fue superior al 80% en receptores de serotonina tipo 2A y superior al 50% en receptores D2 utilizando la tomografía de emisión de positrones (PET). Ziprasidona también interacciona con los receptores serotoninérgicos 5HT2c, 5HT1D, y 5HT1A, siendo su afinidad por estos receptores igual o superior a la que presenta por el receptor D2. Ziprasidona tiene una afinidad moderada por los transportadores neuronales de serotonina y noradrenalina. Ziprasidona ha mostrado una afinidad moderada por los receptores H (1) para histamina y alfa (1). Ziprasidona demuestra una muy escasa afinidad por los receptores muscarínicos M (1).

Ziprasidona ha demostrado ser antagonista de los receptores serotoninérgicos tipo 2A (5HT2A) y dopaminérgicos tipo 2 (D2). Se ha propuesto que la actividad terapéutica está mediada, en parte, a través de esta combinación de actividades antagonistas. Ziprasidona también es un potente antagonista de los receptores 5HT2c y 5HT1D, un potente agonista en los receptores 5HT1A, e inhibe la recaptación neuronal de noradrenalina y serotonina.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción: Tras la administración oral de dosis múltiples de ziprasidona con alimentos, las concentraciones plasmáticas máximas se obtuvieron habitualmente entre las 6 y 8 horas

¹³ Agencia de Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). ZELDOX (Ziprasidona) [En línea]. [Fecha de consulta: Marzo 2016]. URL disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>

tras la administración. La biodisponibilidad absoluta posprandial de una dosis de 20 mg es del 60%. Los estudios farmacocinéticos han demostrado que la biodisponibilidad de ziprasidona se incrementa hasta el 100% en presencia de alimentos. Por lo tanto, se recomienda que ziprasidona se administre con alimentos.

Distribución: El volumen de distribución es aproximadamente de 1,1 L/kg. La unión a proteínas plasmáticas de ziprasidona es superior al 99%.

Biotransformación y eliminación: La semivida media de eliminación terminal de ziprasidona tras su administración oral es de 6,6 horas. El estado estacionario se alcanza en el intervalo de 1 a 3 días. El aclaramiento medio de ziprasidona cuando se administra por vía intravenosa es de 5 ml/min/kg. Aproximadamente el 20% de la dosis se excreta en orina y aproximadamente un 66% se elimina en heces.

V. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

META-ANÁLISIS Y/O REVISIONES SISTEMÁTICAS

Leucht, et al. (2013)¹⁴ Realizaron un metaanálisis de tratamiento múltiple (combinaron evidencia directa e indirecta) con el objetivo de evaluar la eficacia y tolerabilidad de 15 medicamentos antipsicóticos en el tratamiento de esquizofrenia.

Los estudios elegibles fueron ensayos controlados aleatorizados (ECA) en personas con esquizofrenia o trastornos relacionados (esquizoafectivo, esquizofreniforme o trastorno delirante). Los ensayos compararon antipsicóticos administrados por vía oral (como monoterapia) con otros o frente a placebo. Fueron excluidos de la revisión los estudios en pacientes con síntomas predominantemente negativo, enfermedades concomitantes o resistencia al tratamiento y estudios en pacientes con enfermedad estable. Los estudios realizados en China fueron considerados propensos al sesgo potencial y fueron excluidos.

El resultado principal de interés fue el cambio global promedio de los síntomas después del tratamiento de seis semanas (Basado en cambio desde el inicio en la Escala de Síntomas Positivos y Negativos o Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica). Los resultados secundarios incluyeron todas las causas de interrupción, aumento de peso, eventos adversos extrapiramidales, incremento de la prolactina, prolongación QT y sedación.

Los estudios incluidos fueron publicados entre 1955 y 2012. La edad promedio de los pacientes fue de 38,4 años. El promedio de duración de la enfermedad varió de uno a 40 años y la duración de los tratamientos varió de cuatro a 78 semanas. Los estudios incluyeron fármacos antipsicóticos de primera generación (haloperidol y clorpromazina) y fármacos de segunda generación (**amisulprida**, **aripiprazol**, asenapina, clozapina, iloperidona, lurasidone, la **olanzapina**, la paliperidona, **quetiapina**, risperidona, sertindol, **ziprasidona** y zotepina) y placebo.

La revisión incluyó 212 ECA (43,049 pacientes). La mayoría de los ensayos fueron de bajo o poco claro riesgo de sesgo para el cegamiento, la asignación al azar y la ocultación de la asignación. Alrededor de la mitad tuvieron un alto riesgo de sesgo de los datos de resultado incompletos y el informe selectivo. Sólo un ensayo tuvo bajo riesgo de sesgo para todos los criterios; la mayoría tuvieron alto riesgo de sesgo para al menos uno de los criterios. El porcentaje total de retiros en los estudios incluidos fue de 35%.

En comparación con el placebo, todos los fármacos antipsicóticos fueron más eficaces en la mejora de los síntomas, los resultados fueron estadísticamente significativos. Los

¹⁴ Leucht S et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013; **382**:951–962.

tamaños del efecto variaron de -0,33 a -0.88. El área bajo las probabilidades de clasificación acumulativas clasificó a clozapina como el fármaco más eficaz.

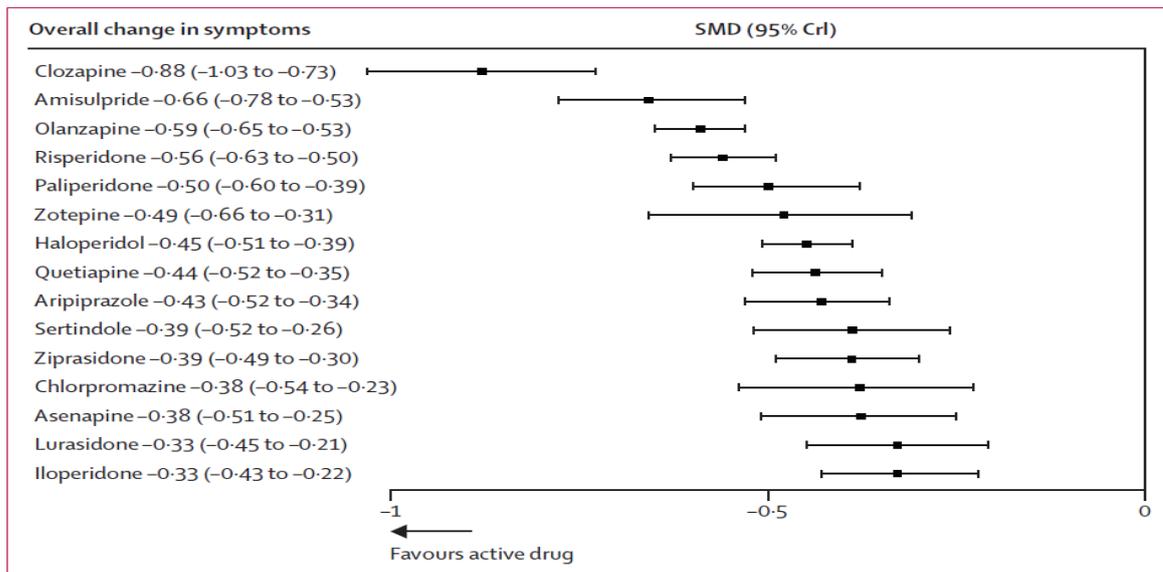


Figure 3: Forest plot for efficacy of antipsychotics drugs compared with placebo. Treatments are ranked according to their surface under the cumulative ranking (SUCRA) values (appendix p 98). SMD=standardised mean difference. CrI=credible interval.

Hubo cierta inconsistencia entre los resultados directos e indirectos, pero los autores no consideraron que esto fuera suficientemente importante para cambiar los resultados. Otros resultados, incluyendo los resultados de metaregresión y los análisis de sensibilidad se reportaron en la revisión.

Hubo evidencia de sesgo de publicación de acuerdo a los gráficos en embudo.

Khanna et al (2014)¹⁵. Realizaron una revisión sistemática (revisión Cochrane) cuyo objetivo fue evaluar los efectos de **aripiprazol** comparado con otros antipsicóticos atípicos en pacientes con esquizofrenia y psicosis similares a la esquizofrenia.

La revisión incluyó 174 estudios con 17,244 participantes que proporcionaron información sobre seis comparaciones (aripiprazol versus: clozapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona y olanzapina).

Los datos se extrajeron de forma independiente. Para los datos dicotómicos, se calcularon los cocientes de riesgos (CR) y sus intervalos de confianza (IC) del 95% sobre la base de un análisis por intención de tratar y el modelo de efectos aleatorios. Para los datos continuos se calcularon las diferencias de medias (DM) y, nuevamente, se utilizó un modelo de efectos aleatorios. Se evaluó el riesgo de sesgo para cada estudio incluido y se utilizó el enfoque GRADE para evaluar la calidad de la evidencia

El número general de participantes que abandonaron los estudios de forma temprana fue del 30% al 40%, lo cual limitó la validez (ninguna diferencia entre los grupos).

Resultados:

- En comparación con clozapina, no hubo diferencias significativas para el estado global (ninguna respuesta clínicamente significativa, n = 2132; 29 ECA, evidencia de baja calidad); el estado mental Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica (BPRS, n = 426; cinco ECA, evidencia de muy baja calidad). La puntuación de la calidad de vida mediante la escala WHO-QOL-100 demostró una diferencia significativa a favor del aripiprazol (n = 132; dos ECA, CR 2,59; IC: 1,43 a 3,74; evidencia de muy baja calidad). Ningún estudio informó el funcionamiento general o el uso de servicios.

¹⁵ Khanna P, Suo T, Komossa K, Ma H, Rummel-Kluge C, El-Sayeh HG, Leucht S, Xia J. Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 1. Art. No.: CD006569. DOI: 10.1002/14651858.CD006569.pub5

- En comparación con quetiapina, no hubo diferencias significativas para el estado global (n = 991; 12 ECA, CR 0.92; IC95% 0.64 a 1.32; evidencia de baja calidad); el estado mental (síntomas positivos en la PANSS, n = 583; siete ECA, evidencia de muy baja calidad). Los resultados estuvieron significativamente a favor del aripiprazol para la calidad de vida (puntuación total de la WHO-QOL-100; n = 100; un ECA, DM 2,60 IC: 1,31 a 3,89; evidencia de muy baja calidad). Ningún estudio informó el funcionamiento general o el uso de servicios.
- En comparación con risperidona, no hubo diferencias significativas para el estado global (n = 6381; 80 ECA, CR 1.08; IC95% 0.96 a 1.21; evidencia de baja calidad). Los datos estuvieron significativamente a favor del aripiprazol para la mejoría en el estado mental con la Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica (BPRS) (n = 570; cinco ECA, DM 1,33; IC: 2,24 a 0,42; evidencia de muy baja calidad). Ningún estudio informó el funcionamiento general, la calidad de vida o el uso de servicios.
- En comparación con ziprasidona, no hubo diferencias significativas para el estado global (n = 442; seis ECA, CR 0.97; IC95% 0.62 a 1.52; evidencia de muy baja calidad); el estado mental con la BPRS (n = 247; un ECA, evidencia de muy baja calidad). Ningún estudio informó el funcionamiento general, la calidad de vida o el uso de servicios.
- En comparación con olanzapina, no hubo diferencias significativas para el estado global (n = 1739; 11 ECA, CR 1.06; IC95% 0.96 a 1.17; evidencia de muy baja calidad); el estado mental con la PANSS (n = 1500; 11 ECA, evidencia de muy baja calidad); o la calidad de vida con la escala GQOLI-74 (n = 68; un ECA, evidencia de muy baja calidad). Ninguno de los estudios incluidos proporcionó datos de resultado para las comparaciones del "uso de servicios" o el "funcionamiento general".

Los autores concluyeron que la información sobre todas las comparaciones es de calidad limitada, está incompleta y su aplicación clínica es problemática. La calidad de la evidencia es baja o muy baja en todos los casos. El aripiprazol es un fármaco antipsicótico con un perfil importante de efectos adversos. Los datos a largo plazo son dispersos y hay posibilidades considerables de realizar otra actualización de esta revisión debido a que surgen nuevos datos de los ensayos pragmáticos independientes más grandes en curso.

Asmal et al (2013)¹⁶. Realizaron una revisión sistemática (revisión Cochrane) cuyo objetivo fue evaluar los efectos de la **quetiapina** en comparación con otros antipsicóticos de segunda generación (atípicos) en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia y psicosis esquizomorfias.

La revisión incluyó 35 estudios con 5971 pacientes que proporcionaron información sobre seis comparaciones (quetiapina versus: clozapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona, paliperidona y aripiprazol). No existen comparaciones con amisulprida, sertindol y zotepina. Una limitación principal de todos los resultados fue el gran número de pacientes que abandonaron los estudios y que interrumpieron el tratamiento con quetiapina (50,2% de los pacientes).

Los datos fueron extraídos independientemente, para los datos dicotómicos, se calcularon el cociente de riesgo (CR) y sus intervalos de confianza (IC) del 95% sobre la base de un análisis por intención de tratar según un modelo de efectos aleatorios. Cuando fue apropiado, se calculó el número necesario a tratar para un resultado beneficioso adicional (NNTB). Para los datos continuos, se calcularon las diferencias de medias (DM) y nuevamente se utilizó un modelo de efectos aleatorios.

Resultados:

Los datos de eficacia tendieron a favorecer a los fármacos control sobre la quetiapina

- puntuación total en la Positive and Negative Syndrome Scale [PANSS]

¹⁶ Asmal L, Flegar SJ, Wang J, Rummel-Kluge C, Komossa K, Leucht S. Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 11. Art. No.: CD006625. DOI: 10.1002/14651858.CD006625.pub3.

- Comparando quetiapina con olanzapina: 11 ECA, n = 1486, puntuación final media de la quetiapina 3,67 mayor; IC: 1,95 a 5,39; *baja calidad*.
- Comparando quetiapina con risperidona: 13 ECA, n = 2155, puntuación final media de la quetiapina 1,74 mayor; IC: 0,19 a 3,29; *calidad moderada*.
- Comparando quetiapina con paliperidona: un ECA, n = 319, puntuación final media de la quetiapina 6,30 mayor; IC: 2,77 a 9,83; *calidad moderada*.

El significado clínico de estos datos no está claro.

No se observaron diferencias claras en el estado mental cuando la quetiapina se comparó con clozapina, aripiprazol o ziprasidona.

Los autores concluyeron que la evidencia disponible de los ensayos indica que la mayoría de los pacientes que inician el tratamiento con quetiapina lo abandonan en el transcurso de unas pocas semanas (cerca del 60%). No hay comparaciones con amisulprida, sertindol y zotepina. Aunque los datos de eficacia favorecen a la olanzapina y la risperidona en comparación con la quetiapina, el significado clínico de estos datos sigue siendo poco claro.. La mayoría de los datos informados en las comparaciones existentes son de valor muy limitado debido a sus supuestos y a sus sesgos. Hay muchas áreas a abordar en futuros estudios de investigación sobre los efectos de este fármaco ampliamente utilizado.

Komossa K et al (2010)¹⁷. Realizaron una revisión sistemática (revisión Cochrane) cuyo objetivo fue evaluar los efectos de la **olanzapina** en comparación con otros antipsicóticos de segunda generación (atípicos) en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia y esquizofrenia relacionada a psicosis.

La revisión incluyó 50 estudios con 9476 participantes que proporcionaron información sobre seis comparaciones (olanzapina comparado a amisulpirida, aripiprazol, clozapina, quetiapina, risperidona o ziprasidona).

Una limitación principal de todos los resultados fue el gran número de pacientes que abandonaron los estudios (49.2%)

Los datos fueron extraídos independientemente, para los datos dicotómicos, se calcularon el cociente de riesgo (CR) y sus intervalos de confianza (IC) del 95% sobre la base de un análisis por intención de tratar según un modelo de efectos aleatorios. Cuando fue apropiado, se calculó el número necesario a tratar /dañar (NNT/NND). Para los datos continuos, se calcularon las diferencias de medias (DM) y nuevamente se utilizó un modelo de efectos aleatorios.

Resultados:

La olanzapina mejoró el estado mental general (puntuación total de la PANSS) más que aripiprazol (2 ECA, n = 794; DMP -4,96 IC -8,06 a - 1,85), quetiapina (10 ECA, n = 1449, DMP -3,66 IC -5,39 a - 1,93), risperidona (15 ECA, n = 2390, DMP -1,94 IC -3,31 a -0,58) y ziprasidona (4 ECA; n = 1291, DMP -8,32 IC -10,99 a -5,64), pero no más que la amisulprida o clozapina. Esta pequeña mejor eficacia fue confirmada por pocos participantes en los grupos de olanzapina que abandonaron los estudios antes de tiempo debido a la ineficacia del tratamiento.

Los autores concluyen que la olanzapina puede ser algo más eficaz que algunos otros antipsicóticos de segunda generación. Esta pequeña superioridad para la eficacia necesita ser ponderada frente al mayor aumento de peso y problemas metabólicos asociados que en la mayoría de fármacos antipsicóticos de segunda generación, excepto clozapina. Estas conclusiones son tentativas debido al gran número de personas que abandonaron los estudios tempranamente, lo que posiblemente limita la validez de los resultados. Se necesitan de ensayos más grandes y bien diseñados para establecer los efectos relativos de diferentes fármacos antipsicóticos de segunda generación.

¹⁷ Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Duggan L, Kissling W, Leucht S. Olanzapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 3. Art. No.: CD006654. DOI:10.1002/14651858.CD006654.pub2.

Komossa K et al (2010)¹⁸. Realizaron una revisión sistemática (revisión Cochrane) cuyo objetivo fue evaluar los efectos de la **amisulpirida** en comparación con otros antipsicóticos de segunda generación (atípicos) en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia y esquizofrenia relacionada a psicosis.

La revisión incluyó 10 estudios con 1549 participantes que proporcionaron información sobre tres comparaciones (amisulpirida comparado a olanzapina, risperidona y ziprasidona).

La tasa general de deserción fue considerable (34,7%), sin diferencia significativa entre los grupos.

Los datos fueron extraídos independientemente, para los datos continuos, se calcularon las diferencias de medias (DM), para los datos dicotómicos, se calcularon el riesgo relativo (RR) y sus intervalos de confianza (IC) del 95% sobre la base de un análisis por intención de tratar según un modelo de efectos aleatorios. Cuando fue apropiado, se calculó el número necesario a tratar /dañar (NNT/NND).

Resultados:

Amisulpirida fue igualmente efectiva como olanzapina y risperidona y más efectiva que ziprasidona (abandono temprano del estudio debido a la eficacia: n = 123, 1 ECA, RR 0,21 IC 0,05 a 0,94; NNT 8 IC95% 5 a 50).

Los autores concluyeron que hay poca evidencia de estudios aleatorizados para comparar la amisulpirida con otros antipsicóticos de segunda generación y que de acuerdo a los resultados amisulpirida puede ser algo más eficaz que ziprasidona, y mucho más tolerable en términos de aumento de peso y otros problemas asociados que la olanzapina y risperidona. Estos datos, sin embargo, se basan en solamente diez estudios a corto y medio plazo y por lo tanto es demasiado limitada para permitir conclusiones firmes.

Nota: las 47 citas en la sección de clasificación a la espera de la revisión pueden alterar las conclusiones de la revisión una vez evaluada.

VI. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

En el metaanálisis de tratamiento múltiple de **Leucht et al (2013)¹⁹** reportaron que todos los fármacos excepto zotepina fueron estadística y significativamente mejor que el placebo para todas las causas de interrupción. Los odds ratios variaron de 0,43 (amisulpirida; NNT = 6) a 0,80 (haloperidol; NNT = 20).

Todos los fármacos excepto el haloperidol, ziprasidona y lurasidone como resultado reportaron mayor aumento de peso que el placebo. Los tamaños del efecto variaron de 0,17 para aripiprazol a 0,74 para olanzapina.

No hubo diferencias estadísticas significativas en los efectos adversos extrapiramidales entre el placebo y el sertindol, olanzapina, quetiapina, aripiprazol, iloperidona, amisulpirida y asenapina. Haloperidol resultó con más efectos adversos extrapiramidales en comparación con cualquier otro fármaco antipsicótico (tamaños del efecto para los resultados significativos variaron de 0,06 a 0,52; NND varió del 5 al 11).

Zotepina, clorpromazina, lurasidone, la risperidona y la paliperidona se encuentran entre los fármacos menos tolerados en comparación con otros antipsicóticos. La clozapina resultó con menos efectos adversos extrapiramidales en comparación con otros fármacos y el placebo (clasificado como número uno según la superficie bajo las probabilidades de clasificación acumulativos).

¹⁸ Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Silveira da Mota Neto JI, Kissling W, Leucht S. Amisulpride versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD006624. DOI: 10.1002/14651858.CD006624.pub2.

¹⁹ Leucht S et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013; **382**:951–962

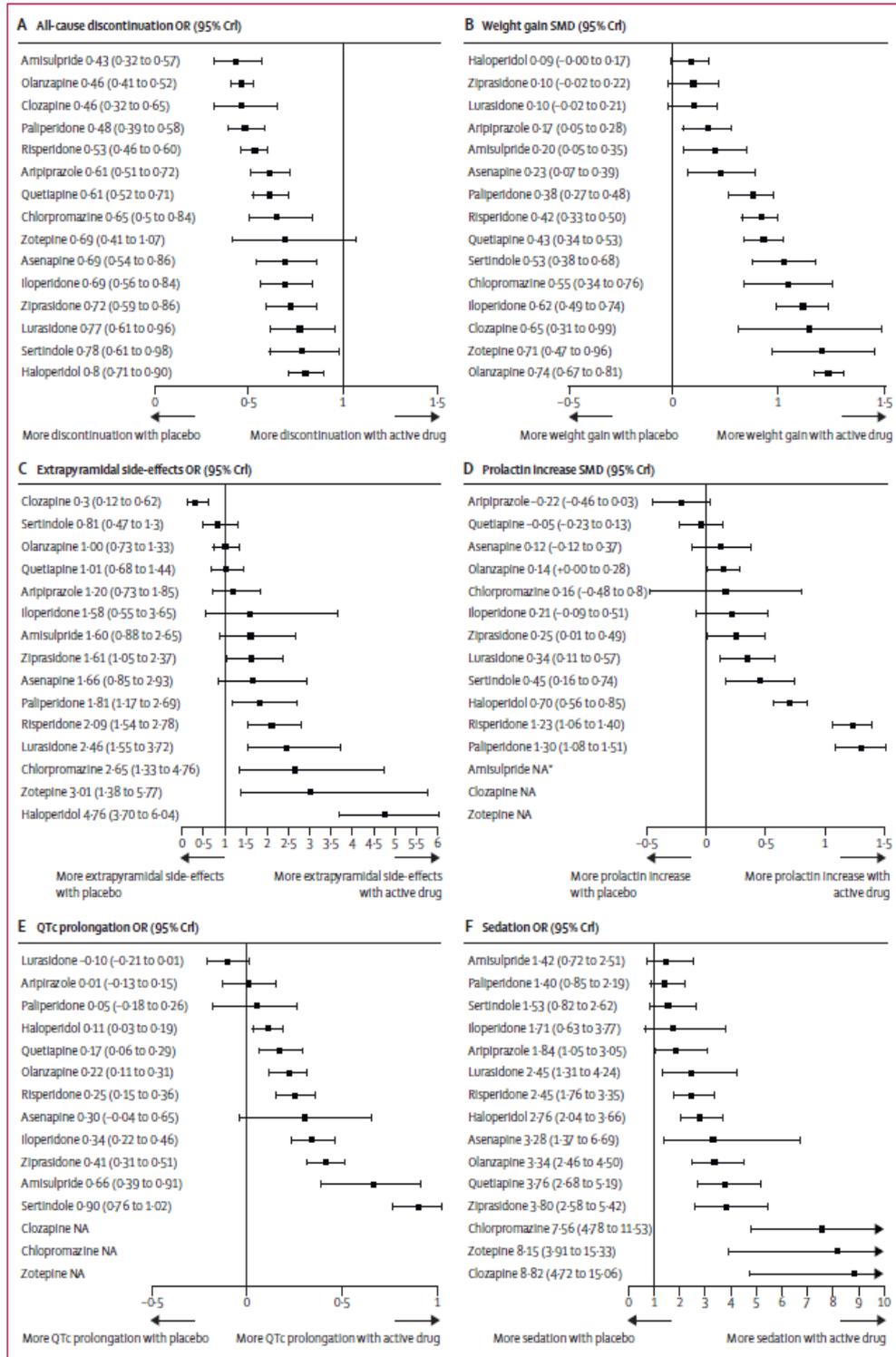


Figure 4: Forest plots for effect sizes of antipsychotic drugs compared with placebo for secondary outcomes. Results are shown for all-cause discontinuation (A), weight gain (B), extrapyramidal side-effects (C), prolactin increase (D), QTc prolongation (E), and sedation (F). Treatments are ranked according to their surface under the cumulative ranking (SUCRA) values (appendix pp 97–104). Extrapyramidal side-effects are defined by at least one use of antiparkinson drugs. OR=odds ratio. CrI=credible interval. SMD=standardised mean difference. *In one small study,¹⁹ amisulpride (mean 473 mg per day) produced less prolactin increase than haloperidol (mean 28 mg per day), but prolactin concentrations were highly imbalanced at baseline, so we excluded this result (inclusion of this study in the analysis did not affect the ranking of the other drugs).

En la revisión sistemática de **Khanna et al (2014)**²⁰ se reportó que aripiprazol:

- En comparación con la clozapina, no hubo diferencias significativas para el abandono del estudio de forma temprana por cualquier motivo (n = 240; tres ECA, evidencia de muy baja calidad). Los síntomas extrapiramidales (SEP) generales no fueron diferentes entre los grupos (n = 520; ocho ECA, evidencia de muy baja calidad).

²⁰ Khanna P, Suo T, Komossa K, Ma H, Rummel-Kluge C, El-Sayeh HG, Leucht S, Xia J. Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 1. Art. No.: CD006569. DOI: 10.1002/14651858.CD006569.pub5

- En comparación con quetiapina, no hubo diferencias significativas para el abandono del estudio de forma temprana por cualquier motivo ($n = 168$; dos ECA, evidencia de muy baja calidad), o los SEP generales ($n = 348$; cuatro ECA, evidencia de muy baja calidad).
- En comparación con risperidona, no hubo diferencias significativas para el abandono del estudio de forma temprana por cualquier motivo ($n = 1239$; 12 ECA, evidencia de muy baja calidad); y se observaron más efectos adversos de SEP generales en los participantes que recibieron risperidona ($n = 2605$; 31 ECA, CR 0,39; IC: 0,31 a 0,50; evidencia de baja calidad).
- En comparación con ziprasidona, no hubo diferencias significativas para el abandono del estudio de forma temprana por cualquier motivo ($n = 316$; 2 ECA, evidencia de muy baja calidad). El aumento de peso fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron aripiprazol ($n = 232$; tres ECA, CR 4,01; IC: 1,10 a 14,60; evidencia de muy baja calidad).
- En comparación con olanzapina, significativamente más pacientes que recibieron aripiprazol abandonaron el estudio de forma temprana debido a cualquier motivo ($n = 2331$; nueve ECA, CR 1,15; IC: 1,05 a 1,25; evidencia de baja calidad) y significativamente más pacientes que recibieron olanzapina aumentaron de peso ($n = 1538$; nueve ECA, CR 0,25; IC: 0,15 a 0,43; evidencia de muy baja calidad).

En la revisión sistemática de **Asmal et al (2013)**²¹ se reportó que la quetiapina:

- Comparada con la olanzapina, produjo ligeramente menos trastornos del movimiento (siete ECA, $n = 1127$, CR administración de antiparkinsonianos 0,51; IC: 0,32 a 0,81; *calidad moderada*) y menor aumento de peso (ocho ECA, $n = 1667$; RR 0,68; IC: 0,51 a 0,92; *calidad moderada*) y elevación de la glucosa, pero aumentó la prolongación del QTc (tres ECA, $n = 643$; DM 4,81; IC: 0,34 a 9,28).
- Comparada con la risperidona, indujo ligeramente menos trastornos del movimiento (ocho ECA, $n = 2163$, CR administración de antiparkinsonianos 0,5; IC 0,36 a 0,69; *calidad moderada*), un menor aumento de la prolactina (siete ECA, $n = 1733$; DM -35,25; IC: -43,59 a -26,91) y algunos efectos adversos relacionados, pero provocó un mayor aumento del colesterol (seis ECA, $n = 1473$; DM 8,57; IC: 4,85 a 12,29).
- Comparada con la paliperidona (según datos limitados), indujo menos efectos secundarios parkinsonianos (un ECA, $n = 319$, CR administración de medicación antiparkinsoniana 0,64; IC: 0,45 a 0,91; *calidad moderada*) y un menor aumento de la prolactina (un ECA, $n = 319$, DM -49,30; IC: -57,80 a -40,80) y aumento de peso (un ECA, $n = 319$, CR de aumento del 7% o más del peso corporal total 2,52; IC: 0,5 a 12,78; *calidad moderada*).
- Comparada con la ziprasidona, indujo ligeramente menos efectos adversos extrapiramidales (un ECA, $n = 522$; CR administración de medicación antiparkinsoniana 0,43; IC: 0,2 a 0,93; *calidad moderada*) y un menor aumento de la prolactina. Por otro lado, la quetiapina produjo más sedación y provocó un mayor aumento de peso (dos ECA, $n = 754$, RR 2,22; IC: 1,35 a 3,63; *calidad moderada*) y aumento del colesterol en comparación con la ziprasidona.

Los autores concluyeron que la quetiapina puede producir menos efectos parkinsonianos que la paliperidona, el aripiprazol, la ziprasidona, la risperidona y la olanzapina. La quetiapina parece tener un perfil de aumento de peso similar a la risperidona, así como la clozapina y el aripiprazol (aunque los datos son muy limitados para los dos últimos comparadores). La quetiapina puede producir mayor aumento de peso que la ziprasidona y menos aumento de peso que la olanzapina y paliperidona.

En la revisión sistemática de **Komossa et al (2010)**²² se reportó que:

²¹ Asmal L, Flegar SJ, Wang J, Rummel-Kluge C, Komossa K, Leucht S. Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 11. Art. No.: CD006625. DOI: 10.1002/14651858.CD006625.pub3.

²² Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Duggan L, Kissling W, Leucht S. Olanzapine versus

- Un mayor número de pacientes abandonaron el estudio por ineficacia del tratamiento en el grupo de olanzapina en comparación con quetiapina (8 ECA, n = 1563, CR 0,56 IC 95% 0,44 a 0,70; NNT 11 IC: 6 a 50), risperidona (14 ECA, n = 2744, CR 0,78 IC 95%: 0,62 a 0,98; NNT 50 IC del 17 a 100) y la ziprasidona (5 ECA, n = 1937, CR 0,64 IC 95% 0,51 a la 0,79; NNT 17; IC del 11 a 33).
- Menos participantes en el grupo de olanzapina que en la quetiapina (2 ECA, n = 876, CR 0,56 IC 0,41 a la 0,77; NNT 11 IC del 7 al 25) y ziprasidona (2 ECA, n = 766, CR 0,65 IC 0,45 a la 0,93; NNT 17 CI 9-100), pero no en el grupo de clozapina (1 ECA, n = 980, CR 1,28 IC 1,02-1,61, NND no estimable), tuvieron que ser hospitalizados nuevamente en los ensayos.
- A excepción de la clozapina, todos los comparadores indujeron menor aumento de peso que la olanzapina (olanzapina en comparación con amisulprida: 3 ECA, n = 671; DMP 2.11kg IC 1.29kg a 2.94kg; aripiprazol: 1 ECA, n = 90; DMP 5.60kg IC 2.15kg a 9.05kg; quetiapina: 7 ECA, n = 1173, DMP 2.68kg IC 1.10kg a 4.26kg; risperidona: 13 ECA, n = 2116; DMP 2.16kg IC 1,48 kg a 3.74kg; ziprasidona: 5 ECA, n = 1659 , DMP 3.82kg IC 2.96kg a 4.69kg).
- Problemas asociados, tales como el incremento de la glucosa y del colesterol fueron por lo general más frecuentes en el grupo de olanzapina. Otras diferencias en los efectos adversos fueron menos documentados. Sin embargo, la olanzapina puede estar más asociada ligeramente con efectos extrapiramidales secundarios que la quetiapina (uso de antiparkinsonianos (6 ECA, n = 1090, CR 2,05 IC 1,26-3,32, NND 25 IC 14 a 100), pero menos que la risperidona (uso de antiparkinsonianos 13 ECA, n = 2599, CR 0,78 IC 0,65 a la 0,95, NND 17 IC 9 a 100) y la ziprasidona (uso de antiparkinsonianos, 4 ECA, n = 1732, CR 0.70 IC 0.50 a la 0,97, NND no estimable). Puede también aumentar la prolactina un poco más que aripiprazol, clozapina y la quetiapina, pero está claro que en menor medida que la risperidona (6 ECA, n = 1291, DMP - 22.84 CI -27,98--17,69).

En la revisión sistemática de **Komossa et al (2010)**²³ se reportó que amisulprida indujo un menor aumento de peso que la risperidona (N = 585, 3 ECA, DM -0.99 IC -1,61 a -0,37) u olanzapina (n = 671, 3 ECA, DM -2.11 IC95% -2,94 a -1,29). La olanzapina también fue asociada con un mayor aumento de la glucosa (n = 406; 2 ECA, DM -7,30 IC -7,62 a -6,99). No hubo diferencia en términos de efectos cardíacos y síntomas extrapiramidales (EPS) en comparación con la olanzapina (acatisia: n = 587, 2 ECA, RR 0,66 IC 0,36 a la 1,21), en comparación con la risperidona (acatisia: n = 586, 3 ECA, RR 0,80 IC 0.58 a 1,11) y en comparación con ziprasidona (acatisia: n = 123, 1 ECA, RR 0,63; IC 0,11 a 3,67).

Rummel-Kluge et al (2010)²⁴ Realizaron una revisión sistemática y metaanálisis de estudios que compararon cabeza a cabeza los efectos adversos metabólicos de los antipsicóticos de segunda generación: amisulpirida, aripiprazol, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona, sertindola, ziprasidona, zotepina. Se incluyeron 48 estudios con los siguientes resultados:

Resultado Primario - Cambio de peso.

La clozapina produjo un mayor aumento de peso que fue estadísticamente significativo (desde el inicio hasta el punto final en kg) que la risperidona (N = 4, n = 459, DM 2,86 kg). La olanzapina produce estadística y significativamente más aumento de peso que la amisulprida (N = 3, n = 671, DM 2,11 kg), el aripiprazol (N = 2, n = 656, MD 3,9 kg),

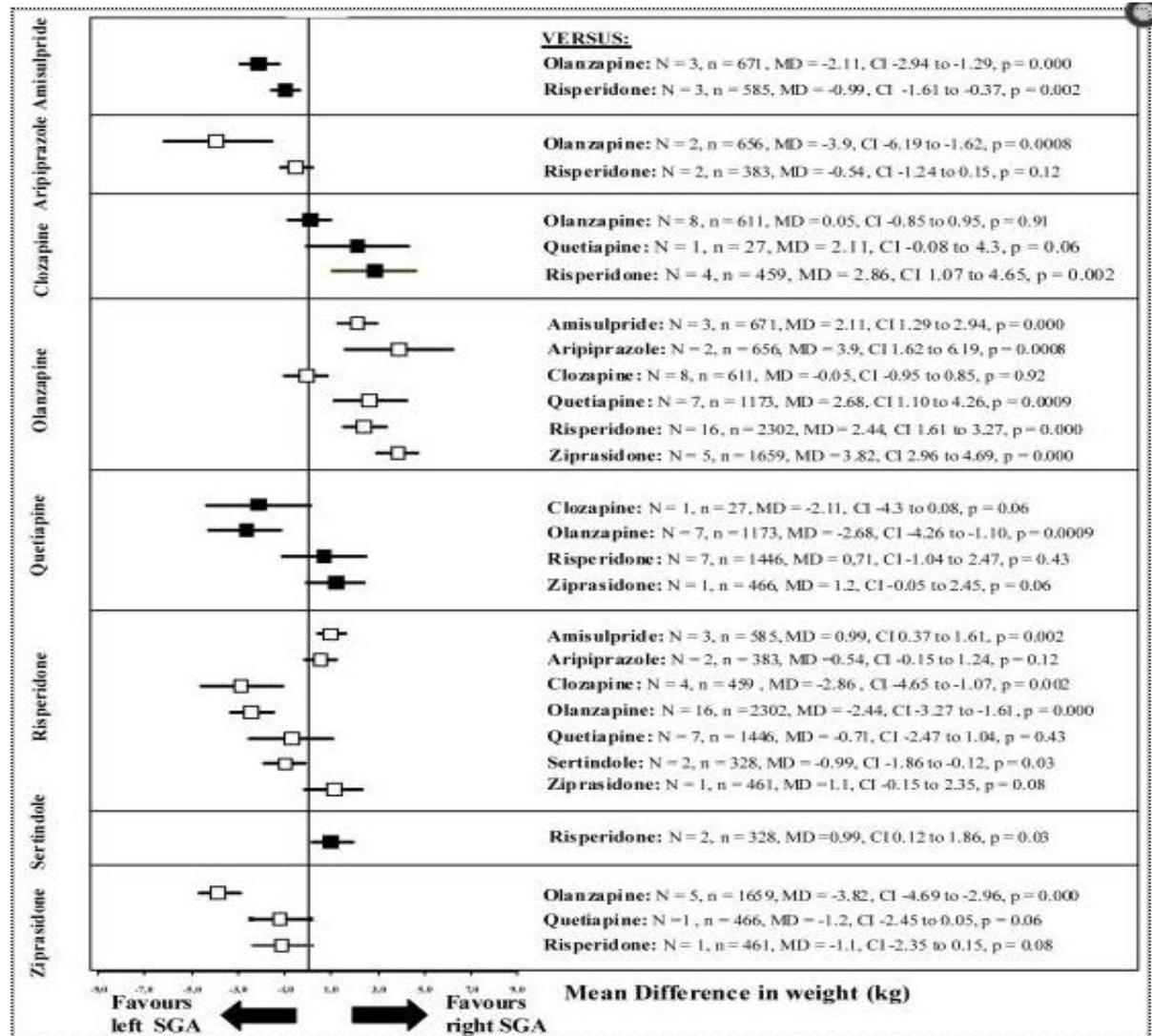
other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 3. Art. No.: CD006654. DOI:10.1002/14651858.CD006654.pub2.

²³ Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Silveira da Mota Neto JI, Kissling W, Leucht S. Amisulpride versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD006624. DOI: 10.1002/14651858.CD006624.pub2

²⁴ Rummel-Kluge C et al. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2010; **123**:225-233.

quetiapina (N = 7, n = 1.173, DM 2,68 kg), risperidona (N = 16, n = 2.302, MD 2,44 kg) y ziprasidona (N = 5, n = 1.659, DM 3,82 kg). La risperidona produjo significativamente más aumento de peso que la amisulprida (N = 3, n = 585, DM 0,99 kg). Sertindol produjo significativamente mayor aumento de peso que la risperidona (N = 2, n = 328, DM 0.99 kg). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el aripiprazol y la risperidona, clozapina y la olanzapina, la clozapina y la quetiapina, quetiapina y risperidona, quetiapina y ziprasidona, y la risperidona y ziprasidona. El modelo de efectos fijos no encontró diferencias importantes en los resultados.

Cambio en el peso



The left SGA is the one written vertically on the left side, the right SGA is the one written horizontally on the right side of the graph. N = number of studies, n = number of participants, MD = Mean Difference, CI = 95% confidence intervals.

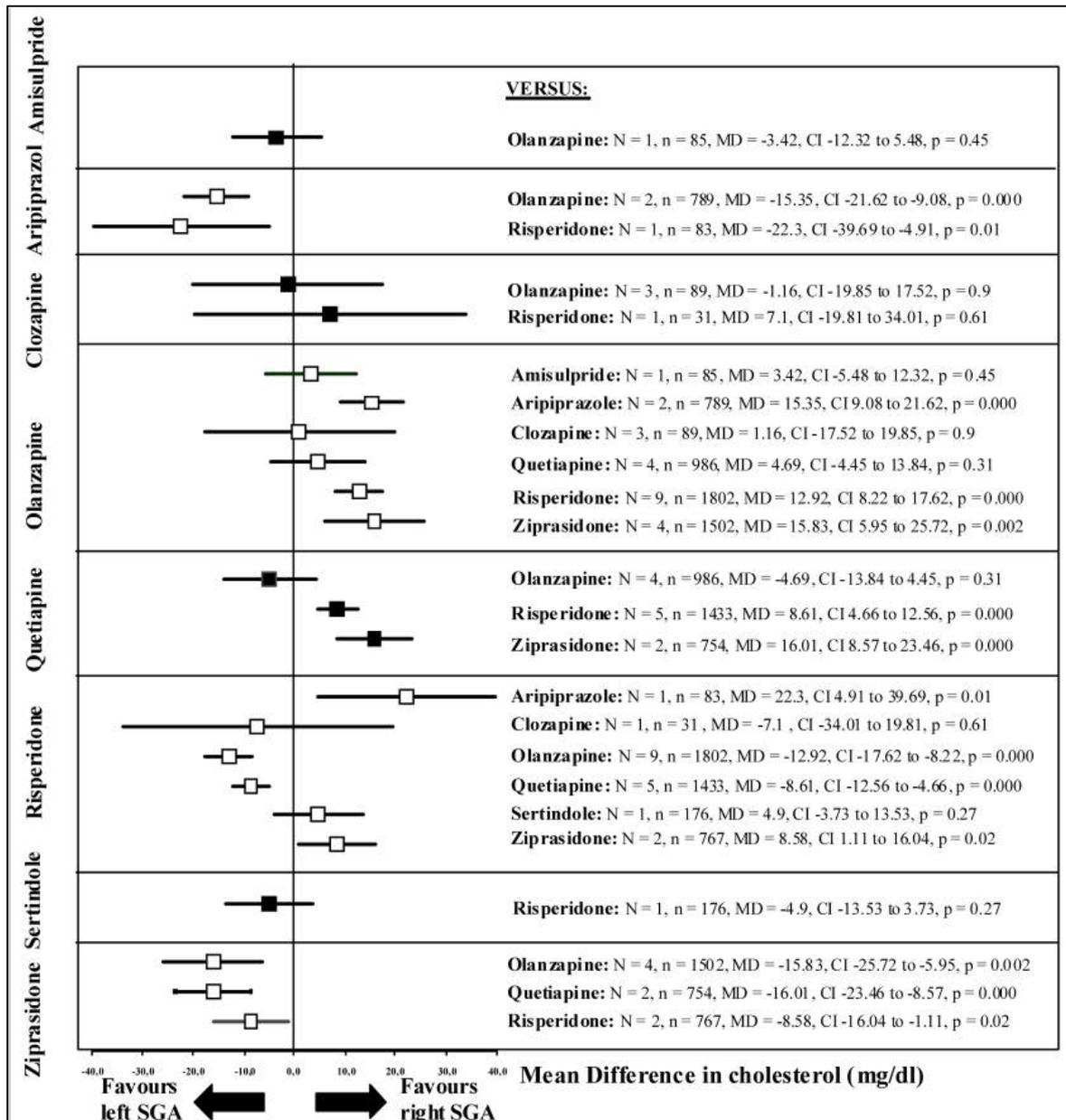
Resultado Secundario - Cambio de Colesterol

La olanzapina produce estadísticamente significativa más aumento en el colesterol que el aripiprazol (N = 2, n = 789, DM = 15,35 mg/dl), risperidona (N = 9, n = 1.802, DM = 12,92 mg/dl) y ziprasidona (N = 4, n = 1.502, DM = 15,83 mg/dl). La quetiapina produjo significativamente más aumento en el colesterol que la risperidona (N = 5, n = 1.433, DM = 8,61 mg/dl) y ziprasidona (N = 2, n = 754, DM = 16,01 mg/dl).

La risperidona produjo significativamente más aumento en el colesterol comparado con aripiprazol (N = 1, n = 83, DM = 22,3 mg/dl) y ziprasidona (N = 2, n = 767, DM = 8,58 mg/dl).

No hubo diferencias estadísticamente significativas en los cambios de colesterol entre la amisulprida y la olanzapina (N = 1, n = 85), la clozapina y la olanzapina (N = 3, n = 89), la clozapina y la risperidona (N = 1, n = 31), la olanzapina y quetiapina (N = 4, n = 986), y la risperidona y sertindol (N = 1, n = 176).

Cambio en los niveles de colesterol



The left SGA is the one written vertically on the left side, the right SGA is the one written horizontally on the right side of the graph. N = number of studies, n = number of participants, MD = Mean Difference, CI = 95% confidence intervals

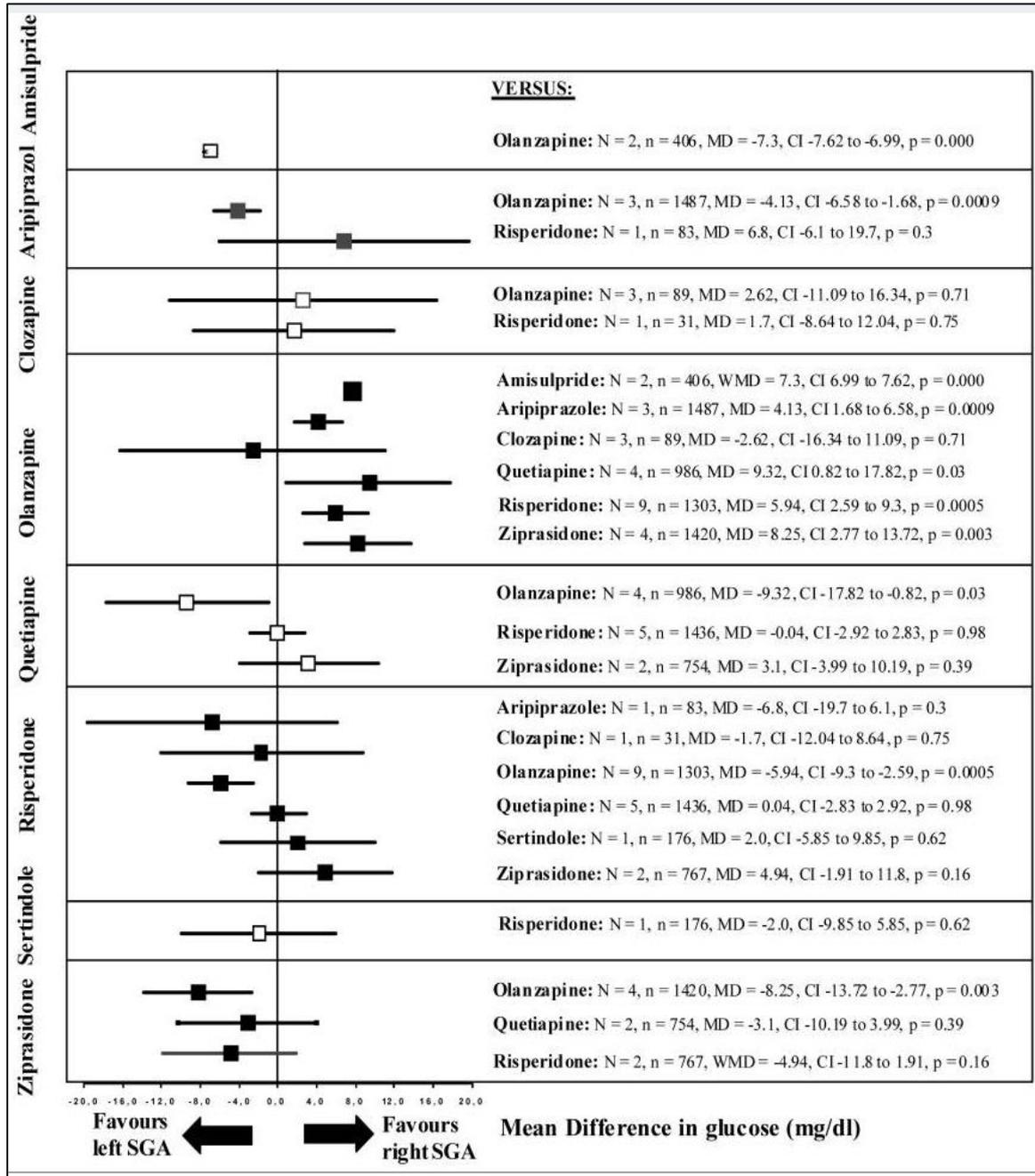
Resultado Secundario - Cambio en los niveles de glucosa

La olanzapina produce estadísticamente significativa más aumento en los niveles de glucosa (desde el valor inicial hasta el punto final) que la amisulprida (N = 2, n = 406, DM = 7,3 mg/dl), aripiprazol (N = 3, n = 1.487, DM = 4,13 mg/dl), quetiapina (N = 4, n = 986, DM = 9,32 mg/dl), risperidona (N = 9, n = 1.303, DM = 5,94 mg/dl) y ziprasidona (N = 4, n = 1.420, MD = 8,25 mg/dl).

No hubo diferencias estadísticamente significativas en los cambios de glucosa entre el aripiprazol y la risperidona (N = 1, n = 83), la clozapina y la olanzapina (N = 3, n = 89), la

clozapina y la risperidona (N = 1, n = 31), la quetiapina y la risperidona (N = 5, n = 1436), quetiapina y ziprasidona (N = 2, n = 754), la risperidona y sertindol (N = 1, n = 176), y la risperidona y ziprasidona (N = 2, n = 767).

Cambio en los niveles de glucosa



The left SGA is the one written vertically on the left side, the right SGA is the one written horizontally on the right side of the graph. N = number of studies, n = number of participants, MD = Mean Difference, CI = 95% confidence intervals.



En el **Uptodate**²⁵ - *Second-generation antipsychotic medications: Pharmacology, administration, and side effects* se muestra un cuadro comparativo de las reacciones adversas de los diferentes antipsicóticos.

Efectos adversos seleccionados de los medicamentos antipsicóticos para la esquizofrenia.

	Weight gain/diabetes mellitus	Hyper-cholesterolemia	EPS/TD	Prolactin elevation	Sedation	Anticholinergic side effects	Orthostatic hypotension	QTc prolongation
First generation agents								
Chlorpromazine	+++	+++	+	++	+++	+++	+++	+
Fluphenazine	+	+	+++	+++	+	-/+	-	ND
Haloperidol	+	+	+++	+++	++	-/+	-	+
Loxapine	++	ND	++	++	++	+	+	+
Perphenazine	++	ND	++	++	++	+	-	ND
Pimozide	+	ND	+++	++	+	+	+	++
Thioridazine*	++	ND	+	+++	+++	++++	++++	+++
Thiothixene	++	ND	+++	++	+	+	+	+
Trifluoperazine	++	ND	+++	++	+	+	+	ND
Second generation agents								
Aripiprazole	+	-	+	-	+	-	-	-/+
Asenapine	++	-	++	++	++	-	+	+
Brexipiprazole	+	+	+	-/+	+	-/+	-/+	-/+
Cariprazine	+	-/+	+	-/+	+	-/+	-/+	-/+
Clozapine†	++++	++++	-/+	-/+	+++	+++	+++	+
Iloperidone	++	++	-/+	-/+	+	+	+++	++
Lurasidone	-/+	-	++	-/+	++	-	+	-/+
Olanzapine	++++	++++	+	+	++	++	+	+
Paliperidone	+++	+	+++	+++	+	-	++	+
Quetiapine	+++	+++	-/+	-/+	++	++	++	+
Risperidone	+++	+	+++	+++	+	+	+	+
Ziprasidone	-/+	-/+	-	+	+	-	+	++

Adverse effects may be dose dependent.

EPS: extrapyramidal symptoms; TD: tardive dyskinesia; ND: no data.

* Thioridazine is also associated with dose-dependent retinitis pigmentosa. Refer to text.

† Clozapine also causes granulocytopenia or agranulocytosis in approximately 1 percent of patients requiring regular blood cell count monitoring. Clozapine has been associated with excess risk of myocarditis and venous thromboembolic events including fatal pulmonary embolism. These issues are addressed in the UpToDate topic review of guidelines for prescribing clozapine section on adverse effects.

References:

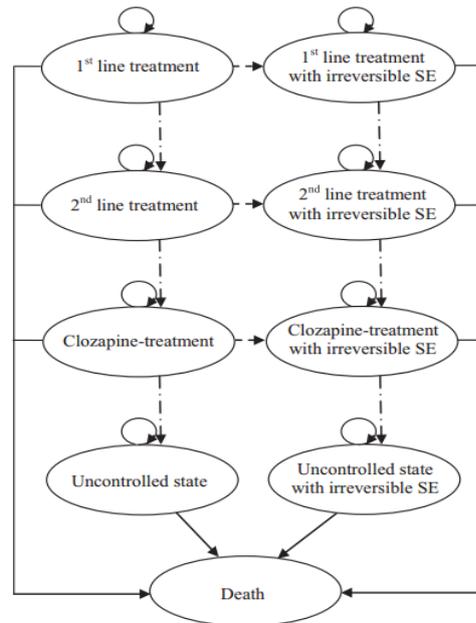
1. *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics* (August 2015); Vol. 57 (1475):116. www.medicalletter.org.
2. Rummel-Kluge C, et al. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2010; 123:225.
3. Durán CE, Azermal M, Vander Stichele RH. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69:1485.
4. Lexicomp Online. Copyright © 1978-2016 Lexicomp, Inc. All Rights Reserved.

Graphic 82533 Version 24.0

²⁵ Jibson MD. Marder S. Second-generation antipsychotic medications: Pharmacology, administration, and side effects. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: Marzo 2016]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

VII. Resumen de la evidencia comparativa en costo

- **Park et al (2014)**²⁶ de la Universidad de Minnesota (Estados Unidos), realizaron un estudio con el objetivo de comparar el costo-efectividad de las estrategias de tratamiento usando antipsicóticos de segunda generación en pacientes con esquizofrenia. Los autores desarrollaron un modelo de Markov para estimar los costos y los años de vida ajustados por calidad (AVAC) en un horizonte de 10 años con diferentes secuencias de tratamientos para pacientes con esquizofrenia con una cohorte de 40 años de edad.



- - - -> Treatment switch due to treatment inefficacy, intolerable side effects, or patients' decision
- - - -> Transitions because of treatment-emergent irreversible side effects such as metabolic syndrome, diabetes, and coronary heart disease

Fig. 1 – Schematic overview of Markov model. Individuals with schizophrenia are assumed to receive their first-line treatment with one of second-generation antipsychotics (SGAs) (olanzapine, risperidone, quetiapine, or ziprasidone) and switch to a different medication in these antipsychotics if they have the reasons such as treatment inefficacy, intolerable SE, or their refusal to continue. For each SGA, clinical data (e.g., discontinuation rates for different reasons, relapse rate, and risk of reversible and irreversible events) are assumed to be the same whether patients use it as their first-line or second-line treatment. Only clozapine is allowed to be used as a third-line treatment after failing two trials of the antipsychotics. Failure on clozapine leads to an uncontrolled state in which no antipsychotic is used. SE, side effect.

Se consideraron 12 posibles estrategias de tratamiento, para cada estrategia, la terapia de primera línea se inició con un antipsicótico de segunda generación (olanzapina, risperidona, quetiapina o ziprasidona), asumieron que todos los pacientes estarían dispuestos a pasar a un tratamiento de segunda línea con uno de los antipsicóticos de segunda generación restantes si se interrumpiera el primer antipsicótico por cualquier razón (ineficacia del tratamiento, efectos secundarios intolerables o por decisión de paciente). Los pacientes que interrumpieron el tratamiento de segunda línea fueron tratados con clozapina como tratamiento de tercera línea. Siempre que fue posible, los parámetros del modelo se obtuvieron a partir de los resultados del estudio CATIE.

En el estudio adoptaron la perspectiva del sistema de salud de Estados Unidos, del que consideraron costos directos como: costos del medicamento y uso de los servicios de salud.

Los resultados del estudio indicaron que la estrategia ziprasidona-quetiapina fue la más costosa y con mayor AVAC, con una relación coste efectividad incremental de \$ 542,500 por AVAC ganado, en comparación con la estrategia ziprasidona-risperidona. Sin embargo, la estrategia ziprasidona-risperidona tienen una relación coste-efectividad

²⁶ T park y K Kuntz. Cost Cost-Effectiveness of Second-Generation Antipsychotics for the Treatment of Schizophrenia. VALUE IN HEALTH 17 (2014) 310 – 319

incremental de 5,200 por AVAC ganado frente a la estrategia risperidona-ziprasidona y tenía la mayor probabilidad de ser rentable dado un umbral de la disposición a pagar entre \$ 50,000 y \$ 100,000 por AVAC. Todas las otras estrategias de tratamiento fueron más costosas y menos eficaces.

Los autores concluyen indicando que la estrategia ziprasidona-risperidona era más rentable con la disposición de pagar entre \$ 5,200 y \$ 542,500 por AVAC; además señalan que los resultados deben ser interpretados con precaución debido a que el estudio se basa en gran medida al ensayo CATIE (población limitada y dosis de los antipsicóticos de segunda generación utilizados en la práctica).

Table 2 – Component costs of resources used (2013 US \$).

Resource category	Resource use	Unit cost (\$)	Base-case cost estimate (\$)	Range tested (\$)	Reference and data source
Stable schizophrenia*					
Physician visit	1.0 visit/mo	80.93/visit	339.91	169.96–509.87	[23]
Mental health clinic visit	1.5 visit/mo	77.92/visit	490.87	245.43–736.30	[23]
Group intervention	0.5 hr/mo	75.36/hr	158.26	79.13–237.39	[23]
Relapse*†					
Inpatient					
Hospitalization day	10.7 d/event	811.57/d	8,683.82	4,341.91–13,025.73	[24]
Emergency room visit	1.0 visit/event	719.09/visit	719.09	359.55–1,078.64	[23]
Day of hospital treatment	1.25 d/event	750.12/d	937.65	466.82–1,406.47	[23]
Outpatient					
Physician visit	1 visit/event	79.37/visit	79.37	39.68–119.05	[23]
Mental health clinic visit	2 visit/event	76.39/visit	152.79	76.39–229.18	[23]
Home care	2.75 hr/event	95.68/hr	263.11	131.55–394.66	[23]
Group intervention	1.5 hr/event	73.89/hr	110.84	55.42–166.25	[23]
Extrapyramidal symptom†					
Benzotropinemesylate	4 mg/d	0.41/2 mg	81.70	45.25–101.70	[25,29]
Hyperprolactinemia†					
Bromocriptine	5 mg/d	4.90/2.5 mg	961.26	427.85–1,228.53	[26,29]
Type 2 diabetes*					
Coronary heart disease*			2,695.09	1,347.55–4,042.64	[27]
Medications					
Olanzapine	20.1 mg/d	16.03/7.5 mg	5,413.60	5,311.77–5,431.04	[6,29]
Risperidone	3.9 mg/d	4.19/1 mg 6.97/2 mg	1,827.45 [‡]	667.64–1,991.62	[6,29]
Quetiapine	543.4 mg/d	12.88/200 mg	4,408.58	4,243.98–4,428.84	[6,29]
Ziprasidone	112.8 mg/d	8.93/40 mg	3,171.56	3,149.50–3,184.91	[6,29]
Clozapine	400 mg/d	1.30/25 mg 3.35/100 mg	2,150.90 [§]	2,074.79–2,197.59	[6,29]

* The medical care components of the consumer price index for 2013 were assumed to be the same as those for 2012.

† Costs were assumed to be incurred per episode.

‡ An average cost based on equal use of 1-mg and 2-mg tablet was assumed.

§ An average cost based on equal use of 25-mg and 100-mg tablet was assumed.



Table 3 – Results of the base-case model.*

Treatment sequence strategy	Total costs (\$)	QALYs	Incremental cost (\$)	Incremental QALYs	Incremental cost per QALY (\$)
Undominated strategies					
RSP-ZSD	59,683	7.329	–	–	–
ZSD-RSP	59,737	7.339	54	0.010	5,197
ZSD-QTP	65,942	7.351	6,205	0.011	542,451
All strategies					
RSP-ZSD	59,683	7.329	–	–	–
ZSD-RSP	59,737	7.339	54	0.010	5,197
QTP-RSP	62,493	7.311	2,756	–0.028	Dominated
RSP-QTP	63,118	7.310	3,381	–0.029	Dominated
QTP-ZSD	64,846	7.343	5,109	0.004	Dominated (extended)
ZSD-QTP	65,942	7.351	6,205	0.011	542,451
OLZ-RSP	72,636	7.275	6,694	–0.076	Dominated
RSP-OLZ	72,788	7.281	6,846	–0.070	Dominated
OLZ-ZSD	74,118	7.299	8,176	–0.051	Dominated
ZSD-OLZ	76,521	7.316	10,579	–0.035	Dominated
OLZ-QTP	77,623	7.285	11,681	–0.066	Dominated
QTP-OLZ	78,345	7.291	12,403	–0.060	Dominated

OLZ, olanzapine; QALYs, quality-adjusted life-years; QTP, quetiapine; RSP, risperidone; ZSD, ziprasidone.

* All costs and QALYs are discounted.

- En base a los precios obtenidos de la base de datos del Sistema de Contrataciones del Estado (SEACE) se obtiene el siguiente cuadro:

Medicamento	Dosis	Coste/unidad (\$)	Coste/tratamiento mensual (\$)	Coste/tratamiento anual (\$)
Amisulpirida 200mg tableta	400-600mg /día	3.20 ²⁷	192.00 – 288.00	2 304.00 – 3 456.00
Aripiprazol 15mg tableta	15-30mg/día	1.84 ²⁸	55.20 – 110.40	662.40 – 1 324.80
Olanzapina 10mg tableta	20mg/día	4.09 ²⁹	294.00	3 528.00
Quetiapina 200mg tableta	400mg/día	1.02 ³⁰	61.20	734.40
Ziprasidona 80mg capsula	160mg/día	10.15 ³¹	609.00	7 308.00
Haloperidol 10mg tableta	30mg/día	0.23 ³²	20.70	248.40
Risperidona 2mg tableta	8mg/día	0.12 ³³	14.40	172.80
Clozapina 100mg tableta	900mg/día	0.05 ³⁴	13.50	162.00

²⁷ Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). ESSALUD 12/05/2014. [Internet]. [Fecha de consulta: Marzo 2016]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

²⁸ Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). ESSALUD 27/02/2014. [Internet]. [Fecha de consulta: Marzo 2016]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

²⁹ Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). ESSALUD 27/10/2014. [Internet]. [Fecha de consulta: Marzo 2016]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

³⁰ Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). Instituto Nacional de Salud Mental Honorio Delgado-Hideyo Noguchi 13/03/2014. [Internet]. [Fecha de consulta: Marzo 2016]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

³¹ Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). ESSALUD 20/10/2014. [Internet]. [Fecha de consulta: Marzo 2016]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

³² Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). Instituto Nacional de Salud Mental Honorio Delgado-Hideyo Noguchi 07/06/2013. [Internet]. [Fecha de consulta: Marzo 2016]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

³³ Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). Hospital de Apoyo Departamental María Auxiliadora 20/09/2013. [Internet]. [Fecha de consulta: Marzo 2016]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

³⁴ Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). DARES 16/03/2012. [Internet]. [Fecha de consulta: Marzo 2016]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

VIII. Resumen del estatus regulatorio
Indicaciones aprobadas

Medicamento	Food and Drug Administration (FDA) ³⁵	European Medicines Agency (EMA) ³⁶	Agencia de Evaluación de Medicamentos y productos Sanitarios (AEMPS) ³⁷
Amisulpirida			Tratamiento de la Esquizofrenia
Aripiprazol	<ul style="list-style-type: none"> - En trastorno autista - agitación psicomotriz - Trastorno Bipolar - agitación psicomotriz - Trastorno bipolar I, tratamiento adyuvante con litio o valproato. -Trastorno bipolar I, de monoterapia, episodios maníacos o mixtos -Síndrome de Gilles de la Tourette -Trastorno de depresión mayor. -Agitación psicomotora -Esquizofrenia 	<ul style="list-style-type: none"> -Tratamiento de la Esquizofrenia de pacientes mayores de 15 años. -Tratamiento de trastorno bipolar. -Tratamiento hasta 12 semanas de los episodios maníacos moderados a severos en pacientes mayores de 13 años. 	<ul style="list-style-type: none"> -Tratamiento de la Esquizofrenia en adultos y adolescentes de 15 años o más. -Tratamiento de los episodios maníacos moderados o severos en pacientes con trastorno bipolar I y en la prevención de nuevos episodios maníacos en adultos que presentaron episodios predominantemente maníacos y que respondieron al tratamiento con aripiprazol. - Tratamiento hasta 12 semanas de los episodios maníacos o severos de trastorno bipolar I en adolescentes de 13 años o más.
Olanzapina	<ul style="list-style-type: none"> -Agitación - trastorno bipolar I -Agitación - Esquizofrenia -El trastorno bipolar I, episodios mixtos o maníacos agudos -Trastorno bipolar I, terapia de Mantenimiento. -Trastorno bipolar I deprimido, en combinación con la fluoxetina -Trastorno depresivo mayor, resistente al tratamiento, en combinación con la fluoxetina -Esquizofrenia 	<ul style="list-style-type: none"> -Tratamiento de la Esquizofrenia en adultos. - Tratar adultos que sufren episodios maníacos de moderado a intenso. -Impedir la recurrencia de estos episodios en adultos con trastorno bipolar que han respondido a un ciclo inicial de tratamiento. 	<ul style="list-style-type: none"> -Tratamiento de la Esquizofrenia, - Tratamiento del episodio maníaco de moderado a grave. -Prevención de las recaídas en pacientes que presentan trastorno bipolar que hayan respondido al tratamiento con olanzapina durante el episodio maníaco.

³⁵ U.S. Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation and Research. [En línea]. [Fecha de consulta: Marzo 2016]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

³⁶ European Medicines Agency (EMA). [Internet]. Fecha de consulta Marzo 2016 a través de: <http://www.ema.europa.eu/ema/>

³⁷ Agencia de Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [En línea]. [Fecha de consulta: Marzo 2016]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>



Quetiapina	-En trastorno bipolar, fase depresiva, la monoterapia en el tratamiento agudo -El trastorno bipolar, Mantenimiento, en combinación con litio o valproato -Trastorno depresivo mayor -Trastorno bipolar I maníaca, manejo agudo - Trastorno bipolar I maníaca, monoterapia en el tratamiento agudo -Esquizofrenia -Esquizofrenia, como mantenimiento		-Tratamiento de la esquizofrenia. -Tratamiento del trastorno bipolar
Ziprasidona	-Trastorno bipolar I. maniaco agudo episodios mixtos -Trastorno bipolar I, con litio o valproato - Esquizofrenia		-Tratamiento de la esquizofrenia en adultos. - Tratamiento de episodios maníacos o mixtos de gravedad moderada asociados con trastorno bipolar en adultos y en niños y adolescentes de 10-17 años (no se ha establecido la prevención de episodios en trastorno bipolar)
Periciazina			- Trastornos del carácter y del comportamiento (conducta agresiva, agitación psicomotriz, negativismo, inadaptación al medio escolar, profesional, social o de la comunidad hospitalaria, etc.) observados en: epilepsia, oligofrenia, neurosis, psicopatías, psicosis seniles, alcoholismo. - Episodios agudos de las neurosis. Neurosis obsesivas. - Psicosis agudas y crónicas: esquizofrenias, delirios crónicos.

Lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la salud (OMS) adultos³⁸ En la 19° Lista modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS para adultos, no se encuentran incluidos amisulpirida, aripiprazol, olanzapina , quetiapina, ziprasidona y periciazina.

³⁸ WHO- World Health Organization 2015. WHO Model Lists of Essential Medicines for adults [Internet]. 19th. April 2015.



En el Petitorio Nacional único de Medicamentos Esenciales (PNUME)³⁹ no se encuentran incluidos amisulpirida, aripiprazol, olanzapina, quetiapina ni ziprasidona. La periciazina se encuentra en la forma farmacéutica de gotas, pero no en tabletas.

IX. Conclusiones

En base a la revisión de la información científica respecto a los medicamentos Amisulprida 200 mg tableta, Aripiprazol 15 mg tableta, Olanzapina 10 mg tableta, Quetiapina 200 mg tableta y Ziprasidona 80 mg capsula, para el tratamiento de la esquizofrenia, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades de Salud Mental al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), por no existir hasta el momento de la evaluación de estos medicamentos, suficiente evidencia disponible que muestre mayores beneficios sobre las alternativas existentes en el PNUME.

³⁹ Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso: Marzo 2016