



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Viceministerio  
de Salud Pública

# EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

N° 03-2025

**OLANZAPINA 10mg  
TABLETA**

Para el tratamiento de pacientes niños y adolescentes con diagnóstico de esquizofrenia que no responden o son intolerantes a otros antipsicóticos

**Lima, Mayo 2025**

Proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades de salud mental al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales - PNUME

**Ministerio de Salud. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas****Moisés Eliseo Mendocilla Risco**

Director General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas - DIGEMID

**Pedro Luis Yarasca Purilla**

Director Ejecutivo de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

**Jenner Iván Solís Ricra**

Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos - EURM

**Equipo Técnico – Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades de salud mental al PNUME.**

Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública – Dirección de salud Mental (DSAME), Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), el Seguro Social de salud (EsSalud), Sanidad de las Fuerzas Armadas - Ministerio de Defensa (MINDEF), el Seguro Integral de Salud (SIS), Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD).

**Equipo Evaluador que desarrolla la ETS:**

Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS) – EURM

**Fuente de financiación:**

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

**Conflicto de intereses:**

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

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

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercialNoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Ministerio de Salud.

**Citación:**

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

**DIGEMID-MINSA. Olanzapina 10 mg tableta para el tratamiento de pacientes niños y adolescentes con diagnóstico de esquizofrenia que no responden o son intolerantes a otros antipsicóticos. Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 03-2025. Lima, Perú 2025**

**Correspondencia:**Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: [eurm.digemid@minsa.gob.pe](mailto:eurm.digemid@minsa.gob.pe)**© DIGEMID, Mayo 2025**

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU

Av. Parque de las Leyendas N°240.

Torre B Of. 803 - Urbanización Pando

San Miguel. Lima 32, Perú

<https://www.digemid.minsa.gob.pe>

## TABLA DE CONTENIDO

I.	INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PÚBLICA.....	5
1.1.	Antecedentes.....	5
1.2.	Descripción de la condición de salud de interés.....	5
1.2.1.	Descripción de la condición clínica .....	5
1.2.2.	Aspectos fisiopatológicos <sup>6</sup> .....	6
1.2.3.	Diagnóstico <sup>3</sup> .....	10
1.2.4.	Datos epidemiológicos .....	13
1.2.5.	Tratamiento <sup>3</sup> .....	13
1.3.	Descripción de la tecnología de interés <sup>4,6</sup> .....	18
1.3.1.	Farmacodinamia.....	18
1.3.2.	Farmacocinética <sup>12</sup> .....	18
1.3.3.	Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras .....	19
1.3.4.	Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS.....	20
II.	PREGUNTA CLÍNICA .....	20
III.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA).....	21
3.1.	Estrategia de búsqueda:.....	21
3.2.	Criterios de inclusión .....	21
3.3.	Criterios de exclusión .....	22
3.4.	Estudios identificados y seleccionados .....	22
IV.	RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	23
4.1.	Sumarios.....	23
4.2.	Guías de Práctica Clínica .....	25
	CANADA (2017) .....	25
	ALEMANIA (2019) .....	26
	REINO UNIDO (2013) .....	28
4.3.	DOCUMENTOS TÉCNICOS .....	30
	Hospital "Hermilio Valdizán" (Perú, 2012).....	30
V.	EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS .....	31
VI.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD.....	31
6.1.	Revisiones Sistemáticas.....	31
6.2.	Ensayos clínicos aleatorizados .....	31
VII.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD .....	31
7.1.	Revisiones sistemáticas .....	31
7.2.	Ensayos clínicos controlados aleatorizados.....	32
7.3.	Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT) .....	32
7.4.	VigiAccess .....	34
7.5.	Eudravigilancia .....	36
7.6.	Alertas de Seguridad .....	38

VIII.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS .....	40
IX.	RESUMEN EJECUTIVO .....	43
X.	DECISIÓN DEL EQUIPO TECNICO .....	45
	ANEXOS.....	46
Anexo N°1.	Estrategia de búsqueda de la información.....	46

**La presente Evaluación de Tecnología Sanitaria fue elaborada por el Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS) – EURM – DIGEMID – MINSA, a solicitud del Equipo Técnico de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades de salud mental al PNUME.**

## I. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PÚBLICA

### 1.1. Antecedentes

La Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP) solicita la inclusión de Olanzapina en la "Lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades de salud mental" para el tratamiento de pacientes niños y adolescentes con diagnóstico de esquizofrenia que no responden o son intolerantes a otros antipsicóticos

En la solicitud se reportan 86, 844 casos anuales de pacientes diagnosticados con esquizofrenia; sin embargo, no se reporta el número de niños ni adolescentes con esquizofrenia.

**Tabla N°1. Presentación de la tecnología sanitaria a evaluar**

<b>Denominación común Internacional:</b>	Olanzapina
<b>Formulación solicitada</b>	Olanzapina 10 mg Tableta
<b>Registro Sanitario<sup>1</sup>:</b>	23 registros sanitarios vigentes y un registro sanitario vigente en proceso de reinscripción
<b>Alternativas en el PNUME<sup>2</sup>:</b>	Risperidona y haloperidol

Fuente: elaboración propia.

### 1.2. Descripción de la condición de salud de interés

#### 1.2.1. Descripción de la condición clínica <sup>3</sup>

La esquizofrenia en niños y adolescentes es un síndrome que consta de síntomas positivos y negativos de psicosis que afectan el desarrollo y el funcionamiento cognitivo. La etiología de este síndrome es poco conocida; el diagnóstico y el tratamiento tempranos son fundamentales para limitar la morbilidad del trastorno.

La esquizofrenia de inicio en la infancia, se diagnostica en niños antes de los 13 años, suele representar una forma más grave del trastorno, con trastornos del desarrollo prepsicóticos más prominentes, anomalías cerebrales estructurales y factores de riesgo genéticos.

#### Definiciones

- Esquizofrenia de inicio en la infancia: la esquizofrenia de inicio en la infancia (o de inicio muy temprano) comienza antes de los 13 años de edad.
- Esquizofrenia de inicio temprano: la esquizofrenia de inicio temprano comienza antes de los 18 años.

1 DIGEMID. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. [Internet]. [Fecha de consulta: 18 Feb 2025]. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/?page=2>.

2 Resolución Ministerial N° 633-2023-MINSA. Documento Técnico: Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud para el sector salud. Fecha de acceso 18 de Feb de 2025.

3 Brian Skehan, Yael Dvir. Schizophrenia in children and adolescents: Epidemiology, clinical features, assessment, and diagnosis. UpToDate [Internet]. [citado 18 de febrero de 2025]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/schizophrenia-in-children-and-adolescentepidemiologyclinicalfeaturesassessmentanddiagnosis?search=schizophrenia&source=search\\_result&selectedTitle=6%7E150&usage\\_type=default&display\\_rank=6#H3091881714](https://www.uptodate.com/contents/schizophrenia-in-children-and-adolescentepidemiologyclinicalfeaturesassessmentanddiagnosis?search=schizophrenia&source=search_result&selectedTitle=6%7E150&usage_type=default&display_rank=6#H3091881714)

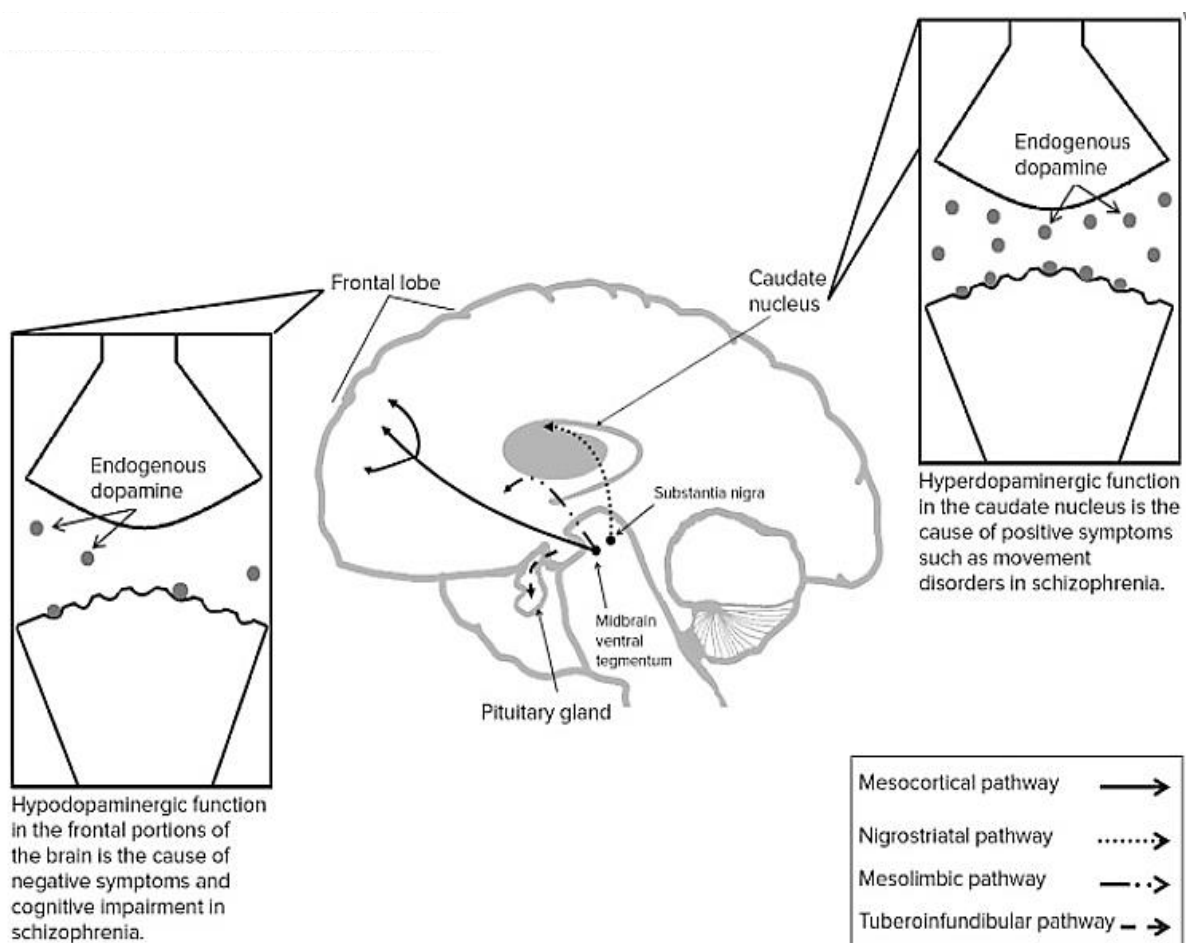
## Etiología<sup>4</sup>

La causa precisa de la esquizofrenia en niños y adolescentes es poco conocida.

### 1.2.2. Aspectos fisiopatológicos<sup>6</sup>

Las anomalías en la neurotransmisión han servido de base para las teorías sobre la fisiopatología de la esquizofrenia. La mayoría de estas teorías se centran en un exceso o una deficiencia de neurotransmisores, entre ellos la dopamina, la serotonina y el glutamato. Otras teorías implican al aspartato, la glicina y el ácido gamma-aminobutírico (GABA) como parte del desequilibrio neuroquímico de la esquizofrenia.

**Figura N°1. Fisiopatología de la esquizofrenia**



Fuente: estudio realizado por Patel K. et al.<sup>4</sup>

Se cree que la actividad anormal en los sitios receptores de dopamina (específicamente D<sub>2</sub>) está asociada con muchos de los síntomas de la esquizofrenia. Se han implicado cuatro vías dopaminérgicas (figura N°1). La vía nigroestriatal se origina en la sustancia negra y termina en el núcleo caudado. Se cree que los niveles bajos de dopamina dentro de esta vía afectan el sistema extrapiramidal, lo que lleva a los síntomas motores. La vía mesolímbica, que se

<sup>4</sup> Patel KR, Pharm D, Cherian RJ, Pharm D, Gohil RK, Pharm D, et al. Schizophrenia: Overview and treatment options [Internet]. Nih.gov. [citado el 20 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4159061/pdf/ptj3909638.pdf>.

extiende desde el área tegmental ventral (ATV) hasta las áreas límbicas, puede desempeñar un papel en los síntomas positivos de la esquizofrenia en presencia de exceso de dopamina. La vía mesocortical se extiende desde el ATV hasta la corteza. Se cree que los síntomas negativos y los déficits cognitivos en la esquizofrenia son causados por niveles bajos de dopamina mesocortical. La vía tuberoinfundibular se proyecta desde el hipotálamo hasta la glándula pituitaria. Una disminución o bloqueo de la dopamina tuberoinfundibular produce niveles elevados de prolactina y, como resultado, galactorrea, amenorrea y reducción de la libido.

La hipótesis de la serotonina como factor desencadenante de la esquizofrenia surgió a raíz del descubrimiento de que la dietilamida del ácido lisérgico (LSD) potenciaba los efectos de la serotonina en el cerebro. Investigaciones posteriores condujeron al desarrollo de compuestos farmacológicos que bloqueaban tanto los receptores de dopamina como de serotonina, a diferencia de los medicamentos más antiguos, que afectaban únicamente a los receptores de dopamina. Se descubrió que los compuestos más nuevos eran eficaces para aliviar tanto los síntomas positivos como los negativos de la esquizofrenia.

Otra teoría sobre los síntomas de la esquizofrenia se basa en la actividad del glutamato, el principal neurotransmisor excitatorio del cerebro. Esta teoría surgió como respuesta al hallazgo de que la fenilciclidina y la ketamina, dos antagonistas no competitivos de NMDA/glutamato, inducen síntomas similares a los de la esquizofrenia. <sup>6</sup> Esto, a su vez, sugirió que los receptores NMDA son inactivos en la regulación normal de las neuronas dopaminérgicas mesocorticales y señaló una posible explicación de por qué los pacientes con esquizofrenia presentan síntomas negativos, afectivos y cognitivos.

El tejido cerebral en sí parece sufrir cambios físicos detectables en pacientes con esquizofrenia. Por ejemplo, además de un aumento del tamaño del tercer ventrículo y de los ventrículos laterales, los individuos con alto riesgo de sufrir un episodio esquizofrénico tienen un lóbulo temporal medial más pequeño.

#### Factores de riesgo <sup>4</sup>

- **Trastorno por consumo de sustancias:** estudios han demostrado que la presencia de un trastorno por consumo de sustancias y síntomas psicóticos coexistentes indican un mayor riesgo de desarrollar un trastorno psicótico primario en los jóvenes. Así mismo, el uso de cannabis, en particular, tiene el potencial de causar síntomas psicóticos, y estudios limitados indican que puede desempeñar un papel causal en el desarrollo de la enfermedad psicótica primaria, aunque esta investigación es aún controvertida.
- **Complicaciones obstétricas:** un estudio de cohorte que incluyó 80 pacientes nacidos con esquizofrenia informó una asociación entre las complicaciones obstétricas asociadas a la hipoxia y la esquizofrenia de aparición temprana.
- **Vulnerabilidad genética:** estudios con gemelos sugieren que la aparición de esquizofrenia en la infancia puede tener un componente genético sustancial:
  - Un estudio de gemelos con esquizofrenia de inicio en la infancia encontró una concordancia del 88,2 por ciento en 17 gemelos monocigóticos en comparación con una concordancia del 22,9 por ciento en 35 gemelos dicigóticos.

- El estudio sobre el tratamiento del trastorno del espectro esquizofrénico de aparición temprana encontró que la prematuridad estaba presente en el 17 por ciento de 119 jóvenes con trastorno del espectro esquizofrénico.
- Se ha descubierto que una serie de trastornos psiquiátricos están sobrerrepresentados en los familiares de primer grado de niños con trastorno del espectro esquizofrénico en comparación con la población general, entre ellos:
  - Trastorno bipolar: 6 frente a 2,4 por ciento
  - Trastorno del espectro esquizofrénico: 10 frente a 3,5 por ciento
  - Trastornos de ansiedad: 15 frente a 7,3 por ciento

Además, se han evaluado cuarenta y cinco genes para una asociación positiva entre la esquizofrenia (independientemente de la edad de inicio) y el autismo. De estos genes identificados, 20 mostraron una asociación positiva entre ambos trastornos y 11 se asociaron solo con la esquizofrenia.

**Trastornos coexistentes** <sup>4</sup>: dos estudios sistemáticos a gran escala demostraron que entre el 30% y el 50% de los pacientes diagnosticados con esquizofrenia de inicio en la infancia tenían características premórbidas de autismo o tenían un diagnóstico comórbido de trastorno generalizado del desarrollo, no especificado de otra manera, en el momento del inicio de la psicosis. Así mismo, los jóvenes con esquizofrenia de inicio temprano con frecuencia muestran mayores déficits premórbidos en atención, aprendizaje y socialización en comparación con sus contrapartes con esquizofrenia de inicio en la edad adulta.

Después de la aparición de los síntomas psicóticos, las personas con esquizofrenia de inicio en la infancia a menudo tienen otras comorbilidades psiquiátricas, entre ellas, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno depresivo mayor, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, trastornos del lenguaje expresivo y receptivo, déficits en el procesamiento auditivo y déficits en el funcionamiento ejecutivo.

**Correlaciones neuroanatómicas** <sup>4</sup>: no se cree que la patogenia de la esquizofrenia de inicio en la infancia y la esquizofrenia de inicio temprano sean claramente diferentes de la patogenia de la esquizofrenia de inicio en la edad adulta, aunque la aparición de los síntomas y los cambios en las estructuras cerebrales se producen a edades más tempranas. Los estudios transversales y longitudinales que examinan las alteraciones estructurales del cerebro de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia de inicio en la infancia o de inicio temprano, o pacientes que entran en las categorías de alto riesgo genético o alto riesgo clínico, muestran varias correlaciones neuroanatómicas, entre ellas:

- Reducción progresiva del volumen de materia gris en la corteza prefrontal y la corteza temporal. La disminución del volumen de la corteza prefrontal y la corteza temporal, en particular, se ha relacionado con una mayor gravedad de los síntomas y una edad más temprana de aparición de la enfermedad.
- Volúmenes más pequeños de núcleos de asociación talámicos (es decir, núcleos pulvinares y mediodorsales) en comparación con los grupos de control sanos.

- La disminución del volumen del hipocampo no es un hallazgo común en la esquizofrenia de inicio temprano (a diferencia de la esquizofrenia de inicio en la edad adulta).

### Manifestaciones clínicas

La esquizofrenia de inicio en la infancia y la esquizofrenia de inicio temprano son un grupo heterogéneo de trastornos tanto en la manifestación de los fenotipos de los síntomas como en las etiologías. Así mismo, la esquizofrenia de inicio en la infancia y la esquizofrenia de inicio temprano son formas más graves y debilitantes de esquizofrenia.

**Tabla N°2. Manifestaciones clínicas de la esquizofrenia <sup>4</sup>**

Síntomas	Signos
<ul style="list-style-type: none"><li>• Las alucinaciones son más frecuentes que los delirios en los jóvenes con esquizofrenia, de las cuales, las alucinaciones visuales son las más frecuentes.</li><li>• Las alucinaciones táctiles suelen acompañar a las visuales.</li><li>• Los niños y adolescentes pueden ser más propensos a presentar síntomas negativos y menos propensos a informar alucinaciones o contenido de pensamiento delirante.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Retrasos en el desarrollo motor, social y del lenguaje pueden ser pronunciados, especialmente en la esquizofrenia de inicio en la infancia.</li><li>• Disminución del coeficiente intelectual, estudios clínicos han evidenciado que pacientes con esquizofrenia de inicio en la infancia mostraron un marcado descenso del CI dos años antes del inicio de la psicosis. Así mismo, también se evidenció que los déficits cognitivos asociados a la memoria y las funciones de atención, los déficits de la velocidad de procesamiento y la memoria verbal predijeron tasas de conversión más rápidas a la psicosis.</li></ul>

Fuente: adaptado del estudio realizado por Patel K. et al <sup>4</sup>

### Curso de la enfermedad<sup>5,6</sup>

Es importante mencionar que no todos los niños que presentan síntomas psicóticos padecen esquizofrenia. No obstante, los síntomas psicóticos pueden ser comunes entre los niños con trastornos del estado de ánimo o antecedentes de trauma, así como entre los que consumen sustancias ilícitas. Así mismo, se debe descartar causas médicas de los síntomas psicóticos. Sin embargo, los niños tienen comportamientos normales de desarrollo que pueden malinterpretarse como psicóticos, como tener un amigo imaginario.

La esquizofrenia de inicio en la infancia, al igual que la esquizofrenia entre los adultos, implica una combinación de síntomas positivos y negativos. Mientras que los síntomas positivos, como las alucinaciones y los delirios, suelen ser fáciles de identificar, los síntomas negativos suelen ser más difíciles de evaluar. Así mismo, algunos niños con esquizofrenia presentan déficits cognitivos en las áreas de memoria y funcionamiento ejecutivo. Además, es común ver a niños con esquizofrenia experimentar dificultades académicas, aislamiento, retraimiento social, conductas disruptivas y problemas con el habla y el lenguaje.

<sup>5</sup> Kendhari J, Shankar R, Young-Walker L. A Review of Childhood-Onset Schizophrenia. Focus (Am Psychiatr Publ). 2016 Jul;14(3):328-332. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6526799/#s1>

<sup>6</sup> Grover S, Avasthi A. Clinical Practice Guidelines for the Management of Schizophrenia in Children and Adolescents. Indian J Psychiatry. 2019 Jan;61(Suppl 2):277-293. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6345123/#sec1-9>

El inicio de la esquizofrenia en la infancia suele ser insidioso y los niños con frecuencia presentan disfunción social y ocupacional premórbida antes de desarrollar síntomas psicóticos evidentes.

La esquizofrenia de inicio en la infancia presenta frecuentemente las siguientes fases:

- **Fase prodrómica:** esta fase se caracteriza por un deterioro funcional que afecta a múltiples dominios de la vida cotidiana incluidos la cognición, la emoción, la percepción, la comunicación y el sueño; los cuales afectan el desempeño académico, el funcionamiento social y el autocuidado. Además, las comorbilidades psiquiátricas asociadas pueden complicar aún más la diferenciación del inicio prodrómico. Así mismo, el aspecto importante de la evaluación de estos pacientes es que, aunque no todos ellos llegan a desarrollar trastornos psicóticos, en comparación con la población general, estos sujetos tienen mayor riesgo de conversión a esquizofrenia.
- **Fase aguda:** esta fase es la que sigue a la fase prodrómica y suele ser la más fácil de identificar debido a la presentación de síntomas psicóticos positivos que incluyen alucinaciones, trastornos del lenguaje, alteración del pensamiento, delirios y alteraciones del comportamiento. También presentan un deterioro grave del funcionamiento en forma de dificultades en la educación o el trabajo. Los niños y adolescentes que atraviesan la fase aguda también pueden correr el riesgo de hacerse daño a sí mismos o a los demás.
- **Fase de estabilización:** en esta fase se evidencia una reducción o remisión de los síntomas observados en la fase aguda y suele durar de 6 a 12 meses.
- **Fase estable:** se caracteriza por síntomas menos graves y estables. Así mismo, el cuadro clínico puede estar dominado por síntomas negativos junto con problemas en el funcionamiento cognitivo, social y ocupacional.

El inicio insidioso de los síntomas, el inicio a una edad temprana, el menor funcionamiento intelectual, el menor funcionamiento premórbido y las tasas más altas de síntomas negativos son indicadores de mal pronóstico. Así mismo, estudios han evidenciado que las personas con estos síntomas seguidas hasta la edad adulta en comparación con sus pares, tienen tasas de desempleo más altas y mayores déficits sociales, y es menos probable que vivan de forma independiente.

El seguimiento de estos pacientes es muy importante ya que estudios indican que alrededor del 5% de los pacientes con esquizofrenia de inicio en la infancia pierden la vida por suicidio o como resultado directo de conductas peligrosas cuando son psicóticos.

### 1.2.3. Diagnóstico <sup>3</sup>

El diagnóstico de esquizofrenia en niños y adolescentes se realiza mediante evaluación clínica, la cual incluye una historia clínica completa con antecedentes médicos y psiquiátricos, antecedentes de medicación, antecedentes familiares y psicosociales. Así mismo, el examen incluye un examen del estado mental, un examen físico general y un examen neurológico. Además, se recomienda la evaluación del hemograma completo, los electrolitos séricos y la glucosa, la función hepática y renal, la hormona estimulante de la tiroides, la prueba de sífilis, los niveles de prolactina, la hepatitis C, la vitamina B12 y el folato, la ceruloplasmina sérica si se considera la enfermedad de Wilson, la velocidad de

sedimentación globular y los anticuerpos antinucleares. También se deben realizar análisis de orina, toxicología urinaria y sérica y pruebas del virus de la inmunodeficiencia humana si existen factores de riesgo.

Para el diagnóstico de esquizofrenia en niños y adolescentes se utilizan los mismos criterios diagnósticos del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, Quinta Edición, Revisión del Texto (DSM-5-TR) de la Asociación Estadounidense de Psiquiatría que los utilizados para el trastorno de inicio en la edad adulta, los cuales se describen a continuación:

- A. Dos o más de los síntomas característicos que se indican a continuación están presentes durante una parte significativa de tiempo durante un período de un mes (o menos si se tratan con éxito):
  1. Delirios
  2. Alucinaciones
  3. Discurso desorganizado (por ejemplo, descarrilamiento frecuente o incoherencia).
  4. Comportamiento extremadamente desorganizado o catatónico.
  5. Síntomas negativos (es decir, aplanamiento afectivo, alogia o abulia)
- B. Durante una parte significativa del tiempo transcurrido desde el inicio del trastorno, una o más áreas importantes del funcionamiento, como el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado personal, están marcadamente por debajo del nivel alcanzado antes del inicio. Cuando el trastorno comienza en la infancia o la adolescencia: incapacidad para alcanzar el nivel esperado de rendimiento interpersonal, académico o laboral.
- C. Los signos continuos del trastorno persisten durante al menos seis meses. El período de seis meses debe incluir al menos un mes de síntomas (o menos si se tratan con éxito) que cumplan el criterio A (es decir, síntomas de la fase activa) y pueden incluir períodos de síntomas prodrómicos o residuales. Durante estos períodos prodrómicos o residuales, los signos del trastorno pueden manifestarse solo mediante síntomas negativos o dos o más síntomas enumerados en el criterio A que se presentan de forma atenuada (p. ej., creencias extrañas, experiencias perceptivas inusuales).
- D. Se han descartado el trastorno esquizoafectivo y el trastorno del estado de ánimo con características psicóticas porque:
  1. No se han producido episodios depresivos, maníacos o mixtos importantes simultáneamente con los síntomas de la fase activa o
  2. Si se han producido episodios del estado de ánimo durante los síntomas de la fase activa, su duración total ha sido breve en relación con la duración de los períodos activo y residual.
- E. La alteración no se debe a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (por ejemplo, una droga o un medicamento) ni a una condición médica general.

- F. Si el paciente tiene antecedentes de trastorno autista u otro trastorno generalizado del desarrollo, el diagnóstico adicional de esquizofrenia se realiza sólo si también hay delirios o alucinaciones prominentes durante al menos un mes (o menos si se trata con éxito).

## Diagnósticos diferenciales <sup>6</sup>

Antes de considerar el diagnóstico de esquizofrenia, es importante descartar otros trastornos psiquiátricos y enfermedades médicas subyacentes, que pueden tener manifestaciones similares.

Descartar enfermedades médicas subyacentes es de suma importancia en niños y adolescentes porque se ha informado que la psicosis en niños está asociada con errores innatos del metabolismo, varios síndromes genéticos (como la enfermedad de Huntington juvenil, el síndrome de Klinefelter, el síndrome de Turner y el síndrome de Prader-Willi/Angelman), trastornos autoinmunes, enfermedades endocrinas, deficiencias nutricionales e infecciones del sistema nervioso central.

Otras características clínicas que requieren la evaluación de causas orgánicas incluyen la presencia de confusión, catatonia, desarrollo de efectos secundarios neurológicos raros o graves, presencia de convulsiones, presencia de ataxia, neuropatía, accidente cerebrovascular, lesiones cutáneas, cataratas, erupción malar, hepatoesplenomegalia, signos gastrointestinales y apariencia facial dismórfica.

**Tabla N°3. Diagnósticos diferenciales de esquizofrenia en niños y adolescentes**

<b>Other psychiatric disorders</b> Other psychotic disorders: acute and transient psychosis, delusional disorder Schizoaffective disorder Severe depression with psychotic symptoms Bipolar disorder (mania/depression with psychotic symptoms) OCD Posttraumatic stress disorder Autism/autism spectrum disorder Personality disorders: schizoid, schizotypal Childhood disintegrative disorders	<b>Neurological disorders</b> Parkinson disease Wilson disease Huntington disease Sydenham chorea Idiopathic basal ganglia calcification Spinocerebellar degeneration Myelin diseases Adrenoleukodystrophy Marchiafava-Bignami disease Multiple sclerosis Seizure (especially complex partial seizures) Hydrocephalus Hypoxic encephalopathy Narcolepsy Cerebrovascular accident Trauma (especially to frontal and temporal regions)
<b>Substance-induced disorders</b> Cannabis Dextromethorphan Lysergic acid diethylamide Hallucinogenic mushrooms Psilocybin Peyote Cannabis Stimulants Inhalants Alcohol Phencyclidine Prescription drugs (including steroids, corticosteroids, anesthetics, anticholinergics, antihistamines, and amphetamines) Withdrawal from alcohol, hallucinogens, opiates, psychostimulants, or sedative-hypnotics	<b>Autoimmune disorders</b> Systemic lupus erythematosus Temporal arteritis Anti-NMDA receptor encephalitis EAATDs
<b>Poisoning</b> Anticholinergics Carbon monoxide Heavy metals	<b>Infections</b> Herpes simplex HIV Syphilis Parasitic infections Toxoplasmosis Viral encephalitis Lyme disease
<b>Endocrine disorders</b> Addison's disease Cushing disease Hypothyroidism/hyperthyroidism Hyperparathyroidism Panhypopituitarism	<b>Metabolic disorders</b> Porphyria Hyperhomocysteinemia Metachromatic leukodystrophy
<b>Nutritional deficiencies</b> Thiamine deficiency Folate deficiency B12 deficiency Pellagra (niacin deficiency)	<b>Miscellaneous conditions</b> Neoplasm Inborn errors of metabolism

Fuente: tomado del estudio realizado por Grover S. et al (2019).

#### 1.2.4. Datos epidemiológicos

La prevalencia mundial de la esquizofrenia de inicio temprano se ha estimado en estudios epidemiológicos en un 0,5 % de la población. Mientras que la esquizofrenia de inicio en la infancia parece ser mucho menos común, habiéndose estimado en un 0,04 % en los Estados Unidos 3. Así mismo, respecto a la relación entre la edad de inicio y el género, se sugiere que la esquizofrenia de inicio temprano se observa con mayor frecuencia en varones; sin embargo, existe una distribución igual entre ambos géneros a medida que aumenta la edad de inicio 6.

Según el portal web de la OMS la esquizofrenia se presenta en aproximadamente el 0,1 % de los jóvenes de 15 a 19 años 7.

#### 1.2.5. Tratamiento 3

Los antipsicóticos son el tratamiento farmacológico de primera línea para la esquizofrenia en pacientes jóvenes. Así mismo, el tratamiento farmacológico se complementa con terapia psicosocial en todos los casos cuando sea posible.

**Tratamiento farmacológico:** incluye a los antipsicóticos de primera y segunda generación.

**Antipsicóticos de segunda generación:** se encuentran como opciones de tratamiento para pacientes jóvenes con esquizofrenia los siguientes antipsicóticos:

- Aripiprazol
- Brexiprazol
- Clozapina
- Lurasidona
- Olanzapina
- Quetiapina
- Risperidona

Respecto a los efectos adversos asociados con los antipsicóticos de segunda generación incluyen efectos metabólicos (aumento de peso, diabetes, hiperlipidemia), prolongación del intervalo QT, acatisia, reacciones distónicas agudas, hiperprolactinemia (risperidona) y discinesia tardía. Así mismo, algunos de estos medicamentos pueden producir síntomas extrapiramidales, pero generalmente en tasas inferiores a los de primera generación. Además, la lurasidona tiene menos probabilidades de causar efectos metabólicos, mientras que la clozapina tiene efectos secundarios adicionales como agranulocitosis.

**Antipsicóticos de primera generación:** dentro de las opciones de tratamiento tenemos los siguientes antipsicóticos:

<sup>7</sup> World Health Organization. Mental health of adolescents [Internet]. Who.int. [citado el 21 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/adolescent-mental-health>

- Clorpromazina
- Haloperidol
- Loxapina

Si bien la perfenazina no se ha estudiado en ensayos clínicos en jóvenes con esquizofrenia, se utiliza en esta población en base a la experiencia de los médicos.

Los efectos adversos más comunes de este grupo de fármacos incluyen síntomas extrapiramidales (temblor, bradicinesia, marcha arrastrada, acatisia), reacciones distónicas agudas, discinesia tardía, hiperprolactinemia y, en el caso de algunos agentes, prolongación del intervalo QT.

### Tratamiento psicosocial

Además de la terapia farmacológica, usualmente se ofrece psicoeducación, terapia cognitivo-conductual, ejercicios de mejora cognitiva y capacitación y apoyo en habilidades educativas y vocacionales a todos los niños y adolescentes con esquizofrenia. Además, recomendamos brindar rehabilitación cognitiva y capacitación en habilidades sociales a personas con déficits clínicamente significativos en estas áreas si este tratamiento está disponible en la comunidad.

### Consideraciones antes de iniciar el tratamiento farmacológico

- **Entorno del tratamiento:** se tratan a todos los niños o adolescentes en el entorno menos restrictivo donde se pueda mantener la seguridad del individuo. Si bien el tratamiento ambulatorio suele ser el preferido, en los casos en que el individuo se presenta como un riesgo para sí mismo o para los demás debido a sus síntomas (por ejemplo, suicida, homicida, agitación, incapaz de cuidar de sí mismo o de que un cuidador satisfaga sus necesidades diarias), está indicado el tratamiento hospitalario.
- **Pruebas de referencia:** antes de iniciar el tratamiento farmacológico se debe realizar un hemograma completo, perfil metabólico, que incluye glucosa en ayunas, colesterol, HgbA1c, circunferencia de cintura y cadera, peso de referencia y triglicéridos. Así mismo, en pacientes con antecedentes familiares de arritmia o síndrome de QT prolongado, se realiza un electrocardiograma, ya que varios antipsicóticos de primera y segunda generación se asocian con un intervalo Q.T prolongado.
- **Elección de un antipsicótico:** se recomienda iniciar el tratamiento con un antipsicótico de segunda generación en niños y adolescentes con esquizofrenia; así mismo, la elección de este antipsicótico se basa en las características clínicas del paciente (como la agitación, síntomas del estado de ánimo, sensibilidad al peso), las propiedades del antipsicótico y la respuesta previa al agente.
  - Alta sensibilidad al aumento de peso o al síndrome metabólico: a estos pacientes se prefiere tratar con lurasidona y evitar los medicamentos con mayores tasas de síndrome metabólico o aumento de peso, como la olanzapina.
  - Agitación o agresión: usualmente estos pacientes se tratan con olanzapina o risperidona.

- Síntomas afectivos importantes: se prefiere utilizar aripiprazol en estos pacientes, debido a su eficacia en el tratamiento de la esquizofrenia y el trastorno bipolar en jóvenes.
- Insomnio importante: generalmente se prefiere usar quetiapina en estos pacientes ya que como efecto adverso este medicamento puede producir sedación.
- Traumatismos: en el caso de los jóvenes con síntomas de traumatismos importantes, normalmente se utiliza risperidona como primera opción.

### Inicio y titulación de antipsicóticos

En niños y adolescentes se comienza con la dosis más baja del rango inicial y se va ajustando a lo largo de varias semanas; así mismo, debido a que el metabolismo de niños y adolescentes es más rápido, generalmente se administran dosis con más frecuencia que en adultos durante un día. Además, la dosis del antipsicótico depende de la edad y de los antecedentes de uso de antipsicóticos.

**Tabla N°4. Antipsicóticos de primera y segunda generación para el tratamiento de niños y adolescentes con esquizofrenia**

Medicamento	Dosis inicial	Aumento de la dosis recomendada <sup>¶</sup>	Rango terapéutico	Dosis máxima
<b>Antipsicóticos de segunda generación</b>				
Aripiprazol <sup>[1]</sup>				
Preadolescente	2 miligramos	3 a 5 mg cada tres a cinco días (dosis dividida)	5 a 20 mg	20 mg
Adolescente	2 miligramos	3 a 5 mg cada tres a cinco días	10 a 30 mg	30 mg
Lurasidona <sup>[2]</sup>				
Preadolescente	20 mg	20 mg después de uno a tres días	20 a 40 mg	40 mg
Adolescente	40 mg	40 mg después de uno a tres días	40 a 80 mg	80 mg
Olanzapina <sup>[3]</sup>				
Preadolescente <sup>Δ</sup>	2,5 mg	2,5 mg cada tres a cinco días (dosis dividida)	5 a 20 mg	20 mg
Adolescente <sup>Δ</sup>	5 mg	5 mg cada tres a cinco días	10 a 30 mg	30 mg
Paliperidona <sup>[4]</sup>				
Preadolescente	1,5 mg	1,5 mg cada cinco a siete días	6 mg	6 mg
Adolescente	3 miligramos	3 mg cada cinco a siete días	12 mg	12 mg

Fuente: tomado de Brian S. et al.

Medicamento	Dosis inicial	Aumento de la dosis recomendada ¶	Rango terapéutico	Dosis máxima
<b>Quetiapina</b> <sup>[5]</sup>				
Preadolescente	25 mg	15 a 50 mg diarios (divididos en dos dosis diarias o cada ocho horas)	100 a 400 mg	400 mg
Adolescente	25 mg dos veces al día	50 a 100 mg al día (divididos en dos dosis diarias o cada ocho horas)	400 a 800 mg	800 mg
<b>Risperidona</b> <sup>[6-8]</sup>				
Preadolescente	0,25 mg	Aumento de 0,25 a 0,5 mg cada tres a cinco días (dosis dividida)	2 a 3 mg/día	3 mg/día
Adolescente	0,25 mg dos veces al día	Aumento de 0,5 mg a 1 mg cada tres a cinco días (dosis dividida)	3 a 6 mg/día	6 mg/día
<b>Clozapina</b> <sup>[9,10]</sup>				
Preadolescente	12,5 mg	Aumento de 12,5 mg cada tres a cinco días (dosis dividida)	150 a 900 mg	900 mg
Adolescente	25 mg	Aumento de 25 mg cada tres a cinco días.	150 a 900 mg	900 mg
<b>Antipsicóticos de primera generación</b>				
<b>Clorpromazina</b>				
Preadolescente	50 mg	50 mg cada uno a tres días (divididos en dos dosis diarias o cada ocho horas)	50 a 400 mg	400 mg/día
Adolescente	100 mg	50 a 100 mg cada uno a tres días (divididos en dos dosis diarias o cada ocho horas)	100 a 400 mg	600 mg/día
<b>Haloperidol</b> <sup>[11]</sup>				
Preadolescente	1 mg	0,5 mg a 1 mg cada tres a cinco días	0,5 a 6 mg	10 mg
Adolescente	1 mg	1 mg cada tres a cinco días	3 a 24 mg	24 mg

Continuación de la tabla N°4

Medicamento	Dosis inicial	Aumento de la dosis recomendada <sup>¶</sup>	Rango terapéutico	Dosis máxima
Perfenazina <sup>[12]</sup>				
Preadolescente	2 a 4 mg dos veces al día	4 a 8 mg cada tres a cinco días (divididos en dos dosis diarias o cada ocho horas)	16 a 36 mg/día	36 mg/día
Adolescente	4 a 8 mg tres veces al día	4 a 8 mg cada dos o tres días (divididos en dos dosis diarias o cada ocho horas)	24 a 64 mg/día	64 mg/día

\* Se deben tener en cuenta el peso, la edad y la exposición a medicamentos antipsicóticos previos al decidir las recomendaciones de dosis.

¶ En caso de duda, sugerimos comenzar con la dosis más baja y un programa de titulación más lento.

Δ Preadolescente se define generalmente como la edad escolar hasta los 12 años y adolescente como la edad de 13 a 17 años.

Continuación de la tabla N°4

- En pacientes con síntomas graves (por ejemplo, alucinaciones frecuentes, paranoia), esperamos tres días para obtener evidencia de una respuesta clínica una vez que llegamos al extremo inferior del rango terapéutico.
- En pacientes con síntomas menos graves (por ejemplo, paranoia leve, alucinaciones ocasionales), esperamos hasta dos semanas para obtener una respuesta clínica. Si no se logra el efecto deseado, continuamos aumentando la dosis dentro del rango terapéutico.

**Tratamiento posterior:** se continua con la medicación de manera indefinida en la dosis más baja que logre controlar los síntomas en todos los niños y adolescentes con esquizofrenia.

**Respuesta parcial o recurrencia de los síntomas:** algunas personas, a pesar de tener una mejoría sintomática con el tratamiento antipsicótico en un rango de dosis terapéuticas, tienen síntomas residuales persistentes (p. ej., respuesta incompleta o parcial). Otras tienen una respuesta completa al tratamiento antipsicótico, pero tienen recurrencia intermitente de los síntomas. Si los síntomas son molestos para el paciente o afectan su funcionamiento, consideramos que la respuesta al tratamiento es subóptima

- El primer paso es evaluar la adherencia al tratamiento, además se indaga sobre factores estresantes familiares, factores estresantes escolares y traumas recientes.
- En el caso de que los pacientes presenten una respuesta subóptima después de una adherencia confirmada a un ensayo de más de seis semanas con la dosis máxima, se prefiere cambiar de antipsicóticos. Para ello se inicia con una reducción gradual de la dosis del primer antipsicótico mientras se titula simultáneamente la dosis del segundo. No hay agentes específicos que se prefieran. Mientras que al igual que en la selección inicial, la elección de la medicación depende de los síntomas presentes (p. ej., depresión, insomnio, agitación), las propiedades del agente en particular, los antecedentes y los factores del paciente, como las preocupaciones por el aumento de peso.

### 1.3. Descripción de la tecnología de interés<sup>4,6</sup>

Olanzapina 10mg tableta, pertenece al Grupo farmacoterapéutico de antipsicóticos; con código ATC N05A H03.

#### 1.3.1. Farmacodinamia

##### Mecanismo de acción <sup>8</sup>

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

Estudios electrofisiológicos demostraron que la olanzapina reducía de forma selectiva la actividad de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas (A10), a la vez que mostró escaso efecto en las vías estriadas (A9) relacionadas con la función motora. La olanzapina redujo la respuesta de evitación condicionada, un test indicativo de la actividad antipsicótica, a dosis inferiores a las que producen catalepsia, que es un efecto indicativo de reacciones adversas motoras.

En un estudio de Tomografía por Emisión de Positrones (TEP) de dosis única (10 mg) en voluntarios sanos, la olanzapina produjo una ocupación de los receptores 5 HT2A mayor que la de los receptores de dopamina D2. Además, un estudio de imagen por tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) en pacientes esquizofrénicos reveló que los pacientes con respuesta a olanzapina presentaban una ocupación de receptores D2 en estriado, menor que los pacientes con respuesta a algunos antipsicóticos y a risperidona, comparable a los pacientes con respuesta a clozapina.

#### 1.3.2. Farmacocinética<sup>12</sup>

##### Absorción

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

##### Distribución

La unión de la olanzapina a las proteínas plasmáticas representa aproximadamente un 93%, dentro del intervalo de concentración de 7 hasta aproximadamente 1.000 ng/ml. Olanzapina se une preferentemente a la albúmina y a la  $\alpha$ 1-glucoproteína ácida.

##### Metabolismo

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

<sup>8</sup> Grunenthal. OLZAPIN ® FT. Ficha técnica. Gob.pe. [citado el 24 de octubre de 2024]. Disponible en: [https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTécnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2024/EE01404\\_FT\\_V01.pdf](https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTécnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2024/EE01404_FT_V01.pdf)

## Eliminación

Después de la administración oral, la semivida terminal de eliminación media de olanzapina en voluntarios sanos varió en función de la edad y el género.

En sujetos sanos de edad avanzada (65 años o más) en comparación con sujetos más jóvenes la semivida de eliminación media fue más prolongada (51,8 frente a 33,8 horas) y el aclaramiento se redujo (17,5 frente a 18,2 litros/hora).

**Insuficiencia renal**, en pacientes con deterioro renal (aclaramiento de creatinina <10 ml/min) comparados con pacientes sanos, no hubo diferencia significativa ni en la semivida de eliminación media (37,7 frente a 32,4 horas) ni en el aclaramiento (21,2 frente a 25,0 litros/hora).

**Insuficiencia hepática**, los sujetos con disfunción hepática de leve a moderada presentaron un aclaramiento sistémico ligeramente mayor y un tiempo medio de eliminación más rápido en comparación con los sujetos sin disfunción hepática (n = 3).

**Fumadores**, En sujetos no fumadores, comparados con sujetos fumadores (mujeres y hombres) estaba prolongada la semivida de eliminación media (38,6 frente a 30,4 horas) y reducido el aclaramiento (18,6 frente a 27,7 litros /hora). El aclaramiento plasmático de la olanzapina es menor en los sujetos de edad avanzada que en los sujetos jóvenes, en las mujeres que en los varones y en los no fumadores que en los fumadores. Sin embargo, el impacto de la edad, el sexo o el tabaco sobre el aclaramiento y la semivida de la olanzapina es pequeño en comparación con la variabilidad global entre los diferentes sujetos.

### 1.3.3. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras

A continuación, se detallan las indicaciones autorizadas por agencias reguladoras de países de alta vigilancia sanitaria para el uso de olanzapina 10mg tableta.

**Tabla N°5. Indicaciones autorizadas por agencias reguladoras para el uso de olanzapina 10mg tableta en niños y adolescentes.**

AGENCIAS REGULADORAS	INDICACIONES APROBADAS
EMA <sup>9</sup>	• La olanzapina no está recomendada para uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.
AEMPS <sup>10</sup>	• La olanzapina no está recomendada para uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia
*MHRA <sup>11</sup>	• No se recomienda el uso de olanzapina en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la falta de datos sobre seguridad y eficacia. *Reino Unido: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA).

<sup>9</sup> European Medicines Agency (EMA). Olanzapine. [Internet]. [actualizado 25 Set 2023, fecha de consulta: 23 feb 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/olanzapine-teva>

<sup>10</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Olanzapina tableta [Internet]. [actualizado Abr 2020, fecha de consulta: 23 feb 2025]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

<sup>11</sup> Reino Unido: Medicines and H. ealthcare products Regulatory Agency (MHRA). Olanzapine. [Internet]. [actualizado 04 Nov 2011, fecha de consulta: 22 Feb 2025]. Disponible en: <https://mhraproducts4853.blob.core.windows.net/docs/8055200d7f4c668d1e59ff460b14c5e3dd60f720>

<b>FDA<sup>12</sup></b>	Como tratamiento de esquizofrenia <ul style="list-style-type: none"> <li>• En adolescentes de 13 a 17 años: la eficacia se estableció en un estudio de 6 semana en pacientes con esquizofrenia.</li> </ul>
<b>Health Canada<sup>13</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En población menores de 18 años la eficacia y seguridad de olanzapina no ha sido establecida y su uso no es recomendado.</li> </ul>
<b>DIGEMID<sup>14</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La olanzapina no está recomendada para uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.</li> </ul>

Fuente: elaboración propia.

En el Perú, de acuerdo al Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos, se identificó 23 registros sanitarios vigentes y un registro sanitario vigente en proceso de reinscripción para Olanzapina 10 mg tableta<sup>1</sup>.

### 1.3.4. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS

La olanzapina 10mg tableta no se encuentra incluida en la 9ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales (LMME) para niños de la OMS<sup>15</sup>.

## II. PREGUNTA CLÍNICA

En pacientes niños y adolescentes diagnosticados con esquizofrenia que no responden o son intolerantes a otros antipsicóticos ¿El tratamiento con Olanzapina es más eficaz y seguro en comparación con las alternativas existentes en el PNUME?

**Tabla N°6. Descripción del PICO a evaluar.**

<b>Población</b>	Pacientes niños y adolescentes con esquizofrenia que no responden o son intolerantes a otros antipsicóticos
<b>Intervención</b>	Olanzapina 10 mg tableta
<b>Comparador</b>	Risperidona 2mg tableta y haloperidol 5mg, 10mg tableta y haloperidol en solución oral 2mg/ mL
<b>Outcome (Desenlace)</b>	<p>Eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Reducción de síntomas generales de la esquizofrenia</li> <li>- Calidad de vida</li> </ul> <p>Seguridad:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Eventos adversos: serios</li> <li>- Descontinuación del tratamiento</li> </ul>

Fuente: elaboración propia

<sup>12</sup>Food and Drug Administration - OLANZAPINE tablet [Internet]. Nih.gov. [citado el 23 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=020592>

<sup>13</sup>Government of Canada. Product information. [Internet]. [actualizado 29 Ene 2020, fecha de consulta: 23 Feb 2025]. Disponible en: <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/info?lang=eng&code=97782>

<sup>14</sup> DIGEMID. Ficha técnica de MEFLAX ® olanzapina 10mg tableta recubierta. [Internet]. [Fecha de consulta: 23 Feb 2025]. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/fichasTecnicas/>

<sup>15</sup>World Health Organization. WHO model list of essential medicines for children – 9th List 2023 Geneva: World Health Organization; 2023 [citado 26 Feb 2025]. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/371091/WHO-MHP-HPS-EML-2023.03-eng.pdf?sequence=1>

### III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)

#### 3.1. Estrategia de búsqueda:

##### Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes<sup>16</sup> y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Evaluaciones de Tecnologías sanitarias (ETS)
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio.

##### Fuentes de información:

##### De acceso libre

- Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, Epistemonikos, 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).

##### De acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID):

- Sumarios: DynaMed, UpToDate, BestPractice,
- Base de datos: Micromedex, Uppsala Monitoring.

La estrategia de búsqueda se describe en el anexo N°1.

#### 3.2. Criterios de inclusión

- Estudios que respondan a la pregunta de investigación

<sup>16</sup> Alpes BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. EviBasedMed. 2016; 21 (4): 123-5.

- Diseño de estudios:
  - Eficacia: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECAs,
  - Seguridad: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECAs, revisiones sistemáticas de estudios observacionales (caso control / Cohortes).
- Tiempo de publicación: Sin restricciones

### 3.3. Criterios de exclusión

- Duplicidad de estudios
- Revisiones narrativas
- Guías de práctica clínica no basadas en evidencia

### 3.4. Estudios identificados y seleccionados

#### Sumarios

- DYNAMED
- UPTODATE

#### Guías de práctica clínica

Se recuperaron 7 guías de práctica clínica:

- Canadá (2017)
- Alemania (2019)
- Reino Unido (2013)

#### Documentos técnicos

- Hospital "Hermilio Valdizán" (Perú, 2023)

#### Evaluación de tecnologías Sanitarias (ETS)

No se identificó ninguna ETS que responda la pregunta clínica de interés.

#### Revisiones sistemáticas

No se recuperó ninguna revisión sistemática ni metaanálisis que responda la pregunta clínica de interés.

#### Estudios comparativos de eficacia y seguridad

No se recuperó ningún ensayo clínico aleatorizado que responda la pregunta clínica de interés.

## IV. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

### 4.1. Sumarios

#### UPTODATE<sup>3</sup>

Este sumario realiza las siguientes recomendaciones respecto al tratamiento farmacológico de pacientes niños y adolescentes con esquizofrenia que no responden al tratamiento inicial:

**Tabla N°7. Recomendaciones del sumario UpToDate para el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia en niños y adolescentes.**

<b>Manejo farmacológico de pacientes niños y adolescentes con esquizofrenia que presentan respuesta parcial o recurrencia de síntomas</b>	<p>Recomiendan los siguientes pasos:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Primer paso: evaluar la adherencia a la medicación e identificar factores estresantes y traumas recientes.</li><li>• Segundo paso: en pacientes que experimentan una respuesta subóptima después de adherencia confirmada a un antipsicótico por más de seis semanas a una dosis máxima, <b>recomiendan cambiar de antipsicótico</b>. Esta recomendación se basa en el estudio realizado por Samara MT et al (2018)<sup>17</sup>, quienes realizaron una revisión sistemática de ECAs con el objetivo de examinar la eficacia del aumento de la dosis del antipsicótico versus el cambio de fármaco antipsicótico en el tratamiento de los pacientes con esquizofrenia refractaria; sin embargo este estudio se basó en un ECA de diseño paralelo y doble ciego, en el que participaron <b>pacientes adultos</b> (mayores de 18 años), quienes fueron asignaron al azar a continuar el tratamiento con flufenazina 20 mg/día, a aumentar la dosis a flufenazina 80 mg/día o a cambiar al haloperidol 20 mg/día durante cuatro semanas. Como resultados, no se evidenciaron diferencias clínicas ni estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto a los tres resultados disponibles: estado global (número de participantes con una respuesta clínicamente relevante) (RR 1,63; IC del 95%: 0,17 a 15,99; evidencia de muy baja calidad ); estado mental general (puntuación final, BPRS total) (DM 2,00; IC del 95%: -4,20 a 8,20; evidencia de muy baja calidad); y síntomas negativos (puntuación final, SANS) (DM 3,40; IC del 95%: -12,56 a 19,36).</li><li>• Así mismo, recomienda pasar de un antipsicótico a otro mediante una reducción gradual de la dosis del primero, mientras se titula gradualmente la dosis del segundo. Además, mencionan que <b>no hay agentes específicos que se prefieran</b>.</li><li>• Recomendamos también, reducir la dosis aproximadamente un 30% por semana mientras ajustamos la dosis del segundo medicamento a un ritmo similar.</li><li>• Para pacientes que <b>han tenido respuestas subóptimas a dos antipsicóticos de segunda generación, recomiendan agregar un antipsicótico de primera generación como haloperidol o perfenazina</b> como complemento. Siendo una alternativa, considerar un ensayo con clozapina como monoterapia. Sin embargo, este sumario no menciona en que estudios de basan estas recomendaciones.</li></ul>
---	---

Fuente: UpToDate. Schizophrenia in children and adolescents: Treatment overview.

<sup>17</sup> Samara MT, Klupp E, Helfer B, Rothe PH, Schneider-Thoma J, Leucht S. Increasing antipsychotic dose versus switching antipsychotic for non response in schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2018;5(5):CD011884. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011884.pub2>

**DYNAMED**<sup>18</sup>

Este sumario realiza las siguientes recomendaciones respecto al tratamiento farmacológico de pacientes niños y adolescentes con esquizofrenia que no responden al tratamiento inicial:

**Tabla N°8. Recomendaciones del sumario DynaMed para el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia en niños y adolescentes.**

<b>Tratamiento de pacientes niños y adolescentes con esquizofrenia que no responden o presentan intolerancia al tratamiento antipsicótico</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Si se comienza con un antipsicótico de segunda generación y no hay respuesta, recomiendan:<ul style="list-style-type: none"><li>○ Reducir gradualmente la dosis a diferentes antipsicóticos de segunda generación.</li><li>○ Si los síntomas psicóticos persisten, cambiar a clozapina.</li></ul></li> <li>• Si comienza con risperidona, pruebe durante 6 semanas:<ul style="list-style-type: none"><li>○ Si se producen efectos adversos, se debe cambiar gradualmente a <b>aripiprazol</b>.</li><li>○ Si no hay respuesta, cambiar a otro antipsicótico de primera o segunda generación (<b>excluyendo clozapina y olanzapina</b>) durante 6 semanas más.<ul style="list-style-type: none"><li>- Si aún no hay respuesta, cambie la dosis a un antipsicótico diferente durante 6 semanas más.</li><li>- Si los síntomas psicóticos continúan, cambiar a clozapina.</li></ul></li></ul></li></ul> <p>Estas recomendaciones se basaron en el estudio TEOSS<sup>19</sup>, cuyo objetivo fue comparar la eficacia y seguridad de dos antipsicóticos de segunda generación (olanzapina y risperidona) con un antipsicótico de primera generación (molindona) en el tratamiento de la esquizofrenia de aparición temprana y trastorno esquizoafectivo. Fue de diseño doble ciego, multicéntrico. En el cual, 116 pacientes, entre 8 y 19 años con esquizofrenia de inicio temprano y trastorno esquizoafectivo fueron asignados al azar al tratamiento con olanzapina (2,5 a 20 mg/día, 35 pacientes), risperidona (0,5 a 6 mg/día, 41 pacientes) o molindona (10 a 140 mg/día, más 1 mg/día de benzotropina, 40 pacientes) durante 8 semanas. Los resultados primarios fueron la respuesta al tratamiento, definida como un resultado clínico de mejora de la Impresión Global (CGI) puntuación de 1 o 2 y la reducción <math>\geq 20\%</math> de la puntuación total en la Escala de síndrome positivo y negativo (PANSS) después de 8 semanas de tratamiento. Mientras que los resultados secundarios incluyeron subescalas de síntomas positivos y negativos de la escala PANSS, la Calificación Psiquiátrica Breve Escala para la Infancia (BPRS-C) (34), y la Escala para el Niño y el Adolescente Escala de Evaluación Funcional, en todas estas escalas las puntuaciones más altas reflejan síntomas más graves; así mismo, los resultados secundarios de seguridad y tolerabilidad incluyeron efectos secundarios neurológicos, cambios de peso y estatura, signos vitales, análisis de laboratorio, análisis de electrocardiograma e incidencia</p>
---	--

<sup>18</sup> Stephen P. Jarvis, MD; Esther Jolanda van Zuuren, MD; Alexander Rae-Grant MD. Medications for Schizophrenia: Specific Populations Children and Adolescents. Dynamed [Internet]. [citado 24 de febrero de 2025]. Disponible en: [https://www.dynamed.com/management/medications-for-schizophrenia#CHILDREN\\_AND\\_ADOLESCENTS](https://www.dynamed.com/management/medications-for-schizophrenia#CHILDREN_AND_ADOLESCENTS).

<sup>19</sup> Sikich L, Frazier JA, McClellan J, Findling RL, Vitiello B, Ritz L, et al. Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizo-affective disorder: findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study. Am J Psychiatry [Internet]. 2008;165(11):1420–31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08050756>

de eventos adversos provocados sistemáticamente, eventos adversos graves e interrupción del tratamiento por cualquier motivo. Como **resultados** se observó respuesta en el 50% de los sujetos tratados con molindona, el 34% de los sujetos tratados con olanzapina, y en el 46% de los pacientes tratados con risperidona. Así mismo, **no hubo diferencias** en las puntuaciones totales de la PANSS, puntuaciones de la subescala de síntomas positivos y negativos de la PANSS, puntuaciones totales de la BPRS-C y de la Escala de Evaluación Funcional del Niño y del Adolescente de 8 ítems. Respecto a los eventos adversos los pacientes del grupo de molindona presentaron tasas significativamente más altas de acatisia ( $p < 0.0008$ ); mientras que los pacientes del grupo de olanzapina reportaron tasas significativamente más altas de ganancia de peso e incremento de apetito ( $p < 0.0001$  y  $p < 0.0019$ , respectivamente) y los pacientes del grupo de risperidona presentaron tasas significativamente más altas de constipación ( $p < 0.021$ ). Además, los pacientes del grupo de olanzapina ganaron en promedio 6.1kg (SD=3.6) e incrementaron su IMC en promedio a 2.2 Kg/m<sup>2</sup> (SD=1.2) en 8 semanas de tratamiento.; mientras que los pacientes del grupo de risperidona ganaron el 60% de su peso y los pacientes que recibieron molindona no presentaron cambios en su peso corporal. Así mismo, los niveles elevados de prolactina fueron estadísticamente significativos en el grupo de risperidona; mientras que la tasa corregida del intervalo QT medido por ECG incrementaron significativamente por 11.2 segundos (SD=16.8;  $p = 0.0019$ ) en el grupo de olanzapina, pero no en los demás grupos de tratamiento. Por ello, la Junta de Monitoreo de Seguridad y Datos del NIMH luego de su revisión de los datos provisionales que mostró un mayor aumento de peso con olanzapina que molindona o risperidona, sin evidencia de mayor eficacia decidió interrumpir el tratamiento con olanzapina.

Fuente: Dynamed. Esquizofrenia

#### 4.2. Guías de Práctica Clínica

##### CANADA (2017) <sup>20</sup>

La Asociación Canadiense de Psiquiatría y la Sociedad Canadiense de Esquizofrenia, en sus directrices para el tratamiento farmacológico del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos en niños y jóvenes, recomiendan:

**Tabla N°9. Recomendaciones de las directrices de Canadá (2017) para el tratamiento farmacológico del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos en niños y adolescentes.**

	RECOMENDACIONES	FUERZA DE RECOMENDACION
Tratamiento farmacológico de pacientes niños y adolescentes con episodios agudos de psicosis o esquizofrenia	<p>- Recomiendan</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ofrecer medicación antipsicótica junto con intervenciones psicológicas (intervención familiar con terapia cognitiva conductual [TCC] individual).</li> </ul>	-

<sup>20</sup> Abidi S, Mian I, Garcia-Ortega I, Lecomte T, Raedler T, Jackson K, et al. Canadian guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia spectrum and other psychotic disorders in children and youth. Can J Psychiatry [Internet]. 2017;62(9):635–47. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0706743717720197>.

<b>posteriores al primero</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ofrecer clozapina a niños y jóvenes con esquizofrenia cuya enfermedad no ha respondido adecuadamente al tratamiento farmacológico, a pesar del uso secuencial de dosis adecuadas de al menos 2 fármacos antipsicóticos diferentes, cada uno utilizado durante 6 a 8 semanas.</li> </ul>	
-------------------------------	--	--

Fuente: Abidi S et al (2017)

**ALEMANIA (2019) <sup>21</sup>**

La Sociedad Alemana de Psiquiatría y Psicoterapia, Psicósomática y Neurología en las directrices de su Guía actualizada S3 sobre esquizofrenia, en el capítulo del tratamiento farmacológico de la esquizofrenia en niños y adolescentes, recomienda:

**Tabla N°10. Recomendaciones de la GPC de Alemania (2019) para el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia en pacientes niños y adolescentes (menores de 18 años).**

	RECOMENDACIONES	NIVEL DE RECOMENDACION
<b>Tratamiento farmacológico de esquizofrenia en niños y adolescentes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Debido al alto riesgo de síntomas extrapiramidales no se recomienda el haloperidol antipsicótico de primera elección en esta población.</li> <li>Así mismo, debido al alto riesgo de incremento de peso y cambios en el metabolismo de lípidos y glucosa, no se recomienda la olanzapina es un antipsicótico de primera elección.</li> </ul> <p>Estas recomendaciones se basan en dos estudios, el primero fue un estudio realizado por Pagsberg AK et al (2016) <sup>22</sup>, quienes realizaron una revisión sistemática y metaanálisis en red, cuyo objetivo fue determinar la eficacia y seguridad comparativa de los antipsicóticos en pacientes jóvenes con esquizofrenia de inicio temprano. Los criterios de inclusión incluyeron ECAs que compararon un antipsicótico con placebo u otro antipsicótico en pacientes jóvenes de 0 a 19 años con desórdenes de espectro de esquizofrenia (excluidas las psicosis afectivas), los cuales cumplieron con los criterios diagnósticos para los trastornos del espectro de esquizofrenia según DSM521 o Clasificación Internacional de Enfermedades décima revisión, o diagnóstico del DSMIII23 y Clasificación Internacional de Enfermedades novena revisión o posterior; así mismo, los estudios realizados en China fueron excluidos debido a preocupaciones en su validez. Los resultados primarios fueron el cambio medio desde el inicio, en total y síntomas positivos (empelando la Escala de Síndrome Positivo y Negativo [PANSS] o Escala Breve de Calificación Psiquiátrica), peso corporal, niveles de triglicéridos plasmáticos, frecuencia de interrupción por todas las causas, síntomas extrapiramidales (SEP), y tratamiento con fármacos antiparkinsonianos, y acatisia. Dentro de los resultados secundarios se encontraron las tasas de respuesta definidas por</p>	<b>A</b>

<sup>21</sup> Hasan A, Falkai P, Lehmann I, Janssen B, Wobrock T, Zielasek J, et al. Die aktualisierte S3-Leitlinie Schizophrenie: Entwicklungsprozess und ausgewählte Empfehlungen. Nervenarzt [Internet]. 2020;91(1):26–33. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00115-019-00813-y>

<sup>22</sup> Pagsberg AK, Tarp S, Glintborg D, Stenström AD, Fink-Jensen A, Correll CU, et al. Acute Antipsychotic Treatment of children and adolescents with schizophrenia-spectrum disorders: A systematic review and network meta-analysis. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry [Internet]. 2016;56(3):191–202. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaac.2016.12.013>

	<p>el estudio, el cambio de media desde el inicio en los síntomas negativos (PANSS o Brief Psychiatric Rating Scale), síntomas depresivos (PANSS o Escala de calificación de depresión en niños), impresión global de gravedad y mejora (Escala de Impresiones Clínicas Globales [CGI-Severity and Mejora]), función global y social (Escala de Evaluación global de niños o Escala de Evaluación Funcional del Niño y del Adolescente), frecuencia de discontinuaciones por falta de eficacia o por efectos secundarios, sedación, insomnio, aumento de peso de al menos un 7%, cambio de los niveles de prolactina (agrupación de datos en niños y niñas si se presentan por separado), EA, y EA graves. Para este metaanálisis en red se realizó una búsqueda por pares en las diferentes bases de datos, incluyéndose 12 ECAs con 2158 participantes, con un tiempo de estudio de 6 a 12 semanas. De estos estudios 4 incluyeron comparadores activos (olanzapina versus risperidona, risperidona versus olanzapina versus molindona, risperidona versus quetiapina versus olanzapina y paliperidona versus aripiprazol) y 8 ECAs comparados con placebo. Respecto al cambio total de síntomas en la escala PANSS fueron comparables entre los antipsicóticos (evidencia de calidad baja a moderada); excepto ziprasidona, que fue inferior a los demás antipsicóticos, (evidencia de calidad muy baja a baja); así mismo, no se observó diferencias estadísticamente significativas entre olanzapina y risperidona (pairwise metaanálisis: DMS: -0.29, IC 95%, -0.79 – 0.20; network metaanálisis: DMS: -0.34, IC 95%, -0.76 – 0.07); además, todos los antipsicóticos fueron superiores al placebo (evidencia de calidad baja a alta), excepto ziprasidona y asenapina (evidencia de calidad baja a moderada). De acuerdo a los resultados de seguridad, se encontró que la olanzapina se asoció principalmente con un mayor incremento de peso, así mismo al compararse con risperidona presentó mayor incremento de peso siendo esa diferencia estadísticamente significativa (pairwise metaanálisis: DMS: 0.6, IC 95%, 0.19 - 1.01; network metaanálisis: DMS: 0.8, IC 95%, 0.42 - 1.18) los síntomas extrapiramidales y la acatisia se asociaron con la molindona; y los niveles séricos de prolactina se incrementaron con risperidona, paliperidona y olanzapina. No obstante, los eventos adversos graves, como la interrupción del tratamiento, la sedación, el insomnio o los cambios en los triglicéridos no difirieron entre los antipsicóticos.</p> <p>El segundo estudio fue una revisión sistemática y metaanálisis en red realizada por Harvey RC et al (2016)<sup>23</sup>, cuyo objetivo fue explorar la eficacia relativa de los antipsicóticos utilizados en el tratamiento de la esquizofrenia de inicio temprano. Los criterios de elegibilidad de los estudios fueron pacientes de 18 años o menores con diagnóstico de esquizofrenia, desórdenes esquizoafectivos o desórdenes esquizofrénicos, ensayos conducidos por dos o más brazos en el área de la enfermedad, que reporten la media basal (y la desviación estandarizada o error) y los cambios de medias a lo largo del tiempo en la escala de síntomas PANSS (total, positivo o negativo), donde la</p>	
--	---	--

<sup>23</sup> Harvey RC, James AC, Shields GE. A systematic review and network meta-analysis to assess the relative efficacy of antipsychotics for the treatment of positive and negative symptoms in early-onset schizophrenia. CNS Drugs [Internet]. 2016;30(1):27–39. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40263-015-0308-1>

	<p>reducción de la escala PANSS indica una mejoría de los síntomas; y que reporten los resultados entre 6 a 12 semanas. Además, se incluyeron estudios aleatorizados y controlados; pero también se incluyeron estudios clínicos no aleatorizados, así mismo, se realizó un análisis de sensibilidad que excluyó estos EC no aleatorizados. Los desenlaces primarios fueron la diferencia media del inicio y a las 6 semanas de las escalas PANSS total, mientras que los desenlaces secundarios incluyeron la diferencia media del inicio y a las 6 semanas de los síntomas positivos y negativos de la escala PANSS, el peso, el ODDS ratio de discontinuación del tratamiento por todas las causas y discontinuación debido a eventos adversos. En este MAR se incluyeron 11 estudios, de los cuales 10 fueron ECAs y uno fue un ensayo clínico no aleatorizado. Así mismo, estos ECAs incluyeron 1714 pacientes con ocho intervenciones activas (aripiprazol, haloperidol, molindona, olanzapina, paliperidona, quetiapina, risperidona y ziprasidona) y placebo. Respecto a la reducción de la puntuación de la escala PANSS frente a placebo, solo risperidona (DM: -11.57, IC 95% -16.91 a -5.53), olanzapina (DM: -13.03, IC 95% -20.22 a -5.10) y molindona (DM: -13.51, IC 95% -24.12 a -1.45) presentaron diferencias estadísticamente significativas; sin embargo en el pairwise metaanálisis no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes antipsicóticos, respecto al incremento de peso la olanzapina se asoció con un mayor incremento comparado con haloperidol (pairwise metaanálisis: DM 5.63, IC 95%; 2.15 a 9.09), aripiprazol (pairwise metaanálisis: DM 3.08, IC 95%; 0.71 a 5.45), molindona (pairwise metaanálisis: DM 5.79, IC 95%; 3.82 a 7.76); así mismo, al compararse paliperidona versus olanzapina (pairwise metaanálisis: DM -3.07, IC 95%; -5.34 a -0.79), risperidona versus olanzapina (pairwise metaanálisis: DM -2.47, IC 95%; -3.8 a -1.12) y ziprasidona versus olanzapina (pairwise metaanálisis: DM -4.06, IC 95%; -6.31 a -1.73), la olanzapina también presentó un incremento de peso mayor que sus comparadores; mientras que al comparar quetiapina versus olanzapina (pairwise metaanálisis: DM -1.52, IC 95%; -1.09 a 4.12) no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas. Respecto a la discontinuación por todas las causas no se evidenciaron diferencias estadísticamente entre ziprasidona, risperidona, quetiapina, olanzapina y haloperidol. Respecto al análisis SUCRA, el haloperidol tuvo el mayor porcentaje (49%) de ser el mejor tratamiento, seguido de la molindona (25%).</p>	
--	---	--

Fuente: estudio realizado por Hasan A. et al.

## REINO UNIDO (2013) <sup>24</sup>

El Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (NICE) en las directrices de su "guía de práctica clínica sobre psicosis y esquizofrenia en niños y personas jóvenes: reconocimiento y manejo", recomienda:

<sup>24</sup> National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Guideline Psychosis and schizophrenia in children and young people: recognition and management | Guidance | NICE. [citado el 25 de febrero de 2025]; Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg155>

**Tabla N°11. Recomendaciones de la Guía de práctica clínica de Reino Unido (2013) sobre psicosis y esquizofrenia en niños y personas jóvenes.**

	RECOMENDACIONES	FUERZA DE RECOMENDACION
<p><b>Tratamiento farmacológico o de segunda línea en niños y personas jóvenes con esquizofrenia</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Subsecuentes episodios de psicosis o esquizofrenia: exacerbación aguda o recurrencia                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar aripiprazol como una opción de tratamiento en pacientes con esquizofrenia de 15 a 17 años de edad, en quienes la risperidona esta contraindicada.</li> </ul> </li> <li>- Fase de recuperación: respuesta inadecuada al tratamiento, recomiendan:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Establecer si existe adherencia al tratamiento antipsicótico, una adecuada dosis y una duración correcta</li> <li>• Considerar otras causas de no respuesta, como comorbilidades, consumo y abuso de sustancias (incluido el alcohol), uso concomitante de otros medicamentos o enfermedades físicas.</li> <li>• Ofrecer clozapina a niños y personas jóvenes, cuya enfermedad no ha respondido adecuadamente al tratamiento farmacológico a pesar de uso secuencial de dosis adecuadas de por lo menos dos antipsicóticos diferentes usados cada uno de 6 a 8 semanas.</li> </ul> </li> </ul> <p>Estas recomendaciones se basan en una evaluación de tecnología sanitaria de aripiprazol para en tratamiento de pacientes entre 15 y 17 años de edad, realizada por NICE <sup>25</sup>, en la cual, la evidencia sobre eficacia se basó en el estudio pivotal de aripiprazol en adolescentes con esquizofrenia (APEX 239) , cuyo objetivo fue determinar la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad del aripiprazol, en diferentes dosis, en adolescentes con esquizofrenia, fue un ECA de fase 3, multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, que incluyó a 302 pacientes entre 13 y 17 años de edad diagnosticados con esquizofrenia (empleando el manual DMS-IV), los participantes fueron asignados aleatoriamente a uno de los 3 brazos de estudio: una dosis fija una vez al día de 10mg ó 30mg de aripiprazol o placebo. El resultado primario fue el cambio medio de la puntuación de la escala PANSS desde el inicio a las 6 semanas de seguimiento, mientras que los resultados secundarios incluyeron escores positivos y negativos de la subescala PANSS, la escala de evaluación global en niños (CGAS), Impresión clínica global de gravedad (CGI-severidad) y mejora (mejora CGI) y tiempo hasta la discontinuación (por todas las causas). Como resultados se obtuvo reducciones en la escala PANSS, a los seis meses de seguimiento, en los tres grupos de estudio. Así mismo, se evidenciaron diferencias en el grado de mejoría de los pacientes del grupo que recibió 10mg de aripiprazol versus placebo (-5.5; p=0.05); si embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Mientras que en el grupo de pacientes que recibieron aripiprazol 30mg versus</p>	<p>-</p>

<sup>25</sup> National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Aripiprazole for the treatment of schizophrenia in people aged 15 to 17 years Health Technol Assess [Internet]. 2011 [citado el 25 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta213/chapter/4-Consideration-of-the-evidence#clinical-effectiveness-2>

	<p>placebo (-7.4; p=0.007) si se encontró una mayor reducción de la escala PANSS, siendo este resultado estadísticamente significativo. Además, a las 6 semanas de seguimiento también se encontró incrementos estadísticamente significativos en la escala CGAS desde el valor basal, en los grupos que recibieron aripiprazol comparado con el placebo. También se observó disminución de las escalas CGI-severidad y CGI- mejoría, lo cual indica mejoría, en los grupos que recibieron aripiprazol en comparación con el placebo. Así mismo, se realizó un análisis de subgrupos en el cual se dividió a los pacientes en un grupo que incluía pacientes de 13 a 14 años y el otro grupo incluía a pacientes de 15 a 17 años, en el cual se observó que la eficacia es mayor en el grupo de 15 a 17 años. Respecto a los eventos adversos, se compararon los EV del grupo de 15 a 17 años con los EV en adultos tratados con aripiprazol para la esquizofrenia y concluyeron que el perfil de tolerabilidad y seguridad eran similares en ambos grupos de tratamiento. Los EA más frecuentes reportados en el estudio en los grupos que recibieron aripiprazol fueron desórdenes extrapiramidales, somnolencia y tremor. Además, la frecuencia de eventos adversos serios relacionados con el tratamiento fue baja, en los 3 grupos. Así mismo, se observó una ganancia de peso significativa (más del 7% del peso basal) a los 6 meses de seguimiento en el 4% de pacientes que recibieron 10mg de aripiprazol y 5.2% en el grupo de pacientes que recibieron 30mg.de aripiprazol y 1% en el grupo que recibió placebo. Así mismo esta ETS realizó una evaluación económica, la cual se basó en una comparación indirecta de aripiprazol con olanzapina para pacientes adolescentes con esquizofrenia, en el cual se determinó que el tratamiento con aripiprazol no era costo-efectivo como tratamiento de primera línea de tratamiento en esta población comparación con risperidona. Como conclusión, el comité recomendó el uso de aripiprazol en pacientes de 15 a 17 años con esquizofrenia que son intolerantes a la risperidona o tienen una contraindicación para ella, o cuya esquizofrenia no se ha controlado adecuadamente con risperidona.</p>	
--	---	--

Fuente: Abidi S et al (2017)

### 4.3. DOCUMENTOS TÉCNICOS

#### Hospital "Hermilio Valdizán" (Perú, 2012)<sup>26</sup>

En su Guía Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de esquizofrenia en niños y adolescentes, recomiendan:

<sup>26</sup> Ministerio de Salud. Guía Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de esquizofrenia en niños y adolescentes. Hospital Hermilio Valdizán Gob.pe. [citado el 25 de febrero de 2025]. Disponible en: [http://www.hhv.gob.pe/wp-content/uploads/Resoluciones\\_Directoriales/2012/160\\_DG\\_23082012.pdf](http://www.hhv.gob.pe/wp-content/uploads/Resoluciones_Directoriales/2012/160_DG_23082012.pdf)

**Tabla N°12. Recomendaciones de la GPC del H.H.V. (2012) para el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia en niños y adolescentes.**

	RECOMENDACIONES	FUERZA DE RECOMENDACION
<b>Tratamiento farmacológico de segunda línea en niños y adolescentes con esquizofrenia</b>	<p>- Fase aguda</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Recomienda que la elección del antipsicótico varía según el tipo de paciente; así mismo, menciona que los antipsicóticos empleados en esta población son los siguientes: haloperidol, trifluoroperazina, sulpirida, clorpromazina y risperidona.</li><li>• Si el adolescente es preadolescente recomiendan elegir una dosis de un antipsicótico de alta potencia para iniciar (haloperidol) ya que son menos probables de presentar efectos extrapiramidales y porque el haloperidol está disponible en varias presentaciones (tabletas, solución oral e inyectable), así mismo, recomiendan el uso de risperidona como una alternativa.</li></ul> <p>Sin embargo, esta guía no hace ninguna recomendación respecto al antipsicótico de elección en casos de no respuesta o intolerancia a otros antipsicóticos.</p>	-

Fuente: estudio realizado por el Hospital Hermilio Valdizán.

## V. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Respecto a la evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) no se identificó ninguna ETS que evalúe el uso de olanzapina en niños y adolescentes que no responden o son intolerantes a otros antipsicóticos.

## VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

### 6.1. Revisiones Sistemáticas

Al 25 de febrero de 2025, no se identificó ninguna revisión sistemática ni metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados que comparen la eficacia de olanzapina versus otros antipsicóticos en niños y adolescentes que no responden o son intolerantes a otros antipsicóticos.

### 6.2. Ensayos clínicos aleatorizados

Al 25 de febrero de 2025, no se identificó ningún ensayo clínico aleatorizado que compare la eficacia de olanzapina versus otros antipsicóticos en niños y adolescentes que no responden o son intolerantes a otros antipsicóticos.

## VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

### 7.1. Revisiones sistemáticas

Al 25 de febrero de 2025, no se identificó ninguna revisión sistemática ni metaanálisis de ensayos observacionales que comparen la seguridad de olanzapina versus otros

antipsicóticos en niños y adolescentes que no responden o son intolerantes a otros antipsicóticos.

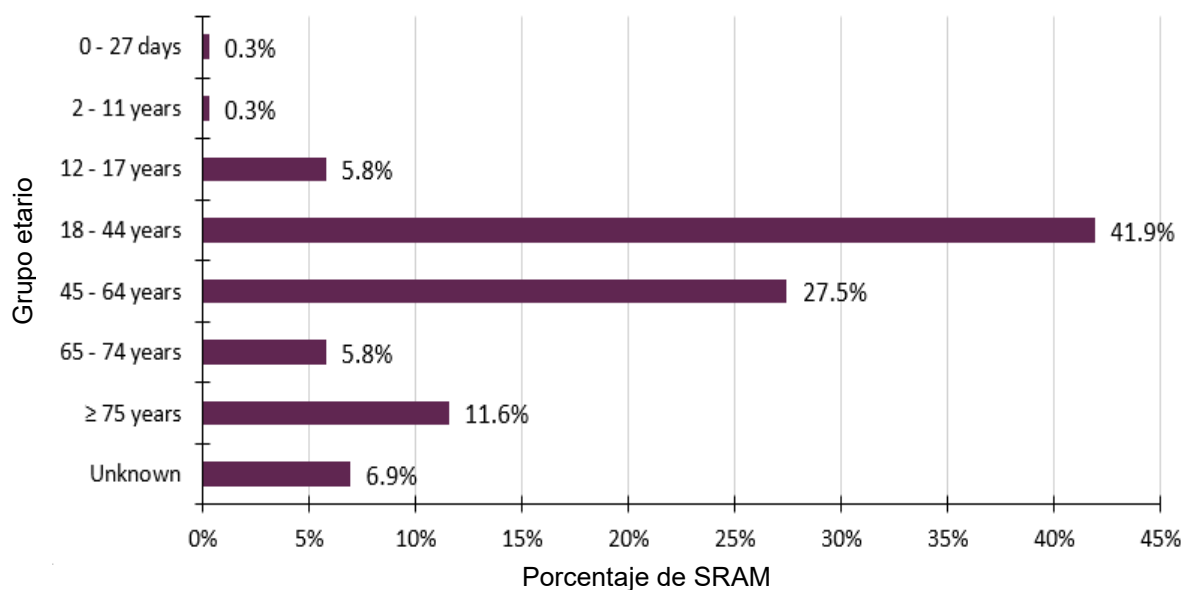
## 7.2. Ensayos clínicos controlados aleatorizados

Al 25 de febrero de 2025, no se identificó ningún ensayo clínico aleatorizado que compare la seguridad de olanzapina versus otros antipsicóticos en niños y adolescentes que no responden o son intolerantes a otros antipsicóticos.

## 7.3. Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT)

El CENAFyT <sup>27</sup> al 25 de febrero de 2025 se identificaron 346 registros de reporte de sospecha de reacción adversa asociada al principio activo de olanzapina 10mg tableta en la base de datos nacional de farmacovigilancia; así mismo, se puede observar que el 6.4% de estas se presentaron en pacientes de cero a 17 años de edad. Sin embargo, esta data es global e incluyen todos los grupos etarios, siendo las SRAM más frecuentes las asociadas al trastorno del sistema nervioso (29.9%) seguida de los trastornos psiquiátricos (19.03%) y de los trastornos gastrointestinales (18.4%).

**Figura N°2. Distribución de reporte de sospechas de reacciones adversas asociadas a olanzapina 10mg por grupo etario.**

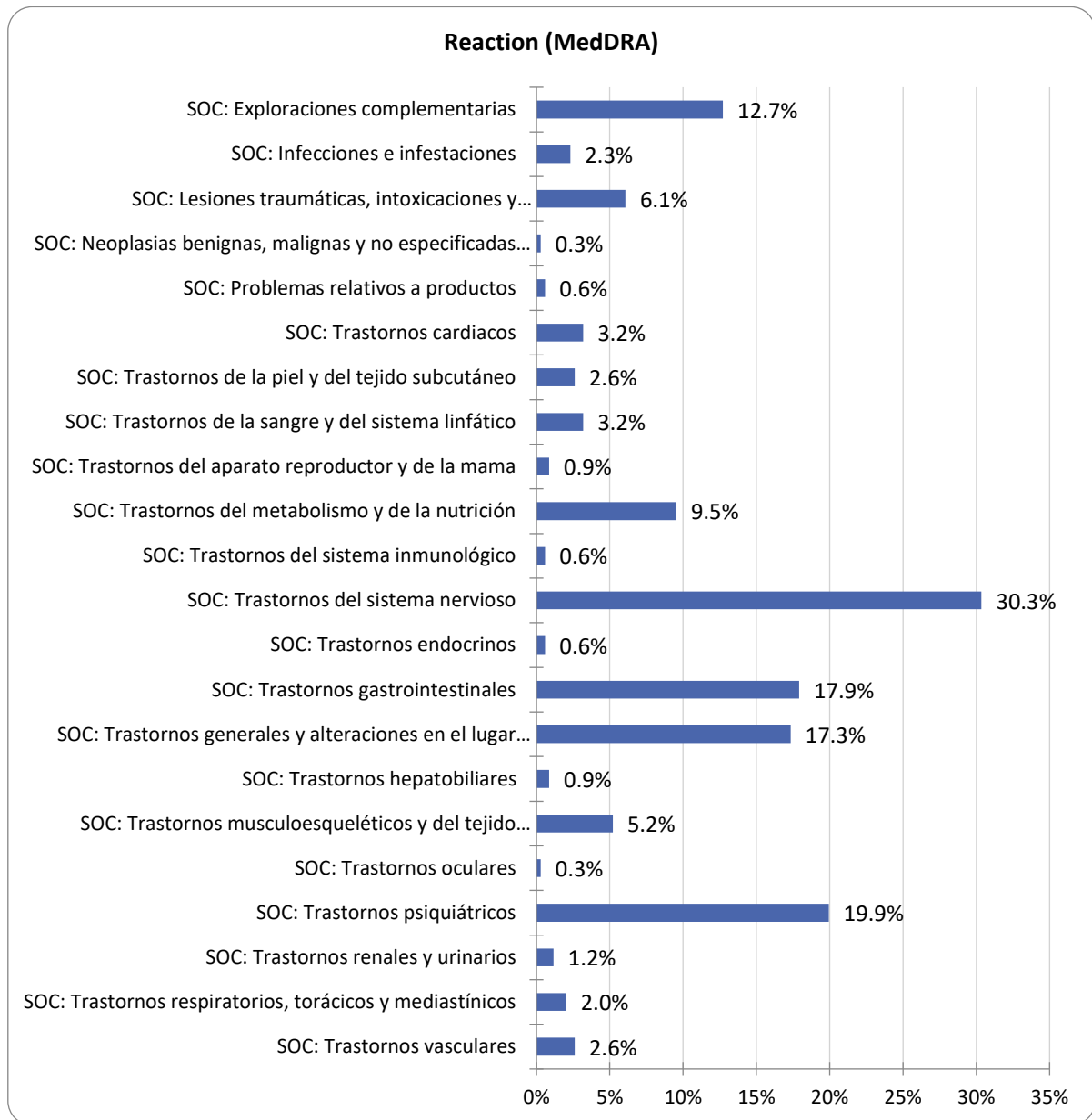


Fuente: tomado de CENAFyT

Así mismo en esta data global se incluyen todos los grupos etarios, siendo las SRAM más frecuentes las asociadas al trastorno del sistema nervioso (30%) seguida de los trastornos psiquiátricos (19.9%) y de los trastornos gastrointestinales (17.9%).

<sup>27</sup> Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. DIGEMID. MINSA. [Internet]. [Fecha de consulta: 04 Nov 2023]. Disponible en: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigilyze/>

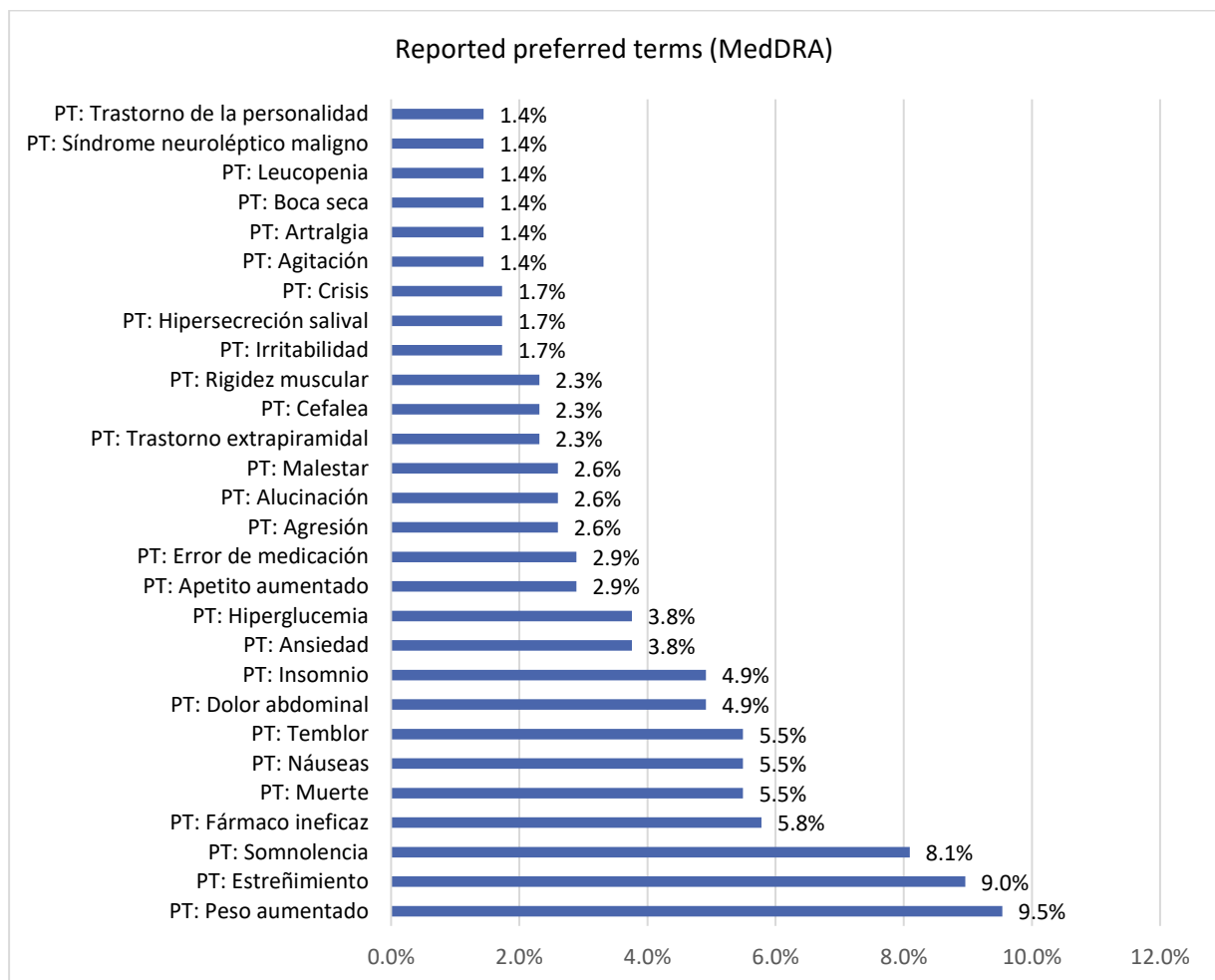
**Figura N°3. Distribución de reporte de sospechas de reacciones adversas asociadas a olanzapina 10mg por órganos y sistemas.**



Fuente: Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. DIGEMID<sup>38</sup>

Así mismo, las SRAMs más frecuentes de acuerdo a la terminología MedDRA fueron el incremento de peso (9.5%), seguido del estreñimiento (9%), la somnolencia (8.1%) y el fármaco eficaz se presentó en el 5.8% de los reportes.

**Figura N°4. Distribución de reporte de sospechas de reacciones adversas asociadas a olanzapina 10mg de acuerdo a la terminología MedDRA.**



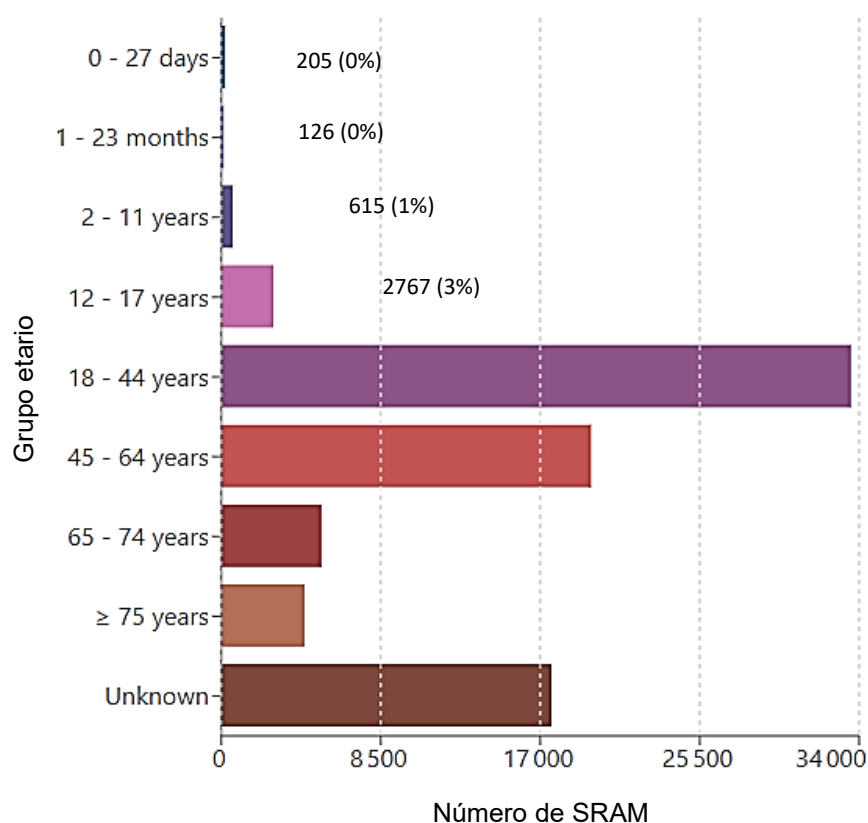
Fuente: Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. DIGEMID<sup>38</sup>

#### 7.4. VigiAccess

La base de datos VigiAccess <sup>28</sup> de la Organización Mundial de Salud (OMS) indica que desde 1997 hasta el 23 de febrero de 2025 se recuperaron un total de 84,375 registros de sospecha de reacciones adversas del medicamento Olanzapina, de los cuales el 4% (3,603) de SRAM se presentaron en pacientes desde recién nacidos hasta 17 años de edad, como se observa en la siguiente figura.

<sup>28</sup> WHO. VigiAccess. Uppsala Monitoring Centre. [Internet]. [Fecha de consulta: feb de 2025]. Disponible en: <https://www.vigiaccess.org/>

**Figura N°5. Distribución de sospechas de reacciones adversas asociadas a olanzapina 10mg de acuerdo al grupo etario.**



Fuente: tomado de VigiAccess

Así mismo, se describen las siguientes SRAMs asociadas al uso de olanzapina 10mg en la población global, incluyendo todos los grupos etarios, de acuerdo a órganos y sistemas, en la cual se observa que las SRAMs más frecuentes fueron a nivel del sistema nervioso, seguido de los desórdenes generales e investigaciones.

**Tabla N°13. Distribución de reporte de sospechas de reacciones adversas asociadas a olanzapina 10mg por órganos y sistemas.**

Nº	WHO-ART TERMINOLOGY	TOTAL
1	Blood and lymphatic system disorders	3,043
2	Cardiac disorders	5,506
3	Congenital, familial and genetic disorders	351
4	Ear and labyrinth disorders	515
5	Endocrine disorders	995
6	Eye disorders	2,704
7	Gastrointestinal disorders	9,560
8	General disorders and administration site conditions	18,573
9	Hepatobiliary disorders	3,984

10	Immune system disorders	492
11	Infections and infestations	2,651
12	Injury, poisoning and procedural complications	12,043
13	Investigations	18,472
14	Metabolism and nutrition disorders	12,094
15	Musculoskeletal and connective tissue disorders	4,246
16	Neoplasms benign, malignant and unspecified	550
17	Nervous system disorders	27,587
18	Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	501
19	Product issues	662
20	Psychiatric disorders	17,808
21	Renal and urinary disorders	2,998
22	Reproductive system and breast disorders	2,360
23	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4,117
24	Skin and subcutaneous tissue disorders	4,282
25	Social circumstances	654
26	Surgical and medical procedures	1035
27	Vascular disorders	4,426

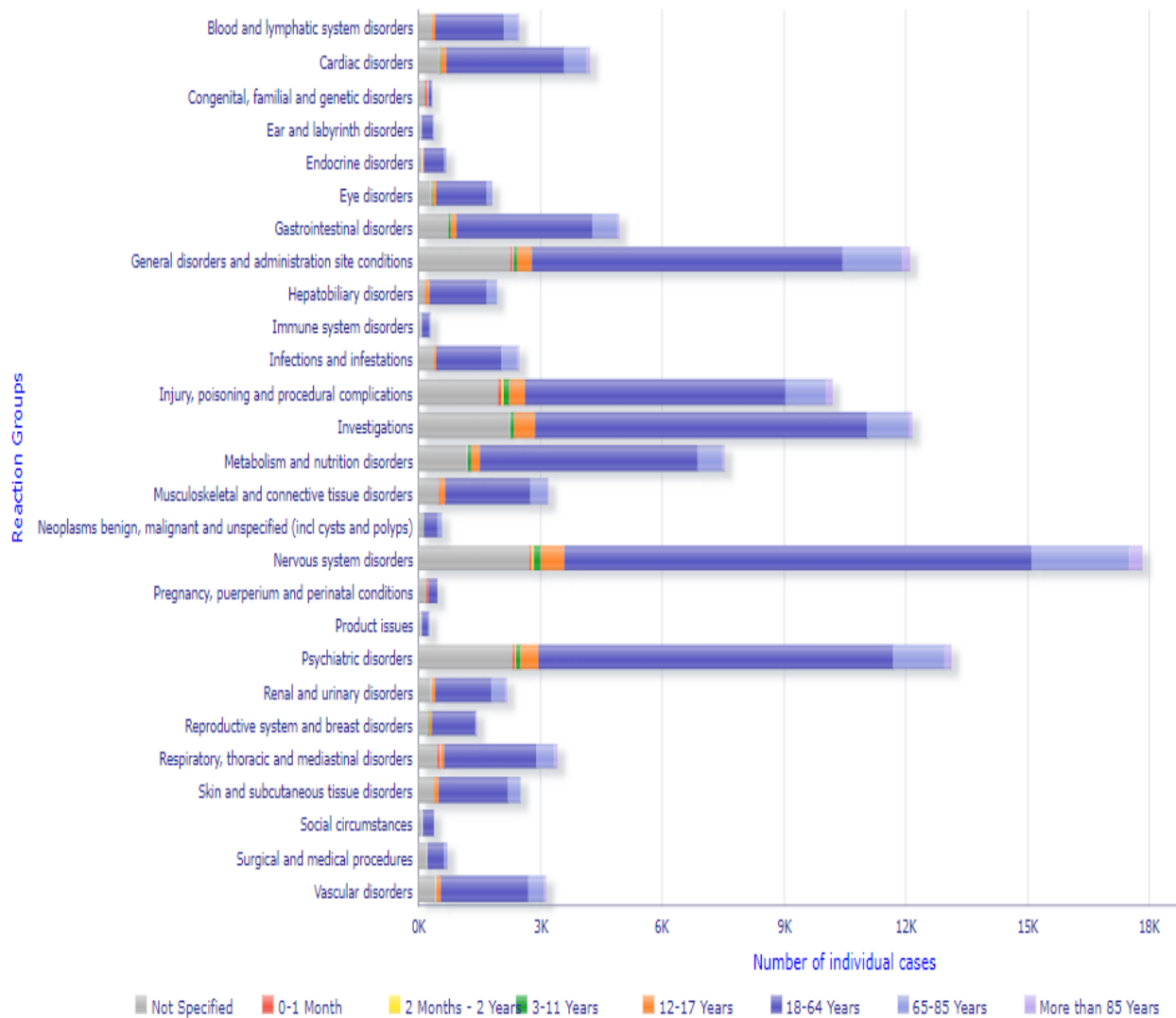
Fuente: VigiAccess

### 7.5. Eudravigilancia<sup>29</sup>

En la base de datos de Eudravigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos indica que hasta el 3 de febrero de 2025 se reportaron 45,704 casos de sospecha de reacciones adversas para olanzapina, dentro de las cuales, se puede observar que las más frecuentes en la población de 3 a 17 años de edad fueron a nivel del sistema nervioso, seguido de los desórdenes psiquiátricos e investigaciones.

<sup>29</sup> EMA. Base de datos Europea de Informes de presuntas reacciones adversas. EudraVigilance. [Internet] [Actualizado Dic de 2023, fecha de consulta: Feb de 2025]. Disponibles en: <https://www.adrreports.eu/en/>

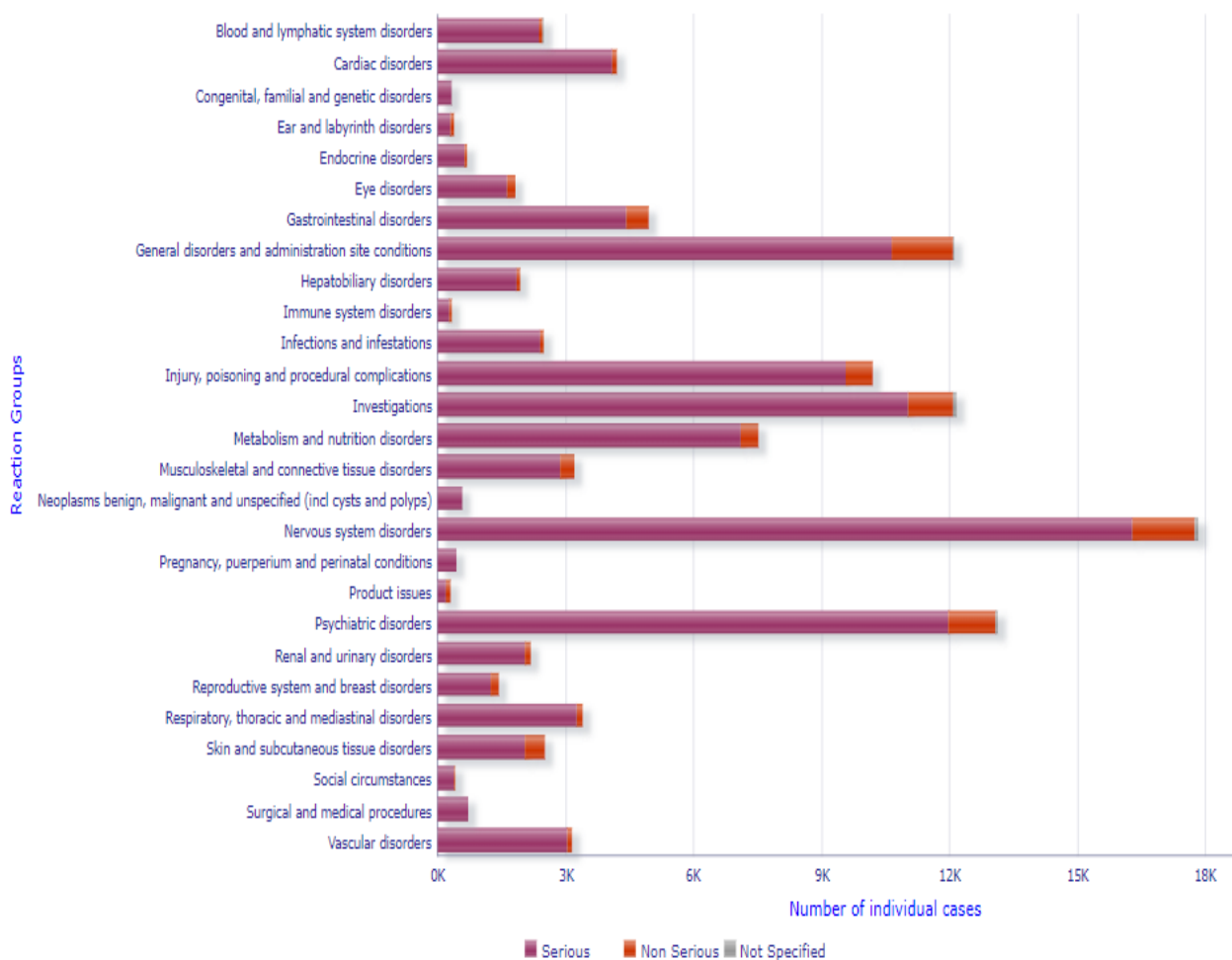
**Figura N°6. Distribución de sospechas de reacciones adversas asociadas a olanzapina por órganos y sistemas, según grupo etario.**



Fuente: tomado de Eudravigilancia

Así mismo, se puede observar que las SRAMs serias más frecuentes a nivel global (incluye todos los grupos etarios) fueron a nivel del sistema nervioso, seguido de los desórdenes psiquiátricos e investigaciones, lo cual se observa en la siguiente figura.

**Figura N°7. Distribución de sospechas de reacciones adversas asociadas a olanzapina según la seriedad.**



Fuente: tomado de Eudravigilancia

## 7.6. Alertas de Seguridad

### HEALTH CANADA<sup>30</sup>

El 22 de junio de 2005, se publicó una alerta de seguridad, en la cual esta agencia reguladora advierte que el tratamiento con antipsicóticos atípicos para los trastornos de conducta en pacientes de edad avanzada está asociado con un mayor riesgo de mortalidad por cualquier causa. A excepción de la risperidona (RISPERDAL), estos medicamentos no están aprobados para su uso en pacientes de edad avanzada con demencia.

De un total de 13 estudios controlados con placebo realizados con risperidona (RISPERDAL), quetiapina (SEROQUEL) y olanzapina (ZYPREXA) en pacientes ancianos con demencia y trastornos de conducta, 10 estudios mostraron aumentos numéricos en la mortalidad por todas las causas en los grupos tratados con el fármaco en comparación con

<sup>30</sup> Atypical antipsychotic drugs and dementia – advisories, warnings and recalls for health professionals [Internet]. Canada.ca. 2021 [citado el 05 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://recalls-rappels.canada.ca/en/alert-recall/atypical-antipsychotic-drugs-and-dementia-advisories-warnings-and-recalls-health>.

los grupos tratados con placebo. En general, estos estudios incluyeron un total de 3965 pacientes y mostraron un aumento medio de 1,6 veces en la tasa de mortalidad en los pacientes tratados con el fármaco. La mayoría de las muertes se debieron a eventos relacionados con el corazón (p. ej., insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciones (principalmente neumonía). Así mismo, estos antipsicóticos atípicos están aprobados para el tratamiento de la esquizofrenia.

Debido a estos hallazgos esta agencia reguladora solicita que todos los fabricantes de medicamentos antipsicóticos atípicos incluyan una advertencia sobre este riesgo en su monografía del producto describiendo este riesgo y señalando que estos medicamentos (excepto RISPERDAL) no están aprobados para el tratamiento de trastornos del comportamiento en pacientes de edad avanzada con demencia.

## FDA

El 11 de abril de 2005, la FDA publicó un aviso de salud pública, sobre los fármacos antipsicóticos utilizados para el tratamiento de los trastornos del comportamiento en pacientes de edad avanzada, en el cual alerta sobre nueva información de seguridad relacionada con un uso no aprobado ("fuera de etiqueta") de ciertos medicamentos llamados "medicamentos antipsicóticos atípicos". Estos medicamentos están aprobados para el tratamiento de la esquizofrenia y la manía, pero los estudios clínicos de estos medicamentos para tratar trastornos de conducta en pacientes ancianos con demencia han demostrado una mayor tasa de mortalidad asociada con su uso en comparación con los pacientes que recibieron un placebo. Así mismo menciona que esta alerta se aplica a fármacos antipsicóticos como Abilify (aripiprazol), Zyprexa (olanzapina), Seroquel (quetiapina), Risperdal (risperidona), Clozaril (clozapina) y Geodon (ziprasidona). Además, la FDA solicitó que los fabricantes de todos estos medicamentos agreguen una advertencia en el prospecto de sus medicamentos que describa este riesgo y que indique que estos medicamentos no están aprobados para el tratamiento de síntomas conductuales en pacientes de edad avanzada con demencia<sup>31</sup>.

El 05 de octubre de 2016, la FDA advierte sobre reacciones de la piel poco comunes, pero graves con el uso del psicofármaco olanzapina (Zyprexa, Zyprexa Zydis, Zyprexa Relprev y Symbyax). Así mismo, advierte que el fármaco antipsicótico olanzapina puede causar una reacción cutánea poco común, pero grave, que puede avanzar y afectar otras partes del cuerpo. Por ello, se está añadiendo una nueva advertencia a la etiqueta de información farmacológica de todos los productos que contienen olanzapina, la cual describe esta grave afección conocida como síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés). Además, recomienda a los pacientes que toman productos que contienen olanzapina y manifiestan una fiebre acompañada de sarpullido e inflamación de los ganglios linfáticos, o inflamación del rostro, deben procurar atención médica de inmediato. También mencionó que los profesionales de la salud deben suspender de inmediato el tratamiento con olanzapina si se sospecha la presencia del síndrome DRESS y al prescribir el medicamento, explicar a sus pacientes los indicios y los síntomas de las reacciones cutáneas severas, e indíqueles cuándo es que deben procurar atención médica inmediata<sup>32</sup>.

<sup>31</sup> FDA Issues Public Health Advisory for Antipsychotic Drugs used for Treatment of Behavioral Disorders in elderly patients [Internet]. Psychrights.org. [citado el 03 de Mar de 2025]. Disponible en: <https://psychrights.org/drugs/ANS01350.html>.

<sup>32</sup> La FDA advierte de reacciones de la piel poco comunes, pero graves con el uso del psicofármaco olanzapina (Zyprexa, Zyprexa Zydis, Zyprexa Relprev y Symbyax) [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. FDA; 2019 [citado el 07 de

## VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS

En esta sección se presentan los resultados de la estimación de los costos de adquisición de las tecnologías sanitarias bajo evaluación, tanto los referidos al costo de tratamiento por paciente, como el costo de tratamiento agregado que resulta de considerar el costo para todos los casos identificados por las IPRESS solicitantes de la evaluación.

Los precios de referencia que se emplean en la estimación se determinan priorizando el uso de información pública y de acceso libre. La fuente de información principal es la base de datos de compras públicas del OSCE (CONOSCE)<sup>33</sup>, la misma que se complementa con el catálogo de precios del MINSA y GORES (CATPREC)<sup>34</sup> Ahora bien, en aquellos casos en donde no se encuentre información pública se empleará la información disponible en el observatorio de precios de productos farmacéuticos de la DIGEMID<sup>35</sup>.

En la siguiente tabla se presentan los precios para cada una de las tecnologías bajo evaluación. Es preciso destacar que el precio para Olanzapina 10mg tableta y los comparadores se obtuvo sólo a través de la fuente pública CONOSCE.

**Tabla N°14. Precios de las tecnologías sanitarias bajo evaluación.**

Tecnología sanitaria	Presentación	Tipo	Precio	Año	Fuente	Detalles
Olanzapina	10mg tab	Alternativa de interés	S/0.17	2024	CONOSCE	Precio medio
Risperidona	2mg tab	Alternativa comparador	S/0.12	2024	CONOSCE	Precio medio
Haloperidol	5mg tab	Alternativa comparador	S/0.18	2024	CATPREC	Precio medio
Haloperidol	10mg tab	Alternativa comparador	S/0.70	2024	CATPREC	Precio medio
Haloperidol	2mg/ml solución	Alternativa comparador	S/6.40	2024	CATPREC	Precio medio

Elaboración propia

En la siguiente tabla se presenta la estimación del costo de adquisición de las alternativas bajo evaluación en el tratamiento de un paciente.

noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/la-fda-advierte-de-reacciones-de-la-piel-poco-comunes-pero-graves-con-el-uso-del-psicofarmaco>.

<sup>33</sup> Conosce. Portal de Datos Abiertos. Nov 10, 2024; disponible en: [\[https://bi.seace.gob.pe/pentaho/api/repos/%3Apublic%3Aportal%3Adatosabiertos.html/content?userid=public&password=key\]](https://bi.seace.gob.pe/pentaho/api/repos/%3Apublic%3Aportal%3Adatosabiertos.html/content?userid=public&password=key). Accedido el 09 Nov de 2024.

<sup>34</sup> Seguro Integral de Salud. Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud. Disponible en: [\[https://www.sis.gob.pe/ipresspublicas/guias.html\]](https://www.sis.gob.pe/ipresspublicas/guias.html). Accedido el 10 de Nov 2024.

<sup>35</sup> Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos. Sistema Nacional de Información de Precios de Productos Farmacéuticos – SNIPPF. Disponible en: [\[https://opm-digemid.minsa.gob.pe/#/consulta-producto\]](https://opm-digemid.minsa.gob.pe/#/consulta-producto). Accedido el 10 de Nov 2024.

**Tabla N°15. Estimación de los costos de tratamiento por paciente.**

Tecnologías sanitarias	Posología	Unidades por dosis	Unidades totales	Precio unitario	Costo por paciente		Costo por paciente incremental Alternativa 1		
					Unitario	Total			
Alternativa de interés 1	Olanzapina 10mg tab	Dosis inicial: 2.5mg a 5mg c/24h	2.5 mg – 5 mg diarios 4 semanas	1/4	7	S/1.19	S/59.08	-	
				1/2	14	S/2.38			
		Dosis objetiva: 10mg c/24h	10 mg diarios	1	337	S/57.29			
Alternativa comparadora 1	Risperidona 2 mg	Dosis inicial: 0.5mg	0,5 mg	0.25	2	S/0.24	S/75	-S/16	
		Dosis objetiva: 3mg c/24h	3 mg	1.5	32	S/0.12			S/3.84
		Dosis efectiva: 1 a 6mg c/24h	1 mg	0.5	169	S/20.28			
			6 mg	3	1011	S/121.32			
Alternativa comparadora 2	Haloperidol 5 mg	Dosis máxima: 5mg c/día (divididas de 2 a 3 veces al día)	5 mg/día	1	365	S/0.18	S/66	S/66	-S/7
Alternativa comparadora 3	Haloperidol 10 mg	Dosis máxima: 5mg c/día (divididas de 2 a 3 veces al día)	5 mg/día	0.5	183	S/0.70	S/128	S/128	-S/69
Alternativa comparadora 4	Haloperidol 2mg/ml solución	Dosis máxima: 5mg c/día (divididas de 2 a 3 veces al día)	5 mg/día	2.5	913	S/6.40	S/5,843	S/5,843	-S/5,784

Elaboración propia

Se observa que el costo promedio de adquisición para cubrir el tratamiento de un paciente con Olanzapina 10mg tableta asciende a S/ 59.08, en contraste, el costo con los 4 comparadores oscila entre S/ 66 y S/ 5,843, respectivamente. Este resultado refleja que incorporar la alternativa de interés generará una disminución en el costo por paciente de alrededor del 4% respecto al costo promedio de los comparadores.

Respecto a los costos agregados de tratamiento considerando Olanzapina 10mg tableta como alternativa de interés, en la siguiente tabla se aprecia que, de tratarse a todos los casos identificados con esta alternativa se requerirá un costo de adquisición agregado de S/5,130,309, en contraste, si se empleasen las alternativas comparadoras este costo oscilaría entre S/5,705,651 y S/ 507,446,861, respectivamente.

**Tabla N°16. Estimación de los costos de tratamiento agregados.**

Tecnologías sanitarias	Número de casos	Costo por paciente	Costo agregado	Costo agregado incremental	
Alternativa de interés	Olanzapina 10mg tab	86,844	S/59	S/5,130,309	-
Alternativa comparadora 1	Risperidona 2 mg	86,844	S/75	S/6,502,879	<b>-S/1,372,569</b>
Alternativa comparadora 2	Haloperidol 5 mg	86,844	S/66	S/5,705,651	<b>-S/575,342</b>
Alternativa comparadora 3	Haloperidol 10 mg	86,844	S/128	S/11,124,716	<b>-S/5,994,407</b>
Alternativa comparadora 4	Haloperidol 2mg/ml solución	86,844	S/5,843	S/507,446,861	<b>-S/502,316,552</b>

Elaboración propia

En suma, se puede apreciar que Olanzapina 10mg tableta representa un menor costo de adquisición respecto a la mayoría de las alternativas comparadoras, no solo a nivel del costo de tratamiento por paciente, sino también en términos agregados cuando se considera el costo de cada uno de los casos identificados por la IPRESS solicitante. Se observó que el uso de las alternativas de interés, en promedio, pueden generar una reducción en el costo de adquisición aproximadamente en 4% más respecto a lo que se requeriría si se optase solamente por alguno de los comparadores, generándose así una menor presión presupuestal.

## IX. RESUMEN EJECUTIVO

- La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico crónico, en el que la percepción, los pensamientos, el estado de ánimo y el comportamiento de una persona se alteran significativamente. Se caracteriza por "síntomas positivos", "síntomas negativos", deterioro cognitivo, síntomas de humor y ansiedad. La esquizofrenia es una enfermedad mental relativamente común. La esquizofrenia se considera uno de los trastornos humanos más discapacitante cuyo porcentaje de discapacidad va de 1.1% en Haití a 2.5% en Estados Unidos, mientras que la mayoría de los países sudamericanos están por encima del promedio por países (1.6%). Así mismo en Perú tenemos un 1.7% de discapacidad por esquizofrenia. Así mismo, en el 2023, el Ministerio de Salud del Perú (MINSa) atendió 85,497 casos de esquizofrenia en los diferentes establecimientos.
- La olanzapina es un agente antipsicótico, antimaníaco y estabilizador del ánimo que ha demostrado un amplio perfil farmacológico a través de un número de sistemas receptores. La olanzapina reducía de forma selectiva la actividad de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas (A10), a la vez que mostró escaso efecto en las vías estriadas (A9) relacionadas con la función motora. Se absorbe bien después de su administración oral; su unión a las proteínas plasmáticas representa aproximadamente un 93%; se metaboliza en el hígado a través de reacciones de conjugación y oxidación; su semivida terminal de eliminación media varió en función de la edad y el género (jóvenes 51,8 horas vs adultos mayores 33,8 horas).
- Olanzapina 10mg tableta no está recomendada por las agencias reguladoras de PAVS (EMA, AEMPS, HMRA, FDA, Health Canada) ni por DIGEMID para uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia,
- Olanzapina 10mg tableta no se encuentra incluida en la 9ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales (LMME) para niños de la OMS <sup>15</sup>.
- Los sumarios DynaMed y UptoDate recomiendan que en niños y adolescentes que no responden al tratamiento inicial con un antipsicótico después de seis semanas, se debe cambiar a otro antipsicótico; así mismo, no realizan una recomendación específica de algún antipsicótico que se prefiera en esta población en estudio. Además, estas recomendaciones se basaron en el estudio TEOSS <sup>19</sup>, en el cual se comparó antipsicóticos de segunda generación (risperidona y olanzapina) con un antipsicótico de primera generación (molindona), en el cual el grupo de tratamiento con olanzapina tuvo que suspender el estudio debido al incremento de peso que habían experimentado estos pacientes entre niños y adolescentes.
- Las guías de práctica clínica de Canadá (2017) y Reino Unido (2013), no realizan recomendaciones específicas del uso de olanzapina como tratamiento de segunda línea en niños y adolescentes con esquizofrenia; no obstante, la guía de Alemania (2019), recomienda no usar olanzapina como antipsicótico de primera elección de tratamiento de esquizofrenia en pacientes niños y adolescentes debido al alto riesgo de incremento de peso y cambios en el metabolismo de lípidos y glucosa.
- Al 25 de febrero de 2025 no se evidenciaron revisiones sistemáticas ni metaanálisis de ensayos clínicos controlados, ni ensayos clínicos aleatorizados que comparen la

eficacia y seguridad de olanzapina versus risperidona o haloperidol en niños y adolescentes con esquizofrenia que no responden o son intolerantes a otros antipsicóticos

- El 22 de junio de 2005, Health Canadá publicó una alerta de seguridad, en la cual esta agencia reguladora advierte que el tratamiento con antipsicóticos atípicos para los trastornos de conducta en pacientes de edad avanzada está asociado con un mayor riesgo de mortalidad por cualquier causa. A excepción de la risperidona (RISPERDAL), estos medicamentos no están aprobados para su uso en pacientes de edad avanzada con demencia.
- El 11 de abril de 2005, la FDA publicó un aviso de salud pública, sobre los fármacos antipsicóticos utilizados para el tratamiento de los trastornos del comportamiento en pacientes de edad avanzada, en el cual alerta sobre nueva información de seguridad relacionada con un uso no aprobado ("fuera de etiqueta") de ciertos medicamentos llamados "medicamentos antipsicóticos atípicos". Estos medicamentos están aprobados para el tratamiento de la esquizofrenia y la manía, pero los estudios clínicos de estos medicamentos para tratar trastornos de conducta en pacientes ancianos con demencia han demostrado una mayor tasa de mortalidad asociada con su uso en comparación con los pacientes que recibieron un placebo.
- El 05 de octubre de 2016, la FDA advierte sobre reacciones de la piel poco comunes, pero graves con el uso del psicofármaco olanzapina (Zyprexa, Zyprexa Zydis, Zyprexa Relprevv y Symbyax). Así mismo, advierte que el fármaco antipsicótico olanzapina puede causar una reacción cutánea poco común, pero grave, que puede avanzar y afectar otras partes del cuerpo. Por ello, se está añadiendo una nueva advertencia a la etiqueta de información farmacológica de todos los productos que contienen olanzapina, la cual describe esta grave afección conocida como síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés).
- La base de datos VigiAccess de la Organización Mundial de Salud (OMS) indica que desde 1997 hasta el 23 de febrero de 2025 se recuperaron un total de 85,704 registros de sospechas de reacciones adversas del medicamento Olanzapina, de los cuales el 4% (3,603) de SRAM se presentaron en pacientes desde recién nacidos hasta 17 años de edad.
- Respecto al análisis de costos de tratarse a todos los casos identificados con la alternativa de interés, se requerirá un costo de adquisición agregado de S/5,130,309, en contraste, si se empleasen las alternativas comparadoras este costo oscilaría entre S/5,705,651 y S/ 507,446,861, respectivamente. Así mismo, se observó que el uso de las alternativas de interés, en promedio, pueden generar una reducción en el costo de adquisición aproximadamente en 4% más respecto a lo que se requeriría si se optase solamente por alguno de los comparadores, generándose así una menor presión presupuestal.

## X. DECISIÓN DEL EQUIPO TECNICO

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento **Olanzapina 10 mg en tabletas para el tratamiento de esquizofrenia en niños y adolescentes que no responden a otros antipsicóticos**, el equipo técnico responsable de elaborar la Lista Complementaria de Medicamentos para el Tratamiento de Enfermedades de Salud Mental al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), ha determinado que la evidencia presentada no es suficiente para respaldar la inclusión a la Lista. Por lo tanto, decide **no incluir Olanzapina 10mg tableta a la lista complementaria de medicamentos de Medicamentos para el Tratamiento de Enfermedades de salud mental al PNUME.**

**ANEXOS**
**Anexo N°1. Estrategia de búsqueda de la información**

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
<b>MEDLINE</b> <b>PUBMED</b>	(("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields] OR "child s"[All Fields] OR "children s"[All Fields] OR "childrens"[All Fields] OR "childs"[All Fields]) AND ("adolescent"[MeSH Terms] OR "adolescent"[All Fields] OR "teenage"[All Fields] OR "teenager"[All Fields] OR "teenagers"[All Fields] OR "teenaged"[All Fields] OR "teenager s"[All Fields] OR "teenages"[All Fields]) AND ("schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields] OR "schizophrenias"[All Fields] OR "schizophrenia s"[All Fields]) AND ("olanzapine"[MeSH Terms] OR "olanzapine"[All Fields] OR "olanzapin"[All Fields] OR "olanzapine s"[All Fields])) AND ((meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (allchild[Filter]))  Fecha de búsqueda: 25 feb 2025  Resultados: RS: 20, ECAs: 24  No cumplen con los criterios: RS: 20, ECAs: 5	<b>Eficacia:</b>  <b>Revisiones sistemáticas, metaanálisis</b>  <b>ECCAs</b>  <b>Seguridad:</b>  <b>Revisiones sistemáticas, metaanálisis</b>  <b>ECCAs</b>
<b>TRIPDATABASE</b>	Estrategia N°1:  Children AND teenagers AND schizophrenia, olanzapine, quetiapine OR haloperidol OR risperidone  Fecha de búsqueda: 25 feb 2025  Resultados: RS: 33, ECAs: 5  No cumplen con los criterios: RS: 33, ECAs: 5  Estrategia N°2:  Children AND teenagers AND schizophrenia, olanzapine  Fecha de búsqueda: 25 feb 2025  Resultados: RS: 33, ECAs: 11  No cumplen con los criterios: RS: 33, ECAs: 11	<b>Eficacia:</b>  <b>Revisiones sistemáticas, metaanálisis</b>  <b>ECCAs</b>  <b>Seguridad:</b>  <b>Revisiones sistemáticas, metaanálisis</b>  <b>ECCAs</b>
<b>EPISTEMONIKOS</b>	Estrategia N°1:  (title:(Children) OR abstract:(Children)) AND (title:(schizophrenia) OR abstract:(schizophrenia)) AND (title:(olanzapine) OR abstract:(olanzapine)) AND (title:(risperidone) OR abstract:(risperidone)) AND	<b>Eficacia:</b>  <b>Revisiones sistemáticas, metaanálisis</b>

	<p>(title:(quetiapine) OR abstract:(quetiapine)) AND (title:(haloperidol) OR abstract:(haloperidol))</p> <p>Fecha de búsqueda: 25 feb 2025</p> <p>Resultados: RS: 3, ECA: 1</p> <p>No cumplen con los criterios: RS: 3, ECA: 1</p> <p>Estrategia N°2:</p> <p>(title:(Children AND teenagers) OR abstract:(Children AND teenagers)) AND (title:(schizophrenia) OR abstract:(schizophrenia)) AND (title:(olanzapine) OR abstract:(olanzapine))</p> <p>Fecha de búsqueda: 25 feb 2025</p> <p>Resultados: RS: 0, ECA: 0</p>	<p><b>ECCAs</b></p> <p><b><u>Seguridad:</u></b></p> <p><b>Revisiones sistemáticas, metaanálisis</b></p> <p><b>ECCAs</b></p>
<b>COCHRANE</b>	<p>Estrategia N°1</p> <p>Schizophrenia en Título Resumen Palabra clave AND children en Título Resumen Palabra clave AND olanzapine en Título Resumen Palabra clave - (Se han buscado variaciones de la palabra)</p> <p>Fecha de búsqueda: 25 feb 2025</p> <p>Resultados: 42 RS: 1, ECAs: 41</p> <p>No cumplen con los criterios: RS: 1, ECAs: 41</p> <p>Estrategia N°2</p> <p>Schizophrenia en Título Resumen Palabra clave AND teenagers en Título Resumen Palabra clave AND olanzapine en Título Resumen Palabra clave - (Se han buscado variaciones de la palabra)</p> <p>Fecha de búsqueda: 25 feb 2025</p> <p>Resultados: 0</p>	<p><b><u>Eficacia:</u></b></p> <p><b>Revisiones sistemáticas, metaanálisis</b></p> <p><b>ECCAs</b></p> <p><b><u>Seguridad:</u></b></p> <p><b>Revisiones sistemáticas, metaanálisis</b></p> <p><b>ECCAs</b></p>
<b>DYNAMED</b>	Medications for Schizophrenia: Specific Populations Children and Adolescents.	01 sumario
<b>UPTODATE</b>	Treatment- Schizophrenia in children and adolescents	01 sumario
<b>CANADIAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION AND THE SCHIZOPHRENIA SOCIETY OF CANADA - CANADA</b>	Canadian guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia spectrum and other psychotic disorders in children and youth	01 GPC (2017)
<b>GERMAN SOCIETY FOR PSYCHIATRY AND PSYCHOTHERAPY,</b>	Die aktualisierte S3-Leitlinie Schizophrenie: Entwicklungsprozess und ausgewählte Empfehlungen. Nervenarzt	01 GPC (2019)



<b>PSYCHOSOMATICS AND NEUROLOGY - ALEMANIA</b>		
<b>NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE - REINO UNIDO</b>	Guideline Psychosis and schizophrenia in children and young people: recognition and management.	01 GPC (2013)