



## INFORME TÉCNICO SEMTS-DAUS-DIGEMID/MINSA

|                     |   |
|---------------------|---|
| <b>Proceso:</b>     | Elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades de Salud Mental al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) |
| <b>Solicitante:</b> | 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

|                                     |  |
|-------------------------------------|--|
| <b>Medicamento solicitado:</b>      | Amisulprida 200mg Tableta<br>Aripiprazol 15mg Tableta<br>Quetiapina 200mg Tableta<br>Ziprasidona 80mg Capsula  |
| <b>Indicación específica:</b>       | Tratamiento de la Psicosis aguda   |
| <b>Institución que lo solicita:</b> | ESSALUD  |
| <b>Número de casos anuales:</b>     | Amisulprida se beneficiarían aproximadamente 100 pacientes<br>Aripiprazol se beneficiarían aproximadamente 450 pacientes<br>Quetiapina se beneficiarían aproximadamente 550 pacientes<br>Ziprasidona se beneficiarían aproximadamente 1120 pacientes |

|                                     |  |
|-------------------------------------|--|
| <b>Medicamento solicitado:</b>      | Ziprasidona 20mg inyectable IM                             |
| <b>Indicación específica:</b>       | Tratamiento de la agitación psicomotora de la psicosis     |
| <b>Institución que lo solicita:</b> | ESSALUD  |
| <b>Número de casos anuales:</b>     | Ziprasidona se beneficiarían aproximadamente 600 pacientes |

### II. Datos del medicamento

|  |  |
|--|--|
| <b>Denominación Común Internacional:</b>               | Amisulprida<br>Aripiprazol<br>Quetiapina<br>Ziprasidona  |
| <b>Formulación propuesta para inclusión</b>            | Amisulprida 200mg Tableta<br>Aripiprazol 15mg Tableta<br>Quetiapina 200mg Tableta<br>Ziprasidona 80mg Capsula<br>Ziprasidona 20 mg inyectable IM.  |
| <b>Verificación de Registro Sanitario<sup>1</sup>:</b> | Amisulprida 200mg Tableta 02 Registros Sanitarios Vigentes<br>Aripiprazol 15mg Tableta 05 Registros Sanitarios Vigentes<br>Quetiapina 200mg Tableta 02 Registros Sanitarios Vigentes<br>Ziprasidona 80mg Capsula 01 Registro Sanitario en proceso<br>Ziprasidona 20mg inyectable 01 Registro Sanitario Vigente |
| <b>Alternativas en el PNUME<sup>2</sup>:</b>           | Risperidona 2mg tab.<br>Haloperidol 10mg tab, 2mg/mL gotas, 5mg/mL y 50mg/mL iny   |

<sup>1</sup> SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso: Marzo 2016.

<sup>2</sup> Resolución Ministerial N° 599-2012-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2012. Fecha de acceso: Marzo 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 soporte la relevancia para la salud pública**<sup>3</sup>

#### **Indicación/condición clínica**

El trastorno psicótico breve se define en el Manual de diagnóstico y estadística de los trastornos mentales (DSM-5) como la presencia de uno o más síntomas psicóticos con un inicio repentino y la remisión completa en un mes.

Un trastorno psicótico breve es a menudo un diagnóstico provisional o retrospectivo, con un índice considerable de recurrencia y el posterior diagnóstico de otro trastorno psicótico o un trastorno afectivo con la psicosis. La duración de los síntomas es un factor distinguible del trastorno psicótico breve comparado con el trastorno esquizofreniforme (uno a seis meses) y la esquizofrenia (por lo menos seis meses). Otros trastornos con síntomas psicóticos en el diagnóstico diferencial incluyen trastornos afectivos, trastornos inducidos por sustancias, psicosis debido a una condición médica general y trastorno psicótico no especificado de otra manera.

#### **Clasificación:**

El trastorno psicótico breve se clasifica, en el DSM-5, como un trastorno psicótico de corta duración. Los criterios diagnósticos especifican la presencia de al menos un síntoma claramente psicótico que dure de un día a un mes. En el CIE-10 (Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª edición) para condiciones superpuestas, los trastornos psicóticos transitorios y agudos, se aplica a las psicosis con un inicio agudo y una duración de uno a tres meses dependiendo del subtipo.

Otros términos han sido utilizados por los autores europeos para describir síndromes psicóticos que tienen un inicio agudo y por supuesto remitente, incluyendo Delirantés bouffée (en países de habla francesa) y la psicosis cicloide (en los países de habla alemana).

#### **Epidemiología**

Un trastorno psicótico breve es raro. Poco se sabe acerca de la epidemiología del trastorno debido a una incidencia muy baja y a las variaciones en la clasificación del trastorno a través de los países.

Los datos epidemiológicos limitados incluyen una prevalencia estimada de 0.05 por ciento en base a un estudio poblacional en Finlandia. Una evaluación de seguimiento de tres años del primer episodio de psicosis en el Reino Unido encontró una tasa de incidencia para el trastorno psicótico transitorio agudo de 1,4 por cada 100.000 habitantes

<sup>3</sup> Mojtabai R. Marder S. Hermann R. Brief psychotic disorder. UpToDate® . [Internet]. [Fecha de consulta: Marzo 2016]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

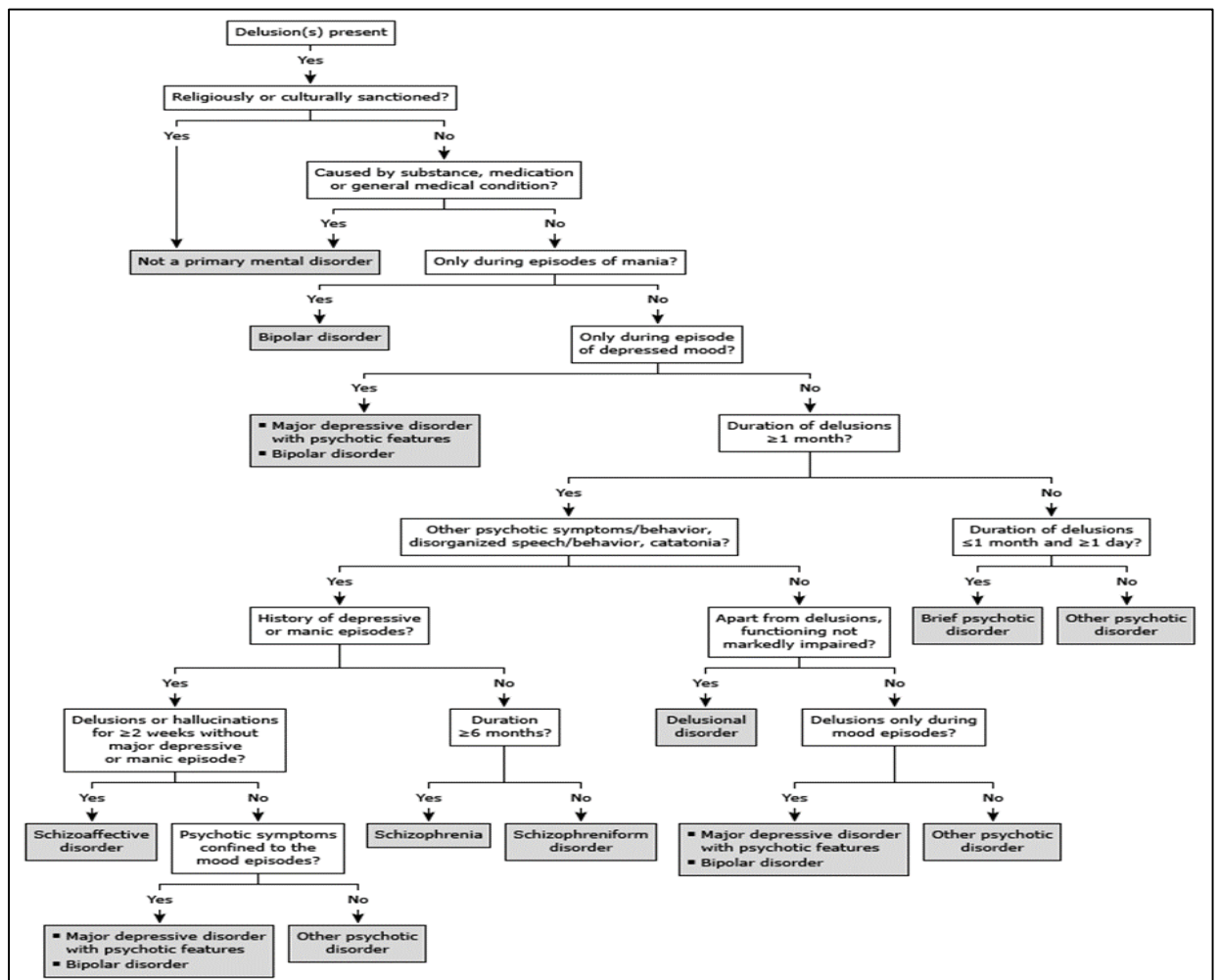
**Manifestaciones clínicas** - Los síntomas de la psicosis observada en el trastorno incluyen uno o más de los siguientes:

- Alucinaciones - La percepción de un proceso sensorial en ausencia de un origen externo. Las alucinaciones pueden ser auditivas, visuales, somática, olfativa o gustativa.
- Delirio - Falsa creencia fija. Los delirios pueden ser extraño o no extraño.
- Discurso desorganizado – Los patrones de lenguaje desorganizado reflejan interrupción en la organización de los pensamientos de una persona. Las formas comúnmente observadas incluyen tangencialidad y circunstancialidad.
- Comportamiento desorganizado - Un paciente con un comportamiento gravemente desorganizado a menudo se reconoce por su incapacidad para completar diariamente las tareas (por ejemplo, vestirse, limpieza y pertenencias en orden).

Los síntomas pueden aparecer después de un evento estresante en su vida. Los síntomas negativos pueden presentarse con menor probabilidad que en otros trastornos psicóticos

**Diagnóstico:** Una evaluación clínica completa de un paciente que se presenta con una nueva aparición de psicosis incluye una anamnesis y exploración física, y la evaluación de las condiciones coexistentes. El diagnóstico del trastorno psicótico breve requiere la presencia de uno o más síntomas psicóticos que duran más de un día y menos de un mes, y la exclusión de un trastorno afectivo o una causa de psicosis médica-general o relacionada con sustancias.

### Diagnóstico diferencial de los delirios





## IV. Tratamiento

### Sumarios

#### BestPractice<sup>4</sup>. Trastorno psicótico breve (BPD):

Hay pocos datos de investigación sobre el trastorno psicótico breve (BPD) para guiar las recomendaciones de tratamiento basadas en la evidencia y el manejo clínico. Sin embargo, los tratamientos basados en la evidencia para otros trastornos psicóticos son aplicables para la resolución a corto plazo de los síntomas del BPD. La administración debe incluir tanto las intervenciones psicosociales y tratamientos farmacológicos. La remisión a un psiquiatra o un equipo psiquiátrico es apropiada para su posterior seguimiento.

Los pacientes pueden presentar BPD con factores de estrés marcados, sin factores de estrés marcados, o después del parto. El enfoque general del tratamiento combina la medicina antipsicótica y la psicoterapia. La psicoterapia se centra en ayudar a la persona a hacer frente al estrés o con problemas del posparto. La selección de medicamentos para las madres lactantes requiere la consideración de la categoría de riesgo de lactancia. En todos los grupos de pacientes, la duración del tratamiento médico dependerá de la duración y la gravedad de los síntomas, la presencia de impulsos suicidas u homicidas, si el paciente o su apoyo sean probablemente capaces de responder a los primeros signos de la recaída, y si hay preocupaciones acerca de un posible trastorno del estado de ánimo.

| Acute   |                |  |
|---|----------------|--|
| Patient group   | Treatment line | Treatment <small>mostrar todos</small>   |
| able to accept or tolerate oral treatment   |                |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>males and non-lactating females</li> </ul> | 1st            | <ul style="list-style-type: none"> <li>oral second-generation antipsychotic drug + psychosocial support               <ul style="list-style-type: none"> <li>→ These patients may present to the clinic or the accident and emergency department. Oral antipsychotics should be offered as first-line treatment to all patients unless they are unable to tolerate or take oral medicines.</li> <li>→ At presentation it is not known what the diagnosis is, and the psychotic symptoms are treated with antipsychotic medicines. In brief psychotic disorder (BPD) all symptoms resolve and the patient returns to normal functioning. In cases of complete symptom resolution, an attempt to taper the antipsychotic and discontinue should be considered, and treatment is generally not needed past 1 month.</li> <li>→ Psychosocial treatments (psychotherapy and family support) should be offered to all patients presenting with BPD. Family support is crucial to help assure structure and safety to patients who may be experiencing psychotic symptoms for the first time. However, it is important to identify individual perceptions and needs for non-pharmacological treatments, which may be influenced by cultural and religious origins.</li> </ul> </li> </ul> |

<sup>4</sup> Brief psychotic disorder. Best practice . [Internet]. [Fecha de consulta: Marzo 2016]. URL disponible en: <http://www.bestpractice.com/>



## Primary options

**olanzapine:** 2.5 to 10 mg orally once daily initially, increase by 5 mg/day increments at weekly intervals according to response, maximum 20 mg/day

OR

**risperidone:** 0.5 to 3 mg/day orally given in 1-2 divided doses, increase by 1-2 mg/day increments at weekly intervals according to response, maximum 8 mg/day

OR

**quetiapine:** 25 mg orally (immediate release) twice daily initially, increase by 150 mg/day increments on the second and third days with a target dose of 300-400 mg/day by day 4, increase further according to response every 1-2 days, maximum 800 mg/day

OR

**ziprasidone:** 20 mg orally twice daily initially, increase according to response, maximum 160 mg/day

OR

**aripiprazole:** 10-15 mg orally once daily initially, increase according to response, maximum 30 mg/day

OR

**paliperidone:** 6 mg orally once daily initially, increase according to response, maximum 12 mg/day

OR

**iloperidone:** 1 mg orally twice daily on day 1, increase to 2 mg twice daily on day 2, then increase by 2 mg/day twice daily according to response, maximum 24 mg/day

OR

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

OR

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

adjunct<sup>®</sup>

› oral lorazepam



## 2nd

## v oral first-generation antipsychotic drug + psychosocial support

→ These patients may present to the clinic or the accident and emergency department. Oral antipsychotics should be offered as first-line treatment to all patients unless they are unable to tolerate or take oral medicines.

→ Diagnosis is unknown at presentation, and the psychotic symptoms are treated with antipsychotic medicines. In brief psychotic disorder (BPD) all symptoms resolve and the patient returns to normal functioning within 1 month of onset. In cases of complete symptom resolution, an attempt to taper and discontinue the antipsychotic drug should be considered, and treatment is generally not needed past 1 month.

→ Psychosocial treatments (psychotherapy and family support) should be offered to all people presenting with BPD. Family support is crucial to help assure structure and safety to people who may be experiencing psychotic symptoms for the first time. However, it is important to identify individual perceptions and needs for non-pharmacological treatments, which may be influenced by cultural and religious origins. [24]

## Primary options

**haloperidol:** 2-15 mg/day orally given in 2-3 divided doses initially, maximum 20 mg/day

OR

**chlorpromazine:** 40-100 mg/day orally (immediate release) in 2-4 divided doses, increase by 20-50 mg/day increments every 3-4 days according to response, maximum 800 mg/day

OR

**perphenazine:** 16-32 mg/day orally in 2-4 divided doses initially, increase according to response; maximum 64 mg/day

OR

**fluphenazine:** 2-10 mg/day orally given in 2-4 divided doses initially, increase according to response at weekly intervals; maximum 40 mg/day

OR

**trifluoperazine:** 4-20 mg/day orally given in 2 divided doses initially; maximum 30 mg/day

OR

**loxapine:** 20-50mg/day orally given in 2 divided doses initially; maximum 100 mg/day

plus ①

v oral benztropine

adjunct ①

v oral lorazepam





▪ lactating females

1st

v **oral second-generation antipsychotic drug + psychosocial support**

→ These patients may present to the clinic or the accident and emergency department.

→ Selection of medications requires special attention to each medication's lactation risk category: L1 (safest), L2 (safer), L3 (moderately safe), L4 (possibly hazardous), L5 (contraindicated). [23] For lactating mothers, limited data indicate that olanzapine (lactation risk category L2) [23] doses up to 20 mg daily produce low levels in milk and undetectable levels in the serum of breastfed infants. The infant should be monitored for drowsiness and developmental milestones, especially if other antipsychotic drugs are used concurrently. [TOXNET: drugs and lactation database (LactMed)] <sup>4</sup>

→ There are few published accounts of treatment with risperidone (L3), quetiapine (L4), ziprasidone (L4), aripiprazole (L3), and paliperidone during breastfeeding and also few long-term follow-up data; therefore, other agents may be preferred in lactating mothers. [23] [TOXNET: drugs and lactation database (LactMed)] <sup>4</sup>

→ Psychosocial treatments (psychotherapy and family support) should be offered to all people presenting with BPD. Family support is crucial to help assure structure and safety to people who may be experiencing symptoms for the first time. However, it is important to identify individual perceptions and needs for non-pharmacological treatments, which may be influenced by cultural and religious origins. [24]

**Primary options**

**olanzapine:** 2.5 to 7.5 mg orally once daily initially, increase by 5 mg/day increments at weekly intervals according to response, maximum 7.5 mg/day

**Secondary options**

**risperidone:** 0.5 to 3 mg/day orally given in 1-2 divided doses, increase by 1-2 mg/day increments at weekly intervals according to response, maximum 6 mg/day

adjunct <sup>4</sup>v **oral lorazepam**



## 2nd

## v oral first-generation antipsychotic drug + psychosocial support

→ These patients may present to the clinic or the accident and emergency department.

→ Selection of medications requires special attention to each medication's lactation risk category: L1 (safest), L2 (safer), L3 (moderately safe), L4 (possibly hazardous), L5 (contraindicated). [23] For lactating mothers, limited information indicates that haloperidol (lactation risk category L2) [23] doses up to 10 mg/day produce low levels in milk and do not affect the breastfed infant. Very limited long-term follow-up data do not indicate any adverse developmental effects when haloperidol is used alone. However, polytherapy can negatively affect development. The infant should be monitored for developmental milestones, especially if other antipsychotic drugs are used concurrently. [TOXNET: drugs and lactation database (LactMed)] <sup>4</sup>

→ Though not correlated with dose or serum level, chlorpromazine (lactation risk category L3) [23] is detectable in the milk of some mothers during therapy. Breastfed infants may become drowsy during maternal chlorpromazine therapy. Very limited long-term follow-up data indicate no adverse developmental effects when the drug is used on its own.

→ Limited information indicates that perphenazine doses up to 24 mg/day produce low levels in milk. Very limited long-term follow-up data indicate no adverse developmental effects when other phenothiazines are used alone.

→ With the use of haloperidol, chlorpromazine, and perphenazine, polytherapy can negatively affect development. The infant should be monitored for excessive drowsiness during breastfeeding and for developmental milestones, especially if other antipsychotic drugs are used concurrently. [TOXNET: drugs and lactation database (LactMed)] <sup>4</sup>

→ Lactation risk categories for other medicines are as follows: L3: fluphenazine; L4: pimozide, thioridazine.

→ Psychosocial treatments (psychotherapy and family support) should be offered to all people presenting with BPD. Family support is crucial to help assure structure and safety to people who may be experiencing psychotic symptoms for the first time. However, it is important to identify individual perceptions and needs for non-pharmacological treatments, which may be influenced by cultural and religious origins. [24]

## Primary options

haloperidol: 0.5 to 5 mg/day orally given in 2-3 divided doses initially, maximum 10 mg/day for lactating mothers

OR

chlorpromazine: 40-100 mg/day orally (immediate release) in 2-4 divided doses, increase by 20-50 mg/day increments every 3-4 days according to response, maximum 800 mg/day

OR

perphenazine: 16-24 mg/day orally in 2-4 divided doses initially, increase according to response; maximum 24 mg/day for lactating mothers

plus <sup>6</sup>

v oral benzatropine

adjunct <sup>6</sup>

v oral lorazepam



**refusing or unable to tolerate oral treatment**

- male or non-lactating female

**1st**

∨ **intramuscular second-generation antipsychotic drug + psychosocial support**

→ These patients may be acutely agitated, presenting in the accident and emergency department setting.

→ Second-generation antipsychotic drugs are first-line treatment. This is because of their lower risk of extra-pyramidal adverse effects, which occur at high rates in people who have never been treated with antipsychotic medicines before.

→ Once the patient is stabilised, oral medicine can be substituted. Intramuscular antipsychotic treatment should be replaced with oral antipsychotic medicine within 3 days.

→ Psychosocial treatments (psychotherapy and family support) should be offered to all people presenting with brief psychotic disorder. Family support is crucial to help assure structure and safety to people who may be experiencing psychotic symptoms for the first time. However, it is important to identify individual perceptions and needs for non-pharmacological treatments, which may be influenced by cultural and religious origins. [24]

**Primary options**

**olanzapine:** 5-10 mg intramuscularly as a single dose initially, a second dose may be given 2 hours later if required, maximum 30 mg/day

OR

**aripiprazole:** 5.25 to 9.75 mg intramuscularly as a single dose initially, a second dose may be given 2 hours later if required, maximum 30 mg/day

OR

**ziprasidone:** 10-20 mg intramuscularly as a single dose initially, may repeat 10 mg every 2 hours or 20 mg every 4 hours if required, maximum 40 mg/day

**adjunct**

› **intramuscular lorazepam**

**2nd**

∨ **intramuscular first-generation antipsychotic drug + psychosocial support**

→ These patients may be acutely agitated, presenting in the accident and emergency department setting.

→ Haloperidol is a first-generation antipsychotic drug but should only be given at the lowest possible dose.

→ Intramuscular antipsychotic treatment should be replaced with oral antipsychotic medicine within 3 days.

→ Psychosocial treatments (psychotherapy and family support) should be offered to all people presenting with brief psychotic disorder. Family support is crucial to help assure structure and safety to people who may be experiencing psychotic symptoms for the first time. However, it is important to identify individual perceptions and needs for non-pharmacological treatments, which may be influenced by cultural and religious origins. [24]

**Primary options**

**haloperidol lactate:** 0.5 to 5 mg intramuscularly as a single dose, repeat every 4-8 hours if required, maximum 100 mg/day

**plus**

› **benzotropine or diphenhydramine**



**UpToDate<sup>5</sup> Brief psychotic disorder (2016).** Los autores mencionan que no hay ensayos clínicos o series de casos que hayan examinado la eficacia de los tratamientos para los trastornos psicóticos breves. En ausencia de la evidencia, sus recomendaciones se realizan en base a la experiencia clínica y la evidencia en el tratamiento efectivo para otros trastornos psicóticos.

Sugieren el tratamiento del trastorno psicótico breve con la medicación antipsicótica; por ejemplo, la risperidona con una dosis inicial de 1 a 2 mg por día incrementándose a 2 a 3 mg por día durante una semana. La dosis puede ser aumentada en una a dos semanas en base a la respuesta clínica y efectos secundarios hasta un máximo de 8 mg por día. No hay diferencias conocidas en la eficacia de los medicamentos antipsicóticos (excepto la clozapina). La selección de la medicación generalmente se basa en perfiles de efectos secundarios del antipsicótico.

Los medicamentos anticolinérgicos pueden ser necesarios para el tratamiento de los efectos secundarios extrapiramidales producido por los fármacos antipsicóticos. Las benzodiacepinas pueden ser útiles para el tratamiento de la agitación que son observadas en algunos casos de trastorno psicótico breve; por ejemplo, clonazepam puede iniciarse con 0,25 mg dos veces al día, e incrementar la dosis cuando sea necesario en base a la respuesta clínica y la aparición de sedación y otros efectos secundarios, hasta un máximo de 2 mg dos veces al día.

Asimismo refieren que no existen guías ampliamente aceptadas sobre la duración del tratamiento para el trastorno psicótico breve. Sobre la base de la experiencia clínica, para un paciente con un trastorno psicótico breve y sin antecedentes de psicosis o un trastorno afectivo, sugieren continuar con el tratamiento antipsicótico durante uno a tres meses siguientes a la remisión de los síntomas. En discontinuación del medicamento, sugieren disminuir la dosis durante una a dos semanas. Durante este tiempo y las siguientes semanas, se debe controlar al paciente para detectar signos de recaída. Si persisten los síntomas psicóticos leves o residuales puede ser necesario el tratamiento prolongado

Si los síntomas psicóticos no responden al primer antipsicótico se debe considerar el cambio a otra medicación antipsicótica.

Recomiendan una estrecha monitorización de los síntomas y el funcionamiento durante y en los primeros meses después de interrumpir el tratamiento.

El paciente que experimenta síntomas psicóticos residuales durante más de un mes o experimenta una recaída de los síntomas poco después de suspender el medicamento requiere una nueva evaluación y reconsideración del diagnóstico de trastorno psicótico breve.

### **Dynamed<sup>6</sup>.**

No se encontró información como un Trastorno psicótico breve (BPD)

**Medscape<sup>7</sup>. Brief Psychotic Disorder Treatment & Management (2015).** Los autores refieren que debido a la corta duración del trastorno, el tratamiento es breve y centrado en ser no restrictivo como sea posible. Sin embargo, sigue siendo clínicamente imprescindible para evitar que los pacientes se hagan daño así mismos u otras personas. En consecuencia, los pacientes que sufren un ataque psicótico agudo pueden tener que ser hospitalizados brevemente para que puedan ser evaluados y garantizar su seguridad. Si un paciente se vuelve agresivo y combativo, pueden ser necesarias una breve reclusión o restricción.

<sup>5</sup> Mojtabai R. Marder S. Hermann R. Brief psychotic disorder. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: Marzo 2016]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

<sup>6</sup> Dynamed. [Internet]. [Fecha de consulta: Marzo 2016]. URL disponible en: <http://www.dynamed.com/>

<sup>7</sup> Memon, MA; Bienenfeld D. Brief Psychotic Disorder Treatment & Management. Updated Nov 17, 2015. Medscape. [Internet]. [Fecha de consulta: Marzo 2016]. URL disponible en <http://emedicine.medscape.com/>



Si los síntomas perjudican mínimamente la función del paciente y se identifica un factor de estrés específico, eliminando el factor estresante debería ser suficiente para el tratamiento del episodio psicótico breve.

Sin embargo, si los síntomas son incapacitantes, debe tratarse con un agente antipsicótico, durante no más de 1 mes. Los antipsicóticos típicos (de primera generación) usados comúnmente incluyen los siguientes: Haloperidol, tiotixeno, tioridazina, flufenazina y clorpromazina

Si los efectos adversos son intolerables, puede ser de ayuda el uso de uno de los siguientes antipsicóticos atípicos (de segunda generación): Olanzapina, quetiapina, ziprasidona, risperidona y paliperidona

Los autores de Medscape refieren que en la actualidad, la evidencia disponible no es suficiente para apoyar el uso de antipsicóticos atípicos para tratar el trastorno psicótico breve. Informan que una serie de casos (Karagianis et al, 2001) sugiere que la rápida tranquilización con olanzapina puede lograr el alivio de los síntomas en la psicosis aguda. Asimismo, indican que un estudio (Brook et al, 2000) que incluyó ziprasidona IM informó que este agente parece ser eficaz y mejor tolerado que haloperidol IM para el tratamiento de la psicosis aguda y que de acuerdo a la experiencia de los autores del estudio, ziprasidona IM es el tratamiento más efectivo para agitación psicótica grave aguda.

Recomiendan que una vez que el ataque agudo ha terminado, los cuidados hospitalarios son innecesarios. El individuo, la familia y la psicoterapia de grupo pueden ser considerados para ayudar a hacer frente a los factores de estrés, resolver conflictos y mejorar la autoestima y la confianza en sí mismo.

### **Guías de Práctica Clínica**

#### **GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA (Nacional):**

**En la guía de práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de la psicosis en el primer y segundo nivel de atención (2009)<sup>8</sup> con respecto al tratamiento farmacológico recomiendan lo siguiente:**

Por la naturaleza misma del trastorno es inusual que el paciente acepte y/o comprenda su situación; pero aun así, hay enfermos que finalmente pueden ser persuadidos por el médico para iniciar el tratamiento farmacológico. En cambio, hay otros pacientes que rechazan la medicación y seguramente tendrá que solicitarse la autorización de los familiares para iniciar el tratamiento.

También por la naturaleza de la misma enfermedad algunos pacientes pueden llegar a la consulta médica en un estado de agitación psicomotriz con o sin elementos de violencia asociados. En esta situación es imperativo iniciar primero las medidas terapéuticas y luego, en la medida de lo posible, completar la historia clínica y los procedimientos diagnósticos.

- **En casos en que se cuente con la colaboración del paciente (y familiares) se recomienda el siguiente esquema:**

Risperidona 1mg vía oral en el desayuno y 2 mg vía oral en la cena.

Este esquema debe mantenerse 4 semanas ininterrumpidamente. Si el puntaje de la escala Impresión Clínica Global (CGIs) en severidad es mayor o igual a 4, y en mejoría es igual o menor a 3 al final de la cuarta semana, la dosis puede ser incrementada hasta 6 mg, por 2 semanas adicionales. Si no se produjera mejoría evidente, referir al paciente al psiquiatra.

Eventualmente Risperidona puede producir síntoma parkinsoniano. En este caso agregar Biperideno 5-10mg/día.

<sup>8</sup> Guía de práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de la psicosis en el primer y segundo nivel de atención. Ministerio de salud. Dirección General de Salud de la Personas. Estrategia Sanitaria Nacional de Salud Mental y Cultura de Paz. 2009. Lima - Perú



- **En casos en que no se cuente con la colaboración del paciente se recomienda el siguiente esquema:**  
Haloperidol 5mg – 10mg intramuscular/día por 3 días  
Al cabo del tercer día intentar pasar al esquema anterior siguiendo las pautas ofrecidas. El Haloperidol generalmente produce síndrome parkinsoniano. Utilizar Biperideno de acuerdo a lo señalado.  
Ciertos pacientes llegan a la consulta excesivamente agitados y/o violentos. Usar como coadyuvante diazepam 10mg endovenoso lento cada 4 horas, previo control de las funciones vitales, por 3 días como máximo. Si fuera necesario se puede continuar con diazepam por vía oral por un lapso de dos meses.  
Si el paciente no puede continuar con el régimen de risperidona referirlo a un psiquiatra. Todo paciente que presente un síndrome psicótico debe ser evaluado por un psiquiatra dentro de los 2 meses siguientes al inicio del tratamiento.  
Se debe reevaluar periódicamente la necesidad de continuar con el Biperideno en caso se haya prescrito.  
Los pacientes que hayan recibido el diagnóstico de un trastorno psicótico "funcional" necesitan monitoreo médico indefinido. Todo paciente que intente el suicidio o amenace con hacerlo debe ser visto a la brevedad por el psiquiatra.

## **Información de los Medicamentos**

### **AMISULPRIDA<sup>9</sup>**

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 neurolepticos clásicos y atípicos, amisulprida no tiene afinidad por los receptores serotoninérgicos,  $\alpha$ -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 ó 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<sub>max</sub> y C<sub>max</sub>, pero no se observaron cambios después de una comida rica en grasas. Sin embargo, no se conoce la importancia de estos hallazgos en la práctica clínica habitual.

<sup>9</sup> 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/>



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<sub>max</sub>, T<sub>1/2</sub> y AUC después de una dosis oral única de 50 mg. No hay datos disponibles después de dosis repetidas

### **ARIPIPRAZOL**<sup>10</sup>

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 D<sub>2</sub> de la dopamina y 5HT<sub>1a</sub> de la serotonina y un antagonismo con los receptores 5HT<sub>2a</sub> 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 D<sub>2</sub> y D<sub>3</sub> dopaminérgicos, 5HT<sub>1a</sub> y 5HT<sub>2a</sub> serotoninérgicos y una moderada afinidad por los receptores D<sub>4</sub> dopaminérgicos, 5HT<sub>2c</sub> y 5HT<sub>7</sub>,  $\alpha$ -1 adrenérgicos y H<sub>1</sub> 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 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 <sup>14</sup>C, aproximadamente el 27 % de la

<sup>10</sup> 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/>





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.

### **QUETIAPINA<sup>11</sup>**

Quetiapina es un agente antipsicótico atípico. Quetiapina y el metabolito plasmático humano activo, norquetiapina, interactúan con un amplio rango de receptores de neurotransmisión. Quetiapina y norquetiapina muestran afinidad por los receptores cerebrales de serotonina (5HT<sub>2</sub>) y por los D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub> de dopamina. Se cree que esta combinación de antagonismo de receptores con una mayor selectividad relativa para los receptores 5HT<sub>2</sub> que para los D<sub>2</sub> 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 benzodiacepinas, pero sí una alta afinidad a receptores histamínicos y alfa<sub>1</sub> adrenérgicos y afinidad moderada a receptores alfa<sub>2</sub> adrenérgicos. Quetiapina 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 5HT<sub>1A</sub> 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%.

### **ZIPRASIDONA<sup>12</sup>**

Ziprasidona tiene una elevada afinidad por los receptores dopaminérgicos tipo 2 (D<sub>2</sub>) y una afinidad notablemente mayor por los receptores serotoninérgicos tipo 2A (5HT<sub>2A</sub>). El

<sup>11</sup> 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/>

<sup>12</sup> 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/>





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 5HT<sub>2c</sub>, 5HT<sub>1D</sub>, y 5HT<sub>1A</sub>, 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 (5HT<sub>2A</sub>) 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 5HT<sub>2c</sub> y 5HT<sub>1D</sub>, un potente agonista en los receptores 5HT<sub>1A</sub>, 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 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**

### **Psicosis aguda**

**Moosavi et al (2015)<sup>13</sup>** Realizaron un estudio aleatorizado, controlado, doble ciego con el objetivo de evaluar la efectividad de quetiapina comparado a risperidona en el control de los signos y síntomas de psicosis aguda. Se seleccionaron 90 pacientes (rango de edad: 20 a 50 años) con diagnóstico confirmado de psicosis aguda que fueron asignados aleatoriamente para recibir quetiapina (promedio 500mg/día) o risperidona (promedio 5.6mg/día). Se incluyeron pacientes con trastornos psicóticos: Esquizofrenia, esquizofreniforme, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico inducido por sustancias (excepto psicosis debido a enfermedad médica), que han sido diagnosticados por el psiquiatra basado en el DSM-IV-R con la entrevista clínica estructural.

### **Resultados**

---

<sup>13</sup> Moosavi SM. et al. Comparison of Quetiapine and Risperidone in Treatment of Acute Psychosis: A Double-Blind, Randomized-Controlled Study. Global Journal of Health Science; Vol. 7, No. 5; 2015

Table 2. Comparing PANSS AND CGI-S, Baseline and Week 4

| Treatment          |                    | Baseline   |         | Diff. After 3 weeks |         |
|--------------------|--------------------|------------|---------|---------------------|---------|
|                    |                    | Mean       | P-value | Mean                | P-value |
| CGI-s              | <i>Risperidone</i> | 4.78±0.42  | 0.241   | 2.42±0.62           | 0.001   |
|                    | <i>Quetiapine</i>  | 4.87±0.41  |         | 2.56±0.79           |         |
| Positive symptoms. | <i>Risperidone</i> | 24.38±2.66 | 0.926   | 10.51±2.34          | 0.892   |
|                    | <i>Quetiapine</i>  | 24.33±1.81 |         | 10.58±2.30          |         |
| Negative symptoms. | <i>Risperidone</i> | 18.02±3.12 | 0.579   | 3.56±1.39           | 0.286   |
|                    | <i>Quetiapine</i>  | 18.38±2.93 |         | 3.87±1.35           |         |
| General symptoms.  | <i>Risperidone</i> | 49.27±4    | 0.190   | 18.13±2.23          | 0.001   |
|                    | <i>Quetiapine</i>  | 48.18±3.82 |         | 15.8±2.71           |         |
| Total              | <i>Risperidone</i> | 91.67±6.07 | 0.638   | 32.2±4.07           | 0.040   |
|                    | <i>Quetiapine</i>  | 91.04±6.41 |         | 30.2±4.87           |         |

### Tratamiento de la agitación psicomotora de la psicosis

**Powney et al (2012)<sup>14</sup>** Realizaron una revisión sistemática cuyo objetivo fue Investigar si el haloperidol solo, administrado por vía oral, intramuscular o intravenosa, es un tratamiento efectivo para la agitación o agresión inducida por la psicosis. Se seleccionaron ensayos controlados aleatorios (ECA) que incluyeran a pacientes que presentaron agitación o agresión (o ambas) cuya causa se considera la psicosis, asignados al azar al uso rápido de haloperidol solo (por cualquier vía), en comparación con cualquier otro tratamiento. Los resultados incluyeron tranquilización o adormecimiento por 30 minutos, necesidad repetida de tranquilización rápida en un plazo de 24 horas, comportamientos específicos (amenaza o lesión a sí mismos/otros) y efectos adversos.

#### Resultados

Se incluyeron 32 estudios que comparaban haloperidol con 18 tratamientos. Pocos estudios se realizaron en circunstancias que reflejan la práctica en el mundo real y, con excepciones notables, la mayoría fueron pequeños y tuvieron un riesgo considerable de sesgo.

- En comparación con ziprasidona, a pesar de tres ensayos grandes con ziprasidona (total n= 739, Brook 1998a, Li 2006, Shu 2010), los datos siguen siendo irregulares, en gran parte debido al diseño e informe deficiente.

#### Comportamiento específico- agitación

En un estudio (n = 231) se reportó que no hubo diferencias significativas entre los grupos en el puntuación final promedio en la escala de síndrome positivo y negativo (PANSS) a través de cualquier período de tiempo de dos horas (DM 0,06 IC95% -1.13 a 1.25), a las 72 horas (DM 0,62 IC95% -0.45 a 1,69).

#### Resultado general

En un estudio (n = 132), no hubo diferencias significativas entre los grupos con respecto a la necesidad de fármacos ansiolíticos (CR 1,11 IC95% 0,84 a la 1.48) o medicamentos hipnóticos (CR 0,71 IC95% 0.20 a 2,50) hasta siete días.

Usando la Escala de Impresión Clínica Global (CGI-S) este mismo estudio encontró que las personas en el grupo ziprasidona tuvo una mejora significativa en el cambio de las puntuaciones promedio para los síntomas graves cuando fue evaluado a los tres días (n = 132, MD 0,34 IC: 0,13 a 0.55) y siete días (n = 132, MD 0,51 CI 0,07 a 0,95,

#### Estado mental

Otro ensayo (n = 231) evaluó a las personas a las 72 horas en el PANSS. No hubo diferencias entre los grupos en la subescala positiva (DM 1.11 IC95% -0,45 a 2,67), la

<sup>14</sup> PowneyMJ, AdamsCE, JonesH. Haloperidol for psychosis-induced aggression or agitation (rapid tranquillisation). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 11. Art. No.: CD009377. DOI: 10.1002/14651858.CD009377.pub2.

puntuación general de la patología (DM 0.00 IC -2,27 a 2.27) o la puntuación total (DM 2,45; IC95% -2.19 a la 7,09). Sin embargo, hubo una diferencia significativa a favor del haloperidol entre los grupos de la subescala negativa (DM -4.19 IC95% -5.71 a -2,67). Cuando la escala breve de evaluación psiquiátrica (BPRS) fue evaluado a las 72 horas (2 ECA, n = 451, DM 0,22 IC95% -1,39 a 1,84) y 7 días (1 ECA, n = 132, DM 2.93 IC95% -0.81 a 6,67) el cambio de las puntuaciones promedio no fueron diferentes entre los grupos de haloperidol y ziprasidona

Haloperidol for psychosis-induced aggression or agitation (rapid tranquillisation) (Review)  
Copyright © 2012 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

| HALOPERIDOL compared with OTHER ANTIPSYCHOTIC: I. ZIPRASIDONE for psychosis-induced aggression or agitation |  |   |                          |                              |                                 |                                 |
|---|--|---|--------------------------|------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Patient or population: patients with psychosis-induced aggression or agitation                              |  |   |                          |                              |                                 |                                 |
| Settings:   |  |   |                          |                              |                                 |                                 |
| Intervention: HALOPERIDOL   |  |   |                          |                              |                                 |                                 |
| Comparison: OTHER ANTIPSYCHOTIC: I. ZIPRASIDONE   |  |   |                          |                              |                                 |                                 |
| Outcomes  | Illustrative comparative risks* (95% CI) |   | Relative effect (95% CI) | No of Participants (studies) | Quality of the evidence (GRADE) | Comments                        |
|   | Assumed risk                             | Corresponding risk  |                          |                              |                                 |                                 |
|   | OTHER ANTIPSYCHOTIC: I. ZIPRASIDONE      | HALOPERIDOL   |                          |                              |                                 |                                 |
| Tranquillisation or asleep - not reported   | See comment                              | See comment   | Not estimable            | -                            | See comment                     | No trial reported this outcome. |
| Repeated need for tranquillisation - not reported   | See comment                              | See comment   | Not estimable            | -                            | See comment                     | No trial reported this outcome. |
| Specific behaviour - agitation<br>average endpoint scores at 2 hours on the PANSS-EC<br>Follow-up: 72 hours |  | The mean specific behaviour - agitation in the intervention groups was <b>0.06 higher</b> (1.13 lower to 1.25 higher) |                          | 231 (1 study)                | ⊕⊕○○<br>low <sup>1,2</sup>      |                                 |
| Global outcome<br>CGI-I - average change score at 72 hours.   |  | The mean global outcome in the intervention groups was <b>0.34 higher</b> (0.13 to 0.55 higher)                       |                          | 132 (1 study)                | ⊕○○○<br>very low <sup>3,4</sup> |                                 |

Los revisores consideran que la calidad de los resultados de la evidencia es de baja o muy baja calidad. Por ejemplo, no informaron los resultados de "tranquilización o adormecimiento" o incluso "necesidad repetida para la tranquilización". Considerando que estos estudios, centrados en el tratamiento coercitivo de las personas agresivas, sienten que es un conjunto casual de omisiones.

El comportamiento específico, los resultados generales y el estado mental no fueron convincentemente mejores para cualquiera de los fármacos. La medida de la CGI-S fue mejor para el grupo de ziprasidona al igual que algunos resultados parciales de las medidas del estado mental.

## VI. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

**Powney et al (2012)**<sup>15</sup> En la revisión sistemática se reportó lo siguiente: a las 72 horas, un número significativamente mayor de personas en el grupo de haloperidol experimentó uno o más efectos adversos (3 ECA, n = 739, RR 1.77 IC95% 1.49 a la 2.11). Sin embargo, por siete días, la diferencia entre los grupos no fue estadísticamente significativa (1 ECA, n

<sup>15</sup> PowneyMJ, AdamsCE, JonesH. Haloperidol for psychosis-induced aggression or agitation (rapid tranquillisation). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 11. Art. No.: CD009377. DOI: 10.1002/14651858.CD009377.pub2.



=132, RR 1,31 IC95% 0,93 a la 1,83). Nadie experimentó un efecto adverso que se piense que sea "grave".

Los revisores mencionan que la técnica de reportar efectos adversos únicamente si hay más de 2%/5% o incluso el 10% de personas que sufrieran los efectos puede resultar en una falta de notificación.

Se puede esperar que Haloperidol puede provocar frecuente efectos adversos (Irving 2006) por lo que esta técnica puede ayudar a ziprasidona a parecer menos tóxico. La Ziprasidona parece causar menos trastornos del movimiento que haloperidol y, tal vez menos problemas anticolinérgicos. Sin embargo, incluso estos ensayos, generados por la empresa con un interés pecuniario en los resultados, no obstante, sugieren que los efectos adversos cardiacos parecían más comunes en el grupo de ziprasidona grupo. Esto debe ser visto como una preocupación importante

| HALOPERIDOL compared with OTHER ANTIPSYCHOTIC: I. ZIPRASIDONE for psychosis-induced aggression or agitation |  |                          |                          |                              |                                 |                                 |
|---|--|--------------------------|--------------------------|------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Patient or population: patients with psychosis-induced aggression or agitation                              |  |                          |                          |                              |                                 |                                 |
| Settings:   |  |                          |                          |                              |                                 |                                 |
| Intervention: HALOPERIDOL   |  |                          |                          |                              |                                 |                                 |
| Comparison: OTHER ANTIPSYCHOTIC: I. ZIPRASIDONE   |  |                          |                          |                              |                                 |                                 |
| Outcomes  | Illustrative comparative risks* (95% CI) |                          | Relative effect (95% CI) | No of Participants (studies) | Quality of the evidence (GRADE) | Comments                        |
|   | Assumed risk                             | Corresponding risk       |                          |                              |                                 |                                 |
|   | OTHER ANTIPSYCHOTIC: I. ZIPRASIDONE      | HALOPERIDOL              |                          |                              |                                 |                                 |
| Adverse effects: Specific - dystonia during 72 hours  | Low <sup>5</sup>                         |                          | RR 10.26 (1.67 to 63.17) | 508 (2 studies)              | ⊕○○○ very low <sup>3,4,6</sup>  |                                 |
|   | 5 per 1000                               | 51 per 1000 (8 to 316)   |                          |                              |                                 |                                 |
|   | Moderate <sup>5</sup>                    |                          |                          |                              |                                 |                                 |
|   | 10 per 1000                              | 103 per 1000 (17 to 632) |                          |                              |                                 |                                 |
|   | High <sup>5</sup>                        |                          |                          |                              |                                 |                                 |
|   | 15 per 1000                              | 154 per 1000 (25 to 948) |                          |                              |                                 |                                 |
| Adverse effects: Specific - clinically significant abnormal ECG during 72 hours                             | Low <sup>5</sup>                         |                          | RR 1.01 (0.6 to 1.71)    | 376 (1 study)                | ⊕○○○ very low <sup>1,4,7</sup>  |                                 |
|   | 50 per 1000                              | 51 per 1000 (30 to 86)   |                          |                              |                                 |                                 |
|   | Moderate <sup>5</sup>                    |                          |                          |                              |                                 |                                 |
|   | 100 per 1000                             | 101 per 1000 (60 to 171) |                          |                              |                                 |                                 |
|   | High <sup>5</sup>                        |                          |                          |                              |                                 |                                 |
|   | 150 per 1000                             | 151 per 1000 (90 to 257) |                          |                              |                                 |                                 |
| Economic outcome - not reported   | See comment                              | See comment              | Not estimable            | -                            | See comment                     | No trial reported this outcome. |

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

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

<sup>1</sup> Risk of bias: rated 'serious' - method of randomisation is not described, allocation concealment is not stated, single blind.

<sup>2</sup> Indirectness: rated 'serious' - not threat or injury to self or others, therefore had to use scale derived data for agitation.

<sup>3</sup> Risk of bias: rated 'very serious' - allocation of concealment not stated, open trial, adverse effects only reported where they occurred in ≥10% of people, sponsored by drug company.

<sup>4</sup> Publication bias: rated 'strongly suspected' - sponsored by drug company.

<sup>5</sup> Moderate risk roughly is roughly equal to that of the control group.

<sup>6</sup> Imprecision: rated 'serious' - 95% confidence intervals are wide.

<sup>7</sup> Indirectness: rated 'serious' - abnormal ECG - not necessarily a serious adverse effect.



PERÚ

Ministerio de Salud

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

DECENIO DE LAS PERSONAS CON DISCAPACIDAD EN EL PERU  
"Año de la Consolidación del Mar de Grau"

En el **Uptodate**<sup>16</sup> - *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

|                                 | Weight gain/diabetes mellitus | Hyper-cholesterolemia | EPS/TD | Prolactin elevation | Sedation | Anticholinergic side effects | Orthostatic hypotension | QTc prolongation |
|---------------------------------|-------------------------------|-----------------------|--------|---------------------|----------|------------------------------|-------------------------|------------------|
| <b>First generation agents</b>  |                               |                       |        |                     |          |                              |                         |                  |
| Chlorpromazine                  | +++                           | +++                   | +      | ++                  | +++      | +++                          | +++                     | +                |
| Fluphenazine                    | +                             | +                     | +++    | +++                 | +        | -/+                          | -                       | ND               |
| Haloperidol                     | +                             | +                     | +++    | +++                 | ++       | -/+                          | -                       | +                |
| Loxapine                        | ++                            | ND                    | ++     | ++                  | ++       | +                            | +                       | +                |
| Perphenazine                    | ++                            | ND                    | ++     | ++                  | ++       | +                            | -                       | ND               |
| Pimozide                        | +                             | ND                    | +++    | ++                  | +        | +                            | +                       | ++               |
| Thioridazine*                   | ++                            | ND                    | +      | +++                 | +++      | ++++                         | ++++                    | +++              |
| Thiothixene                     | ++                            | ND                    | +++    | ++                  | +        | +                            | +                       | +                |
| Trifluoperazine                 | ++                            | ND                    | +++    | ++                  | +        | +                            | +                       | ND               |
| <b>Second generation agents</b> |                               |                       |        |                     |          |                              |                         |                  |
| Aripiprazole                    | +                             | -                     | +      | -                   | +        | -                            | -                       | -/+              |
| Asenapine                       | ++                            | -                     | ++     | ++                  | ++       | -                            | +                       | +                |
| Brexpiprazole                   | +                             | +                     | +      | -/+                 | +        | -/+                          | -/+                     | -/+              |
| 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, Azermai 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

<sup>16</sup> 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

En base a los precios obtenidos de la base de datos del Sistema de Contrataciones del Estado (SEACE) se realiza el análisis de los costos del tratamiento mensual de amisulprida, aripiprazol, quetiapina y ziprasidona, solicitados por EsSalud y los medicamentos del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) haloperidol y risperidona,

- De acuerdo a este análisis, se observa que la diferencia del costo por paciente en un mes con Amisulpirida es 20 veces más costosa que las alternativas del PNUME, en el caso de aripiprazol y quetiapina es 10 veces más costosa y Ziprasidona 45 veces más.

| Medicamento               | Dosis máxima | Coste/unidad (S/)   | Coste/tratamiento mensual (S/) |
|---------------------------|--------------|---------------------|--------------------------------|
| Amisulprida 200mg tableta | 600mg /día   | 3.20 <sup>17</sup>  | 288.00                         |
| Aripiprazol 15mg tableta  | 30mg/día     | 1.84 <sup>18</sup>  | 110.40                         |
| Quetiapina 200mg tableta  | 800mg/día    | 1.02 <sup>19</sup>  | 122.40                         |
| Ziprasidona 80mg capsula  | 160mg/día    | 10.15 <sup>20</sup> | 609.00                         |
| Haloperidol 10mg tableta  | 20mg/día     | 0.23 <sup>21</sup>  | 13.80                          |
| Risperidona 2mg tableta   | 8mg/día      | 0.12 <sup>22</sup>  | 14.40                          |

\*La dosis máxima fue obtenida del Best Practice

| Medicamento                  | Dosis máxima | Coste/unidad (S/)   | Coste/día (S/) | Coste por 3 días |
|------------------------------|--------------|---------------------|----------------|------------------|
| Ziprasidona 20mg inyectable  | 40mg/día     | 74.82 <sup>23</sup> | 149.64         | 448.92           |
| Haloperidol 5m/mL inyectable | 20mg/día     | 2.48 <sup>24</sup>  | 9.92           | 29.76            |

\*La dosis máxima fue obtenida del Best Practice

<sup>17</sup> 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/>

<sup>18</sup> 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/>

<sup>19</sup> 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/>

<sup>20</sup> 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/>

<sup>21</sup> 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/>

<sup>22</sup> 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/>

<sup>23</sup> 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/>

<sup>24</sup> 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/>



**VIII. Resumen del estatus regulatorio****Indicaciones aprobadas**

| Medicamento | Food and Drug Administration (FDA) <sup>25</sup>   | European Medicines Agency (EMA) <sup>26</sup>   | Agencia de Evaluación de Medicamentos y productos Sanitarios (AEMPS) <sup>27</sup>  |
|-------------|--|---|---|
| Amisulprida |  |   | Tratamiento de la Esquizofrenia   |
| Aripiprazol | <ul style="list-style-type: none"><li>- En trastorno autista</li><li>- agitación psicomotriz</li><li>- Trastorno Bipolar - agitación psicomotriz</li><li>- Trastorno bipolar I, tratamiento adyuvante con litio o valproato.</li><li>-Trastorno bipolar I, de monoterapia, episodios maníacos o mixtos</li><li>-Síndrome de Gilles de la Tourette</li><li>-Trastorno de depresión mayor.</li><li>-Agitación psicomotora</li><li>-Esquizofrenia</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>-Tratamiento de la Esquizofrenia de pacientes mayores de 15 años.</li><li>-Tratamiento de trastorno bipolar.</li><li>-Tratamiento hasta 12 semanas de los episodios maníacos moderados a severos en pacientes mayores de 13 años.</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>-Tratamiento de la Esquizofrenia en adultos y adolescentes de 15 años o más.</li><li>-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.</li><li>- Tratamiento hasta 12 semanas de los episodios maníacos o severos de trastorno bipolar I en adolescentes de 13 años o más.</li></ul> |
| Quetiapina  | <ul style="list-style-type: none"><li>-En trastorno bipolar, fase depresiva, la monoterapia en el tratamiento agudo</li><li>-El trastorno bipolar, Mantenimiento, en combinación con litio o valproato</li><li>-Trastorno depresivo mayor</li><li>-Trastorno bipolar I maníaca, manejo agudo</li><li>- Trastorno bipolar I maníaca, monoterapia en el tratamiento agudo</li><li>-Esquizofrenia</li><li>-Esquizofrenia, como mantenimiento</li></ul>      |   | <ul style="list-style-type: none"><li>-Tratamiento de la esquizofrenia.</li><li>-Tratamiento del trastorno bipolar</li></ul>  |

<sup>25</sup> 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>

<sup>26</sup> European Medicines Agency (EMA). [Internet]. Fecha de consulta Marzo 2016 a través de: <http://www.ema.europa.eu/ema/>

<sup>27</sup> 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>



|             |  |  |  |
|-------------|--|--|--|
| Ziprasidona | <p><u>Tableta:</u><br/>-Trastorno bipolar I, maniaco agudo episodios mixtos<br/>-Trastorno bipolar I, con litio o valproato<br/>- Esquizofrenia</p> <p><u>Inyectable:</u><br/>-Tratamiento agudo de la agitación en pacientes esquizofrénicos.</p> |  | <p><u>Tableta:</u><br/>-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)</p> <p><u>Inyectable:</u><br/>-Indicado para el control rápido de la agitación en pacientes con esquizofrenia, cuando el tratamiento vía oral no es apropiado, durante un máximo de 3 días consecutivos.</p> |
|-------------|--|--|--|

**Lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la salud (OMS) adultos<sup>28</sup>** En la 19° Lista modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS para adultos, no se encuentran incluidos amisulpirida, aripiprazol, quetiapina y ziprasidona.

**En el Petitorio Nacional único de Medicamentos Esenciales (PNUME)<sup>29</sup>** no se encuentran incluidos amisulpirida, aripiprazol, quetiapina ni ziprasidona.

## **IX. Conclusiones**

En base a la revisión de la información científica respecto a los medicamentos amisulprida 200mg tableta, aripiprazol 15mg tableta, quetiapina 200mg tableta y ziprasidona 80mg tableta y 20 mg inyectable para el tratamiento de la psicosis aguda, el Equipo Técnico acuerda no incluirlos 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.

<sup>28</sup> WHO- World Health Organization 2015. WHO Model Lists of Essential Medicines for adults [Internet]. 19th. April 2015.

<sup>29</sup> 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