



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"*  
*"Año del deber ciudadano"*

## INFORME TECNICO Nº 15 - 2007

Olanzapina 10mg

### I. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME <sup>1</sup> :	No hay alternativas en el PNME
ATC/DCI <sup>2</sup> :	N05AH03
DDD <sup>2</sup> :	10 mg VO
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS <sup>3</sup> :	No figura
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Febrero 2007
Condición(es) clínicas evaluadas:	Esquizofrenia.

### INTRODUCCION.

- Los trastornos esquizofrénicos se caracterizan por distorsiones fundamentales y típicas de la percepción, del pensamiento y de las emociones, estas últimas en forma de embotamiento o falta de adecuación de las mismas. El trastorno compromete las funciones esenciales que dan a la persona normal la vivencia de su individualidad, singularidad y dominio de sí misma" (CIE-10).
- Se deteriora así su capacidad de relación con el medio, su funcionamiento social y su participación en las actividades compartidas. El aislamiento se debe tanto a que el paciente no es capaz de comportarse de acuerdo a las expectativas de su grupo y comunidad de pertenencia, como por el rechazo que su conducta produce en éstos.<sup>22</sup>
- La esquizofrenia suele iniciarse entre los 15-25 años en los varones, y entre los 25-35 años en las mujeres, aunque también puede comenzar en la infancia o en personas mayores. El riesgo de tener esta enfermedad durante toda la vida se ha calculado en aproximadamente 1% para la población general, y se estima que cada año se presentan 2 millones de casos nuevos en el mundo.<sup>7</sup>
- La esquizofrenia implica un cambio en el funcionamiento previo. Inicialmente, la persona afectada suele presentar aislamiento social, desconfianza, dificultad para concentrarse, ansiedad y ánimo depresivo. El inicio de la enfermedad puede ser



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"*

*"Año del deber ciudadano"*

súbito o progresivo. La evolución es variable, por lo general se presentan exacerbaciones periódicas (recaídas) con remisión parcial entre las mismas, aunque algunas personas se recuperan por completo, y otras tienen un deterioro progresivo.<sup>7</sup>

- Entre el 30-70% de los pacientes esquizofrénicos no cumplen el tratamiento debido a efectos secundarios de los antipsicóticos, especialmente los antipsicóticos clásicos o típicos (ver tabla 1), esto lleva a un mayor número de recaídas y al empobrecimiento del pronóstico. El término "atípico" se refiere primariamente a la baja propiedad de los antipsicóticos de inducir efectos adversos extrapiramidales comparados con los antipsicóticos típicos. Clozapina, desarrollada en 1960, fue la primera droga reconocida como atípica, aunque la tioridazina también tenía características moderadamente atípicas.
- La olanzapina es un nuevo antipsicótico para el tratamiento de la esquizofrenia. Se considera un antipsicótico atípico con propiedades farmacológicas similares a clozapina y risperidona<sup>8</sup>, que presenta una eficacia para muchos síntomas de la esquizofrenia y que no produce efectos extrapiramidales significativos<sup>11</sup>.

## FARMACOLOGIA

- Olanzapina es un agente antipsicótico perteneciente a una clase nueva, los derivados diantiazepínicos. Olanzapina es bien absorbida luego de la administración oral, pero sufre un considerable efecto del primer paso. Alcanza la concentración plasmática pico en 5-8 horas después de la dosis oral y 15-45 minutos después de la dosis intramuscular. La droga está unida a proteínas plasmáticas en un 93%. Es metabolizada extensamente en el hígado, primero por glucoronización y luego por oxidación mediada a través de las isoenzimas CYP1A2 y CYP2D6. Los metabolitos principales 10-N-glucuronido y 4'-N-desmetil olanzapina parecen ser inactivos. Alrededor del 57% de una dosis es excretada en la orina principalmente como metabolitos y un 30% aparece en las heces. El tiempo de eliminación media se ha reportado entre 30 a 38 horas, la vida media tiende a ser mayor en mujeres que en hombres. Olanzapina se distribuye en la leche materna<sup>4</sup>.
- 
- Olanzapina ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento de la esquizofrenia y también para el tratamiento de la manía moderada o severa con desorden bipolar<sup>4</sup>. Olanzapina es un antagonista selectivo monoaminérgico con alta afinidad de unión a los siguientes receptores: serotonina 5HT<sub>2A/2C</sub>, 5HT<sub>6</sub>, dopamina D<sub>1-4</sub>, histamina H<sub>1</sub> y receptores  $\alpha$ 1adrenérgicos. Olanzapina es un



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"*

*"Año del deber ciudadano"*

antagonista con moderada afinidad de unión para serotonina 5HT<sub>3</sub> y muscarínica M1-5. Se une ligeramente al GABA, BZD y receptores  $\beta$  adrenérgicos.

- 
- Olanzapina es un medicamento no considerado en la 14<sup>o</sup> Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud,<sup>3</sup> ni en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNME) vigente.<sup>1</sup> En el Perú a Febrero del 2007, el principio activo Olanzapina se encuentra registrado en la forma farmacéutica de comprimidos de 10mg con 25 Registros Sanitarios vigentes<sup>5</sup>.

## EFICACIA

- Solamente existen ensayos clínicos comparativos con los antipsicóticos clásicos para el caso de olanzapina, la cual presenta una eficacia similar a la de haloperidol<sup>8</sup>. Una revisión sistemática de 55 estudios con una población de más de 10000 personas en la que se comparó olanzapina versus haloperidol, no encontró diferencias significativas en los pacientes con síntomas psicóticos persistentes durante 6-8 semanas de tratamiento con olanzapina 2.5 -25mg diarios versus drogas antipsicóticas clásicas<sup>24</sup>.
- Otra revisión de olanzapina versus otras drogas antipsicóticas clásicas, no encontró diferencias significativas entre éstas respecto a la proporción de personas que se retiró del estudio por cualquier causa a las 4-8 semanas (10 estudios; 766/2234 [34.3%] con olanzapina, 498/1110 [44.9%] con drogas antipsicóticas clásicas; RR 0.81, 95% IC 0.65 a 1.02) o al año (4 estudios; 1577/1905 [82.8%] y 748/833 [89.8%]; RR 0.93, 95% IC 0.86 a 1.02). Se encontró que en comparación con las drogas clásicas, olanzapina, reducía significativamente la proporción de pacientes que requerían drogas anticolinérgicas para efectos adversos extrapiramidales y causaban significativamente menos vómitos y somnolencia (4 ensayos clínicos aleatorizados); requerimiento de drogas anticolinérgicas: 316/2016 [15.7%] con olanzapina versus 469/941 [49.8%] con drogas antipsicóticas clásicas, RR 0.28, 95% IC 0.21 a 0.38; 1 ensayo clínico aleatorizado, vómito: 97/1336 [7.3%] con olanzapina versus 81/660 [12.3%] con drogas clásicas, RR 0.59, 95% IC 0.45 a 0.78; 6 ensayos clínicos aleatorizados, somnolencia: 463/1726 [26.8%] con olanzapina versus 285/910 [31.3%] con drogas clásicas, RR 0.82, 95% IC 0.73 a 0.93). Olanzapina se asoció con un gran aumento del apetito y de peso: 1 ensayo clínico aleatorizado; 343/1336 [25.7%] con olanzapina versus 103/660 [15.6%] con drogas antipsicóticas clásicas; RR 1.65, 95% IC 1.35 a 2.01).<sup>24</sup>



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"*

*"Año del deber ciudadano"*

- Una revisión sistemática que comparó olanzapina versus risperidona comprendió 16 estudios y 4110 pacientes, no encontró diferencias significativas en la proporción de respuesta a largo plazo de la escala de la Impresión clínica global<sup>25</sup>.
- Otra revisión de olanzapina versus risperidona no encontró diferencias significativas entre olanzapina y risperidona (3 ensayos clínicos aleatorizados; 105/444 [23.7%] con risperidona versus 83/449 [18.5%] con olanzapina; RR 1.18, 95% IC 0.75 a 1.88)<sup>25</sup>. Tampoco encontró diferencias significativas respecto a retiros a corto y largo plazo debido a efectos adversos (2 a corto plazo: 6/147 [4.1%] con risperidona versus 7/153 [4.6%] con olanzapina, RR 0.89, 95% IC 0.30 a 2.60; (4 a largo plazo): 78/679 [11.5%] con risperidona versus 96/682 [14.1%] con olanzapina, RR 0.98, 95% IC 0.53 a 1.80)<sup>25</sup>.
- En dos estudios latinoamericanos de cambio/conversión de haloperidol a olanzapina se demostró una reducción significativa de los SEP y una mejoría adicional en diferentes síntomas a pesar de que los pacientes se encontraban estables al momento del cambio<sup>26,27</sup>. El primer estudio, uno multicéntrico desarrollado en varios países de la región, incluyó a 94 pacientes, 83 de los cuales terminaron el estudio. El análisis estadístico reveló una disminución en los valores de la escala de síntomas positivos y negativos para la esquizofrenia (PANSS), la subescala de síntomas positivos de la PANSS, la subescala de síntomas negativos de la PANSS, la escala de evaluación psiquiátrica breve (BPRS) y la escala de impresión clínica global-severidad de la enfermedad (CGI-S) ( $p < 0.001$ ). La disminución porcentual de las escalas de efectos secundarios fue: escala de Simpson- angus para extrapiramidalismo (SAS)=87.2%; la escala de Barnes para acatisia (BAS) = 82.4% y la AIMS0 81.4% (Costa e Silva et al, 2001)<sup>26</sup>.
- El segundo estudio, también multicéntrico, fue realizado en Argentina e incluyó a 151 pacientes, de los cuales solo 4 abandonaron el estudio. El análisis de punto final versus el basal reveló una diferencia estadísticamente significativa en la escala de SAS (2.2 versus 6.8,  $p < 0.001$ )<sup>27</sup>.
- Un tercer estudio de cambio de haloperidol a olanzapina, en 35 pacientes peruanos esquizofrénicos, que estaban siendo tratados con dosis terapéuticas de haloperidol (10-20mg/día) por lo menos durante 4 semanas antes de la primera visita del estudio y que tenían extrapiramidalismo evidenciado por un puntaje mayor o igual a 3 en la escala de SAS, también evaluó cambios en la eficacia utilizando la escala PANSS, la BPR, la CGI-S y la escala de calidad de vida (QLS). La dosis promedio de haloperidol fue de 11 mg/día a la primera visita y de



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"*  
*"Año del deber ciudadano"*

10mg/día a la visita 2, la dosis promedio de olanzapina fue de 12.5mg/día durante las 7 semanas de administración. El estudio evidenció una mejoría significativa en todas las medidas de eficacia y seguridad como el cambio promedio semanal en los puntajes de la SAS y la BAS ( $p < 0.01$ ). el análisis de la PANSS y la BPRS también muestra una mejoría significativa en sus puntajes iniciales ( $p < 0.001$ ). asimismo, las subescalas de la PANSS; síntomas positivos, síntomas negativos y psicopatología global revelan una reducción significativa ( $p < 0.05$ ). El porcentaje de pacientes utilizando anticolinérgicos pasó de 45% en la primera visita a 10% en la visita final ( $p < 0.05$ ). El análisis de los efectos adversos se presentaron en 12 (40%) de los pacientes, ninguno de severidad significativa o relacionados a la abrupta discontinuación del haloperidol. Los eventos adversos más frecuentes fueron estreñimiento en el 20% de los casos y aumento de peso de más del 7% respecto al peso basal en el 10% de los pacientes. El cambio en los valores de la calidad de vida (QLS) también fue significativo; al final del estudio, sólo 12% de los pacientes manifestaron estar muy a disgusto a poco satisfechos ( $p < 0.05$ ) con el nuevo tratamiento<sup>14</sup>.

- Son medicamentos incluidos en el PNME: Risperidona, Clozapina, Clorpromazina, Haloperidol y la Tioridazina. La Risperidona en comparación con antipsicóticos clásicos, presenta una eficacia, por lo menos, similar. Su perfil de efectos adversos destaca por una menor proporción de personas con efectos extrapiramidales y de somnolencia diurna<sup>22</sup>. En el tratamiento de los dementes con agitación, solamente risperidona presenta estudios comparativos con los antipsicóticos clásicos, demostrando una eficacia similar a la de haloperidol<sup>9</sup>.

El uso de Risperidona está indicado para el tratamiento de los síntomas positivos y negativos y para el trastorno bipolar, sin embargo, se ha observado que se asocia con trombocitopenia, trastornos metabólicos y tiene mayor riesgo de producir ACV en ancianos con demencia .<sup>4</sup> (Ver tabla 2).

- La Clozapina, en comparación con antipsicóticos clásicos, es más efectiva en la reducción de síntomas, en obtener mejoría clínica significativa y en la disminución de las recaídas. Estas diferencias son más significativas en personas resistentes a neurolepticos clásicos<sup>22</sup>. El uso de Clozapina está indicado para el manejo de los síntomas positivos y negativos así como en el tratamiento de la manía refractaria<sup>4</sup> sin embargo su uso está asociado a agranulocitosis, trombocitopenia, miocarditis/cardiomiopatía y convulsiones<sup>16</sup>, así como a otros efectos adversos que se muestran en la tabla 2.
- Todos los antipsicóticos atípicos reducen los síntomas negativos pero Clozapina, Risperidona y Olanzapina han mostrado superioridad por sobre las drogas típicas



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"*

*"Año del deber ciudadano"*

en el tratamiento de síntomas positivos.<sup>16</sup>

- La Clorpromazina, en comparación con placebo, reduce significativamente las recaídas en períodos de 6 meses a 2 años y promueve una mejoría global en los síntomas. En comparación con placebo, la Clorpromazina produce más sedación, distonía aguda, parkinsonismo, disminución de la PA acompañada de mareo y aumento de peso.<sup>22</sup>
- El Haloperidol en comparación con placebo, aumenta la proporción de personas con mejorías significativas en períodos de 6 meses a 2 años. Su uso se encuentra asociado con distonía aguda, akatisia y parkinsonismo.<sup>22</sup>

## SEGURIDAD

- Los efectos adversos más frecuentes de olanzapina son la somnolencia y la pérdida de peso; la hiperprolactinemia es también común pero usualmente es asintomática. Olanzapina está asociada con una baja incidencia de efectos extrapiramidales, incluyendo discinesia tardía, aunque estos efectos son más a mayores dosis, a más edad y a mayor tiempo de uso. El síndrome neuroléptico maligno se ha reportado raramente. En la tabla 2 se observan los efectos adversos mas comunes de los antipsicóticos atípicos<sup>4</sup>.
- Los efectos antimuscarínicos de olanzapina contraindican su uso en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia benigna de próstata o ileo paralítico. Olanzapina no está recomendada en la enfermedad de Parkinson ya que su uso se ha asociado con un aumento de los síntomas parkinsonianos y alucinaciones. Debe ser usado con precaución en pacientes con problemas hepáticos, discrasias sanguíneas, depresión de la medula ósea o enfermedad mieloproliferativa<sup>4</sup>.
- Se han reportado esporádicamente, sudoraciones, tremor ansiedad, náuseas y vómitos raramente cuando se suspendió la olanzapina en forma abrupta; por tal motivo se debe reducir gradualmente la dosis al dejar de utilizar olanzapina<sup>4</sup>.
- El metabolismo de la olanzapina puede verse afectado por los inhibidores o inductores de las isoformas del citocromo P-450, específicamente con actividad CYP1A2. La depuración de olanzapina se incrementó con el tabaquismo y la coadministración de carbamacepina. El tabaquismo y la carbamacepina inducen actividad de CYP1A2. Los inhibidores potentes conocidos de la actividad CYP1A2 pueden disminuir la depuración de olanzapina. La olanzapina no es



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"*

*"Año del deber ciudadano"*

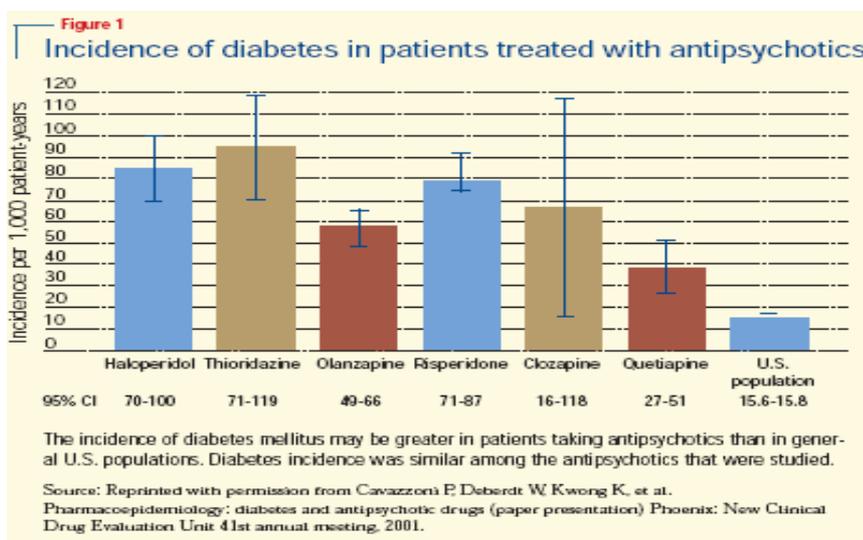
un inhibidor potente de la actividad CYP1A2. La farmacocinética de la teofilina, un medicamento metabolizado principalmente por CYP1A2, no se ve alterada por la olanzapina. En estudios clínicos realizados con dosis únicas de olanzapina, no se hizo evidente la inhibición del metabolismo de imipramina o su metabolito desipramina (CYP2D6, CYP3A, CYP1A2), warfarina (CYP2C19), teofilina (CYP1A2) o diazepam (CYP3A4, CYP2C19). Olanzapina no exhibió interacción al administrarse de manera concomitante con litio o biperideno. Las concentraciones en estado estable de olanzapina no tuvieron efecto sobre la farmacocinética del etanol. Sin embargo, pueden ocurrir efectos aditivos farmacológicos como un incremento en la sedación cuando se ingieren etanol y olanzapina en forma concomitante. La administración de dosis únicas de antiácidos (aluminio, magnesio) o cimetidina no afectó la biodisponibilidad oral de olanzapina. La administración concomitante de carbón activado redujo la biodisponibilidad oral de olanzapina entre un 50 y 60%. La fluoxetina (dosis única de 60 mg o dosis diaria de 60 mg durante 8 días) ocasiona una media de incremento del 16% en la concentración máxima de olanzapina y una media de disminución del 16% en la depuración de olanzapina. La magnitud del impacto de este factor es pequeña en comparación con la variabilidad total entre individuos, por lo que no se acostumbra recomendar en forma rutinaria la modificación de la dosis. Los estudios in vitro utilizando microsomas hepáticos humanos mostraron que olanzapina tiene poco potencial para inhibir la glucuronidación de valproato, la cual es su vía metabólica principal. Lo que es más; se encontró que el valproato tiene poco efecto sobre el metabolismo de la olanzapina in vitro. Por lo tanto; es poco probable la interacción farmacocinética clínicamente significativa entre olanzapina y valproato. La absorción de la olanzapina no se ve afectada por los alimentos. En estudios in vitro con microsomas hepáticos humanos, la olanzapina mostró un bajo potencial para inhibir las isoformas del citocromo P-450 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A.

- Estudios epidemiológicos sugieren que el riesgo de hiperglicemia y diabetes aumenta en pacientes que ingieren antipsicóticos atípicos, llegando en algunos casos, a producir hiperglicemia extrema, asociada incluso a cetoacidosis y hasta coma hiperosmolar o la muerte (ver gráfico siguiente). Por tal motivo, los pacientes diabéticos que inician tratamiento con antipsicóticos atípicos deben ser supervisados con regularidad con la finalidad de realizar un control adecuado de la glicemia.<sup>6</sup>



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"*  
*"Año del deber ciudadano"*



Fuente: Sanjay Gupta MD. Safety in treating bipolar disorder. Current Psychiatry March 2003 Supplement.<sup>10</sup>

- En Marzo del 2004 la agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios (AEMPS) recuerda que olanzapina no está autorizada para el tratamiento de psicosis o trastornos de conducta asociados a demencia y por lo tanto, no debe utilizarse en este grupo de pacientes<sup>12</sup>. La FDA, por su parte en el 2005, obligó a incluir advertencias al respecto en el etiquetado de aripirazol, olanzapina, quetiapina, risperidona, clozapina y ziprasidona<sup>6</sup> ya que los pacientes ancianos con demencia relacionada a psicosis tratados con drogas antipsicóticas atípicas tienen mayor riesgo de muerte respecto a los tratados con placebo. La EMEA también advierte al respecto y agrega que varios ensayos clínicos en ancianos (mayores de 65 años) con demencia han demostrado el incremento al doble de la mortalidad y el aumento al triple de efectos adversos cerebrovasculares luego de ser comparados con placebo<sup>6, 13</sup>.
- La seguridad y eficacia de la olanzapina en pacientes pediátricos, adolescentes y durante el embarazo y la lactancia no ha sido establecida.<sup>12</sup>
- Es una precaución que los pacientes que tienen factores de riesgo de diabetes, como obesidad o una historia familiar de diabetes e inician tratamiento con antipsicóticos atípicos, se realicen pruebas de glicemia al inicio del tratamiento y controles periódicos posteriormente.



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"*

*"Año del deber ciudadano"*

- Todos los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos deben ser supervisados con el objetivo de la identificación temprana de la aparición de síntomas de hiperglicemia, como polidipsia, poliuria, polifagia o debilidad. En caso de desarrollar los síntomas de hiperglicemia se debe realizar pruebas de glucosa en sangre en ayunas.

Tabla 1 .

### **Efectos adversos extrapiramidales de los antipsicóticos**

Distonias – crisis de oculogiria– torticollis – opistotonos – distonia laringea	Terror, ocurre pronto luego del inicio de la droga. (La distonia laringea puede ser mortal.)
Parkinsonismo	Ocurre días o semanas luego de iniciado el tratamiento. Rídez primaria puede empeorar síntomas negativos y depresión.
Acatisia	Movimientos permanentes en las piernas; tormentoso y asociado con suicidio. Una sensación emocional de agitación aun en ausencia de movimientos motores.
Discinesia tardía	Movimientos involuntarios repetitivos, especialmente alrededor de la boca y lengua, pero pueden afectar cualquier parte del cuerpo. Con frecuencia irreversible.



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"*  
*"Año del deber ciudadano"*

Tabla 2

**Frecuencia relativa de los efectos adversos comunes de los antipsicóticos a dosis terapéuticas usuales**

Nota: esta es la frecuencia de aparición de los efectos adversos, no la intensidad con las que ellos ocurren

Droga	Dosis oral diaria. Rango usual (mg)	Sedacion	Hipotension Postural	Anticolinergico	Extrapiramidal	Ganancia de peso
<b>Drogas atípicas</b>						
amisulpride	400-1000 ( psicosis aguda) 100-300 (síntomas negativos)	+	+	0	++ *	+
aripiprazol	10-30	++	+	0	+	+
clozapina	200-600	+++	+++	+++	+	+++
olanzapina	5-20	+++	+	++	+	+++
quetiapina	300-750	+++	++	+	+ *	++
risperidona	2-6	++ (inicialmente)	+++ (inicialmente)	0	++	++
ziprasidona	80-160	++	+	+	+	+
<b>Drogas típicas</b>						
chlorpromazina	75-500	+++	+++	+++	++	+++
droperidol	5-10 (intramuscular) †	++	+	+	+++	+
flufenazine	5-20	+	+	+	+++	+++
haloperidol	1-7.5	+	+	+	+++	++
pericyazine	15-75	+++	++	+++	+	++
pimozide	2-12 ‡	++	+	+	+++	+
thioridazina	300-600	+++	+++	+++	+	+++
trifluoperazina	5-20	+	++	+	+++	++
zuclopenthixol acetato	50-150 (intramuscular) §	+++	+	++	+++	++
zuclopenthixol dihydrocloruro	10-75	+++	+	++	+++	++
Frecuencia aproximada de efectos adversos: 0 (<2%) = ausente; + (>2%) infrecuente; ++ (>10%) = moderadamente frecuente; +++ (>30%) = frecuente						
* raramente un problema a dosis terapéuticas usuales						
† dosis >5 mg no deben ser dadas sin acceso inmediato a monitoreo ECG y facilidades de resucitación						
‡ uso dosis >12 mg solo bajo supervisión del especialista						
§ dosis única, no repetir por 2 a 3 días						

Fuente: Therapeutic Guidelines: Psychotropic. Version 5. <sup>16</sup>



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"*  
*"Año del deber ciudadano"*

## COSTO

En lo que respecta al costo del tratamiento/día en pacientes adultos se tiene que:

	<b>Olanzapina 10 mg</b>	<b>Risperidona 2 mg</b>	<b>Clozapina 100 mg</b>	<b>Haloperidol 10 mg</b>
Dosis diaria	5-20mg/día = ½-2 tab/día	2-4 mg/día = 1 -2 tab/día	100 - 200mg/día = 1 - 2 tab/ día	1-7.5mg/día = 1 tab/ día
<b>Costo Unidad<sup>23</sup> s/.</b>	9.751	0.96	1.716	0.038 – 0.20
<b>Costo diario total s/.</b>	9.751 -19.502	0.96 – 1.92	1.716 – 3.432	0.038 – 0.20

<b>Diferencia de costos</b>
Olanzapina 10mg y Risperidona 2mg S/. 17.58
Olanzapina de 10mg y Clozapina 100mg S/. 16.07.
Olanzapina de 10mg y Haloperidol S/. 19.20

- Existe una diferencia en costos entre el tratamiento diario de Olanzapina 10mg y el tratamiento con Risperidona 2mg es de S/. 17.582. La diferencia de costos entre el tratamiento diario de Olanzapina de 10mg y Clozapina 100 mg es de S/. 16.07. La diferencia de costos entre el tratamiento diario de Olanzapina de 10mg y Haloperidol 10mg es de S/. 19.20.

## II. CONCLUSIONES

1. Olanzapina es un antipsicótico atípico que no presenta efectos extrapiramidales significativos y que es bien tolerado pero su uso puede ser asociado a ganancia ponderal, inicio de diabetes y niveles lipídicos elevados.<sup>11</sup>
2. Los pacientes ancianos con demencia relacionada a psicosis tratados con drogas antipsicóticas atípicas tienen mayor riesgo de muerte respecto a los tratados con placebo así como al desarrollo de ACV<sup>6,13</sup>



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"*

*"Año del deber ciudadano"*

3. El perfil farmacológico de risperidona se aproxima al de los neurolépticos clásicos sin embargo, tiene un mejor perfil respecto a los efectos extrapiramidales.<sup>21</sup>; en dos estudios no se encontraron diferencias significativas en la proporción de respuesta a largo plazo de la escala de la Impresión clínica global entre risperidona y olanzapina<sup>25</sup>.
4. Se debe considerar la Clozapina como una alternativa para pacientes que requieren tratamiento antipsicótico pero desarrollan efectos colaterales severos e intolerables tales como diskinesia tardía, distonía persistente o síndrome neuroléptico maligno.<sup>18,19,20</sup>
5. Se necesitan evaluaciones con mayor poder, mayor duración, que midan resultados clínicos realmente importantes para asegurar la mayor efectividad, tolerancia y costo beneficio respecto a la olanzapina con otras drogas antipsicóticas.
6. Existe una diferencia en costos por paciente de 10 veces más por tratamiento/día entre Olanzapina de 10mg y Risperidona y de 6 veces más por tratamiento/ día entre Olanzapina de 10mg y Clozapina.
7. Para el tratamiento de las psicosis, los medicamentos considerados dentro del Petitorio Nacional de Medicamentos vigente son más costo efectivo que el principio activo Olanzapina.
8. Por las razones descritas anteriormente, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición efectuada de Olanzapina **no se encuentra justificada para el tratamiento de la Esquizofrenia.**

### **III. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

1. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.
2. WHO collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2006. Con acceso en <http://www.whocc.no/atcddd>.
3. World Health Organization 2005. WHO Essential Drug List N° 14. Medicamentos esenciales 14th edición (marzo de 2005).
4. Drug Dex – Micromedex. Disponible en <http://www.thomsonhc.com/home>. Accesado en Enero del 2007.
5. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS.



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"*

*"Año del deber ciudadano"*

6. Evaluación de Seguridad de antipsicóticos atípicos.23.02.2006 DIGEMID-MINSA.
7. Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado-Hideyo Noguchi"  
<http://www.minsa.gob.pe/insmhdhn/esquizofrenia.htm>
8. Rendell JM; Gijnsman HJ; Keck P, Goodwin GM, Geddes JR. Olanzapina sola o en combinación para la manía aguda (Revisión Cochrane traducida). En ILa Biblioteca Cochrane Plus, 2005. Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>
9. De Deyn PP, Rabheru K, Rassmunssen A, Bocksberger JP, Dautzenberg PLJ; Ericsson S et al. a randomised trial of risperidone, placebo and haloperidol for behavioural symptoms of dementia. Neurology. 1999;53:946-55.
10. Sanjay Gupta MD. Safety in treating bipolar disorder. Current Psychiatry March 2003 Supplement.
11. Schatzberg A; Nemeroff C. Essentials of Clinical Psychopharmacology. 2<sup>nd</sup> Ed. American Psychiatric Publishing 2006.
12. Agencia española de Medicamentos y Productos sanitarios. Alerta: Nuevos datos de seguridad sobre los antipsicóticos olanzapina y risperidona en el tratamiento de pacientes ancianos con psicosis o trastornos de conducta asociados demencia. Disponible en [www.agemed.es](http://www.agemed.es).
13. The European Agency for the Evaluation of Medical Products EMEA. Public statement on the safety of olanzapine. (on-line) Reino Unido. Fecha de actualización: 09/03/04. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/085604en.pdf>
14. Tamayo Jorge, Fernandez Alberto, Holguín Jorge, adrianzén Cecilia, Vilchez Luis, Ruiz Eduardo, Saavedra Bertha. Cambio de haloperidol a olanzapina en una muestra de pacientes peruanos esquizofrénicos con extrapiramidalismo. Arch Neurocién (Mex) Vol 11, N°4:232-240, 2006
15. Factor SA, Molho ES, Friedman JH. Risperidone in Parkinson's disease. Mov Disord 2001; 17:221-5
16. Keks Nicholas A. Are atypical antipsychotics advantageous?-The case for. Australian Prescriber Vol 27, N°6. December 2004.
17. Vaughan Carr. Are atypical antipsychotics advantageous?-The case against. Australian Prescriber Vol 27, N°6. December 2004.
18. Gobierno de Chile. Ministerio de Salud. Protocolo AUGE. Tratamiento de personas con primer episodio de esquizofrenia. 23/12/2003.
19. Tuunainen A, Wahlbeck K, Gilbody SM. Newer atypical antipsychotic medication versus clozapine for schizophrenia; from the Cochrane library, Issue 2, 2003. Oxford:update Software Ltd.
20. Wahlbeck K, Cheine M, Essali MA. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. from the Cochrane library, Issue 2, 2003. Oxford:update Software Ltd.



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"*

*"Año del deber ciudadano"*

21. Miller AL, Chiles JA, Chiles JK, Crismon ML. Rush AJ, Shon SP. The Texas algorithm Project (TMAP) Schizophrenia Algorithms. J. Clin Psychiatry 1999; 60:649-57
22. Carracedo Martinez E. Estudio sobre la utilización de antipsicóticos atípicos en población anciana. Farmacia de atención primaria. Vol 4, N°4 2006. Pag 110-115.
23. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de precios de adquisición SISMED-DAUM. Con acceso en <http://www.digemid.minsa.gob.pe/daum/acceso/Precios>.
24. Duggan L, Fenton M, Dardennes RM, et al. Olanzapine for schizophrenia. In: The Cochrane Library, Issue 3, 2005. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. Search date 2004; primary sources Biological Abstracts, Embase, Medline, Psychlit, The Cochrane Library, hand searches of reference lists and conference abstracts, and personal communication with pharmaceutical companies and authors of trials. BMJ Clinical Evidence.com
25. Jayaram MB, Hosalli P. Risperidone versus olanzapine for schizophrenia. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2005. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. Search date 2004; primary sources The Cochrane Schizophrenia Group's register, Biological Abstracts, Cinahl, The Cochrane Library, Embase, Medline, Psychlit, Lilacs, Psyindex, Sociological Abstracts, Sociofile, hand searches of reference lists, and personal contact with pharmaceutical companies and authors. BMJ Clinical Evidence.com
26. Costa e Silva, Alvarez N, Mazzotti G, Gattaz WF, Ospina J, Larach V, et al. olanzapine as alternative Therapy for patients with haloperidol induced extra pyramidal Symptoms: Results of a Multicenter Collaborative Trial in latin America. J Clin Psychopharmacology 2001;21:375-81.
27. Rovner J, Battaglia H, carrera J, Corrales A, Guerstein S, Liotta et al. Grupo argentino de Investigación en Neurociencias. Pasaje de pacientes psicóticos de haloperidol a olanzapina. Un estudio multicéntrico abierto de seguridad y eficacia. Acta Psiquiátrica y Psicológica de América Latina 2001;47:131-8

Lima, 30 de Marzo del 2007

SVL/GCC/gcc