



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Viceministerio  
de Salud Pública

# EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

## N° 15-2025

### OLANZAPINA 10 mg tableta

Para el tratamiento de pacientes adultos  
con diagnóstico de esquizofrenia

### 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



**DIGEMID**

**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 adultos con diagnóstico de esquizofrenia. Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 15-2025. 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>4,5</sup> .....	9
1.2.4.	Datos epidemiológicos .....	10
1.2.5.	Tratamiento <sup>4</sup> .....	10
1.3.	Descripción de la tecnología de interés <sup>4,6</sup> .....	13
1.3.1.	Farmacodinamia.....	13
1.3.2.	Farmacocinética <sup>12</sup> .....	14
1.3.3.	Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras .....	15
1.3.4.	Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS.....	16
II.	PREGUNTA CLÍNICA .....	16
III.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA).....	17
3.1.	Estrategia de búsqueda.....	17
3.2.	Criterios de inclusión .....	17
3.3.	Criterios de exclusión .....	18
3.4.	Estudios identificados y seleccionados .....	18
IV.	RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	19
4.1.	Sumarios.....	19
4.2.	Guías de Práctica Clínica .....	21
	DOCUMENTOS TÉCNICOS .....	29
V.	EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS .....	30
VI.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD.....	33
6.1.	Revisiones Sistemáticas.....	33
6.2.	Ensayos clínicos aleatorizados .....	40
VII.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD .....	40
7.1.	Revisiones sistemáticas .....	40
7.2.	Ensayos clínicos controlados aleatorizados.....	55
7.3.	Estudios observacionales.....	56
7.4.	Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT) .....	56
7.5.	VigiAccess .....	57
7.6.	Eudravigilancia .....	58
7.7.	Alertas de Seguridad .....	59
	FDA.....	60
VIII.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS .....	61
8.1.	Evaluación de costo – efectividad a nivel internacional .....	61
8.2.	Análisis de costos propios (DIGEMID) .....	64



IX. RESUMEN EJECUTIVO .....67

X. DECISIÓN DEL EQUIPO TÉCNICO .....72

Anexo N°1. Estrategia de búsqueda de la información .....73

Anexo N°2. Estudios excluidos .....77

**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 adultos con diagnóstico de esquizofrenia.

En la solicitud se reportan 86, 844 casos anuales de pacientes diagnosticados con esquizofrenia.

**Tabla N°1. Datos de la tecnología de interés:**

<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 2mg tableta, haloperidol 10mg tableta, sulpirida 200mg tableta.

Fuente: elaboración propia.

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

#### 1.2.1. Descripción de la condición clínica

La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico crónico en el cual se presenta una alteración significativa a nivel de la percepción, los pensamientos, el estado de ánimo y el comportamiento de una persona. Así mismo se caracteriza por "síntomas positivos", "síntomas negativos", deterioro cognitivo, síntomas de humor y ansiedad; y manifestaciones físicas asociadas que incluyen: alteraciones neurológicas (confusión derecha-izquierda), agrafestesia (incapacidad de reconocer letras o números trazados en la piel, generalmente en la palma de la mano), astereognosia (incapacidad de identificar objetos familiares sólo con el tacto), catatonía (anormalidades motoras), alteraciones del sueño y alteraciones metabólicas<sup>3,4,5</sup>.

#### Etiología <sup>6</sup>

La causa precisa de la esquizofrenia sigue eludiendo a los investigadores. Sin embargo, se acepta ampliamente que los diversos fenotipos de la enfermedad surgen de múltiples factores, incluida la susceptibilidad genética y las influencias ambientales.

Una explicación para el desarrollo de la esquizofrenia es que el trastorno comienza en el útero. Las complicaciones obstétricas, incluyendo sangrado durante el embarazo, diabetes

<sup>1</sup> DIGEMID. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. [Internet]. [Fecha de consulta: 10 Mar 2025]. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/?page=2>.

<sup>2</sup> 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 10 de Mar de 2025.

<sup>3</sup> Best Practice. Eschizophrenia. [Internet]. [Fecha de consulta: 10 Mar 2025]. Disponible en: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000091>

<sup>4</sup> T. Scott Stroup, Stephen Marder. Schizophrenia in adults. UpToDate. [Internet]. [Fecha de consulta: 10 Mar 2025]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>.

<sup>5</sup> Stephen P. Jarvis MD; Esther Jolanda van Zuuren MD; Alexander Rae-Grant MD, FRCPC, FAAN. Schizophrenia. Dynamed [Internet]. [Fecha de consulta: 10 Mar 2025]. Disponible en: <https://www.dynamed.com/>.

<sup>6</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 10 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4159061/pdf/ptj3909638.pdf>.

gestacional, cesárea de emergencia, asfixia y bajo peso al nacer, se han asociado con la esquizofrenia más adelante en la vida. Las alteraciones fetales durante el segundo trimestre, una etapa clave en el desarrollo neurológico fetal, han sido de particular interés para los investigadores. Las infecciones y los niveles excesivos de estrés durante este período se han vinculado con una duplicación del riesgo de que la descendencia desarrolle esquizofrenia.

La evidencia científica apoya la idea de que los factores genéticos juegan un papel importante en la causa de la esquizofrenia; estudios han demostrado que el riesgo de enfermedad es de aproximadamente el 10% para un familiar de primer grado y del 3% para un familiar de segundo grado. En el caso de gemelos monocigóticos, el riesgo de que uno de ellos padezca esquizofrenia es del 48% si el otro tiene el trastorno, mientras que el riesgo es del 12% al 14% en gemelos dicigóticos. Si ambos padres padecen esquizofrenia, el riesgo de que tengan un hijo con esquizofrenia es de aproximadamente el 40%.

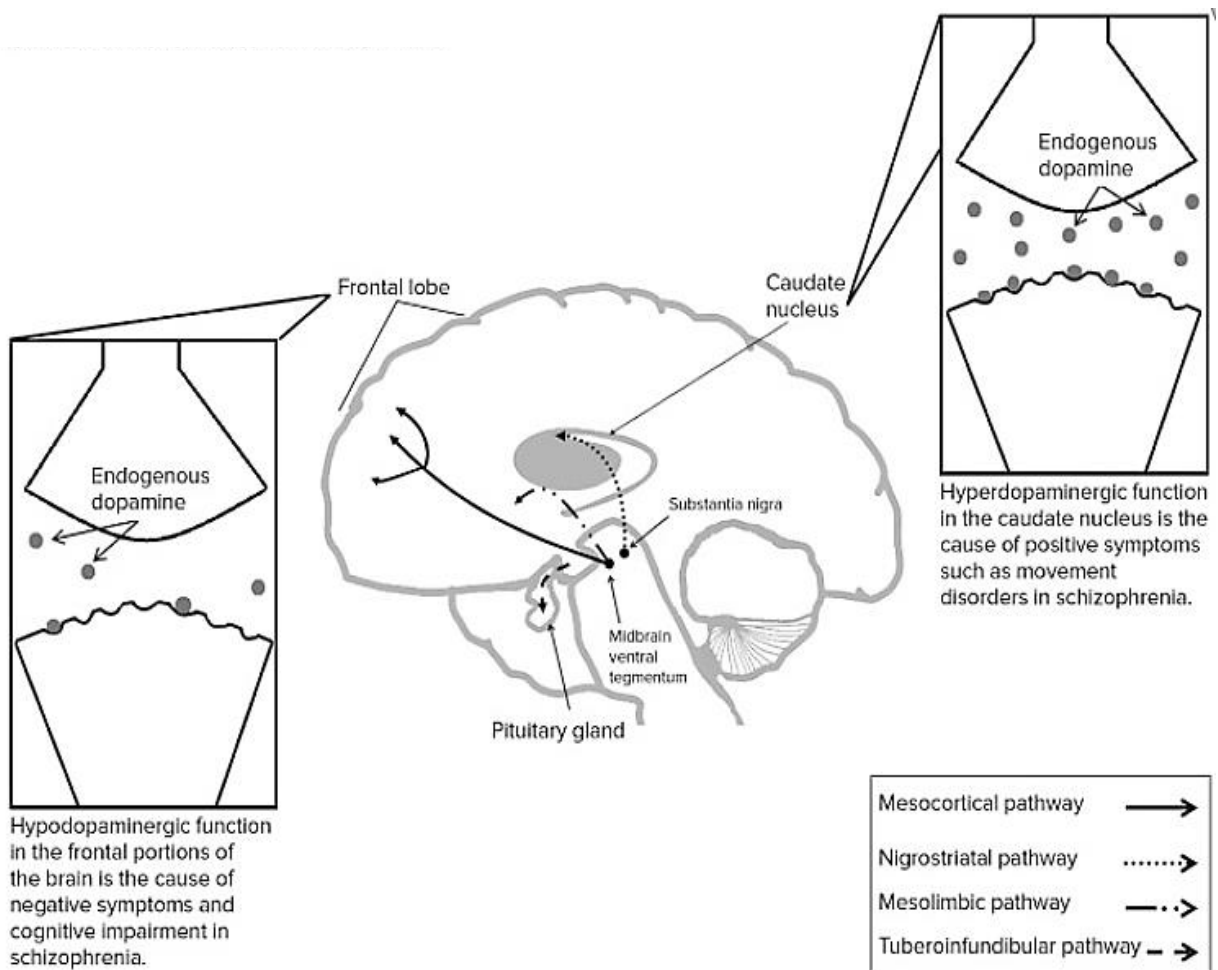
Los factores ambientales y sociales también pueden desempeñar un papel en el desarrollo de la esquizofrenia, especialmente en individuos que son vulnerables al trastorno. Los factores estresantes ambientales vinculados con la esquizofrenia incluyen traumas infantiles, pertenencia a una minoría étnica, residencia en un área urbana y aislamiento social. Además, los factores estresantes sociales, como la discriminación o la adversidad económica, pueden predisponer a los individuos a tener pensamientos delirantes o paranoides.

### 1.2.2. Aspectos fisiopatológicos <sup>6,7</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.

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 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.

<sup>7</sup> Luvsannyam E, Jain MS, Pormento MKL, Siddiqui H, Balagtas ARA, Emuze BO, et al. Neurobiology of schizophrenia: A comprehensive review. Cureus [Internet]. 2022; Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9080788/pdf/cureus-0014-00000023959.pdf>.

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

Fuente: estudio realizado por Patel K. et al.

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. 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

Antecedentes familiares de esquizofrenia (fuerte); factores ambientales (vivir en áreas de alta densidad poblacional, estatus migratorio); factores de desarrollo (complicaciones durante el embarazo, parto y periodo neonatal, retraso al caminar, dificultades en el neurodesarrollo, desnutrición materna severa, infección materna durante el embarazo); factores sociales (reciente estrés o cambios significantes en la vida del paciente como: pérdida del trabajo, muerte de un familiar, estrés educacional u otro evento traumático y consumo de cannabis)<sup>4</sup>.

## Manifestaciones clínicas

En la siguiente tabla se pueden observar los signos y síntomas de la esquizofrenia.

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

Síntomas positivos	Síntomas negativos	Deterioro cognitivo
<p>Denominados también síntomas psicóticos, y se relaciona en la forma en que la persona piensa, actúa y percibe el mundo.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alucinaciones auditivas, visuales y somáticas.</li> <li>• Delirios extraños</li> <li>• Comportamientos desorganizados</li> <li>• Alteración del habla.</li> </ul>	<p>Generalmente son las primeras manifestaciones de esquizofrenia incluso aparecen antes que los síntomas positivos. Si no se realiza un buen diagnóstico, muchas veces suele confundirse con otras enfermedades mentales como la depresión.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Retraimiento social.</li> <li>• Desmotivación</li> <li>• Autoabandono</li> <li>• Anhedonia (incapacidad de sentir placer)</li> <li>• Pobreza del habla.</li> </ul>	<p>Involucran problemas de concentración y memoria.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atención</li> <li>• Memoria</li> <li>• Aprendizaje</li> <li>• Comprensión verbal</li> <li>• Funciones ejecutivas.</li> </ul>
Síntomas de humor y ansiedad	Manifestaciones físicas asociadas	
<p>Los síntomas de humor y ansiedad son comunes en la esquizofrenia así mismo parecen ocurrir en una tasa más alta que en la población en general.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Falta de conciencia de su enfermedad: estigma</li> </ul>	<p>Existen varias manifestaciones físicas asociadas a la esquizofrenia como: trastornos neurológicos, catatonía, trastornos del sueño y trastornos metabólicos.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastornos neurológicos: signos blandos (incluyen deficiencias sutiles de la integración sensorial, coordinación motora y secuenciación por ejemplo la confusión derecha e izquierda, la agrafestesia y astereognosia).</li> <li>• Catatonía: puede presentarse como negativa o extrema (resistencia motora) o excitación catatónica (actividad motora excesiva).</li> <li>• Trastornos del sueño: van desde apnea obstructiva del sueño hasta alteraciones del ritmo circadiano.</li> <li>• Trastornos metabólicos: diabetes, hiperlipidemia e hipertensión.</li> </ul>	

Fuente: adaptado de Patel K. et al

## Estadios clínicos<sup>8</sup>

De acuerdo al Colegio de Psiquiatras de Real Australia y Nueva Zelanda los estadios clínicos de la esquizofrenia y desórdenes relacionados se presentan en la siguiente tabla.

**Tabla N°3. Estadios clínicos de la esquizofrenia y desórdenes relacionados.**

Clinical stage	Definition
0	Increased risk of psychosis No symptoms currently
1a	Mild or non-specific symptoms of psychosis, including neurocognitive deficits Mild functional change or decline
1b	Ultra-high risk of psychosis Moderate but subthreshold symptoms, with moderate neurocognitive changes and functional decline to caseness or chronic poor function (30% drop in SOFAS in previous 12 months or <50 for previous 12 months)
2	First episode of psychotic disorder: full-threshold disorder with moderate-to-severe symptoms, neurocognitive deficits and functional decline (GAF 30–50) Includes acute and early recovery periods
3a	Incomplete remission from first episode of care
3b	Recurrence or relapse of psychotic disorder that stabilises with treatment, but at a level of GAF, residual symptoms or neurocognition below the best level achieved following remission from the first episode
3c	Multiple relapses with objective worsening in clinical extent and impact of illness
4	Severe, persistent or unremitting illness, as judged by symptoms, neurocognition and disability criteria

Source: Adapted from McGorry et al. (2006).

SOFAS: social and occupational function assessment scale; GAF: global assessment of function.

Fuente: estudio realizado por Galletly C. et al.

### 1.2.3. Diagnóstico<sup>4,5</sup>

Los pacientes con síntomas psicóticos deben ser evaluados cuidadosamente para detectar causas alternativas, incluidos medicamentos o drogas ilícitas, afecciones médicas asociadas con delirio o demencia, otras afecciones psiquiátricas, incluidos trastornos del estado de ánimo con psicosis, trastornos afectivos y manía, y trastornos del espectro autista.

El diagnóstico de esquizofrenia se realiza clínicamente basándose en síntomas persistentes (>6 meses) que incluyen: delusiones, alucinaciones, habla o comportamiento desorganizado y/o síntomas negativos junto con disfunción social y/o ocupacional en ausencia de diagnósticos alternativos.

Así mismo, se debe considerar el uso de criterios formales como los criterios de la CIE-10 o los criterios del Manual diagnóstico y estadística de trastornos mentales, quinta edición (DSM-5) para el diagnóstico.

<sup>8</sup> Galletly C, Castle D, Dark F, Humberstone V, Jablensky A, Killackey E, et al. Royal Australian and New Zealand [Internet]. Ranzcp.org. [citado el 23 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.ranzcp.org/getmedia/da6dfec5-e31f-4d26-951b-dae8b1cdf777/schizophrenia-cpg.pdf#page26>

### 1.2.4. Datos epidemiológicos

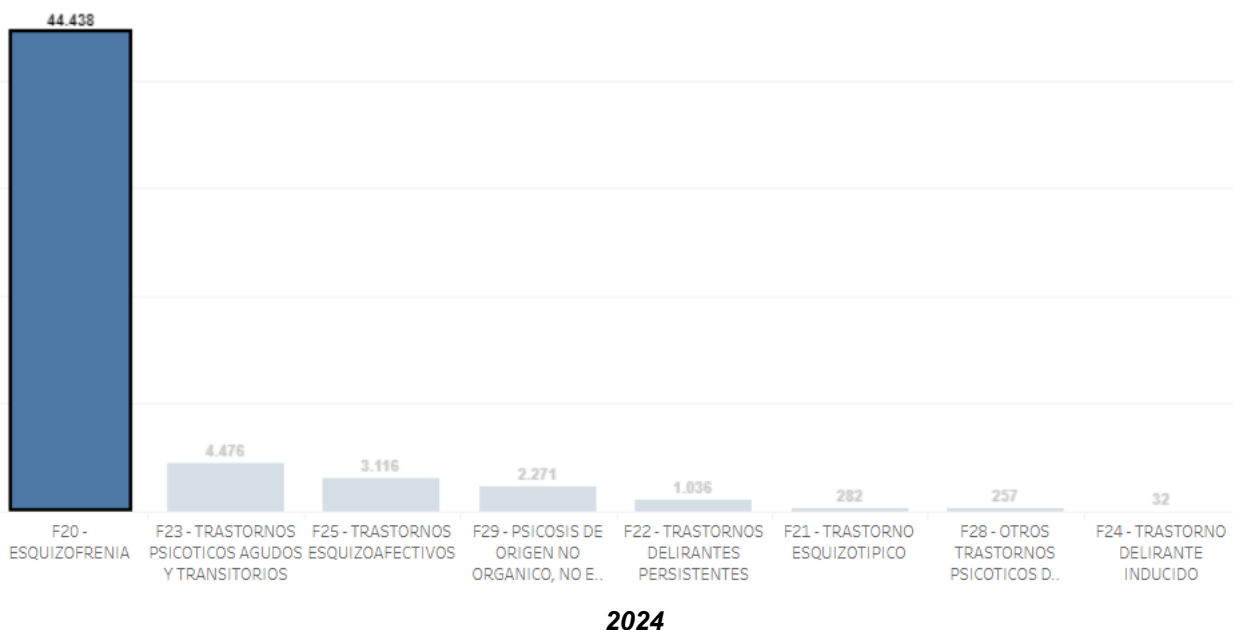
Según el portal web de la OMS la esquizofrenia afecta aproximadamente a 24 millones de personas en todo el mundo, esto quiere decir que 1 de cada 300 personas (0.32%) padece de este trastorno<sup>9</sup>.

Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS), alrededor de los 20 años de edad surge un patrón que se mantiene estable durante la juventud y la edad adulta, el en cual los trastornos mentales graves (esquizofrenia y trastorno bipolar) representan alrededor del 10%<sup>10</sup>.

La esquizofrenia se considera uno de los trastornos humanos más discapacitantes 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<sup>11</sup>

En el Perú, de acuerdo a los datos epidemiológicos de la base de datos del Repositorio Único Nacional de Información en Salud (REUNIS) encontró que a nivel de las IPRESS del MINSA en el año 2024 se reportaron 44, 438 pacientes atendidos con el diagnóstico de esquizofrenia<sup>12</sup>.

**Figura N°2. Personas atendidas con el diagnóstico de esquizofrenia en el MINSA en el periodo**



Fuente: tomado de Repositorio Único Nacional de Información en Salud (REUNIS).

### 1.2.5. Tratamiento<sup>4</sup>

Los antipsicóticos son el tratamiento farmacológico de primera línea para la esquizofrenia. Se ha demostrado en ensayos clínicos que son eficaces para tratar los síntomas y las conductas

<sup>9</sup> WHO. Recuperado el 23 de noviembre de 2023, de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>.

<sup>10</sup> Organización Panamericana de la Salud (OPS). La carga de los trastornos mentales en la Región de las Américas: Perú. [Internet]. [Actualizado 2018. Fecha de consulta: 10 Mar 2025]. Disponible en: [https://www.paho.org/sites/default/files/2020-09/MentalHealth-profile-2020%20Peru\\_esp.pdf](https://www.paho.org/sites/default/files/2020-09/MentalHealth-profile-2020%20Peru_esp.pdf).

<sup>11</sup> Master W. Estudio de Carga de Enfermedad [Internet]. CDC MINSa. 2020 [citado el 24 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portalnuevo/inteligencia-sanitaria/carga-de-enfermedad-y-analisis-de-la-demanda>.

<sup>12</sup> MINSa. Repositorio Único Nacional de Información en Salud (REUNIS). Principales morbilidades y problemas psicosociales en salud mental atendidas. [Internet] [actualizado 23 oct 2024, citado 10 Mar 2025]. Disponible en: <https://www.minsa.gob.pe/reunis/?op=2&niv=14&tbi=1>

asociadas con el trastorno. Sin embargo, los antipsicóticos tienen efectos secundarios importantes. La evaluación y el manejo de estos efectos adversos son una parte importante del tratamiento. Las intervenciones psicosociales basadas en evidencia junto con la farmacoterapia pueden ayudar a los pacientes a lograr la recuperación.

En las Tablas N°4 y 5 se observan los antipsicóticos de primera y segunda generación respectivamente utilizados para tratar la esquizofrenia.

**Tabla N°4. Antipsicóticos de primera generación para el tratamiento de pacientes adultos con esquizofrenia**

Agent	Initial dose (mg/day)	Usual dose range (mg/day)	Maximum dose (mg/day)	Half-life (hours)	Metabolism and clearance
Chlorpromazine™	25 to 100	200 to 800	800	Approximately 30	CYP2D6, other CYPs, and glucuronidation to active and inactive metabolites
Fluphenazine	2.5 to 10	5 to 20	40	14 to 16	CYP2D6
Haloperidol	1 to 10	2 to 20	100 Most patients are treated with doses of ≤30 mg/day	14 to 37	CYP2D6, 3A4, and glucuronidation; some metabolites active and potentially neurotoxic
Loxapine	20	20 to 100	250 mg	6 to 8 (parent) 12 (active metabolites)	CYP1A2, 2D6, 3A4 and glucuronidation to active and inactive metabolites
Molindone	50 to 75	15 to 100	225	1.5	CYP2D6
Perphenazine	8 to 16	8 to 32	64	9 to 12 (parent) 10 to 19 (active metabolites)	CYP2D6, 3A4, and other CYPs to active and inactive metabolites
Pimozide	1 to 2	2 to 4	10	55 150 (CYP2D6 poor metabolizers)	CYP1A2, 2D6, 3A4 and others
Thioridazine™	150 to 300	200 to 600	800	4 to 10 (parent) 21 to 25 (active metabolites)	CYP2D6 and other CYPs to active (mesoridazine) and inactive metabolites
Thiothixene	6 to 10	15 to 30	60	34	CYP1A2 and others
Trifluoperazine	4 to 10	15 to 20	40	3 to 12 (parent drug) 22 (active metabolites)	CYP1A2 and other CYPs to active and inactive metabolites

Fuente: tomado de Schizophrenia. UpToDate

**Tabla N°5. Antipsicóticos de segunda generación para el tratamiento de pacientes adultos con esquizofrenia**

Agent	Initial dose (mg/day)	Usual dose range (mg/day)	Maximum dose (mg/day)	Half-life (hours)	Metabolism and clearance
Aripiprazole	5 to 10	10 to 15	30	74 94 (active metabolite)	CYP2D6 and 3A4 to active and inactive metabolites
Asenapine, sublingual	10	10 to 20	20	24	CYP1A2 and glucuronidation to inactive metabolite
Asenapine, transdermal patch	3.8 mg/24 hours	3.8 to 7.6 mg/24 hours	7.6 mg/24 hours	30	CYP1A2 and glucuronidation to inactive metabolite
Brexpiprazole	0.5 to 1	2 to 4	4	91	CYP2D6 and 3A4 to inactive metabolite
Cariprazine	1.5	1.5 to 6	6	48 to 96 (parent) 7 to 21 <b>days</b> (active metabolites)	CYP3A4 to active and inactive metabolites
Clozapine	12.5 to 25	300 to 600	900	12	CYP1A2, 3A4, and other CYPs to primarily inactive metabolites
Iloperidone	2	12 to 24	24	18 to 26	CYP2D6 and 3A4 to active and inactive metabolites
Lumateperone	42	42 (dose is not titrated)	42	Approximately 18 after IV administration (IV form is not commercially available)	CYP3A4, other CYPs, and glucuronidation

Fuente: Schizophrenia. UpToDate

Agent	Initial dose (mg/day)	Usual dose range (mg/day)	Maximum dose (mg/day)	Half-life (hours)	Metabolism and clearance
Lurasidone	40	40 to 80	160	29 to 40	CYP3A4 to active and inactive metabolites
Olanzapine	5 to 10	10 to 20	30	30 to 38	CYP1A2, CYP2D6 (minor) and glucuronidation
Paliperidone	6	6 to 12	12	23	Minimal hepatic metabolism; excreted mainly unchanged in urine
Pimavanserin	34	34 (dose is not titrated)	34	57 (parent drug) 200 (active metabolite)	CYP3A4 and 3A5 to active metabolite
Quetiapine	50 (immediate release) 300 (extended release)	400 to 800	800	Approximately 6 (parent drug) 12 (active metabolite)	CYP3A4 and 2D6 (minor) to active and inactive metabolites
Risperidone	1 to 2	2 to 6	8	20	CYP2D6 and 3A4 to active and inactive metabolites; substrate of P-glycoprotein
Ziprasidone	40 to 80	40 to 160	160	7	CYP3A4, 1A2 (minor), and other oxidases to inactive metabolites

**Continuación de la tabla N°5.** Antipsicóticos de segunda generación para el tratamiento de pacientes adultos con esquizofrenia.  
 Fuente: tomado de UpToDate Schizophrenia.

### 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>13</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.

<sup>13</sup> Grunenthal. OLZAPIN ® FT. Ficha técnica. Gob.pe. [citado el 10 de marzo de 2025]. Disponible en: [https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2024/EE01404\\_FT\\_V01.pdf](https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2024/EE01404_FT_V01.pdf)

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.

Así mismo, 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 receptor 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-glicoproteína 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.

#### Eliminación

Después de la administración oral, el tiempo de vida media en pacientes adultos fue de **30 horas**; así mismo, el tiempo de vida 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°6. Indicaciones autorizadas por agencias reguladoras para el uso de olanzapina 10mg tableta.**

AGENCIAS REGULADORAS	INDICACIONES APROBADAS
<b>EMA</b> <sup>14</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento de la esquizofrenia en pacientes adultos.</li> <li>• Mantenimiento de la mejoría clínica durante la terapia de continuación en los pacientes que muestran una respuesta terapéutica inicial.</li> </ul> Este medicamento está autorizado para su uso en la Unión Europea.
<b>AEMPS</b> <sup>15</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento de la esquizofrenia en pacientes adultos.</li> <li>• Mantenimiento de la mejoría clínica durante la terapia de continuación en los pacientes que muestran una respuesta terapéutica inicial.</li> </ul> Este medicamento está autorizado para su uso en la Unión Europea.
<b>*MHRA</b> <sup>16</sup>	Utilizado únicamente en adultos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento de la esquizofrenia</li> <li>• Mantenimiento de la mejoría clínica durante la terapia de continuación en pacientes que han mostrado una respuesta inicial al tratamiento.</li> </ul> *Reino Unido: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA).
<b>FDA</b> <sup>17</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento de la esquizofrenia en pacientes adultos.</li> </ul>
<b>Health Canadá</b> <sup>18</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento de la esquizofrenia en pacientes adultos.</li> </ul>

<sup>14</sup> European Medicines Agency (EMA). Olanzapine. [Internet]. [actualizado 25 Set 2023, fecha de consulta: 10 Mar 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/tgten/medicines/human/EPAR/olanzapine-teva>.

<sup>15</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Olanzapina tableta [Internet]. [actualizado Abr 2020, fecha de consulta: 10 Mar 2025]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.

<sup>16</sup> Reino Unido: Medicines and H. ealthcare products Regulatory Agency (MHRA). Olanzapine. [Internet]. [actualizado 04 Nov 2011, fecha de consulta: 10 Mar 2025]. Disponible en: <https://mhraproducts4853.blob.core.windows.net/docs/8055200d7f4c668d1e59ff460b14c5e3dd60f720>

<sup>17</sup> DailyMed - OLANZAPINE tablet [Internet]. Nih.gov. [citado el 10 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=5b7d091a-7e7a-46ac-ab13-49ef27b1b0a5>.

<sup>18</sup> Government of Canada. Product information. [Internet]. [actualizado 29 Ene 2020, fecha de consulta: 10 Mar 2025]. Disponible en: <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/info?lang=eng&code=97782>.

AGENCIAS REGULADORAS	INDICACIONES APROBADAS
<b>DIGEMID</b> <sup>19</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento de la esquizofrenia en pacientes adultos.</li> <li>• Mantenimiento de la mejoría clínica durante la terapia de continuación en los pacientes que muestran una respuesta inicial al tratamiento.</li> </ul>

Fuente: elaboración propia

En el Perú, de acuerdo al Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos, se identificó 22 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 se encuentra como una terapia alternativa a la risperidona para el tratamiento de la esquizofrenia y trastornos psicóticos crónicos relacionados en la 23° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS<sup>20</sup>.

## II. PREGUNTA CLÍNICA

En pacientes adultos diagnosticados con esquizofrenia ¿El tratamiento con Olanzapina es más eficaz y seguro en comparación con las alternativas existentes en el PNUME?

**Tabla N°7. Descripción del PICO a evaluar.**

Formulación PICO	
<b>Población</b>	Pacientes adultos con esquizofrenia
<b>Intervención</b>	Olanzapina 10 mg tableta
<b>Comparador</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risperidona 2mg tableta</li> <li>• Haloperidol 10mg tableta</li> <li>• Sulpirida 200mg tableta</li> <li>• Quetiapina 200mg tableta</li> </ul>
<b>Outcome (resultados)</b>	<p>Eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducción de síntomas generales de la esquizofrenia (PANSS) (v. crítica)</li> <li>• Calidad de vida (v. crítica)</li> <li>• Adherencia (v. importante)</li> </ul> <p>Seguridad:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eventos adversos: incremento de peso, prolongación del intervalo Q.T., acatisia, sedación (v. crítica)</li> <li>• Descontinuación del tratamiento debido a eventos adversos (v. importante).</li> </ul>

Fuente: elaboración propia

<sup>19</sup> DIGEMID. Ficha técnica de MEFLAX ® olanzapina 10mg tableta recubierta. [Internet]. [Fecha de consulta: 10 Mar 2025]. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/fichasTecnicas/>

<sup>20</sup> EEML - electronic essential medicines list [Internet]. Essentialmeds.org. [citado el 10 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://list.essentialmeds.org/?query=OLANZAPINE>.

### 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>21</sup> y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Evaluaciones de Tecnologías sanitarias (ETS)
- Revisiones sistemáticas y/o metaanálisis.
- 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 Regulatoras 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

- Diseño de estudios:
  - Eficacia: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECAs,

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

- 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

- UpToDate
- Dynamed
- BMJ Best Practice

#### Guías de práctica clínica

- Se recuperaron 7 guías de práctica clínica de las siguientes instituciones:
- EE.UU. (2023)
- Japón (2021)
- EE. UU (2020)
- Alemania (2019)
- Reino Unido (2019)
- Canadá (2017)
- Australia (2016)

#### Documentos técnicos

- Hospital "Víctor Larco Herrera" (Perú, 2018)

#### Evaluación de tecnologías Sanitarias (ETS)

Se encontraron dos ETS que responden a la pregunta clínica de interés.

#### Revisiones sistemáticas

Se recuperaron seis revisiones sistemáticas.

#### Estudios comparativos de eficacia y seguridad

No se encontraron ensayos clínicos controlados de adecuada metodología adicionales a los incluidos en las revisiones sistemáticas que respondan a la pregunta clínica de interés.

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

##### 4.1. Sumarios

##### BEST PRACTICE<sup>3</sup>

El sumario Bestpractice realiza las siguientes recomendaciones respecto al tratamiento farmacológico de la esquizofrenia en pacientes adultos.

**Tabla N°8. Recomendaciones del sumario Bestpractice para el tratamiento farmacológico de primera línea de la esquizofrenia en adultos**

<b>Psicosis aguda: primer episodio</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Considerar:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tranquilización rápida en algunos pacientes:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Opción primaria: lorazepam o midazolam vía oral o lorazepam vía intramuscular</li> </ul> </li> <li>- Además, referir a un especialista para iniciar tratamiento antipsicótico:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Opciones primarias: aripiprazol, amisulpirida, haloperidol, lurasidona, risperidona o clorpromazina vía oral.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
<b>Psicosis aguda: recaída de esquizofrenia conocida</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Considerar:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tranquilización rápida en algunos pacientes:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Opción primaria: considerar lorazepam o midazolam vía oral o lorazepam vía intramuscular</li> <li>○ Opciones secundarias: prometazina y haloperidol vía IM</li> </ul> </li> <li>- Además, referir a un especialista para iniciar tratamiento antipsicótico:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Opciones primarias: aripiprazol, amisulpirida, haloperidol, lurasidona, risperidona o clorpromazina vía oral.</li> <li>○ Opciones secundarias: aripiprazol, haloperidol o paliperidona inyectable de acción prolongada.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
<b>Manejo farmacológico de pacientes con esquizofrenia: tratamiento de mantenimiento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Continuar con un antipsicótico diferente a la clozapina:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Opciones primarias: aripiprazol o amisulpirida o haloperidol, o lurasidona u olanzapina o risperidona o clorpromazina.</li> </ul> </li> <li>• Este sumario no se hace una recomendación específica respecto a algún antipsicótico de primera elección dentro de las opciones primarias.</li> </ul>

Fuente: Best Practice. Eschizophrenia

##### DYNAMED<sup>5</sup>

El sumario Dynamed realiza las siguientes recomendaciones respecto al tratamiento farmacológico de primera línea de la esquizofrenia en pacientes adultos.

**Tabla N°9. Recomendaciones del sumario Dynamed para el tratamiento farmacológico de primera línea de la esquizofrenia.**

<b>Manejo farmacológico del primer episodio de esquizofrenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recomiendan el uso preferencial de antipsicóticos de segunda generación (atípicos) en lugar de los antipsicóticos de primera generación debido al menor riesgo de eventos adversos neurológicos. Dentro de las opciones disponibles recomienda:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Quetiapina (categoría A de WFSBP, grado 1)</li> </ul> </li> </ul>
--	---

<p><b>Tratamiento farmacológico inicial de la psicosis</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Risperidona (categoría A de WFSBP, grado 1)</li> <li>- Amisulpirida (categoría B, Grado 2 de la WFSBP)</li> <li>- Aripiprazol (categoría B, grado 2 de la WFSBP)</li> <li>- Ziprasidona (categoría B de WFSBP, grado 2)</li> <li>- Haloperidol (categoría A de WFSBP, grado 2)</li> </ul> <p>Este resumen tampoco hace una recomendación específica respecto a algún antipsicótico de primera elección dentro del grupo de los antipsicóticos de segunda generación.</p>
--	---

WFSBP: Federación Mundial de Sociedades de Psiquiatría Biológica.

Fuente: Dynamed. Esquizofrenia

## UPTODATE<sup>4</sup>

El resumen UpToDate realiza las siguientes recomendaciones respecto al tratamiento farmacológico de primera línea de la esquizofrenia en pacientes adultos.

**Tabla N°10. Recomendaciones del resumen UpToDate para el tratamiento farmacológico de primera línea de esquizofrenia en adultos.**

<p><b>Tratamiento farmacológico inicial de la psicosis</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recomienda usar un antipsicótico de segunda generación como tratamiento de primera línea en la mayoría de los casos de psicosis.</li> <li>• La selección entre los antipsicóticos de segunda generación a menudo se basa en la familiaridad del médico con agentes específicos, comorbilidades del paciente, síntomas psiquiátricos como el nivel de agitación y posibles efectos secundarios de los medicamentos.</li> <li>• En varios casos, aripiprazol o risperidona son opciones apropiadas debido a sus perfiles de efectos secundarios relativamente favorables; sin embargo, características específicas pueden impulsar la selección de otros antipsicóticos de segunda generación y, en algunos casos (p. ej., agitación grave), un antipsicótico de primera generación como el haloperidol.</li> <li>• Dentro de los antipsicóticos de segunda generación recomiendan:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aripiprazol</li> <li>- Olanzapina</li> <li>- Quetiapina</li> <li>- Risperidona</li> <li>- Ziprasidona</li> <li>- Paliperidona</li> </ul> </li> <li>• Dentro de los antipsicóticos de primera generación recomiendan:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Clorpromazina</li> <li>- Flufenazina</li> <li>- Haloperidol</li> <li>- Loxapina</li> <li>- Molindona</li> <li>- Perfenazina</li> <li>- Pimozida</li> <li>- Tioridazina</li> <li>- Tiotixeno</li> <li>- Trifluoroperazina</li> </ul> </li> </ul> <p>Este resumen tampoco hace una recomendación específica sobre algún antipsicótico de primera elección, más bien menciona que no hay antipsicótico preferido.</p>
<p><b>Tratamiento farmacológico de mantenimiento</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si el paciente ha presentado una respuesta completa al tratamiento antipsicótico inicial recomienda continuar el tratamiento farmacológico a la dosis efectiva más baja.</li> </ul>

Fuente: UpToDate. Esquizofrenia

## 4.2. Guías de Práctica Clínica

### EE. UU. (2023) <sup>22</sup>

El Departamento de Asuntos de Veteranos y el Departamento de Defensa en las directrices de su Guía de Práctica Clínica para el manejo del primer episodio de psicosis y esquizofrenia, recomiendan:

**Tabla N°11. Recomendaciones de la GPC de EE.UU. (2023) para el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia.**

	Recomendaciones	Fuerza de recomendación
<b>Tratamiento farmacológico de primera línea para pacientes adultos con esquizofrenia</b>	- Recomiendan el uso de medicación antipsicótica diferente a la clozapina para el tratamiento del episodio agudo de pacientes con esquizofrenia o primer episodio de psicosis, quienes han respondido previamente a un antipsicótico.	Fuerte
	<ul style="list-style-type: none"> <li>La elección de la medicación antipsicótica debería basarse en la evaluación individualizada que considere las características del paciente y los perfiles de eventos adversos de los diferentes antipsicóticos.</li> </ul>	
	- Recomienda el uso de medicación antipsicótica para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con esquizofrenia quienes han respondido al tratamiento para prevenir la recaída y hospitalizaciones.	Fuerte
	<ul style="list-style-type: none"> <li>La elección del antipsicótico debería basarse en la evaluación individualizada que considere las características específicas del paciente y el perfil de eventos adversos de los diferentes antipsicóticos.</li> </ul> <p>Esta guía no hace una recomendación específica sobre la preferencia de algún antipsicótico de primera elección.</p>	

Fuente: estudio realizado por Qualifying Statements.

### JAPÓN (2021) <sup>23</sup>

La sociedad Japonesa de Neuropsicofarmacología en su "Directriz para la terapia farmacológica de la esquizofrenia", recomienda:

<sup>22</sup> QUALIFYING STATEMENTS. VA/DoD CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR MANAGEMENT OF FIRST-EPISEODE PSYCHOSIS AND SCHIZOPHRENIA [Internet]. Healthquality.va.gov. [citado el 25 de octubre de 2024]. Disponible en: [https://www.healthquality.va.gov/guidelines/MH/scz/VADoDCPGSchizophreniaCPG\\_Final\\_508.pdf#page42](https://www.healthquality.va.gov/guidelines/MH/scz/VADoDCPGSchizophreniaCPG_Final_508.pdf#page42).

<sup>23</sup> Japanese Society of Neuropsychopharmacology. Japanese society of neuropsychopharmacology: "guideline for pharmacological therapy of schizophrenia". Neuropsychopharmacol Rep [Internet]. 2021;41(3):266–324. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/npr2.12193>

**Tabla N°12. Recomendaciones de la GPC de Japón (2021) para el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia.**

	Recomendaciones	Fuerza de recomendación
<b>Tratamiento farmacológico de primera línea para pacientes adultos con esquizofrenia</b>	<p>- <u>Primer episodio de psicosis</u>: recomiendan el uso de antipsicóticos de segunda generación (APG), como primera elección, debido a que estudios a corto plazo han encontrado que los APG tienen bajas tasas de discontinuación (debido a los eventos adversos, a la disminución de la eficacia y a otras razones) en comparación con los antipsicóticos de primera generación (APG). Así mismo, recomiendan elegir el ASG después de considerar los factores personales en cada caso.</p>	Fuerte
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recomiendan continuar el tratamiento antipsicótico por lo menos 1 año para evitar recaída.</li> </ul>	Fuerte
	<p>- <u>Tratamiento de mantenimiento</u>: se debe continuar el tratamiento antipsicótico si el paciente ha respondido al tratamiento previo, debido a que disminuye las tasas de recurrencia y el número de hospitalizaciones.</p>	Fuerte
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los APG son superiores en términos de prevención de recaída; sin embargo, no hay una diferencia clara en términos de discontinuación del tratamiento por todas las causas comparado con los APG.</li> <li>• En pacientes con baja adherencia, estudios clínicos han encontrado que los antipsicóticos inyectables de acción prolongada previenen fuertemente las hospitalizaciones comparadas con los antipsicóticos vía oral.</li> </ul>	Moderada
	<p>Esta guía tampoco hace ninguna recomendación sobre algún antipsicótico de preferencia o de primera elección de los ASG.</p>	Débil

Fuente: Japanese Society of Neuropsychopharmacology.

**EE.UU. (2020) <sup>24</sup>**

La Sociedad Americana de Psiquiatría (APA) en las directrices de su Guía de Práctica Clínica para el tratamiento de pacientes con esquizofrenia tercera edición, recomienda:

<sup>24</sup>American Psychiatric Association. The American psychiatric association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. American Psychiatric Association Publishing; 2020. Disponible en: <https://psychiatryonline.org/doi/epdf/10.1176/appi.books.9780890424841>

**Tabla N°13. Recomendaciones de la GPC de EE.UU. (2020) para el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia.**

	Recomendaciones	Fuerza de recomendación
<b>Tratamiento farmacológico de primera línea para pacientes adultos con esquizofrenia</b>	- Recomienda que los pacientes con esquizofrenia sean tratados con un medicamento antipsicótico y se debe monitorizar su eficacia y sus efectos adversos *.	<b>1A</b>
	- Recomienda que los pacientes con esquizofrenia, cuyos síntomas han mejorado con un antipsicótico continúen siendo tratados con un antipsicótico *.	<b>1A</b>
	- Sugieren que los pacientes con esquizofrenia, cuyos síntomas han mejorado con un antipsicótico continúen siendo tratados con el mismo antipsicótico *.	<b>2B</b>
	La guía <b>no realiza una sugerencia o recomendación específica sobre algún antipsicótico preferible o de primera elección a utilizar.</b>	

A: fuerte, B: moderado, 1: confianza en que los beneficios de la intervención claramente sobrepasan los daños, 2: indica gran incertidumbre: a pesar de que los beneficios de la recomendación están aún siendo revisadas que superen el daño.

\* Esta declaración de directrices debe implementarse en el contexto de un plan de tratamiento centrado en la persona que incluya tratamientos farmacológicos y no farmacológicos basados en evidencia para la esquizofrenia.

Fuente: adaptado de the American psychiatric association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia <sup>24</sup>.

### ALEMANIA (2019) <sup>25</sup>

La Sociedad Alemana de Psiquiatría y Psicoterapia, Psicósomática y Neurología en las directrices de su Guía actualizada S3 sobre esquizofrenia, recomienda:

**Tabla N°14. Recomendaciones de la GPC de Alemania (2019) para el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia.**

	Recomendaciones	Fuerza de recomendación
<b>Tratamiento farmacológico de primera línea para pacientes adultos con esquizofrenia</b>	- Al inicio de la farmacoterapia, se debe informar al paciente acerca de los efectos agudos y a largo plazo, así como efectos secundarios (evaluación riesgo-beneficio) del medicamento y el paciente debe participar activamente en el proceso de toma de decisiones terapéuticas (toma de decisiones participativas/ toma de decisiones compartidas). Así mismo, las ventajas y desventajas del tratamiento y las posibles alternativas deben presentarse de forma comprensible y con un lenguaje con explicaciones de términos técnicos.	<b>KKP</b>
	- Antes de iniciar el tratamiento farmacológico se deben realizar las pruebas de laboratorio, un electrocardiograma y en mujeres en edad fértil se	<b>KKP</b>

25 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>



**con esquizofrenia**

iniciales deberían ser inferiores a las habituales pero suficientes para garantizar eficacia.

- Las diferencias en la eficacia de los antipsicóticos no está bien evidenciada en los primeros episodios de psicosis, aunque algunos antipsicóticos (por ejemplo, olanzapina, amisulpirida y risperidona) podrían tener un rendimiento ligeramente superior al de otros. Así mismo, las diferencias en los eventos adversos podrían explicar en gran medida las diferencias observadas en la interrupción del tratamiento. Por lo tanto, el perfil de los eventos adversos, incluyendo la sedación y los efectos metabólicos, deberían determinar en gran medida la elección del antipsicótico, en colaboración con el paciente en la medida de lo posible.

**S**

- Los ensayos de eficacia de antipsicóticos deberían ser monitorizados usando escalas de evaluación de síntomas comprensibles como el PANSS. De ser posible las evaluaciones deben realizarse al inicio y al final del periodo de prueba predeterminado (generalmente 2 semanas al inicio). Sin embargo, la duración final de un ensayo para un antipsicótico puede ser aproximadamente 6 semanas.

**B**

- La respuesta suficiente al tratamiento inicial puede ser definida como una reducción del 25% de la escala total (por ejemplo, dentro de las 2 semanas) de la escala de evaluación de síntomas o un punto en la Escala de Impresión Clínica Global (IGC), reducción del 40% a 50% o de 2 puntos en la escala de IGC, indica una respuesta definitiva (por ejemplo, después de las 6 semanas).

**B****Episodio psicótico agudo**

- Recomiendan elegir el antipsicótico en base a los mismos criterios del primer episodio de psicosis:

- Alguna preferencia que un paciente pueda tener por algún medicamento antipsicótico en particular.
- Los antecedentes de uso de antipsicóticos del paciente, en términos de alivio de los síntomas y eventos adversos, incluyendo experiencias subjetivas aversivas.

**S****S**

- Intentar realizar un ensayo clínico adecuado del antipsicótico elegido en término de dosis, duración (hasta 4 semanas con dosis óptima) y adherencia a la medicación.

**A**

- La dosis del antipsicótico debe ajustarse en función de los efectos secundarios y la eficacia.

**S**

- Si se inicia un antipsicótico que no ha utilizado previamente el paciente, la dosis inicial debe ser el límite inferior del rango autorizado y aumentarse gradualmente, sin exceder la dosis máxima autorizada

**S**

- La combinación regular de antipsicóticos no debería ser

<p>prescrita rutinariamente, excepto en periodos cortos cuando hay un cambio de un antipsicótico a otro.</p> <p><b>Tratamiento de mantenimiento</b></p> <p>- Una vez alcanzada la remisión, la elección del antipsicótico debería seguir las mismas recomendaciones del primer episodio de esquizofrenia, pero para cada paciente se debería considerar los siguientes aspectos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Respuesta al tratamiento previo</li> <li>• Experiencia de eventos adversos</li> <li>• Nivel de adherencia a la medicación</li> <li>• Comorbilidades, enfermedades físicas</li> </ul> <p>- Un régimen de administración de antipsicótico vía oral debería ser lo más simple posible, incluyendo el número de comprimidos a tomar y la frecuencia de administración.</p> <p>- Se debe considerar las formulaciones de antipsicóticos de depósito/ LAI cuando la necesidad de monitorizar la adherencia a la medicación sea una sola prioridad dentro del plan de atención o si el paciente prefiere la comodidad de este enfoque.</p> <p>Esta guía tampoco hace una recomendación específica de algún antipsicótico de elección en primera línea, debido a que recomienda que la elección del antipsicótico debe basarse en el perfil de eventos adversos y las características de cada paciente.</p>	<p><b>B</b></p> <p><b>S</b></p> <p><b>S</b></p> <p><b>B</b></p>
---	---

A: directamente basado en la categoría I de la evidencia

B: directamente basado en la categoría II de la evidencia o recomendación extrapolada de la categoría I de la evidencia.

S: recomendación basada en consenso en ausencia de evidencia válida y sistemática

Fuente: estudio realizado por la Asociación de Psicofarmacología del Reino Unido

### Canadá (2017) <sup>27</sup>

La Asociación Canadiense de Psiquiatría y la Sociedad de Esquizofrenia de Canadá en las directrices de su Guía de Práctica Clínica sobre la farmacoterapia de la esquizofrenia en adultos, recomienda:

**Tabla N°16. Recomendaciones de la GPC de Canadá (2017) para el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia.**

	Recomendaciones	Fuerza de recomendación
<b>Tratamiento farmacológico de primera línea para pacientes adultos con esquizofrenia</b>	<b>Primer episodio de esquizofrenia</b>	
	- Recomienda el uso de antipsicóticos	<b>Fuerte</b>
	- La elección del antipsicótico deberían realizarlo el paciente junto con el médico, tomando en consideración la opinión del cuidador cuando corresponda; así mismo,	<b>Fuerte</b>

<sup>27</sup> Remington G, Addington D, Honer W, Ismail Z, Raedler T, Teehan M. Guidelines for the pharmacotherapy of schizophrenia in adults. Can J Psychiatry [Internet]. 2017;62(9):604–16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0706743717720448>

proporcionar información y los posibles beneficios y efectos secundarios de cada antipsicótico.

### Episodio agudo de esquizofrenia

- Tras el inicio del tratamiento con un antipsicótico en pacientes con un primer episodio de psicosis, el medicamento debe continuarse durante al menos dos semanas, a menos que existan problemas significativos de tolerabilidad. Así mismo, la evaluación de la dosis y la respuesta debe monitorizarse durante la fase inicial de la prescripción.

**Grado D**

- Recomiendan apegarse al rango inferior de dosis efectiva del antipsicótico que se empleará en individuos en el primer episodio de esquizofrenia y titular la dosis según la eficacia y la tolerabilidad.

**Grado D**

- Tras la resolución de los síntomas positivos del primer episodio de esquizofrenia, la duración del tratamiento de mantenimiento con antipsicóticos debe ser de al menos 18 meses.

**Grado D**

### Tratamiento de mantenimiento

- Tras un episodio agudo de esquizofrenia, se debe ofrecer a las personas un tratamiento de mantenimiento con medicación antipsicótica en dosis regulares bajas o moderadas de alrededor de 300 a 400 mg de clorpromazina, 4 a 6 mg de risperidona u otros equivalentes al día.

**Grado D**

- Tras la resolución de los síntomas positivos de un episodio agudo de esquizofrenia, a los pacientes se les debe ofrecer tratamiento de mantenimiento y medicación antipsicótica durante 2 y posiblemente hasta 5 años o más.

**Grado A**

- A los pacientes se les debe ofrecer la opción de un antipsicótico oral o de depósito según su preferencia.

**Punto de  
buena práctica**

- Esta guía tampoco hace una recomendación específica sobre algún antipsicótico de preferencia o de primera elección.

Grado A: al menos un metaanálisis, una revisión sistemática o un ensayo controlado aleatorizado con una calificación de 1++ y que sea directamente aplicable a la población objetivo, o un conjunto de evidencia consistente principalmente en estudios con una calificación de 1++, que sea directamente aplicable a la población objetivo y que demuestre una consistencia general de los resultados.

Grado D: nivel de evidencia 3 o 4 o evidencia extrapolada de estudios calificados como 2+

Punto de buena práctica: recomendación basada en la experiencia clínica del grupo elaborador de la guía.

Fuente: estudio realizado por Remington G. et al.

## Australia y Nueva Zelanda 2016<sup>8</sup>

El colegio de psiquiatras de Real Australia y Nueva Zelanda en sus directrices de la guía de práctica clínica para el manejo de esquizofrenia y desórdenes relacionados, recomiendan:

**Tabla N°17. Recomendaciones de la GPC de Australia (2016) para el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia.**

	Fuerza de recomendación
<p><b>Tratamiento farmacológico de primera línea para pacientes adultos con esquizofrenia</b></p> <p><b>Primer episodio de psicosis</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- El plan de manejo debería ser discutido con el paciente, sus familiares o cuidadores, según sea posible. Así mismo, se debería explicar los beneficios y riesgos de la farmacoterapia.</li> <li>- La medicación debería usarse junto con intervenciones psicosociales, incluyendo estrategias para asegurar la adherencia a la medicación.</li> <li>- La elección del antipsicótico debería basarse en:           <ul style="list-style-type: none"> <li>• La preferencia del paciente después de haberle explicado los riesgos y beneficios potenciales.</li> <li>• La respuesta previa del paciente a la medicación (si se conoce).</li> <li>• La respuesta clínica a un ensayo de tratamiento adecuado.</li> <li>• Tolerabilidad del paciente</li> <li>• Potenciales efectos adversos a largo plazo.</li> </ul> </li> <li>- La dosis efectiva más baja del antipsicótico debería ser establecida para la aceptabilidad del tratamiento y minimizar los efectos adversos.</li> <li>- Prescribir sólo un antipsicótico a la vez, a menos que se haya demostrado claramente que los síntomas del paciente son resistentes a la monoterapia.</li> <li>- Prescribir el antipsicótico en la dosis adecuada para prevenir recaídas, suprimir los síntomas y optimizar el bienestar subjetivo del paciente.</li> <li>- Considerar el uso de antipsicóticos inyectables de acción prolongada si:           <ul style="list-style-type: none"> <li>• El paciente prefiere un antipsicótico en inyectable de acción prolongada.</li> <li>• La adherencia ha sido pobre o incierta.</li> <li>• Si ha habido respuesta pobre a la medicación vía oral.</li> </ul> </li> <li>- Los antipsicóticos de segunda generación deberían ser usados preferentemente en lugar de los antipsicóticos de primera generación.           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Esta guía recomienda el uso de antipsicóticos de segunda generación, sin embargo, no hace una recomendación específica sobre algún antipsicótico de preferencia o de primera elección dentro de este</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>EBR/ II</b></p> <p><b>ERB/ II</b></p> <p><b>ERB/ I</b></p> <p><b>ERB/ II</b></p> <p><b>ERB/ II</b></p> <p><b>ERB/ II</b></p> <p><b>ERB/ II</b></p> <p><b>ERB/ II</b></p> <p><b>ERB/ II</b></p> <p><b>CBR/ N/A</b></p>

grupo.

EBR: recomendación basada en evidencia., CBR: recomendación basada en consenso.  
Fuente: estudio realizado por Patel K. et al.**DOCUMENTOS TÉCNICOS****Hospital "Hermilio Valdizán" (Perú, 2023) <sup>28</sup>**

En su Guía de Práctica Clínica de manejo de adultos con diagnóstico de esquizofrenia en entorno especializado, respecto al tratamiento farmacológico de la esquizofrenia, recomiendan:

**Tabla N°18. Recomendaciones de la GPC del H.H.V. (2023) para el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia.**

Pregunta	Recomendaciones	Fuerza de recomendación
Tratamiento farmacológico de primera línea para pacientes adultos con esquizofrenia	- Recomienda que la <b>elección del antipsicótico de primera o segunda generación sea en función de las características individuales del cuadro clínico del usuario, de las características del antipsicótico y de los efectos adversos relacionados</b> , ya que todos los antipsicóticos tienen en general el <b>mismo potencial de ser efectivos en el tratamiento de la esquizofrenia</b> .	<b>Recomendación condicional/ Alta</b>
	- Se recomienda que la selección del antipsicótico oral o de acción prolongada se realice en función de la clínica de la persona, a las características del fármaco y a la valoración del psiquiatra o médico tratante.  Así mismo, cuando se inicie el tratamiento antipsicótico de acción prolongada: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tener en cuenta las preferencias y actitudes del usuario del servicio respecto al método de administración (inyección vía intramuscular) y procedimientos organizativos (por ejemplo, visitas domiciliarias y ubicación de las clínicas).</li> <li>• Tener en cuenta los mismos criterios de recomendados para el uso de los antipsicóticos en particular en relación con los riesgos y beneficios del régimen farmacológico.</li> <li>• Utilizar inicialmente una pequeña dosis de prueba.</li> </ul>	<b>Recomendación condicional / Moderado</b>

Fuente: estudio realizado por el Hospital Hermilio Valdizán.

**Hospital "Víctor Larco Herrera" (Perú, 2018) <sup>29</sup>**

<sup>28</sup> Ministerio de Salud. Hospital Hermilio Valdizán Gob.pe. [citado el 14 de Mar de 2025]. Disponible en: [https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/6384103/5597722-092\\_rd\\_25042024-1-1.pdf](https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/6384103/5597722-092_rd_25042024-1-1.pdf)

<sup>29</sup> Hospital "Víctor Larco Herrera". Guía Práctica Clínica para el Abordaje Temprano y Manejo de Esquizofrenia. [Internet]. [actualizado 01 Mar 2014, fecha de consulta: 14 Mar 2025]. Disponible en: [https://larcoherrera.gob.pe/wp-content/uploads/2020/08/RD\\_118\\_2018\\_DG\\_HVLH.pdf](https://larcoherrera.gob.pe/wp-content/uploads/2020/08/RD_118_2018_DG_HVLH.pdf)

En su Guía Práctica Clínica para el Abordaje Temprano y Manejo de Esquizofrenia, recomienda que la elección del antipsicótico de primera o de segunda generación sea en función a características individuales del cuadro clínico de la persona, de las características del antipsicótico y de los efectos adversos relacionados, ya que todos los antipsicóticos tienen en general el mismo potencial de ser efectivos en el tratamiento de la esquizofrenia.

Consideraciones:

- Se sugiere que el médico elija para la primera línea de tratamiento farmacológico de los adultos con diagnóstico de esquizofrenia en la fase aguda de la enfermedad a la risperidona.
- Después de las opciones de primera línea para el adulto con diagnóstico de esquizofrenia se sugieren como otras opciones farmacológicas los antipsicóticos orales de la siguiente lista: haloperidol.
- En relación a la selección del antipsicótico oral o de depósito, esta selección debe realizarse en función a la clínica de la persona, a las características del fármaco y a la valoración del psiquiatra o médico tratante.

## V. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Respecto a la evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) no se encontró ninguna ETS sobre el uso de olanzapina en pacientes adultos con esquizofrenia; sin embargo, se **recuperó un informe técnico que evaluó los antipsicóticos de segunda generación en el tratamiento de pacientes adultos con esquizofrenia, además se recuperó una ETS que evalúa los antipsicóticos de segunda generación vía oral en el tratamiento de pacientes adultos con esquizofrenia**, los cuales se describen a continuación.

### DIGEMID (2016) <sup>30</sup>

La Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) realizó un informe técnico sobre los antipsicóticos de segunda generación que incluyó amisulpirida 200 mg, aripiprazol 15 mg, olanzapina 10 mg, quetiapina 200 mg y ziprasidona 80 mg cápsula para el tratamiento de la esquizofrenia cuyo objetivo fue determinar la eficacia y seguridad de los antipsicóticos atípicos en comparación con las alternativas del PNUME (haloperidol, clorpromazina, flufenazina, sulpirida, tifluoperazina, clozapina, risperidona) en personas con esquizofrenia. Respecto a la eficacia, este informe se basó en el metaanálisis en red realizado por Leucht, et al. (2013) <sup>31</sup>, con el objetivo de evaluar la eficacia y tolerabilidad de 15 medicamentos antipsicóticos en el tratamiento de la esquizofrenia. El resultado principal evaluado fue el cambio global promedio de los síntomas después del tratamiento de seis semanas (Basado en cambio desde el inicio en la Escala de Síntomas Positivos y Negativos o Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica). Mientras que los resultados secundarios fueron todas las causas de interrupción, aumento de peso, eventos adversos extrapiramidales, incremento de la prolactina, prolongación QT y sedación. La revisión incluyó 212 ECA (43,049 pacientes), como resultado de este MA el área bajo las probabilidades de clasificación acumulativos clasificó a clozapina como el fármaco más eficaz. Así mismo, se incluyó el estudio realizado por

<sup>30</sup> Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Repositorio. INFORME TÉCNICO SEMTS-DAUS-DIGEMID/MINSA [Citado el 15 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://api-repositorio-digemid.minsa.gob.pe/server/api/core/bitstreams/2a773b36-aaa2-4808-8f2c-67e36ed61df7/content>

<sup>31</sup> Leucht S et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet 2013; 382:951–962

Khanna et al (2014)<sup>32</sup>, quienes realizaron una revisión sistemática cuyo objetivo fue evaluar los efectos de aripiprazol comparado con otros antipsicóticos atípicos en pacientes con esquizofrenia y psicosis similares a la esquizofrenia. Esta revisión incluyó 174 estudios con 17,244 participantes que proporcionaron información sobre seis comparaciones (aripiprazol versus: clozapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona y olanzapina). Como resultados de este MA no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en el estado global entre aripiprazol en comparación con clozapina (evidencia de baja calidad), con quetiapina (n = 991; 12 ECA, CR 0.92; IC95% 0.64 a 1.32; evidencia de baja calidad), con risperidona (n = 6381; 80 ECA, CR 1.08; IC95% 0.96 a 1.21, evidencia de baja calidad), con ziprasidona (n = 442; seis ECA, CR 0.97; IC95% 0.62 a 1.52; evidencia de muy baja calidad); ni en comparación con olanzapina (n = 1739; 11 ECA, CR 1.06; IC95% 0.96 a 1.17). Además se incluyó es estudio realizado por Asmal et al (2013)<sup>33</sup>, cuyo objetivo fue evaluar los efectos de la quetiapina en comparación con otros antipsicóticos de segunda generación (atípicos) en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia y psicosis esquizomorfa, esta revisión incluyó 35 estudios con 5971 pacientes, respecto a la comparación entre quetiapina y olanzapina la quetiapina fue superior a la olanzapina, siendo este resultado estadísticamente significativo (11 ECA, n = 1486, puntuación final media de la quetiapina 3,67 mayor; IC: 1,95 a 5,39; baja calidad) y el estudio realizado por Komossa K. et al (2010)<sup>34</sup>, quienes realizaron una revisión sistemática cuyo objetivo fue evaluar los efectos de la olanzapina en comparación con otros antipsicóticos de segunda generación (atípicos) en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia y esquizofrenia relacionada a psicosis. Como resultado, la olanzapina mejoró el estado mental general (puntuación total de la PANSS) más que aripiprazol (2 ECA, n = 794; DMP -4,96 IC - 8,06 a - 1,85), quetiapina (10 ECA, n = 1449, DMP -3,66 IC -5,39 a - 1,93), risperidona (15 ECA, n = 2390, DMP -1,94 IC -3,31 a -0,58) y ziprasidona (4 ECA; n = 1291, DMP -8,32 IC - 10,99 a -5,64), pero no más que la amisulprida o clozapina. Respecto a la evaluación de la seguridad esta ETS se basó en el estudio realizado por Leucht, et al. (2013)<sup>31</sup>, Khanna et al (2014)<sup>32</sup>, Asmal et al (2013)<sup>33</sup>, Komossa K. et al (2010)<sup>34</sup> y Rummel-Kluge et al (2010)<sup>35</sup>, quienes realizaron una revisión sistemática y metaanálisis de estudios que compararon cabeza a cabeza los efectos adversos metabólicos de los antipsicóticos de segunda generación: amisulpirida, aripiprazol, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona, sertindola, ziprasidona, zotepina.

Como conclusión de esta evaluación, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades de Salud Mental al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), por no existir hasta el momento suficiente evidencia disponible que muestre mayores beneficios sobre las alternativas existentes en el PNUME.

## HAS (2016)<sup>36</sup>

<sup>32</sup> Khanna P, Suo T, Komossa K, Ma H, Rummel-Kluge C, El-Sayeh HG, Leucht S, Xia J. Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 1. Art. No.: CD006569. DOI: 10.1002/14651858.CD006569.pub5

<sup>33</sup> Asmal L, Flegar SJ, Wang J, Rummel-Kluge C, Komossa K, Leucht S. Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 11. Art. No.: CD006625. DOI: 10.1002/14651858.CD006625.pub3.

<sup>34</sup> Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Duggan L, Kissling W, Leucht S. Olanzapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 3. Art. No.: CD006654. DOI:10.1002/14651858.CD006654.pub2.

<sup>35</sup> Rummel-Kluge C et al. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Schizophr Res 2010; 123:225–233.

<sup>36</sup> HAS. 2016. Nivolumab - Commission de La Transparence Avis 13 Enr 2016. Disponible en: [https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2982912/fr/opdivo-nivolumab](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2982912/fr/opdivo-nivolumab)

La Alta Autoridad de Salud (HAS), realizó una ETS de los antipsicóticos orales de segunda generación (amisulpirida tableta, clozapina tableta, risperidona tableta, olanzapina tableta, aripiprazol tableta y quetiapina tableta de liberación prolongada, con el objetivo de reevaluar la prestación médica brindada y mejora en el beneficio real de SGA en forma oral en el tratamiento de esquizofrenia en adultos en vista de datos recientes de la literatura y de información brindada por la industria farmacéutica. Esta reevaluación se estructuró en torno a los siguientes puntos: comparación de la eficacia y tolerancia de los SGA con respecto a los APG y comparación de la eficacia y tolerancia de los ASG entre sí. Esta evaluación se basó en los resultados del estudio realizado por Leucht et al. (2009) <sup>37</sup>, quienes realizaron un metaanálisis que incluyó 78 ECAs correspondientes a 13 558 pacientes, en el cual no se encontró diferencias en la evolución de los síntomas generales positivos o negativos evaluados por la escala PANSS entre olanzapina comparada con amisulpirida y clozapina. Sin embargo, se observaron pequeñas diferencias sobre la evolución de los síntomas generales, específicamente los síntomas positivos, en la cual la olanzapina fue más efectiva que aripiprazol, risperidona y quetiapina. Además, se incluyó una revisión sistemática de EC que compararon antipsicóticos de primera y segunda generación realizada por la NICE (2009) <sup>38</sup>, la cual concluye que es más apropiado seleccionar el antipsicótico y la formulación más adecuada en base a las características individuales de un paciente y de acuerdo a al perfil de eficacia y tolerancia del medicamento. Además, se incluyó el estudio CATIE (2005) <sup>39</sup>, el cual encontró que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes antipsicóticos estudiados sobre la evolución de las puntuaciones CGI y PANSS. Además, los efectos adversos sobre el peso o metabólicos fueron más frecuentes con la olanzapina, mientras que la risperidona se asoció con un aumento de los niveles de prolactina y la quetiapina se asoció más con la mayor aparición de efectos anticolinérgicos. Respecto a la tolerancia el metaanálisis realizado por Leucht et al. (2009), mostró que el uso de fármacos antiparkinsonianos fue menos frecuente con los ASG que con el haloperidol, así mismo los ASG fueron comparables con los APG de bajo poder respecto a la prescripción de fármacos antiparkinsonianos, mientras que en el metaanálisis realizado por Rummel-Kluge et al, demostró que los ASG no son un grupo heterogéneo en términos de aparición de efectos extrapiramidales, dentro de ello la risperidona se asoció con un uso más frecuente de fármacos antiparkinsonianos que clozapina, olanzapina y quetiapina, así mismo, no se observó diferencia con aripiprazol y amisulpirida. En términos de aumento de peso el estudio de Leucht et al. Demostró que la clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona y amisulpirida se asociaron con un mayor incremento de peso comparados con haloperidol; sin embargo, no hubo diferencias entre aripiprazol y haloperidol. Además, la comparación por pares demostró que la olanzapina induce mayor riesgo de aumento de peso que otros ASG, con la excepción de la clozapina que es comparable a la olanzapina. También en términos de tolerancia metabólica la olanzapina provocó un aumento medio de glucosa en sangre y colesterol más alto que el de otros ASG, con la excepción de clozapina que fue comparable con la olanzapina.

Como conclusión, la comisión evaluadora considera que, en término de efectividad y tolerancia, la mejora en el beneficio médico brindado por olanzapina en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia es importante en comparación con el haloperidol (nivel II) y menor (nivel IV) en comparación con risperidona debido a que no se observó mejora en la eficacia. Así mismo,

37 Komossa K, Rummel-Kluge C, Schmid F, Hunger H, Schwarz S, El-Sayeh HG, et al. Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD006569.

38 National Institute for Health and Clinical Excellence. Schizophrenia. Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care. London: NICE; 2009.

39 McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA, et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2006;163(4):600–10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1176/ajp.2006.163.4.600>

olanzapina no proporciona ninguna mejora en el beneficio real (nivel V) en relación con la risperidona.

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

### 6.1. Revisiones Sistemáticas

Al 25/03/2025 se recuperaron cinco revisiones sistemáticas que evalúan la eficacia de los antipsicóticos de primera y segunda generación en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia en sus distintas fases de tratamiento, los cuales incluyen la intervención y comparadores de interés; y se describen a continuación:

#### Tratamiento del primer episodio o de reciente diagnóstico

**Sherzad Q. et al (2023)**<sup>40</sup> realizaron una revisión sistemática y metaanálisis cuyo objetivo fue comparar la eficacia y seguridad de los medicamentos antipsicóticos para tratar el primer episodio de psicosis en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia. Dentro de los criterios de selección se incluyeron pacientes adultos diagnosticados con esquizofrenia de 15 años a más, ECAs que comparen antipsicóticos tanto de primera como de segunda generación o antipsicóticos versus placebo y pacientes sin experiencia en antipsicóticos o con antecedente de uso a corto plazo de antipsicóticos durante toda su vida.

La **eficacia** del tratamiento antipsicótico **se valoró a través de la escala de síntomas positivos y negativos para la esquizofrenia (PANSS)**, la escala de imprecisión clínica global (ICG), la escala breve de calificación psiquiátrica (BPRS), y escala de depresión de Calgary para la esquizofrenia (CDSS).

De los **21 estudios** incluidos en esta revisión sistemática, **11 estudios evaluaron olanzapina** comparada con haloperidol, risperidona, sertralina y ziprasidona.

#### **Eficacia tras un tratamiento a corto plazo**

No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre olanzapina y quetiapina; así mismo, al comparar olanzapina versus risperidona tampoco se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ). No obstante, al comparar olanzapina versus haloperidol se informaron diferencias estadísticamente significativas en la escala PANSS ( $p < 0,001$ ).

#### **Limitaciones**

Esta revisión sistemática presenta varias limitaciones dentro de las cuales se encuentra que la población incluyó pacientes de 15 años a más, mientras que la población objetivo de esta evaluación es población adulta; así mismo, el limitado número de estudios incluidos en las comparaciones directas incluso se incluyeron sólo 2 ECAs, lo cual pudo haber afectado la generalización del resultado a una población más amplia; además hubo variaciones tanto en el número de resultados medidos como en las escalas en las que se midieron estos resultados entre los ECAs. Finalmente, esa RS no presenta en detalle todos los forest plot incluidos para cada comparación directa, lo cual no permitió verificar la heterogeneidad de los ECAs incluidos en las comparaciones directas.

<sup>40</sup> Sherzad Qadir Z, Ball PA, Morrissey H. Efficacy and tolerance of antipsychotics used for the treatment of patients newly diagnosed with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. Pharmacy (Basel) [Internet]. 2023;11(6):175. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/pharmacy11060175>

## Tratamiento de fase aguda

**Zhu Y. et al (2017)** <sup>41</sup>, realizaron una revisión sistemática y metaanálisis en red con el objetivo de evaluar qué antipsicóticos son los más adecuados para tratar el primer episodio de esquizofrenia en diversos aspectos de eficacia y tolerabilidad. Dentro de los criterios de elegibilidad, los autores incluyeron personas que presentaron un primer episodio de esquizofrenia o trastornos relacionados (como trastornos esquizofreniformes o esquizoafectivos), utilizando las definiciones de primer episodio elaboradas por los autores del estudio, mientras que se excluyeron los estudios con población resistente al tratamiento, personas con síntomas predominantemente negativos o enfermedades psiquiátricas concomitantes (consumo excesivo de cannabis concomitante) y pacientes estables; sin embargo, se incluyeron estudios en los que menos del 20% de los participantes presentaban trastornos psiquiátricos distintos de la esquizofrenia (depresión, retraso mental), o en los que menos del 20% de los participantes no presentaban un primer episodio y además se incluyeron estudios independientemente de los criterios diagnósticos utilizados y publicados hasta noviembre del 2016.

El desenlace principal fue el cambio global en síntomas de esquizofrenia evaluado mediante escalas como PANSS, BPRS u otra escala validada. Mientras que los desenlaces secundarios fueron la respuesta (según se definió en el estudio; si estaba disponible, preferimos una reducción del 50 % en la PANSS o BPRS y la Imprecisión Clínica Global de al menos una mejora considerable para reducir los umbrales), el cambio en los síntomas positivos de esquizofrenia, el cambio en los síntomas negativos de esquizofrenia, la funcionalidad general y la calidad de vida. Además, debido a que este estudio se basó en la fase aguda, sólo se incluyeron estudios a corto plazo (< o igual a 13 semanas).

La revisión incluyó a **19 estudios que enrolaron 2669 participantes**, de estos ECAs **ocho evaluaron olanzapina** (versus risperidona y haloperidol: 1 ECA, versus quetiapina y haloperidol: 1 ECA, versus haloperidol: 2 ECAs, versus risperidona y quetiapina: 1 ECA, versus risperidona: 2 ECAs y versus quetiapina, risperidona y haloperidol: 1 ECA).

Respecto a las características de la población incluida el tamaño medio de la muestra fue de 140 participantes, la duración media de la enfermedad fue de 1,5 años (DE: 1,8), la edad media de los participantes del ensayo fue de 23,9 años (DE: 9,7), el 66% (1710) de los pacientes fueron de sexo masculino y la mediana de duración del ensayo fue de 8 semanas.

### **Cambio global de síntomas de esquizofrenia: escala PANSS**

Respecto a los resultados de cambio global de los síntomas de esquizofrenia (escala PANSS), se encontró que, **al comparar la olanzapina versus el haloperidol, la olanzapina presentó una mayor reducción del puntaje de la escala PANSS** (Pairwise: DME: -0.29, IC 95%, -0.50 a -0.09; network DME: -0.25, IC 95% -0.39 a -0.12), siendo esta diferencia estadísticamente significativa. **Sin embargo**, al comparar la **olanzapina con risperidona** (Pairwise: DME: -0.09, IC 95%, -0.27 a 0.10; network DME: -0.11, IC 95% -0.26 a 0.03) y con **quetiapina** (Pairwise: DME: -0.15, IC 95%, -0.36 a 0.07; network DME: -0.13, IC 95% -0.30 a 0.03), **no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas**.

<sup>41</sup> Zhu Y, Krause M, Huhn M, Rothe P, Schneider-Thoma J, Chaimani A, et al. Antipsychotic drugs for the acute treatment of patients with a first episode of schizophrenia: a systematic review with pairwise and network meta-analyses. *Lancet Psychiatry* [Internet]. 2017;4(9):694–705. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30270-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30270-5)

**Tabla N°19. Tabla de clasificación para el resultado primario: síntomas generales de la esquizofrenia**

Medicamentos comparados	Comparación directa	Comparación indirecta
	DME al 95%	DME al 95%
Olanzapina versus haloperidol	-0.29 (-0.50 a -0.09)	-0.25 (-0.39 a -0.12)
Olanzapina versus risperidona	-0.09 (-0.27 a 0.10)	-0.11 (-0.26 a 0.03)
Olanzapina versus quetiapina	-0.15 (-0.36 a 0.07)	-0.13 (-0.30 a 0.03)

Fuente: tomado del estudio realizado por Zhu Y. et al (2017).

### **Tasa de respuesta**

La olanzapina presentó una **mejor tasa de respuesta comparada con el haloperidol** (Pairwise: OR: 1.69, IC 95%, 1.06 a 2.69; network DME: 1.5, IC 95% 1.11 a 2.04), siendo esta diferencia estadísticamente significativa; **sin embargo, al comparar la olanzapina con la risperidona** (Pairwise: OR: 1.13, IC 95%, 0.76 a 1.68; network OR: 1.17, IC 95% 0.85 a 1.06), y **quetiapina** (Pairwise: OR: 1.03, IC 95%, 0.67 a 1.59; network OR: 1.12, IC 95% 0.77 a 1.63) **no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas.**

**Tabla N°20. Tabla de clasificación para el resultado secundario: tasa de respuesta**

Medicamentos comparados	Comparación directa	Comparación indirecta
	DMS/ IC al 95%	DMS/ IC al 95%
Olanzapina versus haloperidol	<b>1.69 (1.06 a 2.69)</b>	<b>1.5 (1.11 a 2.04)</b>
Olanzapina versus risperidona	1.13 (0.76 a 1.68)	1.17 (0.85 a 1.06)
Quetiapina versus Olanzapina	1.03 (0.67 a 1.59)	1.12 (0.77 a 1.63)

Fuente: tomado del estudio realizado por Zhu Y. et al (2017).

### **Limitaciones**

Esta revisión sistemática y metaanálisis en red presenta varias limitaciones dentro de las cuales se encuentra el limitado número de estudios incluidos en las comparaciones directas incluso se incluyó un sólo ECA en algunas comparaciones directas, lo cual pudo haber afectado la generalización del resultado a una población más amplia; además los ECAs incluidos fueron a corto plazo (hasta 13 semanas), no se presentaron los resultados de los análisis de calidad y funcionalidad debido a que hubo pocos datos disponibles sobre estos

desenlaces. Así mismo, el 26% (5) de ECAs presentaron alto riesgo de sesgo en los dominios de pérdidas del seguimiento, además el 47% (9) de estudios fueron financiados por compañías farmacéuticas, lo cual también podría haber influido en las evaluaciones del estudio.

**Huhn et al. (2019)**<sup>42</sup>, realizaron una revisión sistemática y un metaanálisis en red que tuvo por objetivo comparar y clasificar los antipsicóticos mediante la cuantificación de información de ensayos aleatorizados y controlados. La población incluida fueron pacientes adultos con síntomas agudos de esquizofrenia o trastornos relacionados (como trastornos esquizofreniformes o esquizoafectivos); así mismo, se incluyeron ECAs controlados con placebo y con comparaciones directas publicados hasta enero de 2019. Mientras que se excluyeron pacientes pediátricos y adultos mayores, pacientes con resistencia al tratamiento, primer episodio, síntomas predominantemente negativos o depresivos, enfermedades concomitantes y estudios de prevención de recaídas. Además, se excluyeron ECAs con alto riesgo de sesgo en los dominios de generación de secuencias o en la ocultación de la asignación según la herramienta de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane.

El desenlace primario fue el cambio en los síntomas generales medidos con escalas de calificación estandarizadas (PANSS, la Escala Breve de Calificación Psiquiátrica o cualquier otra escala validada), mientras que los desenlaces secundarios fueron el cambio de los síntomas positivos, negativos y depresivos, interrupción por cualquier causa, interrupción debido a la ineficacia y las tasas de respuesta (definido por el estudio), calidad de vida y funcionamiento social. Además, se evaluaron los efectos secundarios como el uso de fármacos antiparkinsonianos como una medida de efectos secundarios extrapiramidales, acatisia, aumento de peso en kg, aumento de peso del 7% o más, niveles de prolactina, sedación o somnolencia, prolongación del intervalo QTc y al menos un efecto secundario anticolinérgico.

En este estudio se incluyeron **402 ensayos clínicos aleatorizados, que enrolaron 53 463 participantes con un tiempo de seguimiento entre 3 a 13 semanas**. Las características de la población en estudio fueron una media de edad era de 37,40 años (DE 5,96), 29 949 (56,02%) participantes eran hombres y 23 514 (43,98%) mujeres, y la media de duración de la enfermedad era de 11,90 años (DE 5,19). Del total de estudios incluidos, el 54% (218 ECAs con 40 815 participantes) presentaron resultados utilizables en la evaluación del cambio de los síntomas generales.

### **Cambio en los síntomas generales**

La olanzapina comparada con el haloperidol, no presentó diferencias estadísticamente significativas en el análisis directo (Pairwise: OR: -0.09, IC 95% [-0.23 a 0.04]); sin embargo, en el análisis indirecto presentó una ligera diferencia estadísticamente significativa (Network MA: OR: -0.09, IC 95% [-0.16 a -0.01]). Así mismo, al compararse con la risperidona no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas (Pairwise: OR: -0.15, IC 95% [-0.35 a 0.04]; Network MA: OR: -0.01, IC 95% [-0.09 a 0.08]). Mientras que en la comparación directa con quetiapina no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas (Pairwise: OR: -0.16, IC 95% [-0.38 a 0.07]), no obstante, en la comparación indirecta se evidencia una ligera diferencia estadísticamente significativa a favor de la olanzapina (Network MA: OR: -0.14, IC 95% [-0.24 a -0.04]). Sin embargo, en la comparación con risperidona y sulpirida no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas (Network MA: OR: -0.08, IC 95% [-0.47 a 0.32]).

<sup>42</sup> Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* [Internet]. 2019;394(10202):939–51. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31135-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31135-3)

**Tabla N°21. Tabla de clasificación para el desenlace primario: cambio en los síntomas generales de la esquizofrenia.**

Medicamentos comparados	Comparación directa	Comparación indirecta
	DME/ IC al 95%	DME/ IC al 95%
Olanzapina versus haloperidol	-0.09 (-0.23 a 0.04)	<b>-0.09 (-0.16 a -0.01)</b>
Olanzapina versus risperidona	-0.15 (-0.35 a 0.04)	-0.01 (-0.09 a 0.08)
Olanzapina versus quetiapina	-0.16 (-0.38 a 0.07)	<b>-0.14 (-0.24 a -0.04)</b>
Olanzapina versus sulpirida	N.R.	-0.08 (-0.47 a 0.32)

Fuente: tomado des estudio realizado por Huhn et al. (2019)

### **Calidad de vida**

En el desenlace de calidad de vida, olanzapina tuvo una DME de 0.21 (-0.13 a 0.56, IC 95%), comparado con placebo siendo un resultado que no presenta diferencia estadísticamente significativa, mientras que quetiapina tuvo una DME de 0.36 (0.11 – 0.62, IC 95%), comparado con placebo, siendo en este caso estadísticamente significativo. En cuanto al tamaño de efecto de quetiapina se catalogó como pequeño (d de Cohen 0.36 para quetiapina).

No obstante, en la comparación entre haloperidol y olanzapina se evidenció una mejor calidad de vida para olanzapina que para haloperidol (DME: -0.23, IC 95% -0.38 a -0.08) siendo este resultado estadísticamente significativo, sin embargo, en este análisis sólo se incluyó un ECA.

### **Limitaciones**

Esta revisión sistemática y metaanálisis en red presenta varias limitaciones dentro de las cuales se encuentra el limitado número de estudios incluidos en las comparaciones directas incluso se incluyó un sólo ECA en algunas comparaciones directas, lo cual pudo haber afectado la generalización del resultado a una población más amplia; además los ECAs incluidos fueron a corto plazo (hasta 13 semanas), lo cual pudo contribuir a que algunos eventos adversos que se presentan en forma retardada aún no se evidencien en estos ECAs. También el número reducido de participantes de los estudios podrían haber sobreestimado algunos resultados.

### **Tratamiento de mantenimiento**

**Kishimoto et al. (2019)**<sup>43</sup> realizaron un meta-análisis de ECAs directos que comparan dos o más ASG en el tratamiento de la esquizofrenia a largo plazo, con el objetivo de evaluar la eficacia, efectividad y seguridad comparativa de estos medicamentos. Dentro de los criterios de inclusión se consideraron comparaciones directas aleatorizadas de ASG orales en pacientes adultos con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, que informaron sobre la interrupción del

<sup>43</sup> Kishimoto T, Hagi K, Nitta M, Kane JM, Correll CU. Long-term effectiveness of oral second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia and related disorders: a systematic review and meta-analysis of direct head-to-head comparisons. World Psychiatry [Internet]. 2019;18(2):208–24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/wps.20632>

tratamiento, en cualquier etapa de la enfermedad (crónica o primer episodio) y sólo se incluyeron ECAs con una duración igual o mayor a seis meses. Así mismo, se excluyeron los ECAs con más del 20% de pacientes con trastorno esquizoafectivo o sin esquizofrenia.

El desenlace primario fue la interrupción por cualquier causa, mientras que los desenlaces secundarios incluyeron a) cambio en la puntuación de psicopatología, medido mediante la Escala de síndrome positivo y negativo (PANSS), la Escala breve de calificación psiquiátrica (BPRS) o la puntuación de gravedad de impresión clínica global (CGI-S) (se priorizaron los modelos mixtos o la última observación trasladada sobre el análisis de casos observados); b) interrupción relacionada con la ineficacia (según lo informado por los autores del estudio original); c) interrupción relacionada con la intolerancia (según lo informado por los autores del estudio original); d) recaída (según lo informado por los autores del estudio original); e) hospitalización; f) remisión (según lo informado por los autores del estudio original); g) puntuación de funcionamiento; h) calidad de vida (CV); e i) eventos adversos.

En este análisis se incluyeron 59 ensayos clínicos aleatorizados de comparaciones cabeza a cabeza que enrolaron 45 787 participantes, cuya edad media de la población fue de  $37.6 \pm 7.0$ , mientras que la duración media del estudio fue de  $47,4 \pm 32,1$  semanas. Del total de ECAs incluidos 43 estudios evaluaron el uso de olanzapina comparada con otro antipsicótico.

### **Cambio en la puntuación de la escala PANSS**

La olanzapina en comparación con la risperidona se asoció con una mayor reducción del puntaje de la escala PANSS, siendo este resultado estadísticamente significativo (Pairwise: OR: -0.168, IC 95% [-0.329 a -0.007]). No obstante, al compararla con la quetiapina no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas (Pairwise: OR: -0.086, IC 95% [-0.326 a 0.154]).

**Tabla N°22. Tabla de resultados respecto al cambio de puntuación de escala PANSS.**

Medicamentos comparados	Comparación directa
	DMS/ IC al 95%
Olanzapina versus risperidona	-0.168 (-0.329 a -0.007)
Olanzapina versus quetiapina	-0.086 (-0.326 a 0.154)

Fuente: estudio realizado por Kishimoto et al. (2019)

### **Limitaciones**

Esta revisión sistemática y metaanálisis de ECAs de comparación directa presenta varias limitaciones dentro de las cuales se encuentra el reducido número de estudios incluidos en las comparaciones directas, lo cual pudo haber afectado la generalización del resultado a una población más amplia; además el pequeño número de participantes de los estudios podrían haber sobreestimado algunos resultados. Así mismo, algunos estudios incluyeron solo pacientes refractarios mientras que otros sólo pacientes exclusivamente con un primer episodio; además, no se incluyeron los ASG de liberación prolongada en inyectable. Finalmente, en la mayoría de forest plot no figura la heterogeneidad de los ECAs incluidos, además tampoco figuran en detalle los estudios incluido y el peso de cada uno de ellos.

**Schneider-Thoma et al (2022)** <sup>44</sup>. realizaron un estudio cuyo objetivo fue realizar un metaanálisis en red exhaustivo de ECAs sobre antipsicóticos orales e inyectables de acción prolongada para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con esquizofrenia. Este estudio incluyó ECAs que reclutaron pacientes adultos ( $\geq 18$  años) con diagnóstico de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo con síntomas estables que ya tomaban antipsicóticos, con duración mínima de 12 semanas. Así mismo, se incluyeron antipsicóticos como monoterapias en cualquier formulación (oral o inyectable de acción prolongada), con regímenes de dosificación fijos o flexibles, y en cualquier dosis. No obstante, se excluyeron ECAs que incluyeron participantes con síntomas agudos, también se excluyeron los ensayos en los que todos los participantes pertenecían a subgrupos específicos (niños, adolescentes o adultos mayores), o que presentaban resistencia al tratamiento, síntomas negativos predominantes, obesidad, discinesia tardía, trastorno por abuso de sustancias o depresión. Así mismo, se excluyeron ECAs en los que los pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo representaban menos del 80 % de la población del estudio, de igual manera se excluyeron los ECAs de China continental debido a la calidad.

El **desenlace principal** fue el número de participantes que recayeron, según la definición de los estudios originales. Mientras que los desenlaces secundarios de eficacia fueron los cambios en los síntomas generales y el número de participantes reingresados al hospital por razones psiquiátricas, en remisión y recuperados, y la tolerabilidad. Mientras que los desenlaces compuestos (combinan eficacia y tolerabilidad) fueron los cambios en el funcionamiento general y la calidad de vida, el número de participantes que abandonaron el estudio prematuramente por cualquier motivo y el número de participantes sedados.

En este meta análisis en red se incluyeron 115 ECAs que enrolaron 17 594 participantes y 31 antipsicóticos. Dentro de las características de la población en estudio se encuentran la media de edad fue de 40 años, la proporción de mujeres fue del 40%, la mediana de duración de los ECAs fue de 34 semanas, mientras que el 86% (99 de 115 ECAs) fueron doble ciego.

### **Cambio en la puntuación de los síntomas generales de la esquizofrenia**

No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre olanzapina comparada con haloperidol (Pairwise: OR: 0.21, IC 95% [-0.16 a 0.58]; Network MA: OR: 0.26, IC 95% [-0.06 a 0.56]), risperidona (Pairwise: OR: 0.04, IC 95% [-0.32 a 0.41]; Network MA: OR: -0.08, IC 95% [-0.37 a 0.23]), quetiapina (Pairwise: NA; Network MA: OR: -0.43, IC 95% [-0.91 a 0.04]), y sulpirida (Pairwise: NA; Network MA: OR: -0.27, IC 95% [-1.17 a 0.64]).

**Tabla N°23. Tabla de resultados respecto al cambio en la puntuación de los síntomas de la esquizofrenia**

Medicamentos comparados	Comparación directa	Comparación indirecta
	DMS/ IC al 95%	DMS/ IC al 95%
<b>Haloperidol versus olanzapina</b>	0.21 (-0.16 a 0.58)	0.26 (-0.06 a 0.56)
<b>Olanzapina versus risperidona</b>	0.04 (-0.32 a 0.41)	-0.08 (-0.37 a 0.23)

<sup>44</sup> Schneider-Thoma J, Chalkou K, Dörries C, Bighelli I, Ceraso A, Huhn M, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral and long-acting injectable antipsychotics for the maintenance treatment of adults with schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* [Internet]. 2022;399(10327):824–36. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01997-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01997-8)

<b>Olanzapina versus quetiapina</b>	N.R.	-0.43 (-0.91 a 0.04)
<b>Olanzapina versus sulpirida</b>	N.R.	-0.27 (-1.17 a 0.64)

Fuente: tomado del estudio realizado por Schneider-Thoma et al (2022)

### **Limitaciones**

Esta revisión sistemática y metaanálisis de ECAs de comparación directa presenta varias limitaciones dentro de las cuales se encuentra el limitado número de estudios incluidos en las comparaciones directas para cada uno de los antipsicóticos en estudio, lo cual limita la potencia estadística de este metaanálisis. Así mismo, respecto al riesgo de sesgo aproximadamente el 60% de ECAs presentó un riesgo moderado de sesgo, mientras que el 30% presentó un alto riesgo de sesgo.

### **6.2. Ensayos clínicos aleatorizados**

Los ECAs que evalúan la eficacia y efectividad de los antipsicóticos de primera y segunda generación en pacientes adultos con esquizofrenia ya se encuentran incluidos en las revisiones sistemáticas.

## **VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD**

### **7.1. Revisiones sistemáticas**

Al 25/03/2025 se recuperaron seis revisiones sistemáticas que evalúan la seguridad y tolerabilidad de los antipsicóticos de primera y segunda generación en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia en sus distintas fases de tratamiento, los cuales incluyen la intervención y comparadores de interés; y se describen a continuación:

#### **Tratamiento del primer episodio**

**Sherzad Q. et al (2023)** <sup>40</sup>, realizaron una revisión sistemática cuyo objetivo fue comparar la eficacia y seguridad de los medicamentos antipsicóticos para tratar el primer episodio de psicosis en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia. Respecto a la evaluación de seguridad se consideraron los siguientes resultados: tolerancia a los antipsicóticos a corto y largo plazo, ocurrencia de eventos adversos incluida acatisia, síntomas extrapiramidales, incremento de peso; e interrupción del tratamiento.

#### ***Efectos secundarios:***

Respecto a los resultados de efectos secundarios respecto a la acatisia se encontró que el haloperidol, en comparación con la olanzapina, presenta un mayor riesgo de desarrollar acatisia (RR: 3.19, IC 95% 1.7 a 6.0), siendo este resultado estadísticamente significativo; sin embargo, al comparar la olanzapina con quetiapina (RR: 0.83, IC 95% 0.44 a 1.48) no existió una diferencia estadísticamente significativa.

En relación al incremento de peso, se evidenció que la olanzapina presentó un mayor riesgo de producir un incremento de peso en comparación con haloperidol (DME: 1.59, IC 95% 1.33 a 1.91), risperidona (DME: 1.24, IC 95% 1.02 a 1.52) y que la quetiapina (1.34, IC 95% 1.15 a 1.56), siendo estos resultados estadísticamente significativos.

De acuerdo a los resultados del riesgo de somnolencia no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre la olanzapina comparada con la risperidona (RR: 1.14, IC 95% 0.93 a 1.4) y quetiapina (RR: 0.9, IC 95% 0.75 a 1.56).

En la siguiente tabla se presentan los eventos adversos evaluados en el presente estudio respecto a las comparaciones de olanzapina versus haloperidol, risperidona y quetiapina.

**Tabla N°24. Efectos adversos evaluados**

Medicamentos comparados	Comparación directa	I <sup>2</sup> (%)
	DME/ RR IC al 95%	
<b>Incremento de peso (DME)</b>		
Olanzapina versus haloperidol	1.59 (1.33 a 1.91)	0
Olanzapina versus risperidona	1.24 (1.02 a 1.52)	59
Olanzapina versus quetiapina	1.34 (1.15 a 1.56)	0
<b>Acatisia (OR)</b>		
Haloperidol versus olanzapina	3.19 (1.7 a 6.0)	13
Olanzapina versus quetiapina	0.83 (0.44 a 1.48)	40
<b>Somnolencia (RR)</b>		
Olanzapina versus risperidona	1.14 (0.93 a 1.4)	-
Olanzapina versus quetiapina	0.9 (0.75 a 1.56)	-

Fuente: adaptado del estudio de Sherzad Q. et al (2023)

### **Interrupción del tratamiento debido a eventos adversos**

En relación a la interrupción del tratamiento debido a eventos secundarios se evidenció que la olanzapina tuvo menor riesgo de interrupción del tratamiento en comparación con el haloperidol (RR: 0.47, IC 95% 0.29 a 0.75), siendo este resultado estadísticamente significativo. Sin embargo, no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre risperidona comparada con olanzapina (RR: 1.29, IC 95% 0.62 a 2.68), ni quetiapina comparada con olanzapina (RR: 0.81, IC 95% 0.49 a 1.37).

De acuerdo a los resultados de interrupción del tratamiento debido al abandono, no se evidenciaron diferencias estadísticamente respecto a la comparación entre olanzapina versus haloperidol (RR: 0.97, IC 95% 0.28 a 3.31), ni quetiapina versus olanzapina (RR: 2.55, IC 95% 0.17 a 38.18).

Así mismo, respecto a la interrupción del tratamiento debido a falta de adherencia tampoco se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre olanzapina versus haloperidol (RR: 0.79, IC 95% 0.56 a 1.12), ni quetiapina versus olanzapina (RR: 0.77, IC 95% 0.47 a 1.27).

**Tabla N°25. Tabla de clasificación de resultados de interrupción del tratamiento antipsicótico, de acuerdo a la causa.**

Medicamentos comparados	Comparación directa	I <sup>2</sup> (%)
	RR IC al 95%	
<b>Debido a la falta de eficacia</b>		
Olanzapina versus haloperidol	<b>0.47 (0.32 a 0.68)</b>	<b>68</b>
Risperidona versus olanzapina	1.17 (0.61 a 2.22)	-
Quetiapina versus olanzapina	<b>3.48 (3.05 a 5.91)</b>	84
<b>Debido a efectos secundarios</b>		
Olanzapina versus haloperidol	<b>0.47 (0.29 a 0.75)</b>	-
Risperidona versus olanzapina	1.29 (0.62 a 2.68)	-
Quetiapina versus olanzapina	0.81 (0.49 a 1.37)	-
<b>Debido al abandono del tratamiento</b>		
Olanzapina versus haloperidol	0.97 (0.28 a 3.31)	-
Quetiapina versus olanzapina	2.55 (0.17 a 38.18)	-
<b>Debido a la falta de adherencia</b>		
Olanzapina versus haloperidol	0.79 (0.56 a 1.12)	-
Quetiapina versus olanzapina	0.77 (0.47 a 1.27)	-

Fuente: adaptado del estudio de Sherzad Q. et al (2023)

### Limitaciones

Esta revisión sistemática presenta varias limitaciones dentro de las cuales se encuentra el limitado número de estudios incluidos en las comparaciones directas incluso se incluyeron sólo 2 ECAs, lo cual pudo haber afectado la generalización del resultado a una población más amplia; además hubo variaciones tanto en el número de resultados medidos como en las escalas en las que se midieron estos resultados entre los ECAs. También, el tiempo promedio de seguimiento de los ECAs incluidos fue corto (6 semanas). Finalmente, esa RS no presenta en detalle todos los forest plot incluidos para cada comparación directa.

### Tratamiento de fase aguda

**Zhu Y. et al (2017)**<sup>45</sup>, realizaron una revisión sistemática y metaanálisis en red con el objetivo de evaluar qué antipsicóticos son los más adecuados para tratar el primer episodio de esquizofrenia en diversos aspectos de eficacia y tolerabilidad. Dentro de los desenlaces de tolerabilidad se evaluó el abandono del tratamiento por todas las causas, el abandono debido a la ineficacia del tratamiento, uso de fármacos para tratar los síntomas parkinsonianos, acatisia, aumento de peso, aumento de la liberación de prolactina y sedación.

<sup>45</sup> Zhu Y, Krause M, Huhn M, Rothe P, Schneider-Thoma J, Chaimani A, et al. Antipsychotic drugs for the acute treatment of patients with a first episode of schizophrenia: a systematic review with pairwise and network meta-analyses. *Lancet Psychiatry* [Internet]. 2017;4(9):694–705. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30270-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30270-5)

**Eventos adversos: ganancia de peso**

En relación a la ganancia de peso no se evidenciaron diferencias estadísticamente entre olanzapina comparada con haloperidol (pairwise: DME: 0.64, IC 95% [0.13 a 1.15]; network MA: DME: 0.63, IC 95% [0.11 a 1.16]), risperidona (Pairwise: NR; Network MA: DME: 0.7, IC 95% [-0.08. a 1.48]), ni quetiapina (pairwise: NR; network MA: DME: 0.88, IC 95% [-0.22 a 1.97]).

**Tabla N°26. Tabla de desenlace secundario: ganancia de peso**

Medicamentos comparados	Comparación directa	Comparación indirecta
	DME/ IC al 95%	DME/ IC al 95%
<b>Haloperidol versus olanzapina</b>	0.64 (0.13 a 1.15)	0.63 (0.11 a 1.16)
<b>Risperidona versus olanzapina</b>	N.R.	0.7 (-0.08. a 1.48)
<b>Quetiapina versus olanzapina</b>	N.R.	0.88 (-0.22 a 1.97)

Fuente: tomado del estudio realizado por Zhu Y. et al (2017).

**Eventos adversos: acatisia**

La olanzapina se asoció con menor riesgo de producir acatisia en comparación con el haloperidol (pairwise: OR: 0.14, IC 95% [0.08 a 0.24]; network MA: OR: 0.14, IC 95% [0.08 a 0.25]), siendo el resultado estadísticamente significativo. Sin embargo, al comparar la olanzapina con la risperidona (pairwise: OR: 0.33, IC 95% [-0.09. a 1.30]; network MA: OR: 0.27, IC 95% [0.10. a 0.72]), y la quetiapina no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas (pairwise NR; network MA: OR: 0.02, IC 95% [0.0 a 0.37]).

**Tabla N°27. Tabla de desenlace secundario: acatisia**

Medicamentos comparados	Comparación directa	Comparación indirecta
	OR/ IC al 95%	OR/ IC al 95%
<b>Olanzapina versus Haloperidol</b>	<b>0.14 (0.08 a 0.24)</b>	<b>0.14 (0.08 a 0.25)</b>
<b>Olanzapina versus risperidona</b>	0.33 (-0.09. a 1.30)	0.27 (0.10. a 0.72)
<b>Quetiapina versus olanzapina</b>	N.R.	0.02 (0.0 a 0.37)

Fuente: tomado del estudio realizado por Zhu Y. et al (2017).

**Eventos adversos: uso de fármacos antiparkinsonianos**

La olanzapina se asoció con un menor uso de fármacos antiparkinsonianos en comparación con el haloperidol (pairwise: OR: 0.1, IC 95% [0.02 a 0.38]; network MA: OR: 0.1, IC 95% [0.03 a 0.29]), y la risperidona (pairwise: OR: 0.13, IC 95% [0.05 a 0.36]; network MA: OR: 0.24, IC 95% [0.07 a 0.78]), siendo estos resultados estadísticamente significativos; sin

embargo, al compararse con quetiapina no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en el MA en red (pairwise: NR; network MA: OR: 1.01, IC 95% [0.10 a 10.21]),

**Tabla N°28. Tabla de desenlace secundario: uso de fármacos antiparkinsonianos**

Medicamentos comparados	Comparación directa	Comparación indirecta
	OR/ IC al 95%	OR/ IC al 95%
Olanzapina versus haloperidol	<b>0.1 (0.02 a 0.38)</b>	<b>0.1 (0.03 a 0.29)</b>
Olanzapina versus Risperidona	<b>0.13 (0.05 a 0.36)</b>	<b>0.24 (0.07 a 0.78)</b>
Olanzapina versus Quetiapina	N.R.	1.01 (0.10 a 10.21)

Fuente: tomado del estudio realizado por Zhu Y. et al (2017).

### **Eventos adversos: sedación**

En relación a la sedación la olanzapina se asoció con un mayor riesgo, comparada con la risperidona respecto a la evidencia directa, siendo este resultado estadísticamente significativo (pairwise: OR: 2.80, IC 95% [1.26 a 6.22]; network MA: OR: 0.14, IC 95% [0.08 a 0.25]). No obstante, al compararse la olanzapina con el haloperidol (pairwise: OR: 2.33, IC 95% [0.2 a 27.31]; network MA: OR: 2.7, IC 95% [0.71 a 10.31]) y la quetiapina (pairwise: NR; network MA: OR: 0.38, IC 95% [0.13 a 1.11]) no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla N°29. Tabla de desenlace secundario: sedación**

Medicamentos comparados	Comparación directa	Comparación indirecta
	OR/ IC al 95%	OR/ IC al 95%
Olanzapina versus haloperidol	2.33 (0.2 a 27.31)	2.7 (0.71 a 10.31)
Olanzapina versus Risperidona	<b>2.80 (1.26 a 6.22) *</b>	0.36 (0.08 a 1.65)
Quetiapina versus olanzapina	N.R.	0.38 (0.13 a 1.11)

\*Análisis basado en un solo ECA

Fuente: tomado del estudio realizado por Zhu Y. et al (2017).

### **Eventos adversos: incremento de los niveles de prolactina**

La olanzapina se asoció con un menor incremento del nivel de prolactina en comparación con haloperidol (pairwise: DME: -0.25, IC 95% [-0.61 a -0.09]; network MA: DME: -0.35, IC 95% [-0.61 a -0.08]) y risperidona (pairwise: DME: -0.99, IC 95% [-1.47 a -0.51]; network MA: DME: -0.93, IC 95% [-1.4 a -0.46]), siendo estos resultados estadísticamente significativos; sin embargo, estos análisis incluyeron un solo ECA.

**Tabla N°30. Tabla de desenlace secundario: incremento del nivel de prolactina**

Medicamentos comparados	Comparación directa	Comparación indirecta
	DME/ IC al 95%	DME IC al 95%
Olanzapina versus haloperidol	-0.25 (-0.61 a -0.09) *	-0.35 (-0.61 a -0.08)
Olanzapina versus Risperidona	-0.99 (-1.47 a -0.51) *	-0.93 (-1.4 a -0.46)
Quetiapina versus olanzapina	N.R.	N.R.

\*Análisis basado en un solo ECA

Fuente: tomado del estudio realizado por Zhu Y. et al (2017).

### Descontinuación por todas las causas

En relación a la descontinuación por todas las causas, la olanzapina se asoció con una mayor descontinuación de tratamiento, en comparación con el haloperidol en el análisis network (OR: 1.83 95% IC [1.23 a 2.74]); sin embargo, en el análisis pairwise (OR: 2.17, IC 95% [0.94 a 5.62]) no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas. Además, al comparar la risperidona con olanzapina (pairwise OR: 1.35, IC 95% [0.34 a 5.30]; network OR: 1.03, 95% IC [0.64 a 1.65]) y quetiapina con olanzapina (pairwise N.R.; network OR: 1.22, 95% IC [0.57 a 2.61]) no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla N°31. Tabla de resultados de descontinuación por todas las causas**

Medicamentos comparados	Comparación directa	Comparación indirecta
	OR/ IC al 95%	OR/ IC al 95%
Olanzapina versus haloperidol	2.17 (0.94 a 5.62)	<b>1.83 (1.23 a 2.74)</b>
Risperidona versus olanzapina	1.35 (0.34 a 5.30)	1.03 (0.64 a 1.65)
Quetiapina versus olanzapina	N.R.	1.22 (0.57 a 2.61)

Fuente: tomado del estudio realizado por Zhu Y. et al (2017).

### Limitaciones

Esta revisión sistemática y metaanálisis en red presenta varias limitaciones dentro de las cuales se encuentra el limitado número de estudios incluidos en las comparaciones directas incluso se incluyó un sólo ECA en algunas comparaciones directas, lo cual pudo haber afectado la generalización del resultado a una población más amplia; además los ECAs incluidos fueron a corto plazo (hasta 13 semanas), lo cual pudo contribuir a que algunos eventos adversos que se presentan en forma retardada aún no se evidencien en estos ECAs.

Huhn et al. (2019)<sup>46</sup>, realizaron una revisión sistemática y un metaanálisis en red que tuvo por objetivo comparar y clasificar los antipsicóticos mediante la cuantificación de información de ensayos aleatorizados y controlados. Dentro de los desenlaces secundarios se incluyeron la interrupción por cualquier causa, interrupción debido a la ineficacia, además se evaluaron los efectos secundarios como el uso de fármacos antiparkinsonianos como una medida de efectos secundarios extrapiramidales, acatisia, aumento de peso en kg, aumento de peso del 7% o más, niveles de prolactina, sedación o somnolencia, prolongación del intervalo QTc y al menos un efecto secundario anticolinérgico.

### Eventos adversos: ganancia de peso

En relación a la ganancia de peso el uso de olanzapina se asoció con un mayor incremento de peso comparado con haloperidol (pairwise: DME: -2.08, IC 95% [2.79 a -1.37]; network MA: DME: -2.24, IC 95% [-2.26 a -1.83]) y risperidona (pairwise: DME: -2.21, IC 95% [-3.1 a -1.32]; network MA: DME: -1.34, IC 95% [-1.77 a -0.91]), siendo estas diferencias estadísticamente significativas; así mismo, al compararse quetiapina con olanzapina, en la evidencia indirecta se encontró un mayor incremento de peso con olanzapina, que fue estadísticamente significativo (network MA: DME: -0.85, IC 95% [-1.4 a -0.29]); sin embargo, en base a la evidencia directa no se observaron diferencias estadísticamente significativas (pairwise: DME: -1.24, IC 95% [-2.72 a 0.23]). Mientras que al compararse olanzapina con sulpirida no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas (pairwise: NR; network MA: DME: -0.88, IC 95% [-11.59 a 9.72]).

**Tabla N°32. Tabla de desenlace secundario: ganancia de peso**

Medicamentos comparados	Comparación directa	Comparación indirecta
	DME/ IC al 95%	DME/ IC al 95%
<b>Haloperidol versus olanzapina</b>	<b>-2.08 (-2.79 a -1.37)</b>	<b>-2.24 (-2.26 a -1.83)</b>
<b>Risperidona versus olanzapina</b>	<b>-2.21 (-3.1 a -1.32)</b>	<b>-1.34 (-1.77 a -0.91)</b>
<b>Quetiapina versus olanzapina</b>	-1.24 (-2.72 a 0.23)	<b>-0.85 (-1.4 a -0.29)</b>
<b>Sulpirida versus olanzapina</b>	N.R.	-0.88 (-11.59 a 9.72)

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

### Eventos adversos: acatisia

La olanzapina se asoció con menor riesgo de producir acatisia en comparación con el haloperidol (pairwise: OR: 0.32, IC 95% [0.24 a 0.42]; network MA: OR: 0.26, IC 95% [0.21 a 0.33]), risperidona (pairwise: OR: 0.06, IC 95% [0.0 a 0.96]; network MA: OR: 0.36, IC 95% [0.23 a 0.52]) y sulpirida (pairwise: NR; network MA: OR: 0.2, IC 95% [0.05 a 0.5]), siendo estos resultados estadísticamente significativos. Sin embargo, al comparar la olanzapina con quetiapina no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas (pairwise: OR: 3.29, IC 95% [0.14 a 77.1]; network MA: OR: 0.96, IC 95% [0.58 a 1.5]).

<sup>46</sup> Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* [Internet]. 2019;394(10202):939–51. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31135-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31135-3)

**Tabla N°33. Tabla de desenlace secundario: acatisia**

Medicamentos comparados	Comparación directa	Comparación indirecta
	OR/ IC al 95%	OR/ IC al 95%
Olanzapina versus Haloperidol	<b>0.32 (0.24 a 0.42)</b>	<b>0.26 (0.21 a 0.33)</b>
Olanzapina versus risperidona	<b>0.06 (0.0. a 0.96)</b>	<b>0.36 (0.23 a 0.52)</b>
Olanzapina versus quetiapina	3.29 (0.14 a 77.1)	0.96 (0.58 a 1.5)
Olanzapina versus sulpirida	N.R.	<b>0.2 (0.05 a 0.5)</b>

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

**Eventos adversos: uso de fármacos antiparkinsonianos**

La olanzapina se asoció con un menor uso de fármacos antiparkinsonianos en comparación con el haloperidol, siendo este resultado estadísticamente significativo (pairwise: OR: 0.39, IC 95% [0.29 a 0.51]; network MA: OR: 0.32, IC 95% [0.28 a 0.38]); sin embargo, al compararse con risperidona en base a la evidencia directa no se observaron diferencias estadísticamente significativas (pairwise: OR: 0.86, IC 95% [0.5. a 1.5]). Así mismo al compararse olanzapina con sulpirida en el MA en red se asoció un menor riesgo de uso de fármacos antiparkinsonianos con olanzapina, no obstante, el IC es muy cercano a la unidad (network MA: OR: 0.43, IC 95% [0.14 a 0.97]). Además, al compararse con quetiapina no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas (pairwise: NR; network MA: OR: 0.97, IC 95% [0.65 a 1.37]).

**Tabla N°34. Tabla de desenlace secundario: uso de fármacos antiparkinsonianos**

Medicamentos comparados	Comparación directa	Comparación indirecta
	OR/ IC al 95%	OR/ IC al 95%
Olanzapina versus Haloperidol	<b>0.39 (0.29 a 0.51)</b>	<b>0.32 (0.28 a 0.38)</b>
Olanzapina versus risperidona	0.86 (0.5. a 1.5)	<b>0.57 (0.41 a 0.77)</b>
Olanzapina versus quetiapina	N.R.	0.97 (0.65 a 1.37)
Olanzapina versus sulpirida	N.R.	<b>0.43 (0.14 a 0.97)</b>

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

**Eventos adversos: sedación**

La olanzapina se asoció con un mayor riesgo de sedación, comparada con la risperidona, siendo este resultado estadísticamente significativo para el análisis de evidencia indirecta (network MA: OR: 0.78, IC 95% [0.65 a 0.93]), sin embargo, en la comparación de la evidencia directa no se evidenció diferencias estadísticamente significativas (pairwise: OR: 0.92, IC 95% [0.69 a 1.23]). No obstante, al compararse con haloperidol (pairwise: OR: 0.89, IC 95% [0.72 a 1.1]; network MA: OR: 0.84, IC 95% [0.61 a 1.0]), quetiapina (pairwise: OR: 1.09, IC 95% [0.69 a 1.71]; Network MA: OR: 0.88, IC 95% [0.68 a 1.09]) y sulpirida (pairwise: NR; network MA: OR: 0.72, IC 95% [0.3 a 1.3]) no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla N°35. Tabla de desenlace secundario: sedación**

Medicamentos comparados	Comparación directa	Comparación indirecta
	OR/ IC al 95%	OR/ IC al 95%
<b>Haloperidol versus olanzapina</b>	0.89 (0.72 a 1.1)	0.84 (0.61 a 1.0)
<b>Risperidona versus olanzapina</b>	0.92 (0.69 a 1.23)	<b>0.78 (0.65 a 0.93)</b>
<b>Olanzapina versus quetiapina</b>	1.09 (0.69 a 1.71)	0.88 (0.68 a 1.09)
<b>Olanzapina versus sulpirida</b>	N.R.	0.72 (0.3 a 1.3)

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

**Eventos adversos: incremento de los niveles de prolactina**

La olanzapina se asoció con un menor incremento del nivel de prolactina en comparación con haloperidol (pairwise: DME: -13.67, IC 95% [-20.57 a -6.76]; network MA: DME: -14.02, IC 95% [-17.6 a -10.41]) y risperidona (pairwise: DME: -38.8, IC 95% [-36.48 a -0.32]; network MA: DME: -33.51, IC 95% [-37.71 a -29.34]), siendo estos resultados estadísticamente significativos; sin embargo, al compararse con la quetiapina (pairwise: DME: -40.04, IC 95% [-66.43 a -13.7]; network MA: DME: -5.64, IC 95% [-9.94 a -1.4]), la olanzapina presentó un mayor incremento los niveles de prolactina que la quetiapina siendo este resultado estadísticamente significativo.

**Tabla N°36. Tabla de desenlace secundario: incremento del nivel de prolactina**

Medicamentos comparados	Comparación directa	Comparación indirecta
	DME/ IC al 95%	DME/ IC al 95%
<b>Olanzapina versus haloperidol</b>	<b>-13.67 (-20.57 a -6.76)</b>	<b>-14.02 (-17.6 a -10.41)</b>
<b>Olanzapina versus Risperidona</b>	<b>-38.8 (-36.48 a -0.32)</b>	<b>-33.51 (-37.71 a -29.34)</b>
<b>Quetiapina versus olanzapina</b>	<b>-40.04 (-66.43 a -13.7)</b>	<b>-5.64 (-9.94 a -1.4)</b>

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

### Eventos adversos: prolongación del intervalo QT

Respecto a la comparación de la evidencia directa la olanzapina presentó una mayor prolongación del intervalo Q.T. comparado con el haloperidol (pairwise: DME: -6.34, IC 95% [-11.48 a -1.19]), mientras que en análisis de la evidencia indirecta no se evidenció diferencias estadísticamente significativas (network MA: DME: -2.6, IC 95% [-5.4 a 0.06]). Así mismo, al compararse la olanzapina con la risperidona (pairwise: DME: 2.5, IC 95% [-2.76 a 7.76]; network MA: DME: -0.48, IC 95% [-4.22 a 1.54]) y quetiapina (pairwise: DME: -3.79, IC 95% [-26.02 a 18.44]; network MA: DME: -0.86, IC 95% [-4.1 a 2.46]) no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla N°37. Tabla de desenlace secundario: prolongación del intervalo Q.T.**

Medicamentos comparados	Comparación directa	Comparación indirecta
	DME/ IC al 95%	DME/ IC al 95%
<b>Haloperidol versus olanzapina</b>	<b>-6.34 (-11.48 a -1.19)</b>	-2.6 (-5.4 a 0.06)
<b>Olanzapina versus Risperidona</b>	2.5 (-2.76 a 7.76)	-0.48 (-4.22 a 1.54)
<b>Quetiapina versus olanzapina</b>	-3.79 (-26.02 a 18.44)	-0.86 (-4.1 a 2.46)

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

### Eventos adversos anticolinérgicos

De acuerdo al análisis de la evidencia directa el haloperidol (pairwise: RR: 0.57, IC 95% [0.37 a 0.88]) y la risperidona (pairwise: RR: 0.5, IC 95% [0.29 a 0.88]) se asociaron con un menor riesgo de eventos adversos anticolinérgicos comparados con la olanzapina, mientras que la olanzapina se asoció con menor riesgo comparada con la quetiapina (pairwise: RR: 0.29, IC 95% [0.33 a 0.66]; network MA: RR: 0.52, IC 95% [0.34 a 0.75]), siendo estos resultados estadísticamente significativos. No obstante, al compararse la olanzapina con la sulpirida no se observaron diferencias estadísticamente significativas (pairwise: NR; network MA: RR: 0.52, IC 95% [0.27 a 1.45]).

**Tabla N°38. Tabla de desenlace secundario: efectos adversos anticolinérgicos**

Medicamentos comparados	Comparación directa	Comparación indirecta
	RR/ IC al 95%	RR/ IC al 95%
<b>Haloperidol versus olanzapina</b>	<b>0.57 (0.37 a 0.88)</b>	0.77 (0.55 a 1.04)
<b>Risperidona versus olanzapina</b>	<b>0.5 (0.29 a 0.88)</b>	<b>0.67 (0.51 a 0.93)</b>
<b>Olanzapina versus quetiapina</b>	<b>0.29 (0.33 a 0.66)</b>	<b>0.52 (0.34 a 0.75)</b>
<b>Sulpirida versus olanzapina</b>	N.R.	0.52 (0.27 a 1.45)

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

### Descontinuación por todas las causas

En relación a la descontinuación por todas las causas, la olanzapina se asoció con una menor descontinuación del tratamiento, en comparación con el haloperidol (pairwise: OR: 0.72, IC 95% [0.64 a 0.81]; network MA: OR: 0.84, IC 95% [0.81 a 0.88]), siendo este resultado estadísticamente significativo; además, al compararse con quetiapina (pairwise: OR: 0.79, IC 95% [0.64 a 0.98]; network MA: OR: 0.88, IC 95% [0.81 a 0.95]) también se evidencia un menor riesgo de descontinuación del tratamiento, siendo este resultado estadísticamente significativo, no obstante, la reducción del riesgo en pequeño. Sin embargo, al compararse con la risperidona (pairwise: OR: 0.82, IC 95% [0.68 a 1.0]; network MA: OR: 0.93, IC 95% [0.87 a 0.98]) no se evidencian diferencias estadísticamente significativas en el análisis de evidencia directa, además, tampoco se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas comparada con sulpirida (pairwise: NR; network MA: OR: 0.76, IC 95% [0.49 a 1.0]).

**Tabla N°39. Tabla de resultados de descontinuación por todas las causas**

Medicamentos comparados	Comparación directa	Comparación indirecta
	OR/ IC al 95%	OR/ IC al 95%
<b>Olanzapina versus haloperidol</b>	<b>0.72 (0.64 a 0.81)</b>	<b>0.84 (0.81 a 0.88)</b>
<b>Olanzapina versus risperidona</b>	0.82 (0.68 a 1.0)	<b>0.93 (0.87 a 0.98)</b>
<b>Olanzapina versus quetiapina</b>	<b>0.79 (0.64 a 0.98)</b>	<b>0.88 (0.81 a 0.95)</b>
<b>Olanzapina versus sulpirida</b>	N.R.	0.76 (0.49 a 1.0)

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

### Limitaciones

Esta revisión sistemática y metaanálisis en red presenta varias limitaciones dentro de las cuales se encuentra el limitado número de estudios incluidos en las comparaciones directas incluso se incluyó un sólo ECA en algunas comparaciones directas, lo cual pudo haber afectado la generalización del resultado a una población más amplia; además los ECAs incluidos fueron a corto plazo (hasta 13 semanas), lo cual pudo contribuir a que algunos eventos adversos que se presentan en forma retardada aún no se evidencien en estos ECAs.

### Tratamiento de mantenimiento

**Kishimoto et al. (2019)**<sup>47</sup> realizaron un meta-análisis de ECAs directos que comparan dos o más ASG en el tratamiento de la esquizofrenia a largo plazo, con el objetivo de evaluar la eficacia, efectividad y seguridad comparativa de estos medicamentos. Dentro de los desenlaces secundarios se consideraron los eventos adversos, los cuales incluyeron: aumento

<sup>47</sup> Kishimoto T, Hagi K, Nitta M, Kane JM, Correll CU. Long-term effectiveness of oral second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia and related disorders: a systematic review and meta-analysis of direct head-to-head comparisons. World Psychiatry [Internet]. 2019;18(2):208–24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/wps.20632>

de peso (como cambio respecto del valor inicial o proporción de pacientes con aumento clínicamente significativo); aumento de prolactina (como cambio respecto del valor inicial o proporción de pacientes con hiperprolactinemia); efectos adversos neuromotores, incluido parkinsonismo evaluado con la Escala de calificación de Simpson-Angus o uso de anticolinérgicos, acatisia y discinesia; y sedación y/o somnolencia.

### **Eventos adversos: aumento de peso corporal**

En relación al aumento de peso corporal el uso de olanzapina se asoció con un mayor incremento de peso corporal comparada con quetiapina (pairwise: DME: 0.42, IC 95% [0.21 a 0.62]) y risperidona (pairwise: DME: 0.37, IC 95% [0.19 a 0.55]), siendo ambas diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla N°40. Tabla de resultados de aumento de peso corporal**

Medicamentos comparados	Comparación directa
	DME/ IC al 95%
Olanzapina versus risperidona	0.37 (0.19 a 0.55)
Olanzapina versus quetiapina	0.42 (0.21 a 0.62)

Fuente: estudio realizado por Kishimoto et al. (2019)

### **Eventos adversos: acatisia**

En relación al desarrollo de acatisia no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre olanzapina comparada con risperidona (pairwise: DME: -0.08, IC 95% [-0.32 a 0.17]) y quetiapina (pairwise: DME: -0.46, IC 95% [-1.66 a 0.75]).

**Tabla N°41. Tabla de resultados de acatisia**

Medicamentos comparados	Comparación directa
	DME/ IC al 95%
Olanzapina versus risperidona	-0.08 (-0.32 a 0.17)
Olanzapina versus quetiapina	-0.46 (-1.66 a 0.75)

Fuente: estudio realizado por Kishimoto et al. (2019)

### **Eventos adversos: parkinsonismo**

La olanzapina se asoció con un menor desarrollo de parkinsonismo en comparación con la risperidona (pairwise: DME: -0.28, IC 95% [-0.44 a -0.12]), siendo este resultado estadísticamente significativo; sin embargo, al compararse con quetiapina no se observaron diferencias estadísticamente significativas (pairwise: DME: -0.08, IC 95% [-0.51 a 0.36]).

**Tabla N°42. Tabla de resultados de parkinsonismo**

Medicamentos comparados	Comparación directa
	DME/ IC al 95%

Olanzapina versus risperidona	-0.28 (-0.44 a -0.12)
Olanzapina versus quetiapina	-0.08 (-0.51 a 0.36)

Fuente: estudio realizado por Kishimoto et al. (2019)

### **Eventos adversos: incremento de los niveles de prolactina**

La olanzapina se asoció con un menor incremento del nivel de prolactina en comparación con risperidona (pairwise: DME: -1.05, IC 95% [-1.23 a -0.87]), siendo este resultado estadísticamente significativo; sin embargo, al compararse con la quetiapina (pairwise: DME: 0.13, IC 95% [0.01 a 0.26]), la olanzapina presentó un mayor riesgo de incrementar los niveles de prolactina que la quetiapina siendo este resultado estadísticamente significativo.

**Tabla N°43. Tabla de desenlace secundario: incremento de los niveles de prolactina**

Medicamentos comparados	Comparación directa
	DME/ IC al 95%
Olanzapina versus risperidona	-1.05 (-1.23 a -0.87)
Olanzapina versus quetiapina	0.13 (0.01 a 0.26)

Fuente: estudio realizado por Kishimoto et al. (2019)

### **Interrupción relacionada a la intolerancia**

En relación a la interrupción relacionada a la intolerancia, no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas al compararse la olanzapina con risperidona (pairwise: RR: 1.08, IC 95% [0.811 a 1.439]) y quetiapina (pairwise: RR: 0.925, IC 95% [0.582 a 1.469]).

**Tabla N°44. Tabla de resultados de interrupción relacionada a la intolerancia**

Medicamentos comparados	Comparación directa
	RR/ IC al 95%
Olanzapina versus risperidona	1.08 (0.811 a 1.439)
Olanzapina versus quetiapina	0.925 (0.582 a 1.469)

Fuente: estudio realizado por Kishimoto et al. (2019)

### **Limitaciones**

Esta revisión sistemática y metaanálisis en red presenta varias limitaciones dentro de las cuales se encuentra el limitado número de estudios incluidos en las comparaciones directas incluso se incluyó un sólo ECA en algunas comparaciones directas, lo cual pudo haber afectado la generalización del resultado a una población más amplia.

**Schneider-Thoma et al (2022)** <sup>48</sup>, realizaron un estudio cuyo objetivo fue realizar un metaanálisis en red exhaustivo de ECAs sobre antipsicóticos orales e inyectables de acción prolongada para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con esquizofrenia.

Los desenlaces secundarios de tolerabilidad incluyeron el número de participantes que usaron medicación anti parkinsoniana al menos una vez (como indicador de síntomas extrapiramidales) o con discinesia tardía, y los cambios en el intervalo QT corregido por la frecuencia cardíaca (QTc), el peso corporal y los niveles de prolactina.

### **Eventos adversos: uso de fármacos antiparkinsonianos**

La olanzapina se asoció con un menor uso de fármacos antiparkinsonianos en comparación con el haloperidol (pairwise: OR: 17, IC 95% [3.66 a 79.0]; network MA: OR: 25.56, IC 95% [3.83 a 99.25]) y la risperidona (pairwise: OR: 0.22, IC 95% [0.05 a 0.99]; network MA: OR: 0.23, IC 95% [0.03 a 0.72]), siendo ambos resultados estadísticamente significativos; sin embargo, al compararse con quetiapina (pairwise: OR: NR; network MA: OR: 0.33, IC 95% [0.04 a 1.27]) y sulpirida (pairwise: OR: NR; network MA: OR: 0.26, IC 95% [0.01 a 1,24]) en base a la evidencia indirecta no se observaron diferencias estadísticamente significativas

**Tabla N°45. Tabla de desenlace secundario: uso de fármacos antiparkinsonianos**

Medicamentos comparados	Comparación directa	Comparación indirecta
	OR/ IC al 95%	OR/ IC al 95%
Haloperidol versus olanzapina	17 (3.66 a 79.0)	25.56 (3.83 a 99.25)
Olanzapina versus risperidona	0.22 (0.05 a 0.99)	0.23 (0.03 a 0.72)
Olanzapina versus quetiapina	N.R.	0.33 (0.04 a 1.27)
Olanzapina versus sulpirida	N.R.	0.26 (0.01 a 1,24)

Fuente: tomado del estudio realizado por Schneider-Thoma et al (2022)

### **Eventos adversos: sedación**

La olanzapina se asoció con un menor riesgo de sedación, comparada con la quetiapina (pairwise: OR: NR; network MA: OR: 0.51, IC 95% [0.28 a 0.95]), siendo este resultado estadísticamente significativo para el análisis de evidencia indirecta. No obstante, al compararse con haloperidol (pairwise: OR: 1.46, IC 95% [0.50 a 4.24]; network MA: OR: 1.33, IC 95% [0.75 a 2.37]) y risperidona (pairwise: OR: 0.81, IC 95% [0.39 a 1.67]; network MA: OR: 1.26, IC 95% [0.70 a 2.29]) no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas.

48 Schneider-Thoma J, Chalkou K, Dörries C, Bighelli I, Ceraso A, Huhn M, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral and long-acting injectable antipsychotics for the maintenance treatment of adults with schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* [Internet]. 2022;399(10327):824–36. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01997-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01997-8)

**Tabla N°46. Tabla de desenlace secundario: sedación**

Medicamentos comparados	Comparación directa	Comparación indirecta
	OR/ IC al 95%	OR/ IC al 95%
<b>Haloperidol versus olanzapina</b>	1.46 (0.50 a 4.24)	1.33 (0.75 a 2.37)
<b>Olanzapina versus risperidona</b>	0.81 (0.39 a 1.67)	1.26 (0.70 a 2.29)
<b>Olanzapina versus quetiapina</b>	N.R.	<b>0.51 (0.28 a 0.95)</b>

Fuente: tomado del estudio realizado por Schneider-Thoma et al (2022)

**Eventos adversos: ganancia de peso**

En relación a la ganancia de peso el uso de olanzapina se asoció con un mayor incremento de peso comparado con la risperidona (pairwise: DME: 2.19, IC 95% [0.72 a 3.67]; network MA: DME: 0.68, IC 95% [-0.39 a 1.94]), siendo estas diferencias estadísticamente significativas; así mismo, al compararse con haloperidol (pairwise: DME: -1.40, IC 95% [3.19 a 0.39]; network MA: DME: -2.61, IC 95% [-3.89 a -1.41]), en base a la evidencia indirecta se encontró un mayor incremento de peso con olanzapina, que fue estadísticamente significativo; sin embargo, en base a la evidencia directa no se observaron diferencias estadísticamente significativas. Además, al compararse con quetiapina (pairwise: DME: NR; network MA: DME: 0.99, IC 95% [-0.21 a 2.28]) no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla N°47. Tabla de desenlace secundario: ganancia de peso**

Medicamentos comparados	Comparación directa	Comparación indirecta
	DME/ IC al 95%	DME/ IC al 95%
<b>Haloperidol versus olanzapina</b>	-1.40 (3.19 a 0.39)	<b>-2.61 (-3.89 a -1.41)</b>
<b>Olanzapina versus risperidona</b>	<b>2.19 (0.72 a 3.67)</b>	0.68 (-0.39 a 1.94)
<b>Olanzapina versus quetiapina</b>	N.R.	0.99 (-0.21 a 2.28)

Fuente: tomado del estudio realizado por Schneider-Thoma et al (2022)

**Eventos adversos: incremento de los niveles de prolactina**

La olanzapina se asoció con un menor incremento del nivel de prolactina en comparación con risperidona (pairwise: DME: -58, IC 95% [-36.48 a -0.32]; network MA: DME: -25.02, IC 95% [-38.76 a -14.69]), siendo este resultado estadísticamente significativo; sin embargo, al compararse con el haloperidol (pairwise: DME: 13.20, IC 95% [-7.65 a 34.05]; network MA: DME: 5.54, IC 95% [-2.28 a 15.83]) y quetiapina (pairwise: NR; network MA: DME: 10.11, IC 95% [-3.17 a 21.23]) no se mostraron diferencias estadísticamente significativas. No obstante, al comparar la olanzapina con la sulpirida (pairwise: DME: NR; network MA: DME: -173.84, IC 95% [-210.81 a -136.37]) se observa un menor incremento de los niveles de prolactina con

olanzapina siendo este resultado estadísticamente significativo, sin embargo, la confianza del efecto es bajo.

**Tabla N°48. Tabla de desenlace secundario: incremento del nivel de prolactina**

Medicamentos comparados	Comparación directa	Comparación indirecta
	DME/ IC al 95%	DME/ IC al 95%
Haloperidol versus olanzapina	13.20 (-7.65 a 34.05)	5.54 (-2.28 a 15.83)
Olanzapina versus Risperidona	<b>-58.0 (-36.48 a -0.32)</b>	<b>-25.02 (-38.76 a -14.69)</b>
Olanzapina versus quetiapina	N.R.	10.11 (-3.17 a 21.23)
Olanzapina versus sulpirida	N.R.	<b>-173.84 (-210.81 a -136.37) *</b>

\* Confianza del resultado: baja

Fuente: tomado del estudio realizado por Schneider-Thoma et al (2022)

### Descontinuación por todas las causas

En relación a la descontinuación por todas las causas, no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre olanzapina comparada con haloperidol (pairwise: OR: 1.4, IC 95% [0.8 a 2.44]; network MA: OR: 1.62, IC 95% [1.03 a 2.42]) y risperidona (pairwise: OR: 0.67, IC 95% [0.42 a 1.08]; network MA: OR: 0.86, IC 95% [0.55 a 1.25]). Así mismo, considerando la evidencia indirecta, la olanzapina se asoció con un menor riesgo, en comparación con la quetiapina (pairwise: NR; network MA: OR: 0.54, IC 95% [0.3 a 0.9]), siendo estos resultados estadísticamente significativos.

**Tabla N°49. Tabla de resultados de interrupción por todas las causas**

Medicamentos comparados	Comparación directa	Comparación indirecta
	OR/ IC al 95%	OR/ IC al 95%
Haloperidol versus olanzapina	1.4 (0.8 a 2.44)	1.62 (1.03 a 2.42)
Olanzapina versus Risperidona	0.67 (0.42 a 1.08)	0.86 (0.55 a 1.25)
Olanzapina versus quetiapina	N.R.	<b>0.54 (0.3 a 0.9) *</b>

\*Evaluación de la confianza: moderada

Fuente: tomado del estudio realizado por Schneider-Thoma et al (2022)

## 7.2. Ensayos clínicos controlados aleatorizados

No se recuperaron ECAs de adecuada calidad metodológica que evalúen la seguridad y tolerabilidad de los antipsicóticos de primera y segunda generación en pacientes adultos con esquizofrenia adicionales a los que se encuentran incluidos en las revisiones sistemáticas.

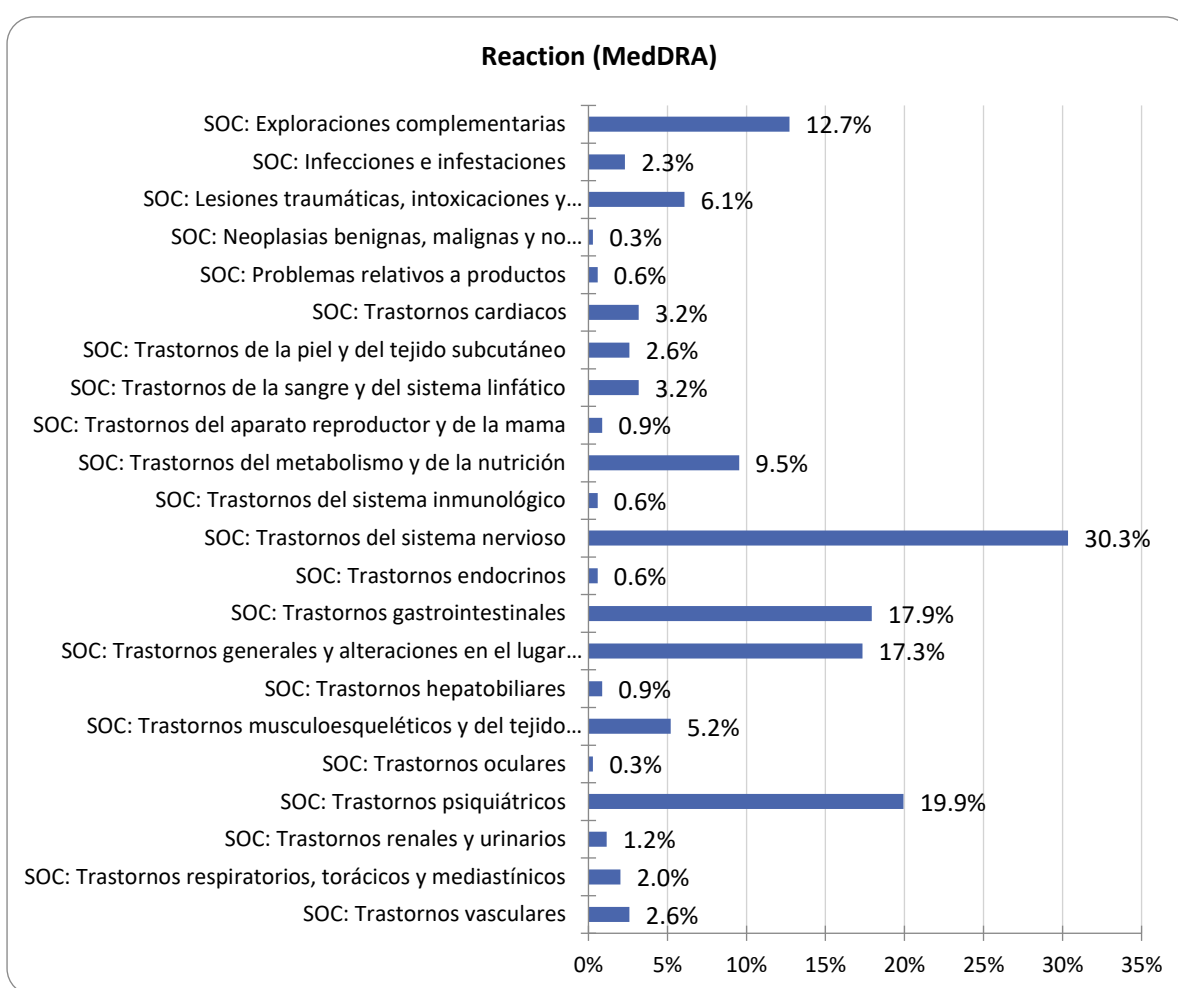
### 7.3. Estudios observacionales

No se recuperó ningún estudio observacional de adecuada calidad metodológica que responda la pregunta clínica de interés.

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

El CENAFyT <sup>49</sup> al 25 de febrero de 2025 se identificaron 346 registros de reporte de reacción adversa asociada al principio activo de olanzapina 10mg tableta en la base de datos nacionales de farmacovigilancia, siendo las SRAM más frecuentes las asociadas al trastorno del sistema nervioso (30.3%) seguida de los trastornos psiquiátricos (19.9%) y trastornos gastrointestinales (17.9%). Así mismo, el 19.4% (67) fueron serias.

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

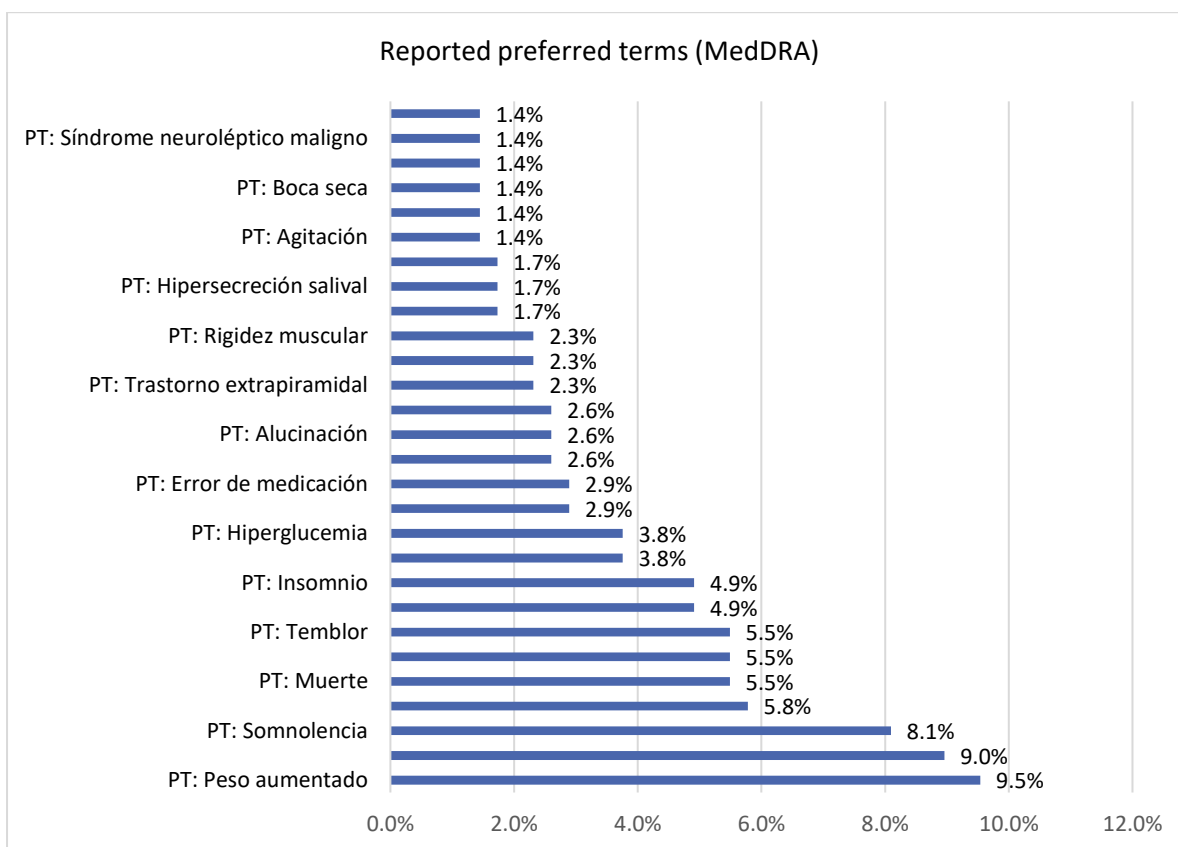


Fuente: Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. DIGEMID<sup>38</sup>

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 ineficaz se presentó en el 5.8% de los reportes**.

<sup>49</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°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>3</sup>

## 7.5. VigiAccess

La base de datos VigiAccess<sup>50</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, los más frecuentes fueron los desórdenes a nivel del sistema nervioso, seguido de los desórdenes generales e investigaciones.

**Tabla N°50. 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

<sup>50</sup> WHO. VigiAccess. Uppsala Monitoring Centre. [Internet]. [Fecha de consulta: 05 dic. 2023]. Disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>.

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

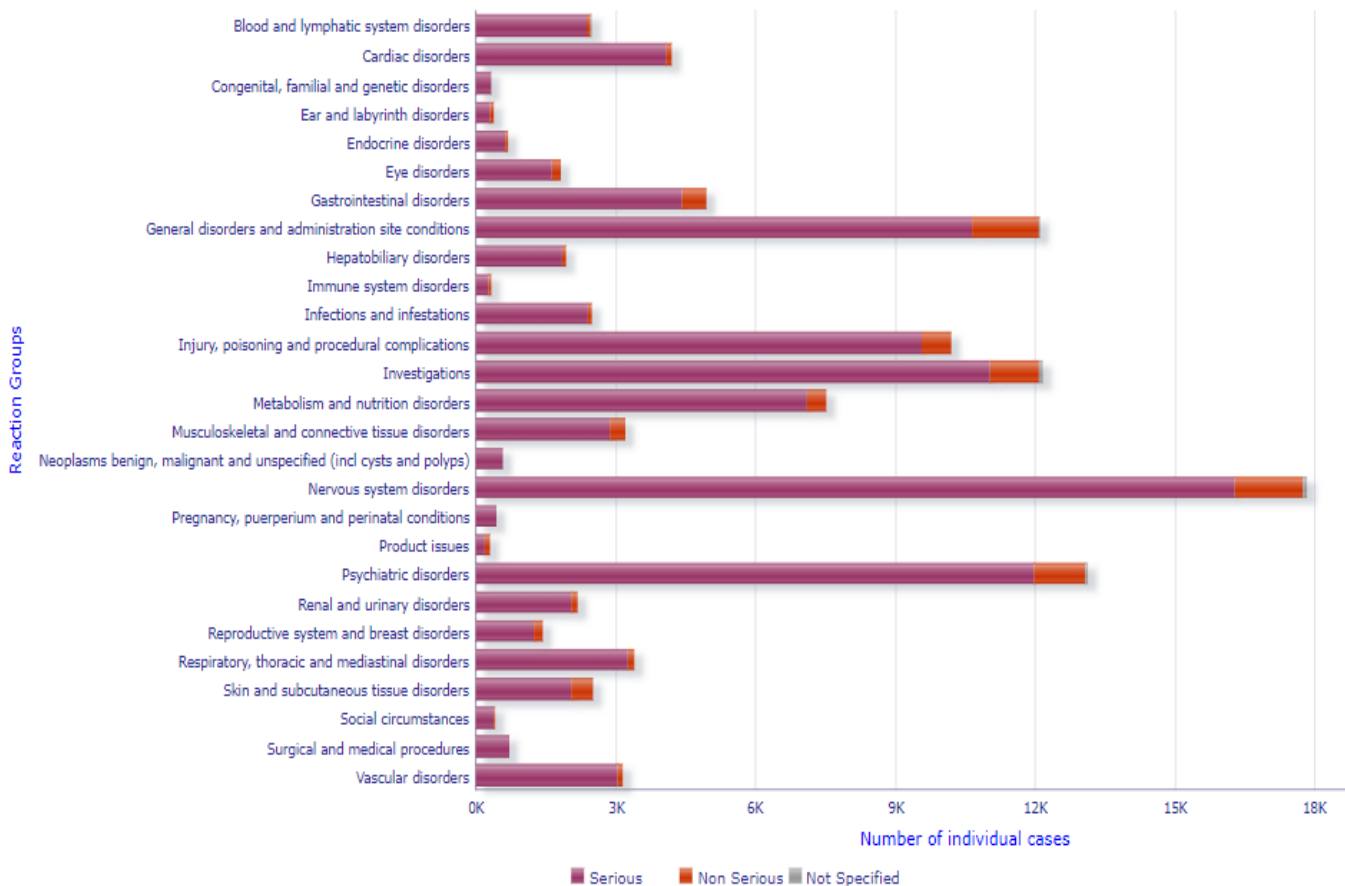
Fuente: adaptado de VigiAccess

## 7.6. Eudravigilancia<sup>51</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 SRAMs serias más frecuentes fueron a nivel del sistema nervioso, seguido de los desórdenes psiquiátricos e investigaciones.

<sup>51</sup> EMA. Base de datos Europea de Informes de presuntas reacciones adversas. EudraVigilance. [Internet] [Actualizado Dic de 2023, fecha de consulta: Dic de 2023]. Disponibles en: <https://www.adrreports.eu/en/>.

**Figura N°5. Distribución de sospechas de reacciones adversas asociadas a olanzapina según la seriedad.**



Fuente: tomado de Eudravigilancia

## 7.7. Alertas de Seguridad

### HEALTH CANADA <sup>52</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 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.,

<sup>52</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>.

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>53</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>54</sup>.

<sup>53</sup> FDA Issues Public Health Advisory for Antipsychotic Drugs used for Treatment of Behavioral Disorders in elderly patients [Internet]. Psychrights.org. [citado el 07 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://psychrights.org/drugs/ANS01350.html>.

<sup>54</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 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>.

## VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS

### 8.1. Evaluación de costo – efectividad a nivel internacional

Respecto a la evidencia de evaluaciones económicas de la olanzapina comparada con las alternativas disponibles en pacientes adultos con esquizofrenia se recuperó un análisis de costo – efectividad y un análisis de costo – utilidad, los cuales se describen a continuación:

**Santos AS. Et al (2017)**<sup>55</sup>, realizaron una evaluación económica cuyo objetivo fue realizar una revisión sistemática de la literatura de análisis de costos-efectividad de comparaciones cabeza -cabeza de antipsicóticos de administración por vía oral en pacientes con esquizofrenia para identificar la tendencia de costo-efectividad de los fármacos disponibles para el tratamiento de la esquizofrenia.

Los criterios de inclusión fueron estudios con análisis farmacoeconómico completo, que sean desarrollados en una población diagnosticada con esquizofrenia, desorden esquizofrénico o desorden esquizoafectivo descrito por Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (ICD), o por el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM), estudios de comparación directa (cabeza – cabeza) de antipsicóticos orales que incluye haloperidol, clorpromazina, quetiapina, risperidona, ziprasidona, olanzapina, clozapina o aripiprazol; que reporte datos de efectividad y costo total por fármaco y el ratio costo-efectividad incremental (ICER), cuando sea conveniente, tomar la perspectiva del sistema de salud y ser publicado luego del 2005 Así mismo, se incluyeron estudios basados en modelos o estudios longitudinales. No obstante, se excluyeron los estudios con otros tipos de evaluaciones económicas, nuevos análisis en subpoblaciones incluidas ya en los estudios, evaluaciones de cambio de tratamiento y comparaciones de más de un estadio de tratamiento al mismo tiempo.

Se incluyeron 24 estudios en este análisis, los cuales se realizaron en 14 ciudades, 8 de EE.UU., 2 de Canadá, 2 de España y uno de Italia, entre otros.

#### **Resultados de las comparaciones directas**

##### Haloperidol versus olanzapina

El haloperidol y la olanzapina se evaluaron concomitantemente en siete estudios incluidos. En dos de ellos, la olanzapina se consideró dominante sobre el haloperidol. En los otros cinco estudios, el tratamiento con haloperidol resultó en menores costos y menor efectividad, con un ICER Calc de 8009 EUR/remisión y 119 704 USD/AVAC, 41.412 SEK/AVAC, 3.555 EUR/AVAC y un ICER rep de 23.621 EUR/AVAC.

##### Risperidona versus olanzapina

La risperidona y la olanzapina se evaluaron simultáneamente en 20 estudios incluidos. En cinco estudios, la olanzapina fue dominante sobre la risperidona. Seis estudios demostraron que la risperidona era dominante sobre la olanzapina. Un estudio con un ICER rep de 5779 EUR/AVAC demostró que la risperidona es más costosa y más eficaz que la olanzapina. Se descubrió que la risperidona es menos costosa y menos eficaz que la olanzapina según nueve estudios con ICER calc de 466 USD/día extraestable, 8911 EUR/remisión, 43 467 USD/AVAC,

55 Santos AS, Godói IP, Vidal CEL, Ruas CM. Economic evaluation of antipsychotics for the treatment of schizophrenia: a systematic review [Internet]. Epistemonikos. [citado el 31 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/c7495a209c9c5e8b51431545351ff3b3cd88ea92>

50 652 EUR/AVAC, 47 922 USD/hospitalización evitada y 38 891 EUR/AVAC e ICER rep de 5156 £/AVAC, 86 918 CAD/respuesta, y 1.329.395 USD/AVAC.

### Quetiapina versus risperidona

Diez estudios incluidos evaluaron simultáneamente quetiapina y olanzapina. En cinco de ellos, la olanzapina fue dominante sobre la quetiapina. En un estudio, se observó que la quetiapina era dominante sobre la olanzapina. En dos estudios, la olanzapina se consideró menos costosa y menos efectiva que la quetiapina, con un ICER calc de 224.000 USD/AVAC y 108.825 EUR/AVAC. Mientras que, en dos estudios, la quetiapina se consideró menos costosa y menos efectiva que la olanzapina con un ICER calc de 42 USD/extra y 343.827 RMB/respuesta.

Este análisis **concluye** que existe una diferencia en los perfiles de coste-efectividad entre fármacos antipsicóticos específicos. La risperidona, la olanzapina y la clozapina parecen ser los fármacos más considerados coste-efectivos en un análisis agrupado.

**Lindner LM et al (2009)**<sup>56</sup>. realizaron un estudio económico cuyo objetivo fue evaluar la costo-utilidad de los antipsicóticos de segunda generación en el tratamiento de la esquizofrenia. Esta evaluación empleó el modelo de los estados de transición de Markov, usando un enfoque de evaluación de costo-utilidad para comparar el costo y la efectividad de los antipsicóticos incluido haloperidol (de primera generación), risperidona y olanzapina (ambos de segunda generación) en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia crónica que requieren tratamiento ambulatorio continuo. La población modelo incluyó cohortes hipotéticas de pacientes con esquizofrenia crónica que recibían antipsicóticos bajo un régimen de mantenimiento ambulatorio en un centro de atención psicosocial en Florianópolis, estado de Santa Catarina, en el sur de Brasil.

El modelo comienza cuando un paciente inicia el tratamiento en el centro de atención psicosocial. El primer nodo («nodo de decisión») representa la elección del antipsicótico, asumiendo la misma probabilidad de iniciar el tratamiento con cualquiera de los tres fármacos evaluados. Se asumió que los efectos adversos graves llevarían a la interrupción del tratamiento y al consiguiente cambio de medicación. Se incorporaron los efectos adversos tolerados por los pacientes, asumiendo que afectarían la calidad de vida y aumentarían los costos del tratamiento debido a la necesidad de medicación adicional.

Los pacientes que iniciaron terapia con haloperidol y posteriormente interrumpieron su uso fueron tratados con risperidona. Quienes interrumpieron el uso de risperidona y requirieron un cambio de medicación recibieron clozapina. Los pacientes que no toleraron la clozapina fueron tratados con olanzapina. Se asumió que los pacientes que cambiaron a olanzapina continuaron con este fármaco hasta el final del seguimiento.

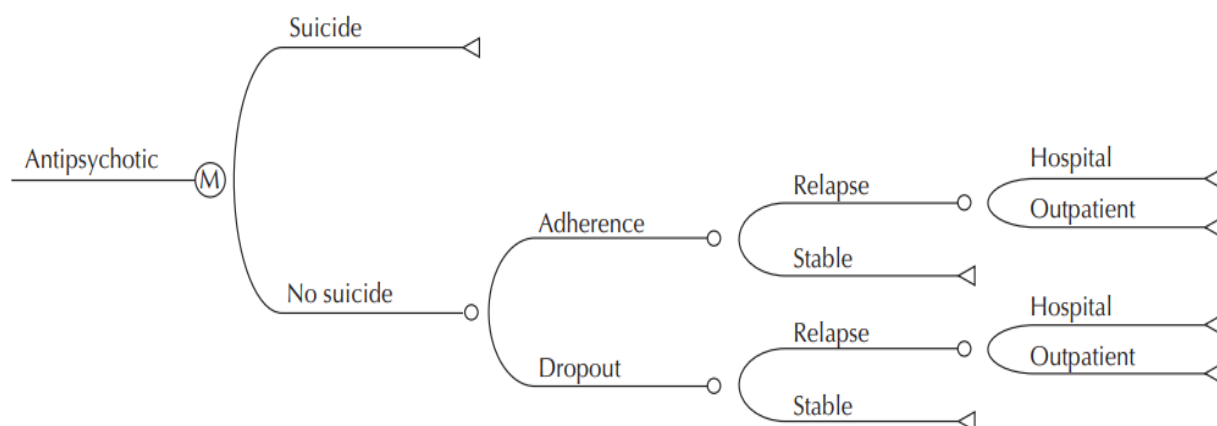
Los pacientes que iniciaron el tratamiento con risperidona, en caso de interrupción, se les administró olanzapina. No obstante, a quienes no toleraron la olanzapina se les administró haloperidol, y en caso de interrupción de este último, se les administró clozapina.

Finalmente, a los pacientes que iniciaron el tratamiento con olanzapina, pero lo interrumpieron se les administró risperidona. En caso de interrupción de la risperidona, se les administró haloperidol, y en caso de interrupción del haloperidol, se les administró clozapina. Se asumió

56 Lindner LM, Marasciulo AC, Farias MR, Grohs GEM. Economic evaluation of antipsychotic drugs for schizophrenia treatment within the Brazilian Healthcare System. Rev Saude Publica [Internet]. 2009 [citado el 31 de marzo de 2025];43 Suppl 1:62–9. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/w37tQxYztkGt3NRph8zcPJG/?lang=en>

que los pacientes que cambiaron a clozapina continuaron con este medicamento hasta el final del tratamiento.

**Figura N°6. Representación de la secuencia de eventos (árbol de decisiones) asociados con la base del tratamiento en el modelo de Markov.**



Fuente: tomado del estudio realizado por Lindner LM et al (2009).

## Resultados

Para los pacientes que iniciaron tratamiento con haloperidol, al cabo de cinco años, el modelo estimó un resultado de 4,1647 AVAC con un coste total de 3.935,15 USD. Para los pacientes que iniciaron tratamiento con risperidona, se estimó un beneficio de 4,2156 AVAC con un coste de 5.964,57 USD por paciente. La utilidad estimada para los pacientes que iniciaron tratamiento con olanzapina fue prácticamente idéntica a la de los pacientes que iniciaron tratamiento con risperidona, pero con un coste total de 10.423,12 USD.

En comparación con la opción de iniciar el tratamiento con haloperidol, comenzar con risperidona representó un costo adicional de US\$ 39.890,33. Este costo adicional representa el valor monetario necesario para lograr un aumento de una unidad adicional de AVAC.

La estrategia de iniciar el tratamiento con olanzapina tuvo un coste significativamente mayor y fue prácticamente idéntica en términos de utilidad, en comparación con el inicio del tratamiento con risperidona. Según este resultado, la decisión de iniciar el tratamiento con olanzapina puede considerarse altamente desfavorable (dominada) desde el punto de vista económico, considerando el resultado de AVAC, en comparación con el inicio con risperidona.

Antipsychotic	Utility (QALY)	Incremental utility (QALY)	Total cost (US\$)	Incremental cost (US\$)	Cost-utility ratio (US\$/QALY <sup>a</sup> )	Incremental cost-utility (US\$)
Haloperidol	4.1647		3,935.15		944.89	
Risperidone	4.2156	0.0509	5,964.57	2,029.43	1,414.90	39,890.33
Olanzapine	4.2189	0.0034	10,423.12	4,458.54	2,470.57	1,329,394.88

QALY: Quality Adjusted Life Years

<sup>a</sup> United States Dollars per Quality Adjusted Life Year

**Tabla N°55. Resultados de costo-utilidad por un periodo de 5 años.**

Fuente: estudio realizado por Lindner LM et al (2009).

En conclusión, el establecimiento y la implementación de estrategias que incluyan diagramas de flujo de tratamiento más rentables, en los que los pacientes comiencen el tratamiento con risperidona y haloperidol antes que, con olanzapina, **puede optimizar el gasto de recursos sin afectar la salud del paciente**. Desde la perspectiva del costo de oportunidad, se pueden realizar mayores inversiones para mejorar los servicios de salud mental.

## 8.2. Análisis de costos propios (DIGEMID)

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>57</sup>, la misma que se complementa con el catálogo de precios del SIS (CATPREC)<sup>58</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>59</sup>.

En la siguiente tabla se presentan los precios para cada una de las tecnologías bajo evaluación, es preciso destacar que el precio para cada una de ellas fue obtenido de fuentes públicas (CONOSCE).

**Tabla N°51. Precios de las tecnologías sanitarias bajo evaluación.**

Tecnología sanitaria	Presentación	Tipo	Precio	Año	Fuente	Detalles
Olanzapina	10 mg TAB	Alternativa de interés	S/0.18	2024	CONOSCE	Promedio Ponderado
Haloperidol	10 mg TAB	Alternativa comparadora	S/0.45	2024	CONOSCE	Precio promedio
Risperidona	2 mg TAB	Alternativa comparadora	S/0.04	2024	CONOSCE	Precio promedio
Quetiapina	200mg TAB	Alternativa comparadora	S/0.17	2024	CONOSCE	Precio promedio
Sulpirida	200 mg TAB	Alternativa comparadora	S/0.80	2024	CONOSCE	Precio promedio

Fuente: 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.

<sup>57</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]. Accedido el 09 Nov de 2024.

<sup>58</sup> Seguro Integral de Salud. Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud. Disponible en: [https://www.sis.gob.pe/ipresspublicas/guias.html]. Accedido el 10 de Nov 2024.

<sup>59</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]. Accedido el 10 de Nov 2024.

**Tabla N°52. Estimación de los costos de tratamiento por paciente.**

Tecnologías sanitarias	Posología <sup>1/</sup>	Unidades por dosis	Unidades totales	Precio unitario	Costo por paciente		Costo por paciente incremental <sup>3/</sup>	
					Unidad	Total <sup>2/</sup>		
Alternativa de interés	Olanzapina 10mg	10mg diario	1	365	S/0.18	66	S/99	-
		20mg diario	2	730		131		
Alternativa comparadora 1	Haloperidol 10mg	2mg diario	0.2	73	S/0.45	33	S/181	-S/82
		20mg diario	2	730		329		
Alternativa comparadora 2	Risperidona 2mg	2mg diario	1	365	S/0.04	15	S/37	S/62
		8mg diario	4	1,460		58		
Alternativa comparadora 3	Quetiapina 200mg	400mg diario	2	730	S/0.17	124	S/186	-S/ 88
		800mg diario	4	1460		248		
Alternativa comparadora 4	Sulpirida 200mg	400mg diario	2	730	0.80	S/584	S/2,190	- S/ 1,215
		2600mg diario	8	4745		S/3,796		

1/ Datos tomados de la ficha técnica de cada medicamento

2/ Para el caso de la alternativa de interés se presenta el costo promedio por paciente, para el resto es el costo total.

3/ Esta columna representa cuánto más se gastará en un paciente empleando la alternativa de interés, respecto a cada uno de los comparadores.

Elaboración propia

Como se observa en la tabla, el costo promedio de adquisición para cubrir el tratamiento de un paciente con la alternativa de interés asciende a S/ 99, en contraste, el costo con las alternativas comparadoras oscila entre S/ 37 y S/ 2,190. Este resultado refleja que incorporar la alternativa de interés (olanzapina 10mg) en comparación con la alternativa 2 (risperidona) representará, en promedio, un gasto adicional de aproximadamente el 68% más a lo que podría requerirse con la alternativa 2 (risperidona). Asimismo, la alternativa de interés (olanzapina 10 mg) en comparación con las alternativas 1, 3 y 5 (haloperidol, quetiapina y sulpirida, respectivamente) representará, en promedio, una disminución en el gasto a lo que podría requerirse con alguna de las alternativas comparadoras (1, 3 o 5).

**Tabla N°53. Estimación de los costos de tratamiento agregados.**

Tecnologías sanitarias		Número de casos <sup>1/</sup>	Costo por paciente	Costo agregado	Costo agregado incremental <sup>2/</sup>
Alternativa de interés	Olanzapina 10mg	86,844	S/99	S/8,558,476	-
Alternativa comparadora 1	Haloperidol 10mg	86,844	S/181	S/15,690,540	-S/7,132,064
Alternativa comparadora 2	Risperidona 2mg	86,844	S/37	S/3,169,806	S/5,388,670
Alternativa comparadora 3	Quetiapina 200mg	86,844	S/186	S/16,166,011	-S/7,607,534
Alternativa comparadora 4	Sulpirida 200mg	86,844	S/2,190	S/190,188,360	-S/181,629,884

1/ El número de casos fue enviado por la entidad solicitante

2/ Esta columna representa cuánto más se requeriría gastar en el caso se atienda a todos los casos identificados con la alternativa de interés, respecto a cada uno de los comparadores.

Fuente: elaboración propia

Finalmente, en la tabla correspondiente a los costos agregados, se aprecia que, de tratarse a todos los casos identificados con la alternativa de interés, se requerirá un costo de adquisición agregado de S/8,558,476, en contraste, si se empleasen las alternativas comparadoras este costo oscilaría entre S/3,169,806 y S/190,188,360.

En suma, los costos de adquisición de las alternativas bajo evaluación, tanto los referidos al costo de tratamiento para un paciente, como el costo de tratamiento agregado que resulta de considerar todos los casos identificados por las IPRESS solicitante, representa, en promedio, un 68% más a lo que se requeriría en lugar de emplear la alternativa comparadora (2), generándose así una mayor presión presupuestal. No obstante, en comparación con las alternativas 1, 3 ó 5 (haloperidol, quetiapina o sulpirida, respectivamente) representa, en promedio, una disminución de aproximadamente 7.6 veces menos a lo que podría requerirse en promedio con alguna de las alternativas comparadoras (1, 3 ó 5), generándose así una menor presión presupuestal. Finalmente, considerando todas las alternativas comparadoras, emplear la tecnología de interés representa, en promedio, una reducción de 27% a lo que se requeriría en lugar de emplear alguna de las alternativas comparadoras, generándose así una menor presión presupuestal.

## IX. RESUMEN EJECUTIVO

- 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 adultos con diagnóstico de esquizofrenia.
- 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 discapacitantes cuyo porcentaje de discapacidad va de 1.1% en Haití a 2.5% en Estados Unidos, mientras que en Perú tenemos un 1.7% de discapacidad por esquizofrenia. Además, de acuerdo a los datos epidemiológicos de la base de datos del Repositorio Único Nacional de Información en Salud (REUNIS) encontró que a nivel de las IPRESS del MINSA en el año 2024 se reportaron 44, 438 pacientes atendidos con el diagnóstico de esquizofrenia <sup>12</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. 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 <sup>13</sup>. 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; y 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) <sup>12</sup>.
- Olanzapina 10mg tableta está aprobada por las agencias reguladoras de PAVS para el tratamiento de la esquizofrenia. Así mismo, se encuentra como una terapia alternativa a la risperidona para el tratamiento de la esquizofrenia y trastornos psicóticos crónicos relacionados en la 23° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS <sup>20</sup>.
- Los sumarios y las guías de práctica clínica recomiendan que al seleccionar un antipsicótico, se debe considerar la efectividad y el perfil de efectos adversos, particularmente los efectos secundarios motores, metabólicos y cardiovasculares, y cómo afectarán a los pacientes individualmente. Así mismo, se prefieren los antipsicóticos de segunda generación porque tienden a causar menos síntomas extrapiramidales.
- La Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) desarrollo un informe técnico sobre los antipsicóticos de segunda generación que incluyó amisulpirida 200 mg, aripiprazol 15 mg, olanzapina 10 mg, quetiapina 200 mg y ziprasidona 80 mg cápsula para el tratamiento de la esquizofrenia cuyo objetivo fue determinar la eficacia y seguridad de los antipsicóticos atípicos en comparación con las alternativas del PNUME (haloperidol, clorpromazina, flufenazina, sulpirida, tifluoroperazina, clozapina, risperidona) en personas con esquizofrenia. Como conclusión, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades de Salud Mental al Petitorio Nacional Único de Medicamentos

Esenciales (PNUME), por no existir hasta el momento suficiente evidencia disponible que muestre mayores beneficios sobre las alternativas existentes en el PNUME.

- La Alta Autoridad de Salud (HAS), realizó una ETS de los antipsicóticos orales de segunda generación (amisulpirida tableta, clozapina tableta, risperidona tableta, olanzapina tableta, aripiprazol tableta y quetiapina tableta de liberación prolongada, con el objetivo de reevaluar la prestación médica brindada y mejora en el beneficio real de SGA en forma oral en el tratamiento de esquizofrenia en adultos. La cual concluye que, en término de efectividad y tolerancia, la mejora en el beneficio médico brindado por olanzapina en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia es importante en comparación con el haloperidol (nivel II) y menor (nivel IV) en comparación con risperidona debido a que no se observó mejora en la eficacia. Así mismo, olanzapina no proporciona ninguna mejora en el beneficio real (nivel V) en relación con la risperidona.
- Respecto a la evaluación de eficacia y seguridad, se incluyeron metaanálisis de ECAs y metaanálisis en red en las diferentes fases de tratamiento de la esquizofrenia, los cuales incluyen el estudio realizado por Sherzad Q. et al (2023)<sup>40</sup>, quienes realizaron una revisión sistemática y metaanálisis cuyo objetivo fue comparar la eficacia y seguridad de los medicamentos antipsicóticos para tratar el primer episodio de psicosis en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia. En el cual la eficacia del tratamiento antipsicótico se valoró a través de la escala de síntomas positivos y negativos para la esquizofrenia (PANSS), la escala de imprecisión clínica global (ICG), la escala breve de calificación psiquiátrica (BPRS), y escala de depresión de Calgary para la esquizofrenia (CDSS). Así mismo, de los 21 estudios incluidos en esta revisión sistemática, 11 estudios evaluaron olanzapina comparada con haloperidol, risperidona, sertralina y ziprasidona. Dentro de los resultados tras un tratamiento a corto plazo, no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre olanzapina y quetiapina; así mismo, al comparar olanzapina versus risperidona tampoco se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ). No obstante, al comparar olanzapina versus haloperidol se informaron diferencias estadísticamente significativas en la escala PANSS ( $p < 0,001$ ). Respecto a la seguridad se encontró que el haloperidol, en comparación con la olanzapina, presenta un mayor riesgo de desarrollar acatisia, siendo este resultado estadísticamente significativo; sin embargo, al comparar la olanzapina con quetiapina no existió una diferencia estadísticamente significativa; así mismo se evidenció que la olanzapina presentó un mayor riesgo de producir un incremento de peso en comparación con haloperidol y quetiapina, siendo estos resultados estadísticamente significativos; también la olanzapina tuvo un menor riesgo de interrupción del tratamiento en comparación con el haloperidol, siendo este resultado estadísticamente significativo. Sin embargo, no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre olanzapina comparada con risperidona y quetiapina; mientras que respecto a la interrupción del tratamiento debido a falta de adherencia tampoco de evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre olanzapina versus haloperidol ni quetiapina. Las limitaciones de esta esta revisión sistemática incluyeron que la población consideró pacientes de 15 años a más, mientras que la población objetivo de esta evaluación es población adulta; así mismo, el limitado número de estudios incluidos en las comparaciones directas incluso se incluyeron sólo 2 ECAs; además hubo variaciones tanto en el número de resultados medidos como en las escalas en las que se midieron estos resultados entre los ECAs. Finalmente, esta RS no presenta en detalle todos los forest plot incluidos para cada comparación directa.

- Así mismo, Zhu Y. et al (2017) <sup>41</sup>, realizaron una revisión sistemática y metaanálisis en red con el objetivo de evaluar qué antipsicóticos son los más adecuados para tratar el primer episodio de esquizofrenia en diversos aspectos de eficacia y tolerabilidad. El desenlace principal fue el cambio global en síntomas de esquizofrenia evaluado mediante escalas como PANSS, BPRS u otra escala validada. Esta RS incluyó a 19 estudios que enrolaron 2669 participantes, de estos ECAs ocho evaluaron olanzapina. Como resultado, al comparar la olanzapina versus el haloperidol, la olanzapina presentó una mayor reducción del puntaje de la escala PANSS (Pairwise: DME: -0.29, IC 95%, -0.50 a -0.09; network DME: -0.25, IC 95% -0.39 a -0.12), siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo, al comparar la olanzapina con risperidona (Pairwise: DME: -0.09, IC 95%, -0.27 a 0.10; network DME: -0.11, IC 95% -0.26 a 0.03) y con quetiapina (Pairwise: DME: -0.15, IC 95%, -0.36 a 0.07; network DME: -0.13, IC 95% -0.30 a 0.03), no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas. Respecto a la seguridad, en relación a la ganancia de peso no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre olanzapina comparada con haloperidol, risperidona, ni quetiapina; además, la olanzapina se asoció con menor riesgo de producir acatisia en comparación con el haloperidol, siendo el resultado estadísticamente significativo. Sin embargo, al compararla con risperidona y quetiapina no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas; también la olanzapina se asoció con un menor uso de fármacos antiparkinsonianos en comparación con el haloperidol y la risperidona; sin embargo, al compararse con quetiapina no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas; en relación a la sedación la olanzapina se asoció con un mayor riesgo, comparada con la risperidona, siendo este resultado estadísticamente significativo. No obstante, al compararla con el haloperidol y la quetiapina no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas; por otro lado, la olanzapina se asoció con un menor incremento del nivel de prolactina en comparación con haloperidol y risperidona, siendo estos resultados estadísticamente significativos; en relación a la discontinuación por todas las causas, la olanzapina se asoció con una mayor discontinuación de tratamiento, en comparación con el haloperidol ; así mismo, al comparar la olanzapina con haloperidol, risperidona y quetiapina no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas. Las limitaciones de este MAR incluyeron el limitado número de estudios incluidos en las comparaciones directas incluso se incluyó un sólo ECA en algunas comparaciones directas; además los ECAs incluidos fueron a corto plazo (hasta 13 semanas), no se presentaron los resultados de los análisis de calidad y funcionalidad debido a que hubo pocos datos disponibles sobre estos desenlaces. Así mismo, el 26% (5) de ECAs presentaron alto riesgo de sesgo en los dominios de pérdidas del seguimiento, además el 47% (9) de estudios fueron financiados por compañías farmacéuticas.
- Huhn et al. (2019) <sup>42</sup>, realizaron una revisión sistemática y un metaanálisis en red que tuvo por objetivo comparar y clasificar los antipsicóticos mediante la cuantificación de información de ensayos aleatorizados y controlados. El desenlace primario fue el cambio en los síntomas generales medidos con escalas de calificación estandarizadas (PANSS, la Escala Breve de Calificación Psiquiátrica o cualquier otra escala validada). En el cual se incluyeron 402 ECAs que enrolaron 53 463 participantes con un tiempo de seguimiento entre 3 a 13 semanas. Como resultados la olanzapina comparada con el haloperidol, no presentó diferencias estadísticamente significativas en el análisis directo (Pairwise: OR: -0.09, IC 95% [-0.23 a 0.04]); sin embargo, en el análisis indirecto presentó una ligera diferencia estadísticamente significativa (Network MA: OR: -0.09, IC 95% [-0.16 a -0.01]). Así mismo, al compararse con la risperidona no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas (Pairwise: OR: -0.15, IC 95% [-0.35 a 0.04];

Network MA: OR: -0.01, IC 95% [-0.09 a 0.08]). Mientras que en la comparación directa con quetiapina no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas (Pairwise: OR: -0.16, IC 95% [-0.38 a 0.07]), no obstante, en la comparación indirecta se evidencia una ligera diferencia estadísticamente significativa a favor de la olanzapina (Network MA: OR: -0.14, IC 95% [-0.24 a -0.04]). Sin embargo, en la comparación con risperidona y sulpirida no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas (Network MA: OR: -0.08, IC 95% [-0.47 a 0.32]). Respecto a la seguridad el uso de olanzapina se asoció con un mayor incremento de peso comparado con haloperidol y risperidona siendo estas diferencias estadísticamente significativas; así mismo, al compararse con quetiapina y sulpirida no se observaron diferencias estadísticamente significativas; además olanzapina se asoció con un menor riesgo de producir acatisia en comparación con el haloperidol, risperidona y sulpirida, siendo estos resultados estadísticamente significativos. No obstante, al compararla con quetiapina no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas; también la olanzapina se asoció con un menor uso de fármacos antiparkinsonianos en comparación con el haloperidol y sulpirida, siendo este resultado estadísticamente significativo; sin embargo, al compararla con risperidona y quetiapina no se observaron diferencias estadísticamente significativas; así mismo, respecto al riesgo de sedación, no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas al compararla con risperidona, haloperidol, quetiapina y sulpirida; también olanzapina se asoció con un menor incremento del nivel de prolactina en comparación con haloperidol y risperidona, siendo estos resultados estadísticamente significativos; sin embargo, al compararla con quetiapina, presentó un mayor incremento los niveles de prolactina siendo este resultado estadísticamente significativo; mientras que olanzapina presentó una mayor prolongación del intervalo Q.T. comparado con el haloperidol, así mismo, al compararla con la risperidona y quetiapina no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas; y en relación a la discontinuación por todas las causas, la olanzapina se asoció con una menor discontinuación del tratamiento, en comparación con el haloperidol y quetiapina, siendo este resultado estadísticamente significativo, no obstante, la reducción del riesgo es pequeño. No obstante, al compararse con la risperidona y sulpirida no se evidencian diferencias estadísticamente significativas. Las limitaciones incluyeron el limitado número de estudios incluidos en las comparaciones directas incluso se incluyó un sólo ECA en algunas comparaciones directas; además los ECAs incluidos fueron a corto plazo (hasta 13 semanas), lo cual pudo contribuir a que algunos eventos adversos que se presentan en forma retardada aún no se evidencien en estos ECAs. También el número reducido de participantes de los estudios podrían haber sobreestimado algunos resultados.

- Kishimoto et al. (2019) <sup>43</sup>, realizaron un meta-análisis de ECAs directos que comparan dos o más ASG en el tratamiento de la esquizofrenia a largo plazo, con el objetivo de evaluar la eficacia, efectividad y seguridad comparativa de estos medicamentos. Mientras que el desenlace primario fue la interrupción por cualquier causa. Se incluyeron 59 ensayos clínicos aleatorizados de comparaciones cabeza a cabeza que enrolaron 45 787 participantes, así mismo del total de ECAs incluidos 43 estudios evaluaron el uso de olanzapina comparada con otro antipsicótico. Como resultados, respecto al cambio en la puntuación de la escala PANSS, olanzapina en comparación con risperidona se asoció con una mayor reducción del puntaje de la escala PANSS, siendo este resultado estadísticamente significativo (Pairwise: OR: -0.168, IC 95% [-0.329 a -0.007]). No obstante, al compararla con la quetiapina no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas (Pairwise: OR: -0.086, IC 95% [-0.326 a 0.154]). Respecto a la seguridad el uso de olanzapina se asoció con un mayor incremento de peso corporal comparada con quetiapina y risperidona, siendo ambas

diferencias estadísticamente significativas; en relación al desarrollo de acatisia no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre olanzapina comparada con risperidona y quetiapina; además la olanzapina se asoció con un menor desarrollo de parkinsonismo en comparación con la risperidona, siendo este resultado estadísticamente significativo; sin embargo, al compararse con quetiapina no se observaron diferencias estadísticamente significativas; no obstante, la olanzapina se asoció con un menor incremento del nivel de prolactina en comparación con risperidona, siendo este resultado estadísticamente significativo; sin embargo, al compararse con la quetiapina presentó un mayor riesgo de incrementar los niveles de prolactina siendo este resultado estadísticamente significativo; mientras que en relación a la interrupción relacionada a la intolerancia, no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre olanzapina comparada con risperidona y quetiapina. Las limitaciones incluyen el reducido número de estudios incluidos en las comparaciones directas; además el pequeño número de participantes de los estudios podrían haber sobreestimado algunos resultados. Así mismo, algunos estudios incluyeron solo pacientes refractarios mientras que otros sólo pacientes exclusivamente con un primer episodio. Finalmente, en la mayoría de forest plot no figura la heterogeneidad de los ECAs incluidos, además tampoco figuran en detalle los estudios incluido y el peso de cada uno de ellos.

- Schneider-Thoma et al (2022) <sup>44</sup>, realizaron un estudio cuyo objetivo fue realizar un metaanálisis en red exhaustivo de ECAs sobre antipsicóticos orales e inyectables de acción prolongada para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con esquizofrenia. El desenlace principal fue el número de participantes que recayeron, según la definición de los estudios originales. Mientras que los desenlaces secundarios de eficacia fueron los cambios en los síntomas generales y el número de participantes reingresados al hospital por razones psiquiátricas, en remisión y recuperados, y la tolerabilidad. Se incluyeron 115 ECAs que enrolaron 17 594 participantes y 31 antipsicóticos. Respecto a los resultados del cambio en la puntuación de los síntomas generales de la esquizofrenia no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre olanzapina comparada con haloperidol (Pairwise: OR: 0.21, IC 95% [-0.16 a 0.58]; Network MA: OR: 0.26, IC 95% [-0.06 a 0.56]), risperidona (Pairwise: OR: 0.04, IC 95% [-0.32 a 0.41]; Network MA: OR: -0.08, IC 95% [-0.37 a 0.23]), quetiapina (Pairwise: NA; Network MA: OR: -0.43, IC 95% [-0.91 a 0.04]), y sulpirida (Pairwise: NA; Network MA: OR: -0.27, IC 95% [-1.17 a 0.64]). Respecto a la seguridad la olanzapina se asoció con un menor uso de fármacos antiparkinsonianos en comparación con el haloperidol y la risperidona, siendo ambos resultados estadísticamente significativos; sin embargo, al compararse con quetiapina y sulpirida no se observaron diferencias estadísticamente significativas; no obstante, la olanzapina se asoció con un menor riesgo de sedación, comparada con la quetiapina, siendo este resultado estadísticamente significativo, sin embargo, al compararse con haloperidol y risperidona no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas; además la olanzapina se asoció con un mayor incremento de peso comparado con la risperidona y haloperidol, siendo estas diferencias estadísticamente significativas; así mismo. No obstante, al compararse con quetiapina no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas; además la olanzapina se asoció con un menor incremento del nivel de prolactina en comparación con risperidona, siendo este resultado estadísticamente significativo; sin embargo, al compararse con la quetiapina presentó un mayor riesgo de incrementar los niveles de prolactina, siendo este resultado estadísticamente significativo; y en relación a la discontinuación por todas las causas, no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre olanzapina comparada con haloperidol

y risperidona. Sin embargo, en base a la evidencia indirecta, la olanzapina se asoció con un menor riesgo, en comparación con la quetiapina, siendo estos resultados estadísticamente significativos. Las limitaciones incluyeron el limitado número de estudios incluidos en las comparaciones directas para cada uno de los antipsicóticos en estudio. Así mismo, respecto al riesgo de sesgo aproximadamente el 60% de ECAs presentó un riesgo moderado de sesgo, mientras que el 30% presentó un alto riesgo de sesgo.

- En las base de datos de CENAFyT <sup>49</sup>, VigiAccess <sup>50</sup> y Eudravigilancia <sup>51</sup>, las SRAM más frecuentes asociadas a olanzapina fueron los trastornos del sistema nervioso, seguida de los trastornos psiquiátricos y trastornos gastrointestinales.
- En suma, los costos de adquisición de las alternativas bajo evaluación, tanto los referidos al costo de tratamiento para un paciente, como el costo de tratamiento agregado que resulta de considerar todos los casos identificados por las IPRESS solicitante, representa, en promedio, un 68% más a lo que se requeriría en lugar de emplear la alternativa comparadora (2), generándose así una mayor presión presupuestal. No obstante, en comparación con las alternativas 1, 3 ó 5 (haloperidol, quetiapina o sulpirida, respectivamente) representa, en promedio, una disminución de aproximadamente 7.6 veces menos a lo que podría requerirse en promedio con alguna de las alternativas comparadoras (1, 3 ó 5), generándose así una menor presión presupuestal. Finalmente, considerando todas las alternativas comparadoras, emplear la tecnología de interés representa, en promedio, una reducción de 27% a lo que se requeriría en lugar de emplear alguna de las alternativas comparadoras, generándose así una menor presión presupuestal.

## X. DECISIÓN DEL EQUIPO TÉCNICO

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Olanzapina 10 mg Tableta para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia, 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), decide no incluir la olanzapina tableta a la lista complementaria de medicamentos de salud mental al PNUME.

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

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
<p><b>MEDLINE</b> <b>PUBMED</b></p>	<p><b>Estrategia N°1:</b></p> <p>((("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 ("haloperidol"[MeSH Terms] OR "haloperidol"[All Fields] OR "haloperidol s"[All Fields] OR "haloperidole"[All Fields])) AND ((meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (alladult[Filter]))</p> <p>Fecha de búsqueda: 21 Mar 2025</p> <p>Resultados: 167, RS: 20, ECCA: 147</p> <p>No cumplen con los criterios: RS: 19, ECCA: 140</p> <p><b>Estrategia N°2:</b></p> <p>((("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 ("risperidon"[All Fields] OR "risperidone"[MeSH Terms] OR "risperidone"[All Fields] OR "risperidone s"[All Fields])) AND ((meta-analysis [Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (alladult[Filter]))</p> <p>Fecha de búsqueda: 24 Mar 2025</p> <p>Resultados: 297, RS: 32, ECCA: 265</p> <p>No cumplen con los criterios: RS: 30, ECCA: 262</p> <p><b>Estrategia N°3:</b></p> <p>((("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 ("quetiapin"[All Fields] OR "quetiapine fumarate"[MeSH Terms] OR "quetiapine"[All Fields] AND "fumarate"[All Fields]) OR "quetiapine fumarate"[All Fields] OR "quetiapine"[All Fields] OR "quetiapine s"[All Fields])) AND ((meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (alladult[Filter]))</p>	<p><b>Eficacia:</b></p> <p><b>Revisiones Sistemáticas/ Metaanálisis en Red/Metaanálisis:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schneider-Thoma J. et al (2022)</li> <li>• Huhn M. et al (2019)</li> </ul> <p><b>Seguridad:</b></p> <p><b>Revisiones Sistemáticas/ Metaanálisis en Red/Metaanálisis:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schneider-Thoma J. et al (2022)</li> <li>• Huhn M. et al (2019)</li> </ul> <p><b>Estudios observacionales:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Heintjes E. et al (2016)</li> </ul>

<p>Fecha de búsqueda: 24 Mar 2025</p> <p>Resultados: 124, RS: 20, ECCA: 104</p> <p>No cumplen con los criterios: RS: 19, ECCA: 104</p> <p><b>Estrategia N°4:</b></p> <p>((("schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields] OR "schizophrenias"[All Fields] OR "schizophrenia s"[All Fields]) AND ("second-generation"[All Fields] AND ("antipsychotic agents"[Pharmacological Action] OR "antipsychotic agents"[MeSH Terms] OR ("antipsychotic"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "antipsychotic agents"[All Fields] OR "antipsychotic"[All Fields] OR "antipsychotics"[All Fields] OR "antipsychotic s"[All Fields] OR "antipsychotically"[All Fields]))) OR ("first-generation"[All Fields] AND ("antipsychotic agents"[Pharmacological Action] OR "antipsychotic agents"[MeSH Terms] OR ("antipsychotic"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "antipsychotic agents"[All Fields] OR "antipsychotic"[All Fields] OR "antipsychotics"[All Fields] OR "antipsychotic s"[All Fields] OR "antipsychotically"[All Fields]))) AND ((meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (alladult[Filter]))</p> <p>Fecha de búsqueda: 24 Mar 2025</p> <p>Resultados: 251, RS: 60, ECCA: 191</p> <p>No cumplen con los criterios: RS: 59, ECCA: 191</p> <p><b>Estrategia N°5:</b></p> <p>((("schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields] OR "schizophrenias"[All Fields] OR "schizophrenia s"[All Fields]) AND ("olanzapine"[Supplementary Concept] OR "olanzapine"[All Fields] OR "olanzapin"[All Fields] OR "olanzapine"[MeSH Terms] OR "olanzapine s"[All Fields]) AND ("sulpiride"[Supplementary Concept] OR "sulpiride"[All Fields] OR "sulpirid"[All Fields] OR "sulpiride"[MeSH Terms])) AND (meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter])</p> <p>Fecha de búsqueda: 24 Mar 2025</p> <p>Resultados: 38, RS:18, ECCA: 20</p> <p>No cumplen con los criterios: RS: 15, ECCA: 20</p> <p><b>Estrategia N°6</b></p> <p>((("schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields] OR "schizophrenias"[All Fields] OR "schizophrenia s"[All Fields]) AND</p>
---

	<p>("patient preference"[MeSH Terms] OR ("patient"[All Fields] AND "preference"[All Fields]) OR "patient preference"[All Fields] AND (("mouth"[MeSH Terms] OR "mouth"[All Fields] OR "oral"[All Fields]) AND ("antipsychotic agents"[Pharmacological Action] OR "antipsychotic agents"[MeSH Terms] OR ("antipsychotic"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "antipsychotic agents"[All Fields] OR "antipsychotic"[All Fields] OR "antipsychotics"[All Fields] OR "antipsychotic s"[All Fields] OR "antipsychotically"[All Fields]))) AND (meta-analysis[Filter] OR observationalstudy[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter])</p> <p>Fecha de búsqueda: 02 Abr 2025</p> <p>Resultados: 5, RS: 2, ECCA: 2, EO: 1</p> <p>No cumplen con los criterios: RS: 2, ECCA: 2, EO: 1</p>	
<b>COCHRAME</b>	<p>Schizophrenia in Title Abstract Keyword AND olanzapine in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)</p> <p>Fecha de búsqueda: 24 Mar 2025</p> <p>Resultados: 2091, RS: 45, ECCA: 2046</p> <p>No cumplen con los criterios: RS: 45, ECCA: 2046</p>	
<b>TRIPDATABASE</b>	<p><b>Estrategia N°1:</b></p> <p>Schizophrenia in adults, olanzapine, haloperidol OR risperidone OR quetiapine, undefined</p> <p>Fecha de búsqueda: 24 Mar 2025</p> <p>Resultados: 23, RS: 3, ECCA: 8</p> <p>No cumplen con los criterios: RS: 3, ECCA: 8</p> <p><b>Estrategia N°2:</b></p> <p>Schizophrenia in adults, Second-generation antipsychotics, First-generation antipsychotics</p> <p>Fecha de búsqueda: 24 Mar 2025</p> <p>Resultados: 156, RS: 19, ECCA: 3</p> <p>No cumplen con los criterios: RS: 19, ECCA: 3</p>	
<b>EPISTEMONIKOS</b>	<p>(Title:(schizophrenia) OR abstract:(schizophrenia)) AND (title:(olanzapine) OR abstract:(olanzapine))</p> <p>Fecha de búsqueda: 25 Mar 2025</p> <p>Resultados: RS: 377, ECA: 1691</p> <p>No cumplen con los criterios: RS: 374, ECA: 1691</p>	<p><b>Eficacia:</b></p> <p><b>Revisiones Sistemáticas/ Metaanálisis en Red/Metaanálisis:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sherzad Q. et al (2023)</li> <li>• Kishimoto T. et al</li> </ul>

		(2019) • Zhu Y. et al (2017) <b>Seguridad:</b>  <b>Revisiones Sistemáticas/ Metaanálisis en Red/Metaanálisis:</b>  • Sherzad Q. et al (2023) • Kishimoto T. et al (2019) • Zhu Y. et al (2017)
<b>BEST PRACTICE</b>	Treatment- Schizophrenia	01 sumario
<b>DYNAMED</b>	Treatment- Schizophrenia	01 sumario
<b>UPTODATE</b>	Treatment- Schizophrenia	01 sumario
<b>DEPARTMENT OF VETERANS AFFAIRS DEPARTMENT OF DEFENSE- EE. UU</b>	VA/DoD Clinical Practice Guideline for Management of First-Episode Psychosis and Schizophrenia.	01 GPC (2023)
<b>JAPANESE SOCIETY OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY - JAPÓN</b>	Guideline for Pharmacological Therapy of Schizophrenia	01 GPC (2021)
<b>THE AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION - EE.UU.</b>	Practice Guideline for the treatment of Patients with Schizophrenia	01 GPC (2020)
<b>DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE , PSYCHOSOMATIK UND NERVENHEILKUND E E. V. (DGPPN)- ALEMANIA</b>	Leitlinie Schizophrenie.	01 GPC (2019)
<b>ASSOCIATION FOR PSYCHOPHARMACOLOGY- REINO UNIDO</b>	Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia.	01 GPC (2019)
<b>SOCIALSTYRELSE NS- SUECIA</b>	Nationella riktlinjer för vård och stöd vid schizofreni och schizofreniliknande tillstånd	01 GPC (2018)

<b>CANADIAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION AND THE SCHIZOPHRENIA SOCIETY OF CANADA - CANADA</b>	Guidelines for the Pharmacotherapy of Schizophrenia in Adults	01 GPC (2017)
<b>THE ROYAL AUSTRALIAN AND NEW ZEALAND COLLEGE OF PSYCHIATRISTS - AUSTRALIA</b>	Clinical Practice Guidelines for the management of schizophrenia and related disorders	01 GPC (2016)

Fuente: elaboración propia

## Anexo N°2. Estudios excluidos

Autor	Motivo de exclusión
<b>Revisiones sistemáticas</b>	
Leucht S, et al (2013) <sup>60</sup>	Los ECAs incluidos en este MA están incluidos en otros MA más recientes, los cuales fueron incluidos ya en esta evaluación.
Kishi et al (2021) <sup>61</sup>	Sólo incluyó estudios de Japón.
Efthimiou O. et al (2024) <sup>62</sup>	No se empleó ningún ECA directo entre olanzapina y los comparadores en estudio
Komossa K. et al (2010) <sup>63</sup>	Todos los ECAs incluidos en este MA y RS ya se encuentran en los estudios de Huhn, Kishimoto y Schneider
Ibragimov K et al (2024) <sup>64</sup>	Aproximadamente el 70% de ECAs que cumplen con la PICO en evaluación se encuentran incluidos en los en los estudios de Huhn y Kishimoto.
Jayaram MB et al (2006) <sup>65</sup>	El 100% de ECAs que cumplen con la PICO en evaluación fueron incluidos en las RS y MAR de Huhn y Kishimoto.
Rummel C. et al (2003) <sup>66</sup>	El único ECA de comparación directa ya se encuentra en la RS y MA de Kishimoto

<sup>60</sup> Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* [Internet]. 2013;382(9896):951–62. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60733-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60733-3)

<sup>61</sup> Kishi T, Ikuta T, Sakuma K, Okuya M, Iwata N. Efficacy and safety of antipsychotic treatments for schizophrenia: A systematic review and network meta-analysis of randomized trials in Japan. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2021;138:444–52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.04.032>

<sup>62</sup> Efthimiou O, Taipale H, Radua J, Schneider-Thoma J, Pinzón-Espinosa J, Ortuño M, et al. Efficacy and effectiveness of antipsychotics in schizophrenia: network meta-analyses combining evidence from randomised controlled trials and real-world data. *Lancet Psychiatry* [Internet]. 2024;11(2):102–11. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(23\)00366-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(23)00366-8)

<sup>63</sup> Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Duggan L, et al. Olanzapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2010;2013(3):CD006654. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006654.pub2>

<sup>64</sup> Ibragimov K, Keane GP, Carreño Glaría C, Cheng J, Llosa AE. Haloperidol (oral) versus olanzapine (oral) for people with schizophrenia and schizophrenia-spectrum disorders. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2024;7(7):CD013425. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013425.pub2>

<sup>65</sup> Jayaram MB, Hosalli P, Stroup S. Risperidone versus olanzapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2006;(2):CD005237. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005237.pub2>

<sup>66</sup> Rummel C, Hamann J, Kissling W, Leucht S. New generation antipsychotics for first episode schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2003;(4):CD004410. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004410>

Asmal L et al (2013) <sup>67</sup>	El 80% de ECAs que cumplen con la PICO en evaluación se encuentran incluidos en los estudios de Huhn, Kishimoto
Mudge MA et al (2005) <sup>68</sup>	Aproximadamente el 90% de ECAs de comparación directa entre olanzapina y risperidona se encuentran incluidos en los estudios de Huhn y Kishimoto.
Duggan L et al (2005) <sup>69</sup>	Aproximadamente el 61% de los ECAs de comparación directa que incluyen nuestra PICO ya se encuentran en las RS y MAR de Huhn, Zhu y Kishimoto.
Rummel-Kluge C et al (2010) <sup>70</sup>	Aproximadamente el 86% de ECAs de comparación directa ya se encuentran incluidos en los estudios de Huhn, Kishimoto y Schneider.
Geddes J et al (2000) <sup>71</sup>	Los ECAs que cumplen con la pregunta clínica de interés se encuentran incluidos en el estudio de Huhn
<b>ECAs</b>	
Volavka J et al (2002) <sup>72</sup>	No cumple con la población, incluye pacientes con respuesta subóptima al tratamiento inicial.
Crawford AM et al (1997) <sup>73</sup>	Solo evalúa el incremento de los niveles de prolactina más los demás eventos adversos, además se cuenta con una ECA del mismo año donde se evalúa la eficacia y seguridad de olanzapina, haloperidol y placebo, que fue incluido en el MAR de Schneider-Thoma.
Zhang Y et al (2020) <sup>74</sup>	ECA abierto y de corto plazo (6 semanas), solo evaluó los efectos metabólicos
Adrianzén C et al (2008) <sup>75</sup>	ECA abierto y con una población reducida (31. ola, y 40: halo) y el desenlace principal fue la tasa de recaída
Gureje O. et al (2003) <sup>76</sup>	Muestra pequeña (65 pacientes en total).
Voruganti LP et al (2007) <sup>77</sup>	En este estudio se evaluó el uso de olanzapina comparada con quetiapina como tratamiento de segunda línea.

<sup>67</sup> Asmal L, Flegar SJ, Wang J, Rummel-Kluge C, Komossa K, Leucht S. Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013;2013(11):CD006625. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006625.pub3>

<sup>68</sup> Mudge MAC, Davey PJ, Coleman DKA, Montgomery W, Croker VS, Mullen K, et al. A comparison of olanzapine versus risperidone for the treatment of schizophrenia: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Int J Psychiatry Clin Pract* [Internet]. 2005 [citado el 12 de mayo de 2025];9(1):3–15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK72072/>

<sup>69</sup> Duggan L, Fenton M, Rathbone J, Dardennes R, El-Dosoky A, Indran S. Olanzapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2005;(2):CD001359. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001359.pub2>

<sup>70</sup> Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Lobos CA, et al. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* [Internet]. 2010;123(2–3):225–33. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2010.07.012>

<sup>71</sup> Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* [Internet]. 2000;321(7273):1371–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.321.7273.1371>

<sup>72</sup> Volavka J, Czobor P, Sheitman B, Lindenmayer J-P, Citrome L, McEvoy JP, et al. Clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2002;159(2):255–62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.159.2.255>

<sup>73</sup> Crawford AM, Beasley CM Jr, Tollefson GD. The acute and long-term effect of olanzapine compared with placebo and haloperidol on serum prolactin concentrations. *Schizophr Res* [Internet]. 1997;26(1):41–54. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0920-9964\(97\)00036-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0920-9964(97)00036-4)

<sup>74</sup> Zhang Y, Wang Q, Reynolds GP, Yue W, Deng W, Yan H, et al. Metabolic effects of 7 antipsychotics on patients with schizophrenia: A short-term, randomized, open-label, multicenter, pharmacologic trial. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2020;81(3). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.19m12785>

<sup>75</sup> Adrianzén C, Sánchez M, Córdova J, Castillo I. Olanzapine versus haloperidol: effectiveness in functionality and health state in a sample of Venezuelan patients with schizophrenia. *Vertex*. 2008;19(81):254–60.

<sup>76</sup> Gureje O, Miles W, Keks N, Grainger D, Lambert T, McGrath J, et al. Olanzapine vs risperidone in the management of schizophrenia: a randomized double-blind trial in Australia and New Zealand. *Schizophr Res* [Internet]. 2003;61(2–3):303–14. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0920-9964\(02\)00226-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0920-9964(02)00226-8)

<sup>77</sup> Voruganti LP, Awad AG, Parker G, Forrest C, Usmani Y, Fernando MLD, et al. Cognition, functioning and quality of life in schizophrenia treatment: results of a one-year randomized controlled trial of olanzapine and quetiapine. *Schizophr Res* [Internet]. 2007;96(1–3):146–55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2007.08.002>

Gründer G. et al (2016) <sup>78</sup>	No cumple con la población en estudio debido a que incluye pacientes que requieran el inicio de tratamiento antipsicótico o aquellos que requieran un cambio de tratamiento antipsicótico.
Harvey et al (2003) <sup>79</sup>	población pacientes adultos mayores (> 60 años)
Canive JM et al (2006) <sup>80</sup>	Población reducida, ya había recibido tratamiento previo con un antipsicótico y de diseño cruzado.
Bilder Rmet al (2002)	La población son pacientes con respuesta subóptima al tratamiento antipsicótico previo.
Shafti SS et al (2014) <sup>81</sup>	Dentro de los desenlaces no se incluye la escala PANSS total o global si no solo se incluyen las subescalas SAPS y SANS, población pequeña (N: 60).
Rosenheck R. et al (2003) <sup>82</sup>	Esquizofrenia con síntomas graves y disfunción grave los 2 años anteriores, en la intervención se compara olanzapina más benztropina versus haloperidol solo, no cumple con la intervención.
Cuesta MJ et al (2009) <sup>83</sup>	No cumple con los desenlaces en evaluación (escalas neurocognitivas).
Robinson D. et al (2006) <sup>84</sup>	Diseño abierto, se realizó en 2 hospitales y con una muestra pequeña (N: 120, 60 en cada grupo); además no cumple con los desenlaces en evaluación.
<b>Estudios observacionales</b>	
Trun PV et al (1997) <sup>85</sup>	Estudio que analiza la seguridad y tolerabilidad de olanzapina comparada con haloperidol basado en 3 ECAs con una duración corta de 6 semanas, siendo lo adecuado para este diseño de estudio que evalúa la seguridad un mayor tiempo de seguimiento.
Heintjes EM et al (2016) <sup>86</sup>	Este estudio comparó quetiapina versus risperidona y versus olanzapina en una población de pacientes con múltiples diagnósticos dentro de los cuales solo entre 1% y 4% de los pacientes tuvieron como diagnóstico esquizofrenia, así mismo en los resultados de seguridad no se realiza un análisis por diagnóstico, finalmente el tiempo promedio de seguimiento fue de 0.6 años, el cual es corto.
Vanasse A. et al (2016) <sup>87</sup>	Solo se incluye comparaciones entre olanzapina versus APG, como grupo, además no se comparó entre ASG de forma individual.

<sup>78</sup> Gründer G, Heinze M, Cordes J, Mühlbauer B, Juckel G, Schulz C, et al. Effects of first-generation antipsychotics versus second-generation antipsychotics on quality of life in schizophrenia: a double-blind, randomised study. *Lancet Psychiatry* [Internet]. 2016;3(8):717–29. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)00085-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(16)00085-7)

<sup>79</sup> Harvey PD, Green MF, McGurk SR, Meltzer HY. Changes in cognitive functioning with risperidone and olanzapine treatment: a large-scale, double-blind, randomized study. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. 2003;169(3–4):404–11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-002-1342-5>

<sup>80</sup> Canive JM, Miller GA, Irwin JG, Moses SN, Thoma RJ, Edgar JC, et al. Efficacy of olanzapine and risperidone in schizophrenia: a randomized double-blind crossover design. *Psychopharmacol Bull.* 2006;39(1):105–16.

<sup>81</sup> Shoja Shafti S, Gilanipoor M. A comparative study between olanzapine and risperidone in the management of schizophrenia. *Schizophr Res Treatment* [Internet]. 2014;2014:307202. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/307202>

<sup>82</sup> Rosenheck R, Perlick D, Bingham S, Liu-Mares W, Collins J, Warren S, et al. Effectiveness and cost of olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia: a randomized controlled trial. *JAMA* [Internet]. 2003;290(20):2693–702. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.290.20.2693>

<sup>83</sup> Cuesta MJ, Jalón EG, Campos MS, Peralta V. Cognitive effectiveness of olanzapine and risperidone in first-episode psychosis. *Br J Psychiatry* [Internet]. 2009;194(5):439–45. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.bp.108.055137>

<sup>84</sup> Robinson DG, Woerner MG, Napolitano B, Patel RC, Sevy SM, Gunduz-Bruce H, et al. Randomized comparison of olanzapine versus risperidone for the treatment of first-episode schizophrenia: 4-month outcomes. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2006;163(12):2096–102. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1176/ajp.2006.163.12.2096>

<sup>85</sup> Tran PV, Dellva MA, Tollefson GD, Beasley CM Jr, Potvin JH, Kiesler GM. Extrapyramidal symptoms and tolerability of olanzapine versus haloperidol in the acute treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 1997;58(5):205–11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4088/jcp.v58n0505>

<sup>86</sup> Heintjes EM, Overbeek JA, Penning-van Beest FJA, Brobert G, Herings RMC. Post authorization safety study comparing quetiapine to risperidone and olanzapine. *Hum Psychopharmacol* [Internet]. 2016;31(4):304–12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/hup.2539>

<sup>87</sup> Vanasse A, Blais L, Courteau J, Cohen AA, Roberge P, Larouche A, et al. Comparative effectiveness and safety of antipsychotic drugs in schizophrenia treatment: a real-world observational study. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2016;134(5):374–84. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/acps.12621>

Montes JM et al (2003) <sup>88</sup>	Prospectivo, abierto y no cumple con los desenlaces en evaluación.
Bobes J. et al (2003) <sup>89</sup>	De diseño prospectivo y abierto; además no cumple con los desenlaces en evaluación.
Strakowski S. et al (2005) <sup>90</sup>	Diseño prospectivo no utiliza una escala validada para la evaluación de la calidad de vida en la esquizofrenia.
Hamilton S et al (2000) <sup>91</sup>	Diseño retrospectivo, dentro de los criterios de inclusión del ECA del cual se basó este análisis se consideraron pacientes que no respondían adecuadamente al tratamiento antipsicótico actual, además no incluye desenlaces en evaluación.
Revicki DA (1999) <sup>92</sup>	Diseño retrospectivo, dentro de los criterios de inclusión del ECA del cual se basó este análisis se consideraron pacientes que no respondían adecuadamente al tratamiento antipsicótico actual, además no incluye desenlaces en evaluación.
Jerrell M. et al (2002) <sup>93</sup>	Diseño prospectivo, muestra pequeña (N: 108), así mismo, presenta alto porcentaje de desgaste.
Edgell E et al (2000) <sup>94</sup>	Diseño doble ciego, multicéntrico (EEUU), sin embargo, con una población reducida (N: 150).

<sup>88</sup> Montes JM, Ciudad A, Gascón J, Gómez JC, EFESO Study Group. Safety, effectiveness, and quality of life of olanzapine in first-episode schizophrenia: a naturalistic study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* [Internet]. 2003;27(4):667–74. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0278-5846\(03\)00077-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0278-5846(03)00077-0)

<sup>89</sup> Bobes J, Rejas J, García-García M, Rico-Villademoros F, García-Portilla MP, Fernández I, et al. Weight gain in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine or haloperidol: results of the EIRE study. *Schizophr Res* [Internet]. 2003;62(1–2):77–88. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0920-9964\(02\)00431-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0920-9964(02)00431-0)

<sup>90</sup> Strakowski SM, Johnson JL, Delbello MP, Hamer RM, Green AI, Tohen M, et al. Quality of life during treatment with haloperidol or olanzapine in the year following a first psychotic episode. *Schizophr Res* [Internet]. 2005;78(2–3):161–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2005.04.017>

<sup>91</sup> Hamilton SH, Edgell ET, Revicki DA, Breier A. Functional outcomes in schizophrenia: a comparison of olanzapine and haloperidol in a European sample. *Int Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2000;15(5):245–55. Disponible en: <https://psycnet.apa.org/fulltext/2000-12237-001.pdf>

<sup>92</sup> Revicki DA. Pharmacoeconomic studies of atypical antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* [Internet]. 1999;35 Suppl:S101-9. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0920-9964\(98\)00168-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0920-9964(98)00168-6)

<sup>93</sup> Jerrell JM. Cost-effectiveness of risperidone, olanzapine, and conventional antipsychotic medications. *Schizophr Bull* [Internet]. 2002;28(4):589–605. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a006967>

<sup>94</sup> Edgell ET, Andersen SW, Johnstone BM, Dulisse B, Revicki D, Breier A. Olanzapine versus risperidone. A prospective comparison of clinical and economic outcomes in schizophrenia. *Pharmacoeconomics*. 2000;18(6):567–79.

