

# EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 46-2022

## QUETIAPINA 100 mg y 200 mg Tableta

TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA, TRASTORNO  
AFECTIVO BIPOLAR O TRASTORNO DE LA PERSONALIDAD

(Proceso de actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos  
Esenciales - PNUME)

Lima, Junio de 2022



## Ministerio de Salud (Minsa). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Carmen Teresa Ponce Fernández  
Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez  
Directora Ejecutiva de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Jenner Iván Solís Ricra  
Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos – EURM

### Equipo Técnico Decisor - PNUME:

Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP), el Seguro Integral de Salud (SIS), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), del Ministerio de Defensa (MINDEF), del Ministerio del Interior (MININTER) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

### Equipo Técnico Facilitador:

Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

### 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.

### Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Quetiapina 100 mg y 200 mg Tableta para el tratamiento de pacientes con esquizofrenia, trastorno afectivo bipolar o trastorno de la personalidad. Evaluación de tecnología sanitaria. Revisión rápida N° 46-2022. Lima, Perú. Junio de 2022.

### Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: [eurm.digemid@minsa.gob.pe](mailto:eurm.digemid@minsa.gob.pe)

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**

<b>1. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PÚBLICA</b>	<b>4</b>
<b>1.1. Descripción de la condición de salud de interés</b>	<b>4</b>
1.1.1. Descripción de la condición clínica	4
1.1.2. Diagnóstico	5
1.1.3. Fisiopatología	5
1.1.4. Datos epidemiológicos	5
1.1.5. Tratamiento	5
<b>1.2. Descripción de la tecnología de interés</b>	<b>6</b>
1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada	6
1.2.2. Farmacodinamia	6
1.2.3. Farmacocinética	7
1.2.4. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras.	7
1.2.5. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales-OMS	7
1.2.6. Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)	7
<b>2. PREGUNTA CLÍNICA</b>	<b>8</b>
<b>3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)</b>	<b>8</b>
<b>3.1. Estrategia de búsqueda</b>	<b>8</b>
<b>3.2. Criterios de inclusión</b>	<b>9</b>
<b>3.3. Criterios de exclusión</b>	<b>9</b>
<b>3.4. Estudios identificados y seleccionados</b>	<b>9</b>
<b>4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA</b>	<b>10</b>
<b>4.1 Sumarios</b>	<b>10</b>
<b>4.2 Guías de Práctica Clínica</b>	<b>11</b>
<b>5. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS</b>	<b>12</b>
<b>6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD</b>	<b>12</b>
<b>6.1 Revisiones Sistemáticas</b>	<b>12</b>
<b>6.2 Ensayos clínicos aleatorizados</b>	<b>14</b>
<b>7. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD</b>	<b>16</b>
<b>7.1 Revisiones sistemáticas</b>	<b>16</b>
<b>7.2 Ensayos clínicos controlados aleatorizados</b>	<b>18</b>
<b>7.3 Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT)</b>	<b>20</b>
<b>7.4 VigiAccess</b>	<b>21</b>
<b>7.5 Eudrovigilancia</b>	<b>21</b>



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Viceministerio  
de Salud Pública

Dirección General  
de Medicamentos,  
Insumos y Drogas

“Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres”  
“Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional”  
“Año del Bicentenario del Congreso de la República del Perú”

<b>8. DATOS DE CONSUMO</b>	21
<b>9. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS</b>	22
<b>9.1 Reporte de Precio de Medicamento</b>	23
<b>9.2 Costo de tratamiento por paciente al año</b>	23
<b>10. RESUMEN</b>	24
<b>11. CONCLUSIONES</b>	26

**La presente Evaluación de Tecnología Sanitaria - Revisión Rápida fue elaborada por el área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS)-EURM-DIGEMID-MINSA, a solicitud del Equipo Técnico del Proceso de Revisión y actualización del PNUME.**



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

## ANTECEDENTES

El Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud e Investigación (IETSI) del Seguro Social de Salud (EsSalud) solicitó la inclusión del medicamento Quetiapina 200 mg Tableta al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), para el tratamiento de pacientes con esquizofrenia con psicosis aguda y de mantenimiento. En la solicitud no se reportan casos anuales.

El Hospital María Auxiliadora, perteneciente a la DIRIS Lima-Sur, solicitó la inclusión de los medicamentos Quetiapina 100 mg y 200 mg Tableta al PNUME, para el tratamiento de pacientes con trastorno afectivo bipolar, esquizofrenia o trastorno de la personalidad. En la solicitud no se reportan casos anuales.

<b>Denominación Común Internacional:</b>	Quetiapina
<b>Formulación solicitada:</b>	Quetiapina 100 mg y 200 mg Tableta
<b>Registro Sanitario<sup>1</sup>:</b>	15 registros sanitarios vigentes (Quetiapina 100 mg Tableta) 20 registros sanitarios vigentes (Quetiapina 200 mg Tableta)
<b>Alternativas en el PNUME<sup>2</sup>:</b>	– Risperidona – Haloperidol

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

#### 1.1.1. Descripción de la condición clínica

PSICOSIS AGUDA <sup>3</sup>	ESQUIZOFRENIA <sup>4</sup>	TRASTORNO AFECTIVO BIPOLAR <sup>5</sup>	TRASTORNO DE LA PERSONALIDAD <sup>6</sup>
Es un trastorno psicótico breve caracterizado por una pérdida del contacto con la realidad.  Incluye síntomas tales como delirios, alucinaciones y pensamientos desorganizados	Es un desorden mental en la que la percepción, los pensamientos, el estado de ánimo y el comportamiento de una persona se alteran significativamente. Se caracteriza por síntomas positivos y síntomas negativos.	Es un trastorno crónico y complejo del estado de ánimo que se caracteriza por una combinación de episodios maníacos y depresivos, con presencia de síntomas que influyen en el estado de ánimo de la persona.	Es una serie de patrones duraderos de pensamiento y sentimientos sobre uno mismo y los demás, que afectan de manera significativa y adversa la forma en que un individuo funciona en los diversos aspectos de la vida.  Según el DSM-5, los trastornos de la personalidad se dividen en 10 tipos distintos: Paranoide, Esquizoide, Esquizotípico, Antisocial, Bordeline, Histriónico, Narcisista, Evitativo, Dependiente y Obsesivo-compulsivo.

<sup>1</sup> DIGEMID. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. [Internet]. [Consultado 10 Jun 2022]. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>

<sup>2</sup> Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: “Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud” Perú 2018. Fecha de acceso 15 de junio de 2022.

<sup>3</sup> National University Hospital. Acute Psychosis. [Internet]. [Actualización 27 abr 2022; consultado 30 jun 2022]. Disponible en: <https://www.nuh.com.sg/>

<sup>4</sup> BestPractice. Schizophrenia. [Internet]. [Actualización 14 ene 2021; consultado 30 jun 2022]. Disponible en <https://bestpractice.bmj.com/>

<sup>5</sup> Jain A, Mitra P. Trastorno afectivo bipolar. [Actualizado el 1 de mayo de 2022]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): Publicación de StatPearls; 2022 ene-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558998/>

<sup>6</sup> BestPractice. Schizophrenia. [Internet]. [Actualización 24 jun 2022; consultado 30 jun 2022]. Disponible en <https://bestpractice.bmj.com/>



### 1.1.2. Diagnóstico<sup>7</sup>

El diagnóstico de un trastorno mental debe ser llevado a cabo por un profesional de salud, que puede ser un médico-psiquiatra o un psicólogo clínico. El profesional hará el descarte mediante una evaluación psiquiátrica, en donde se entrevistará al paciente para conocer su estado mental. Durante la entrevista se evalúa la coherencia de ideas y el comportamiento del paciente.

### 1.1.3. Fisiopatología<sup>8</sup>

En el desarrollo de los trastornos mentales han sido vinculados por un desequilibrio en la liberación de neurotransmisores, alteraciones durante el desarrollo del sistema nervioso y por último la condición genética hereditaria que puede ser evaluada mediante el reconocimiento de biomarcadores celulares.

### 1.1.4. Datos epidemiológicos

Los reportes de casos de incidencias y prevalencia de los trastornos mentales incluidos en esta evaluación fueron obtenidos del sumario UpToDate.

- En relación a la psicosis, su incidencia en todo el mundo se ha estimado en aproximadamente 50 por cada 100,000 personas. Mientras que, la tasa de prevalencia anual es de 4 por cada 1000 personas.<sup>9</sup>
- En relación a la prevalencia de la esquizofrenia, se ha reportado que el 1% padece esta condición a nivel mundial. Su incidencia anual es de aproximadamente 1,5 por cada 10,000 personas.<sup>10</sup>
- La prevalencia del trastorno bipolar entre adultos en todo el mundo es del 1% al 3%.<sup>11</sup>
- La prevalencia mundial en relación a los trastornos de la personalidad del 11%.<sup>12</sup>

### 1.1.5. Tratamiento

El manejo de trastornos mentales se realiza mediante el uso de fármacos (tratamiento farmacológico), o a través de intervenciones psicosociales (tratamiento no farmacológico).

#### (a) Tratamiento farmacológico<sup>13</sup>

La farmacoterapia en el manejo de trastornos mentales puede incluir medicamentos antipsicóticos:

<sup>7</sup> Anderson EL, Nordstrom K, Wilson MP, et al: American Association for Emergency Psychiatry Task Force on Medical Clearance of Adults: Part I: Introduction, review and evidence-based guidelines. West J Emerg Med 18 (2):235–242, 2017. doi: 10.5811/westjem.2016.10.32258.

<sup>8</sup> Goodkind, M., et al., Identification of a common neurobiological substrate for mental illness. JAMA psychiatry, 2015. 72(4): p. 305-315.

<sup>9</sup> UpToDate. Psychosis in adults: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnostic evaluation. [Internet]. [Actualizado: 14 abr 2022, consultado: 20 jun 2022]. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

<sup>10</sup> UpToDate. Psychosis in adults: Schizophrenia in adults: Epidemiology and pathogenesis. [Internet]. [Actualizado: 14 sept 2021, consultado: 20 jun 2022]. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

<sup>11</sup> UpToDate. Bipolar disorder in adults: Epidemiology and pathogenesis. [Internet]. [Actualizado: 09 ago 2021, consultado: 20 jun 2022]. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

<sup>12</sup> UpToDate. Overview of personality disorders. [Internet]. [Actualizado: 24 jun 2022, consultado: 20 jun 2022]. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

<sup>13</sup> Ceruelo B, J. Sonsoles G, R. Antipsicóticos típicos. Antipsicóticos atípicos. Terapéuta en APS. Valladolid, España. FMC. 2007;14(10):637-4



PSICOSIS AGUDA <sup>14</sup>	ESQUIZOFRENIA <sup>15</sup>	TRASTORNO AFECTIVO BIPOLAR <sup>16</sup>	TRASTORNO DE LA PERSONALIDAD <sup>17</sup>
El abordaje de primera línea responde al uso de fármacos antipsicóticos.	El manejo farmacológico incluye el uso de antipsicóticos como primera línea. En caso que el paciente presente agresividad se suele emplear antidepresivos	<p>El abordaje farmacológico se centra en las 3 fases del trastorno: la fase maniaca, la fase depresiva y la fase profiláctica.</p> <p>En la <b>fase maniaca</b> se recomienda el uso de olanzapina y risperidona por tener una mejor eficacia y tolerabilidad.</p> <p>En la <b>fase de depresión</b>, se recomienda usar quetiapina u olanzapina en combinación con antidepresivos</p> <p>En la <b>fase de profilaxis</b> o prevención de recaídas, se recomienda usar litio como monoterapia</p>	<p>Se recomienda como primera línea de tratamiento iniciar con terapias psicosociales antes de usar psicofármacos.</p> <p>Cuando la psicoterapia no ha tenido efecto se procede usar la terapia con fármacos, incluyendo los siguientes agentes farmacológicos de acuerdo al tipo de trastorno de la personalidad que se manifieste, esto incluye: antipsicóticos, antidepresivos y moduladores del estado de ánimo.</p>

(b) Tratamiento no farmacológico

En cualquier caso de trastorno mental, el uso de la terapia no farmacológica es de cierto modo una alternativa que puede apoyar en la recuperación del paciente; generalmente se basa en terapias psicosociales, que buscan la reincorporación del individuo a la sociedad, y por otra parte, se busca la monitorización y adherencia al tratamiento. Los trastornos de la personalidad tienen una buena respuesta a las terapias psicosociales.

1.2. Descripción de la tecnología de interés

1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada

<b>Formulación solicitada</b>	QUETIAPINA 100 mg y 200 mg TABLETA
<b>Grupo farmacoterapéutico<sup>18</sup></b>	Grupo Terapéutico principal: PSICOLÉPTICOS. Subgrupo Terapéutico Farmacológico: ANTIPSICÓTICOS. Subgrupo Químico-Terapéutico Farmacológico: DIAZEPINAS, OXAZEPINAS, TIAZEPINAS Y OXEPINAS.
<b>Código ATC</b>	N05AH04

1.2.2. Farmacodinamia

Mecanismo de acción:<sup>19</sup>

Aunque el mecanismo de acción de la quetiapina no se comprende por completo, existen varios mecanismos propuestos. En la esquizofrenia, sus acciones podrían ocurrir por el antagonismo de los

<sup>14</sup> Arciniegas DB. Psychosis. Continuum (Minneapolis, Minn). 2015 Jun;21(3 Behavioral Neurology and Neuropsychiatry):715-36. doi: 10.1212/01.CON.0000466662.89908.e7. PMID: 26039850; PMCID: PMC4455840.

<sup>15</sup> Stępnicki P, Kondej M, Kaczor AA. Current Concepts and Treatments of Schizophrenia. Molecules. 2018 Aug 20;23(8):2087. doi: 10.3390/molecules23082087. PMID: 30127324; PMCID: PMC6222385.

<sup>16</sup> Harrison PJ, Cipriani A, Harmer CJ, Nobre AC, Saunders K, Goodwin GM, Geddes JR. Innovative approaches to bipolar disorder and its treatment. Ann N Y Acad Sci. 2016 Feb;1366(1):76-89. doi: 10.1111/nyas.13048. PMID: 27111134; PMCID: PMC4850752.

<sup>17</sup> Lamont, Scott; Brunero, Scott (2009). Personality Disorder Prevalence and Treatment Outcomes: A Literature Review. Issues in Mental Health Nursing, 30(10), 631–637. doi:10.1080/01612840902995288

<sup>18</sup> Nomenclator.org. Quetiapina. [Internet]. [Actualizado 10 Jun 2022; consultado 14 Jun 2022]. Disponible en: <https://nomenclator.org/med>

<sup>19</sup> PubChem [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 5002, Quetiapine; [citado 05 ago 2022]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5002>



receptores de dopamina tipo 2 (D2) y serotonina 2A (5HT2A). En la depresión bipolar y la depresión mayor, las acciones de la quetiapina pueden atribuirse a la unión de este fármaco o su metabolito al transportador de norepinefrina.

### 1.2.3. Farmacocinética<sup>20</sup>

**Absorción:** Se absorbe muy bien tras su administración oral. Luego de 6 horas después de su administración alcanza concentraciones plasmáticas máximas.

**Distribución:** tiene una unión a proteínas plasmáticas de un 83% aproximadamente.

**Metabolismo:** se metaboliza ampliamente en el hígado.

**Eliminación:** tiene una semivida de 7 horas. El 73% del medicamento inalterado es excretado por la orina y el 21% por las heces

### 1.2.4. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras.

MEDICAMENTO	INDICACIONES APROBADAS		
	FDA <sup>21</sup>	EMA <sup>22</sup>	AEMPS <sup>23</sup>
<b>Quetiapina 100 mg</b>  <b>Quetiapina 200 mg</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento esquizofrenia</li> <li>• Tratamiento de episodios maníacos del trastorno bipolar I</li> <li>• Tratamiento de episodios depresivos del trastorno bipolar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento de esquizofrenia</li> <li>• Tratamiento del trastorno bipolar, donde se incluye:               <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Episodios maníacos</li> <li>✓ Episodios depresivos mayores</li> <li>✓ Prevención de la recurrencia de trastornos maníacos o depresivos</li> </ul> </li> </ul>	

En el Perú, de acuerdo al Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos, se han identificado 15 registrados sanitarios vigentes para el medicamento Quetiapina 100 mg Tableta y 20 registros sanitarios vigentes para el medicamento Quetiapina 200 mg Tableta.<sup>24</sup>

### 1.2.5. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales-OMS

El medicamento Quetiapina no se encuentra incluido en la 22da Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS, tampoco en la 8va Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para Niños.<sup>25,26</sup>

### 1.2.6. Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)

El medicamento Quetiapina no se encuentra incluido en el PNUME.<sup>27</sup>

<sup>20</sup> Drugbank. Quetiapine. DB01224. [Internet]. [Actualizado 30 Jun 2022; consultado 30 Jun 2022]. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01224>

<sup>21</sup> Food and Drug Administration (FDA). Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. SEROQUEL®. [Internet]. [Consultado Jun 2022]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>

<sup>22</sup> European Medicines Agency (EMA). [Internet]. SEROQUEL® & SEROQUEL XR®. [Fecha de consulta: Jun 2022]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

<sup>23</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica QUDIX PROLONG 200 mg comprimidos de liberación prolongada efg. [Internet]. [Actualización: Jun 2021; consultado 14 Jun 2022]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima>

<sup>24</sup> DIGEMID. Sistema Integrado de Información, 2006. [Software]. [Consultado: 14 Jun 2022]

<sup>25</sup> World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines – 22nd edition. 2021. [Internet] [consultado 15 jun 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>

<sup>26</sup> World Health Organization (WHO) WHO Model List of Essential Medicines for Children – 8th List. 2021. [Internet] [consultado 15 jun 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>

<sup>27</sup> MINSA. RM 1361-2018/MINSA. Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para el Sector Salud. Lima, 2018.



## 2. PREGUNTA CLÍNICA

En pacientes diagnosticados esquizofrenia, trastorno afectivo bipolar o trastorno de la personalidad ¿el tratamiento con quetiapina es eficaz y seguro en comparación con el uso de risperidona, haloperidol o placebo?

### Formulación PICO:

<b>Población</b>	Pacientes con esquizofrenia, trastorno afectivo bipolar o trastorno de la personalidad
<b>Intervención</b>	Quetiapina
<b>Comparador</b>	– Risperidona – Haloperidol – Placebo
<b>Outcome (Desenlace)</b>	– Control sintomático de la esquizofrenia (alucinaciones, delirios, dificultad para comunicarse y problemas de movimiento) – Aumento de peso – Eventos adversos – Calidad de vida

## 3. 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>28</sup> y se consideró los siguientes estudios:

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

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

#### Fuentes de información:

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

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

<sup>28</sup>Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. EvidBasedMed. 2016;21(4):123-5.



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

### 3.3. Criterios de exclusión

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

### 3.4. Estudios identificados y seleccionados

#### Sumarios

- DYNAMED  
Medications for Schizophrenia  
Bipolar Disorder.  
Overview of Cluster A Personality Disorders  
Overview of Cluster B Personality Disorders
- UPTODATE  
Schizophrenia in adults: Maintenance therapy and side effect management  
Bipolar mania and hypomania in adults: Choosing pharmacotherapy  
Bipolar major depression in adults: Choosing treatment  
Pharmacotherapy for personality disorders
- BEST PRACTICE  
Schizophrenia  
Bipolar disorder in adults  
Personality disorders

#### Guías de práctica clínica

Se encontraron 3 guías de práctica clínica

- The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia
- Bipolar Disorder: The Management of Bipolar Disorder in Adults, Children and Adolescents, in Primary and Secondary Care
- World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Personality Disorders

#### Evaluación de tecnologías Sanitarias (ETS)

No se encontró

#### Revisiones sistemáticas

Dos revisiones sistemáticas

#### Estudios comparativos de eficacia y seguridad

Dos ensayos controlados aleatorizados (ECA)

#### Estudios Clínicos

1 estudios clínicos



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

### 4.1 Sumarios

#### DYNAMED

ESQUIZOFRENIA <sup>29</sup>	TRASTORNO AFECTIVO BIPOLAR <sup>30</sup>	TRASTORNO DE LA PERSONALIDAD <sup>31,32</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Durante el primer episodio de esquizofrenia, se recomienda usar como tratamiento de primera línea las siguientes opciones de medicamentos: quetiapina, risperidona, amisulprida, aripiprazol, ziprasidona y haloperidol.</li> <li>– Si no hubiese un control de los síntomas, como segunda línea de tratamiento se debe considerar las siguientes opciones: clozapina u olanzapina. Recuerde monitorear los efectos adversos.</li> <li>– Si el paciente presenta pensamientos negativos, como opción coadyuvante se puede administrar antidepresivos.</li> </ul>	<p><b>En manías agudas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Administrar litio, como primera línea de tratamiento</li> <li>– Si el paciente presenta episodios de agitación, se recomienda usar un antipsicótico más una benzodiacepina, por separados y por vía intramuscular.</li> <li>– Si el paciente no responde o se requiere de una respuesta rápida, se aconseja iniciar una terapia combinada de agentes antipsicóticos más un modulador del estado de ánimo.</li> </ul> <p><b>En depresión aguda:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Administrar antipsicóticos de segunda generación, si no hubiera respuesta a la terapia, proceder con una terapia combinada de moduladores del estado de ánimo más agentes antidepresivos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– No se ha encontrado evidencia suficiente que respalde el uso de medicamentos, pero se puede considerar utilizar antidepresivos, estabilizadores del estado de ánimo, según el tipo o características del trastorno. Como última opción se sugiere la administración de antipsicóticos.</li> <li>– Las intervenciones psicosociales han dado buenos resultados en el tratamiento de los diferentes trastornos de la personalidad.</li> </ul>

#### UPTODATE

ESQUIZOFRENIA <sup>33</sup>	TRASTORNO AFECTIVO BIPOLAR <sup>34,35</sup>	TRASTORNO DE LA PERSONALIDAD <sup>36</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Como terapia inicial se debe considerar el uso de antipsicóticos</li> <li>– En caso de una falta de adherencia, se recomienda el uso de antipsicóticos inyectables de acción prolongada.</li> <li>– En casos de agresión o impulsividad del paciente, se recomienda usar antidepresivos por vía IM.</li> </ul>	<p><b>Manía e hipomanía</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Como tratamiento inicial se sugiere el uso de litio más un antipsicótico</li> </ul> <p><b>Depresión mayor:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Los medicamentos de primera línea a usar son los antipsicóticos</li> <li>– Como segunda línea: combinación de antipsicóticos más antidepresivos o antipsicóticos más moduladores del estado de ánimo.</li> <li>– Como tercera línea: anticonvulsivantes más un modulador del estado de ánimo o un modulador del estado de ánimo más un antipsicótico.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– En general los pacientes con trastornos de la personalidad responden con menos fuerza a la medicación. Pero en pacientes que presentan una sintomatología grave o severa la adición de medicamentos es útil.</li> <li>– La farmacoterapia se base en el uso de estabilizadores del estado de ánimo, ácidos grasos omega-3 y antipsicóticos.</li> </ul>

<sup>29</sup> DYNAMED. Medications for Schizophrenia. [Internet]. [Consultado: 01 jul 2022]. Disponible en: <https://www.dynamed.com/>

<sup>30</sup> DYNAMED. Bipolar Disorder. [Internet]. [Consultado: 01 jul 2022]. Disponible en: <https://www.dynamed.com/>

<sup>31</sup> DYNAMED. Overview of Cluster A Personality Disorders. [Internet]. [Consultado: 01 jul 2022]. Disponible en: <https://www.dynamed.com/>

<sup>32</sup> DYNAMED. Overview of Cluster B Personality Disorders. [Internet]. [Consultado: 01 jul 2022]. Disponible en: <https://www.dynamed.com/>

<sup>33</sup> UPTODATE. Schizophrenia in adults: Maintenance therapy and side effect management. [Internet]. [Actualizado 23 mar 2022]. Consultado: 01 jul 2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/>

<sup>34</sup> UPTODATE. Bipolar mania and hypomania in adults: Choosing pharmacotherapy. [Internet]. [Actualizado 27 may 2022]. Consultado: 01 jul 2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/>

<sup>35</sup> UPTODATE. Bipolar major depression in adults: Choosing treatment. [Internet]. [Actualizado 19 may 2022. Consultado: 01 jul 2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/>

<sup>36</sup> UPTODATE. Pharmacotherapy for personality disorders. [Internet]. [Actualizado 21 julio 2022. Consultado: 01 jul 2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/>



## BEST PRACTICE

ESQUIZOFRENIA <sup>37</sup>	TRASTORNO AFECTIVO BIPOLAR <sup>38</sup>	TRASTORNO DE LA PERSONALIDAD <sup>39</sup>
<p><b>En cuadro agudo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Como primera línea de tratamiento considerar administrar antipsicóticos.</li> <li>– Si el paciente presentase un cuadro de agitación y sea tratable, considera administrar antidepresivo por vía oral. Por otro lado, si el paciente esta alterado o violento, administrar fármacos antidepresivos por vía IM o fármacos antipsicóticos por vía I, considerando el uso de haloperidol por tener propiedades tranquilizantes.</li> </ul> <p><b>En cuadro crónico</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– En los tratamientos a largo plazo se recomienda seguir usando antipsicóticos por vía oral como terapia de primera línea. Los cambios de medicamentos o dosis deben hacerse de manera gradual.</li> <li>– Como último recurso se recomienda administrar clozapina, cuando el paciente no haya respondido al tratamiento.</li> </ul>	<p><b>En cuadro agudo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Si hay episodio de agitación, como primera línea</b> se debe administrar antipsicóticos de segunda generación de acción rápida o usar benzodicepinas. Como <b>segunda línea</b> usar antipsicóticos por vía IM o benzodicepinas por vía IM.</li> <li>– <b>Si no hay agitación, como primera línea</b> se debe administrar un estabilizador del estado de ánimo o un antipsicótico.</li> <li>– <b>En casos de depresión bipolar tipo I aguda</b>, se recomienda el uso de un estabilizador del ánimo más un antipsicótico atípico como <b>primera línea</b>.</li> <li>– <b>En caso de depresión bipolar tipo II aguda</b>, como <b>primera línea</b> se recomienda el uso de antipsicóticos</li> </ul> <p><b>En cuadro crónico</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Se recomienda usar estabilizador del ánimo y/o antipsicótico atípico.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– El sumario categoriza los trastornos de personalidad en 3 grupos y cada grupo tiene un esquema diferente.</li> <li>– En el grupo A, se recomienda el uso de antipsicóticos a dosis bajas (incluye: aripiprazol, haloperidol o perfenazina), también se puede usar antidepresivos.</li> <li>– En el grupo B, se recomienda solamente el uso de estabilizadores de estado de ánimo o el uso de anticonvulsivos.</li> <li>– En El grupo C, se recomienda el uso de antidepresivos, estabilizadores del estado de ánimo o anticonvulsivos.</li> </ul>

## 4.2 Guías de Práctica Clínica

### ESQUIZOFRENIA

#### EE.UU. (2020)<sup>40</sup>

La **Asociación Americana de Psiquiatría**, sobre el manejo de la esquizofrenia, da las siguientes recomendaciones:

- Antes de realizar cualquier intervención farmacológica, el paciente debe pasar por una evaluación psiquiátrica, con el fin de determinar e identificar la gravedad de los síntomas y dar el mejor tratamiento posible.
- Los pacientes deben ser tratados con medicamentos antipsicóticos, pero a su vez deben ser monitorizados.
- Si el paciente ha mejorado con los antipsicóticos, debe seguir con ese tratamiento.

<sup>37</sup> BESTPRACTICE. Schizophrenia. [Internet]. [Actualizado 14 ene 2021. Consultado: 01 jul 2022]. Disponible en: <https://bestpractice.bmj.com/>

<sup>38</sup> BESTPRACTICE. Bipolar disorder in adults. [Internet]. [Actualizado 15 dic 2020. Consultado: 01 jul 2022]. Disponible en: <https://bestpractice.bmj.com/>

<sup>39</sup> BESTPRACTICE. Personality disorders. [Internet]. [Actualizado 24 jun 2020. Consultado: 01 jul 2022]. Disponible en: <https://bestpractice.bmj.com/>

<sup>40</sup> Keepers, George A.; Fochtmann, Laura J.; Anzia, Joan M.; Benjamin, Sheldon; Lyness, Jeffrey M.; Mojtabai, Ramin; Servis, Mark; Walaszek, Art; Buckley, Peter; Lenzenweger, Mark F.; Young, Alexander S.; Degenhardt, Amanda; Hong, Seung-Hee (2020). The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. American Journal of Psychiatry, 177(9), 868–872. doi:10.1176/appi.ap.2020.177901



- Si hubiese mala adherencia, se recomienda el uso de antipsicóticos inyectables de acción prolongada.
- Si el paciente presentase parkinsonismo o acatisia, se debe reducir la dosis o hacer un cambio de medicamentos antipsicóticos.

## TRASTORNO AFECTIVO BIPOLAR

### REINO UNIDO (2006)<sup>41</sup>

La **Sociedad Británica de Psicología**, sobre el abordaje de los trastornos bipolares, da las siguientes indicaciones sobre los agentes o grupos terapéuticos a utilizar:

- **Litio**, como tratamiento de primera línea
- **Antipsicóticos**, considerando a los de 2da generación y evaluando sus efectos adversos.
- **Anticonvulsivos**.
- **Bloqueadores de canales de calcio** (para tratar los episodios de manía).
- **Benzodiacepinas**, generalmente se utilizan para el control sintomático de las agitaciones y el insomnio.
- **Terapia combinada**, está conformada por un antipsicótico más un modulador del estado de ánimo (como el litio o el valproato).

## TRASTORNO DE LA PERSONALIDAD

### ARGENTINA (2007)<sup>42</sup>

La **Federación Mundial de Sociedades de Psiquiatría Biológica**, da las siguientes recomendaciones:

- Dependiendo del tipo de trastorno de la personalidad, el paciente requerirá un tratamiento farmacológico específico.
- En el caso de pacientes con **trastorno límite de la personalidad**, el esquema de tratamiento incluye: antidepresivos y estabilizadores del estado de ánimo.
- En el caso de pacientes con **trastorno esquizotípico de la personalidad** el esquema de abordaje es: neurolépticos y antidepresivos.
- En el caso de pacientes con **trastorno de la personalidad ansioso/evitativo**: se sugiere utilizar antidepresivos, anticonvulsivantes y análogos del GABA.

## 5. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

No se han encontrado ETS que pudieran aportar evidencia en relación al medicamento quetiapina en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia, trastorno bipolar o trastorno de la personalidad.

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

### 6.1 Revisiones Sistemáticas

Se ha encontrado evidencia de revisiones sistemáticas en relación a eficacia/efectividad del medicamento quetiapina en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia. Por otra parte, no se ha encontrado evidencia de revisiones sistemáticas en relación a eficacia/efectividad del medicamento quetiapina en el tratamiento de pacientes con trastorno bipolar o trastorno de la personalidad.

<sup>41</sup> National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Bipolar Disorder: The Management of Bipolar Disorder in Adults, Children and Adolescents, in Primary and Secondary Care. Leicester (UK): British Psychological Society; 2006. PMID: 21796830.

<sup>42</sup> Herpertz SC, Zanarini M, Schulz CS, Siever L, Lieb K, Möller H, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Personality Disorders. The World Journal of Biological Psychiatry. 2007 Jan;8(4):212-44.



## ESQUIZOFRENIA

**Suttajit et al. (2013)**<sup>43</sup> realizaron una revisión sistemática Cochrane, con el objetivo de examinar los efectos de la quetiapina en comparación con los antipsicóticos típicos (considerando al haloperidol) para el tratamiento de la esquizofrenia.

Esta revisión incluyó un total de 43 ECAs con la participación de 7,217 participantes. El grupo experimental (o de tratamiento) lo conformó los pacientes que tomaron la quetiapina y el grupo control estuvo representado en los pacientes que tomaron algún antipsicótico típico.

### **Resultados:**

En relación a la *mejora del estado mental de los participantes tras el uso del medicamento*, se evidenció que a corto plazo (4 ECAs; n= 496; DM= 0,39; IC 95% = 0,30 a 0,47) hubo una mejora en el estado mental a favor de los antipsicóticos típicos en comparación con quetiapina. Sin embargo, en un análisis a mediano plazo (1 ECA; n= 11; DM= -0,20; IC 95% = 1.08 a 0.68) se reportó que no hubo diferencias significativas a favor de ningún grupo.

En relación a la *reducción de los síntomas positivos*, la evidencia demostró que no hubo diferencias significativas a corto plazo (19 ECAs; n= 1801; DM= 0,19; IC 95% = -0,25 a 0,62), ni a mediano plazo (2 ECAs; n= 88; DM= -1,57; IC 95% = -3,41 a 0,26) y tampoco a largo plazo (1 ECA; n= 45; DM= -1,30; IC 95% = -3,12 a 0,52) para ninguno de los grupos.

En relación a la *reducción de los síntomas negativos*, a corto plazo (19 ECAs; n= 1801; DM= -0,81; IC= -1,63 a 0,01) ni a largo plazo (1 ECA; n= 45; DM= 1,20; IC 95 % = -2,09 a 4,49), no hubo diferencias significativas en a favor de ninguno de los grupos. Sin embargo, en un análisis a mediano plazo (2 ECAs; n= 88; DM= -2,45; IC 95% = -4,64 a -0,27) hubo una diferencia significativa a favor del grupo de la quetiapina.

En relación a la *función cognitiva*, tras el uso de quetiapina en comparación con los antipsicóticos típicos, no hubo diferencias significativas a favor de ningún grupo (2 ECAs; n= 407; DM= 0,00; IC 95% = -0,19 a 0,20).

En relación a la *calidad de vida de los pacientes*, tras el uso de la quetiapina u otros antipsicóticos típicos, no hubo diferencias significativas a largo plazo (1 ECA; n= 156; DM= 0,10; IC 95% = -0,23 a 0,43).

### **Conclusiones:**

En la mayoría de los resultados para la eficacia, no se han informado diferencias significativas entre quetiapina en comparación con antipsicóticos típicos, por lo que la eficacia comparativa es similar o semejante.

**Asmal et al. (2013)**<sup>44</sup> realizaron una revisión sistemática Cochrane con el objetivo de evaluar los efectos de la quetiapina en comparación con antipsicóticos atípicos (considerando a la risperidona) en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia o psicosis similares a la esquizofrenia.

Esta revisión incluyó un total de 35 ECAs con la participación de 5,971 participantes. El grupo experimental (o de tratamiento), lo conformó los pacientes que tomaron la quetiapina y, el grupo control, aquellos pacientes que tomaron algún antipsicótico atípico.

<sup>43</sup> Suttajit S, Srisurapanont M, Xia J, Suttajit S, Maneeton B, Maneeton N. Quetiapine versus typical antipsychotic medications for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 May 31;(5):CD007815. doi: 10.1002/14651858.CD007815.pub2. PMID: 23728667.

<sup>44</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. Accessed 05 July 2022.

**Resultados:**

Medicamento	QUETIAPINA	RISPERIDONA
<b>Recuperación del estado mental</b>	En los estudios a corto plazo (8 ECA, n = 1232, DM 1,37, IC 95% -0,28 a 3,01) y a largo plazo (2 ECA, n = 743, MD 3,11, IC 95% 0,40 a 5,82), reportaron una diferencia significativa a favor de la risperidona. Los estudios a mediano plazo mostraron una heterogeneidad considerable; por lo tanto, se analizaron los resultados por subgrupos: – <b>Stroup 2006</b> informó una diferencia significativa a favor de la risperidona (n = 132, DM 10, IC 95% 2,38 a 17,62) – <b>McEvoy 2006</b> (n = 14, DM -1,0, IC 95% -15,41 a 13,41), <b>Wei 2006</b> (n = 51, DM 1,60, IC 95% -5,69 a 2,49) y <b>Lu 2006</b> (n = 64, DM 3,82, IC 95% -2,51 a 10,15) no encontraron diferencias significativas entre los grupos.	
<b>Reducción de los síntomas positivos</b>	En los estudios a largo plazo (11 ECA, n = 1639, DM 1,22, IC 95% 0,51 a 1,94) y mediano plazo (5 ECA, n = 327, DM 1,21, IC 95% -0,21 a 2,63), informaron de resultados a favor de la risperidona. Aunque hubo una considerable heterogeneidad, los estudios a corto plazo favorecieron a la risperidona.	
<b>Reducción de los síntomas negativos</b>	No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos, en estudios a corto plazo (6 ECA, n = 1106, MD 0,55, IC 95% -0,25 a 1,34), mediano plazo (5 ECA, n = 327, DM 1,05, IC 95% -0,24 a 2,34) y a largo plazo (1 ECA, n = 81, DM 0,8, IC 95% -0,64 a 2,24).	

**Conclusiones:**

En general, en los resultados a corto, mediano y largo plazo, se ha logrado evidenciar que la risperidona (antipsicótico atípico) demostró tener superioridad en eficacia en comparación con la quetiapina. No obstante, el significado clínico de estos resultados no es claro, pues una limitación que se tiene que mencionar es que la mayoría de los pacientes que inician el tratamiento con quetiapina lo abandonan en el transcurso de unas pocas semanas.

**6.2 Ensayos clínicos aleatorizados**

Se ha encontrado evidencia de ECAs en relación a la eficacia/efectividad del medicamento quetiapina en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia o trastorno bipolar. Por otra parte, no se ha encontrado ECAs que evalúen la eficacia/efectividad del medicamento quetiapina en el tratamiento de pacientes con trastorno de la personalidad.

**ESQUIZOFRENIA**

**Li et al. (2012)<sup>45</sup>** realizaron un ensayo simple ciego, aleatorizados, multicéntrico buscando evaluar la eficacia y seguridad de la quetiapina (750 mg/día). El comparador fue la risperidona (4 mg/día).

El estudio incluyó un total de 119 pacientes. El estudio tuvo una duración de 6 semanas. Los pacientes con esquizofrenia fueron asignados aleatoriamente a recibir quetiapina (n=60) o risperidona (n=59).

**Resultados:**

Analizando la *reducción de los síntomas positivos y negativos (PANSS)*, tras 6 semanas de estudio, no hubo diferencias significativas en la puntuación PANSS entre la quetiapina (-31.9 [DM=17.5]) versus la risperidona (-33.3 [DM=17.3]) con p=0.668. En relación a este resultado,

<sup>45</sup> Li Y, Li H, Liu Y, Yan X, Yue Y, Qian M. Comparison of quetiapine and risperidone in Chinese Han patients with schizophrenia: results of a single-blind, randomized study. *Curr Med Res Opin.* 2012 Oct;28(10):1725-32. doi: 10.1185/03007995.2012.728524. Epub 2012 Oct 2. PMID: 22978771.

también se evaluó el porcentaje de pacientes que respondió a la reducción PANSS, luego de 6 semanas, el 68.3% respondió con quetiapina y el 74.6% respondió con risperidona, por lo que la reducción PANSS fue similar entre ambos grupos.

Por otro lado, en el *desarrollo global relacionado con la gravedad de la enfermedad*, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la reducción de la escala de puntaje, a inicio del tratamiento el grupo de quetiapina obtuvo un puntaje de 5.6 (DE=1.1) y el grupo de risperidona obtuvo un puntaje de 5.4 (DE=0.7) con  $p=0.261$ . A la semana 6 tampoco hubo cambios estadísticamente significativos para ambos grupos (quetiapina -1.6 [DE=1.7] y risperidona -2.2 [DE=1.5];  $p=0.046$ ).

**Conclusiones:**

Los resultados informan que la quetiapina en comparación con la risperidona, presentan una eficacia similar en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia.

**TRASTORNO BIPOLAR**

McIntyre et al. (2005)<sup>46</sup> realizaron un ensayo de 12 semanas, doble ciego, aleatorizado, y de grupos paralelos, con el objetivo de evaluar la eficacia en la terapia de trastorno bipolar de la quetiapina o haloperidol. El número de participantes fue de 302. La distribución de los participantes fue: 102 recibieron quetiapina, 101 recibieron placebo y 99 recibieron haloperidol.

**Resultados:**

El primer resultado se relaciona con la *reducción del cuadro maniaco* desde el inicio al final del estudio. Se observó que hubo cambios desde el día 4 hasta el día 84 que culminó el estudio. Se han considerado dos tipos de pacientes: pacientes bipolares sin características psicóticas y pacientes bipolares con características psicóticas.

Tipos de pacientes bipolares	Quetiapina	Haloperidol	Placebo
Sin características psicóticas	Los efectos de la quetiapina y el haloperidol en relación a la reducción del cuadro maniaco fueron similares con ambos medicamentos ( $p<0.05$ ) durante los días 4, 21 y 84		En relación con el placebo, la quetiapina y el haloperidol, mostraron ser superiores ( $p<0.05$ ) durante los días 4, 21 y 84.
Con características psicóticas			

El segundo resultado es en referencia a la *tasa de respuesta clínica*, se observó que las respuestas se dieron a partir del día 21 y en el día 84. Los resultados informaron que el haloperidol mostró cierta ventaja en comparación con la quetiapina (no se reporta el valor p), además ambos medicamentos demostraron ser superiores en comparación con el placebo ( $p<0.001$ ).

El tercer resultado es en referencia a la *remisión de los signos y síntomas*, estos resultados se evidenciaron en los días 21 ( $p<0.052$ ) y 84 ( $p<0.001$ ), se informó que ambos medicamentos en su efecto sobre la remisión de los signos y síntomas; además ambos medicamentos demostraron ser superiores en comparación con placebo ( $p<0.001$ ).

<sup>46</sup> McIntyre RS, Brecher M, Paulsson B, Huizar K, Mullen J. Quetiapine or haloperidol as monotherapy for bipolar mania--a 12-week, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled trial. Eur Neuropsychopharmacol. 2005 Oct;15(5):573-85. doi: 10.1016/j.euroneuro.2005.02.006. Epub 2005 Apr 18. PMID: 16139175.



Un cuarto resultado evaluó la *reducción de síntomas positivos y negativos*, al día 21 el haloperidol mostró superioridad en comparación con quetiapina (no se reporta el valor p), pero en el día 84 los efectos fueron similares entre el haloperidol y quetiapina (no se reporta el valor p). En comparación con el placebo, ambos medicamentos demostraron ser superiores ( $p < 0.001$ ).

### **Conclusiones:**

En los resultados comparativos, en general, se logró determinar que no existe diferencias significativas entre el haloperidol en comparación con la quetiapina, mostrando una eficacia similar en el tratamiento del trastorno bipolar.

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

### **7.1 Revisiones sistemáticas**

Se ha encontrado evidencia de revisiones sistemáticas que evalúen la seguridad del medicamento quetiapina en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia. Por otra parte, no se ha logrado encontrar evidencia de revisiones sistemáticas que evalúen la seguridad del medicamento quetiapina en el tratamiento de pacientes con trastorno bipolar o trastorno de la personalidad.

### **ESQUIZOFRENIA**

**Suttajit et al. (2013)**<sup>47</sup> realizaron una revisión sistemática en Cochrane con el objetivo de evaluar los efectos adversos de la quetiapina en comparación con los antipsicóticos típicos (considerando al haloperidol) para el tratamiento de la esquizofrenia.

### **Resultados:**

Tras un análisis a largo plazo, en relación a *efectos vinculados con intentos de suicidio*, no se reportó que hubiera diferencias significativas en pacientes que recibieron tratamiento con quetiapina o haloperidol (1 ECA;  $n = 598$ ;  $RR = 0,77$ ;  $IC\ 95\% = 0,05$  a  $12,32$ ). Por otro lado, en un análisis a corto plazo, con respecto a *muerdes relacionadas con la toma de quetiapina o haloperidol*, no hubo reportes de diferencias significativas de ambos medicamentos (1 ECA;  $n = 260$ ;  $RR = 3,00$ ;  $IC = 0,12$  a  $72,97$ ).

En relación a los *efectos cardiacos* tras el uso de los medicamentos, se tomó en consideración los siguientes puntos: electrocardiograma anormal, presión arterial baja y taquicardia. Todos los resultados se obtuvieron de estudios a corto plazo, los resultados fueron los siguientes:

Tiempo	Corto plazo
<b>ECG anormal</b>	Hubo una diferencia significativa a favor de la quetiapina (2 ECA, $n = 165$ , $RR\ 0,38$ $IC\ 95\% 0,16$ a $0,92$ )
<b>Presión arterial baja</b>	No hubo diferencias significativas en ambos grupos (6 ECA, $n = 572$ , $RR\ 0,69$ $IC\ 95\% 0,41$ a $1,18$ )
<b>Taquicardia</b>	No hubo diferencias significativas en ambos grupos (8 ECA, $n = 814$ , $RR\ 0,70$ $IC\ 95\% 0,36$ a $1,34$ )

<sup>47</sup> Suttajit S, Srisurapanont M, Xia J, Suttajit S, Maneeton B, Maneeton N. Quetiapine versus typical antipsychotic medications for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2013 May 31;(5):CD007815. doi: 10.1002/14651858.CD007815.pub2. PMID: 23728667.

En relación al *efecto de sedación* tras el uso de los medicamentos, en los estudios a corto plazo (13 ECA;  $n = 1700$ ;  $RR = 0,69$ ;  $IC\ 95\% = 0,37$  a  $1,30$ ) y a largo plazo (1 ECA;  $n = 598$ ;  $RR = 1,08$ ;  $IC\ 95\% = 0,84$  a  $1,39$ ), no se encontraron diferencias significativas entre ambos medicamentos (quetiapina o haloperidol).

En relación a los *efectos extrapiramidales* tras el uso de los medicamentos, se consideraron los siguientes signos y síntomas: acatisia, parkinsonismo, distonía y temblor, se dieron reportes de estudios a corto y largo plazo, que se detalla a continuación:

Tiempo	Corto plazo	Largo plazo
<b>Acatisia</b>	Hubo diferencias significativas a favor de la quetiapina (15 ECA, $n = 2059$ , $RR\ 0,24$ $IC\ 95\%$ $0,17$ a $0,35$ )	Hubo diferencias significativas a favor de la quetiapina (1 ECA, $n = 158$ , $RR\ 0,50$ $IC\ 95\%$ $0,25$ a $0,98$ )
<b>Parkinsonismo</b>	Hubo diferencias significativas a favor de la quetiapina (2 ECA, $n = 185$ , $RR\ 0,13$ $IC\ 95\%$ $0,04$ a $0,48$ )	Hubo diferencias significativas a favor de la quetiapina (1 ECA, $n = 158$ , $RR\ 0,31$ $IC\ 95\%$ $0,15$ a $0,62$ )
<b>Distonía</b>	En general, hubo una diferencia significativa a favor del grupo de quetiapina (5 ECA, $n = 992$ , $RR\ 0,19$ $IC\ 95\%$ $0,06$ a $0,64$ )	
<b>Temblor</b>	Hubo diferencias significativas a favor de la quetiapina (12 ECA, $n = 1641$ , $RR\ 0,33$ $IC\ 95\%$ $0,23$ a $0,47$ )	

En relación a los efectos vinculados al aumento de peso tras el uso de los medicamentos quetiapina o haloperidol, estos fueron los resultados a corto y largo plazo:

Tiempo	Corto plazo	Largo plazo
<b>Aumento de peso</b>	Hubo una diferencia significativa a favor de la quetiapina (9 ECA, $n = 866$ , $RR\ 0,52$ $IC\ 95\%$ $0,34$ a $0,80$ )	No hubo diferencias significativas en ambos grupos (2 ECA, $n = 646$ , $RR\ 1,27$ $IC\ 95\%$ $0,97$ a $1,66$ )

**Conclusiones:**

En base a los resultados, se ha determinado que la quetiapina tiene una menor probabilidad de desencadenar los siguientes efectos adversos: electrocardiograma anormal, efectos extrapiramidales (ectasia, parkinsonismo y distonía) y aumento de peso; en comparación con el haloperidol, sin embargo, los intervalos de confianza son bastante amplios, reduciendo la certeza estadística. Adicionalmente, no hubo diferencia en el aumento de peso a largo plazo.

**Asmal et al. (2013)<sup>48</sup>** realizaron una revisión sistemática en Cochrane con el objetivo de evaluar los efectos adversos de la quetiapina en comparación con otros fármacos antipsicóticos de segunda generación o atípicos (en donde se consideró a la risperidona), en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia.

Esta revisión incluyó un total de 35 ECAs con la participación de 5,971 participantes.

<sup>48</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. Accessed 05 July 2022.

## Resultados:

Resultados	QUETIAPINA	RISPERIDONA
<b>Prolongación del intervalo QT (generación de arritmias)</b>	No se observaron diferencias significativas en ambos grupos (3 ECA, n = 940, DM 2,21, IC 95% -5,05 a 9,48). Los datos fueron heterogéneos	
<b>Efectos sedantes</b>	Se encontró una diferencia significativa a favor de la risperidona (8 ECA, n = 2226, RR 1,21, IC 95% 1,06 a 1,38)	
<b>Efectos extrapiramidales</b>	La quetiapina produjo menos trastornos del movimiento que la risperidona en términos de síntomas extrapiramidales (2 ECA, n = 872, RR 0,59, IC 95% 0,43 a 0,81), distonía (4 ECA, n = 1451, RR 0,13, IC 95% 0,04 a 0,43), acinesia (8 ECA, n = 2270, RR 0,55, IC 95% 0,32 a 0,95), acinesia (1 ECA, n = 267, RR 0,91, IC 95% 0,61 a 1,37) y parkinsonismo menor (4 ECA, n = 825, RR 0,39, IC 95% 0,19 a 0,78).	
<b>Disminución de glóbulos blancos</b>	No se observaron diferencias significativas para ningún grupo (1 ECA, n = 673, RR 2,97, IC 95% 0,12 a 72,73)	
<b>Efectos asociados tras la alteración de la prolactina</b>	Tras el consumo de quetiapina, se observaron menos casos de amenorrea (5 ECA, n = 427, RR 0,55, IC 95% 0,32 a 0,96), ginecomastia (1 ECA, n = 78, RR 0,23, IC 95% 0,07 a 0,75) y galactorrea (5 ECA, n = 1188, RR 0,37, IC 95% 0,16 a 0,85)	
<b>Aumento de colesterol</b>	No se observaron diferencias significativas en ambos grupos (6 ECA, n = 1473, MD 8,57, IC 95% 4,85 a 12,29)	
<b>Aumento de glucosa sanguínea</b>	No se observaron diferencias significativas en ambos grupos (3 ECA, n = 1618, RR 0,89, IC 95% 0,47 a 1,69)	
<b>Aumento de peso</b>	No se observaron diferencias significativas en ambos grupos (9 ECA, n = 2070, RR 0,96, IC 95% 0,82 a 1,14)	

## Conclusiones:

En base a los resultados, se ha determinado que la quetiapina, en comparación con la risperidona, tiene una menor probabilidad de desencadenar efectos adversos asociados con los efectos extrapiramidales; asimismo, tiene una menor probabilidad de desencadenar efectos adversos asociados a la alteración de la prolactina. Se observa amplia dispersión de los IC, hecho que reduce la precisión estadística.

### 7.2 Ensayos clínicos controlados aleatorizados

Se ha encontrado evidencia de ECAs que evalúen la seguridad del medicamento quetiapina en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia o trastorno bipolar. Por otra parte, no se ha encontrado ECAs que evalúen la seguridad del medicamento quetiapina en el tratamiento de pacientes con trastorno de la personalidad.

## ESQUIZOFRENIA

Li et al. (2012)<sup>49</sup> realizaron un ensayo simple ciego, aleatorizado, multicéntrico buscando evaluar la eficacia y seguridad de la quetiapina (750 mg/día). El comparador fue la risperidona (4 mg/día).

<sup>49</sup> Li Y, Li H, Liu Y, Yan X, Yue Y, Qian M. Comparison of quetiapine and risperidone in Chinese Han patients with schizophrenia: results of a single-blind, randomized study. *Curr Med Res Opin.* 2012 Oct;28(10):1725-32. doi: 10.1185/03007995.2012.728524. Epub 2012 Oct 2. PMID: 22978771.

En el estudio participaron un total de 119 pacientes. El estudio tuvo una duración de 6 semanas. Los pacientes con esquizofrenia fueron asignados aleatoriamente a recibir quetiapina (n=60) o risperidona (n=59).

La evaluación de seguridad, así como el de tolerabilidad, incluyeron los eventos adversos desencadenados tras la administración de los medicamentos.

## **Resultados:**

Con respecto a la incidencia global de efectos adversos, se ha reportado que fue mayor en el grupo de pacientes que recibieron quetiapina (91.7%) en comparación con el grupo que recibió risperidona (88.3%). Estos resultados se detallan en la siguiente figura:

Adverse Event	Quetiapine		Risperidone		P Value
	(N=60)		(N=59)		
	N	%	N	%	
Constipation	17	28.3	15	25.0	0.680
Liver function abnormalities	11	18.3	10	16.7	0.810
Somnolence	8	13.3	3	5.0	0.114
EPS	8	13.3	26	43.3	<0.001
Increased prolactin	8	13.3	30	50.0	<0.001
Insomnia	8	13.3	10	16.7	0.609
Dizziness	9	15.0	2	3.3	0.029
Upper respiratory tract infection	4	6.7	13	21.7	0.018
Rash	3	5.0	1	1.7	0.619
Leukopenia	3	5.0	3	5.0	1
Diarrhea	3	5.0	2	3.3	1
T wave changes	3	5.0	4	6.7	1
Hypokalemia	2	3.3	5	8.3	0.439
Urinary tract infection	2	3.3	3	5.0	1

Safety analysis set.

Las tasas de mareos y somnolencia fueron significativamente más altas en los pacientes tratados con quetiapina (15% y 13.3%, respectivamente) en comparación con los pacientes tratados con risperidona (3.3% y 5.0%, respectivamente);  $p=0.439$  para la tasa de mareos y  $p=0.114$  para la tasa de somnolencia.

La incidencia de aumento de prolactina fue significativamente mayor en el grupo de risperidona (50.0%) en comparación con el grupo de quetiapina (13.3%) ( $p<0.001$ ).

Con relación al desarrollo de infecciones del tracto respiratorio superior, hubo una asociación significativamente mayor en el grupo tratado con risperidona (21.7%) en comparación con el grupo de quetiapina (6.7%) ( $p=0.018$ ).

La incidencia de síntomas extrapiramidales que fueron notificados de manera espontánea, fue significativamente mayor en el grupo tratado con risperidona (43.3%) en comparación el grupo de quetiapina (13.3%) ( $p<0.001$ ).

Hubo reporte de otros eventos adversos que fueron frecuentes tales como: estreñimiento, anomalías de la función hepática, insomnio, erupción cutánea, leucopenia, diarrea, hipopotasemia, infección del tracto urinario y, por último, cambios en la onda T en el electrocardiograma, sin embargo, no se encontró diferencias significativas en la tasa de incidencia entre ambos (risperidona o quetiapina).

## **Conclusiones:**

En base a los resultados, se ha determinado que la quetiapina tiene una mayor incidencia de generar efectos adversos tales como constipación, mareos y somnolencia en comparación con la risperidona; por otro lado, la risperidona tiene mayor incidencia significativa de síntomas extrapiramidales y aumento de prolactina. En los demás efectos adversos, este estudio no ha encontrado diferencias significativas entre ambos grupos de medicamentos (quetiapina o risperidona). No obstante, se debe tomar con criterio los resultados obtenidos, debido a que la población fue relativamente pequeña, y como era de esperar, los eventos adversos analizados, fueron los esperados y descritos en las fichas de seguridad de los medicamentos.

## **TRASTORNO BIPOLAR**

McIntyre et al. (2005)<sup>50</sup> realizaron un ensayo de 12 semanas, doble ciego, aleatorizado y de grupos paralelos, con el objetivo de evaluar la seguridad de la quetiapina o haloperidol en el tratamiento del trastorno bipolar. El número de participantes fue de 302. Debido a los eventos adversos desarrollados, un total de 27 participantes se retiraron del estudio, la mayoría fueron de leves a moderados.

### **Resultados:**

El ensayo reportó que el evento adverso más común fue el *síndrome extrapiramidal* y fue 3 veces mayor en el grupo de haloperidol (35.4%), siendo los eventos relacionados: acatisia (33.3%) y temblor (30.3%), en comparación con el grupo de quetiapina (5.9%) ( $p < 0.001$ ).

En relación al *aumento de peso*, se ha reportado que los pacientes tratados con quetiapina desde el inicio del tratamiento tuvieron un aumento de peso mayor en comparación con los tratados con haloperidol (+2.1 kg [ $p < 0.001$ ] y +0.20 kg [ $p = 0.519$ ], respectivamente [comparado con placebo]), el 12.8% del grupo de quetiapina aumento de peso vs el 5.1% del grupo de haloperidol.

Hubo reportes de *depresión emergente* asociado al uso del medicamento, encontrándose que el grupo de haloperidol mostró una incidencia mayor (8.1%) en comparación con el grupo de quetiapina (2.9%). Esta fue la razón por la cual cierto número de pacientes fueron retirados del estudio.

Partiendo de los *niveles basales de prolactina*, al final del estudio, se notificó que hubo una reducción, la cual fue mayor en el grupo de quetiapina (-11.9  $\mu\text{g/L}$ ) en comparación con el grupo de haloperidol (-7.4  $\mu\text{g/L}$ ).

### **Conclusiones:**

Basado en los resultados obtenidos del estudio, se ha determinado que el aumento de peso fue el evento adverso más relacionado con la quetiapina en comparación con el haloperidol; en los demás casos de eventos adversos, fueron asociados al haloperidol.

## **7.3 Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT)<sup>51</sup>**

El CENAFyT, al 17 de junio del 2022, tiene registrado alrededor de 259 reportes de sospechas de reacciones adversas asociadas al principio activo QUETIAPINA, siendo el grupo etario que reportó mayor incidencia de reacciones adversas el de 18 a 44 años (40.3%).

<sup>50</sup> McIntyre RS, Brecher M, Paulsson B, Huizar K, Mullen J. Quetiapine or haloperidol as monotherapy for bipolar mania--a 12-week, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled trial. Eur Neuropsychopharmacol. 2005 Oct;15(5):573-85. doi: 10.1016/j.euroneuro.2005.02.006. Epub 2005 Apr 18. PMID: 16139175.

<sup>51</sup> MINSA. Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. DIGEMID. [Internet]. [Actualizado 25 de mayo de 2022, consultado 17 mayo 22]. Disponible en: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigilyze/>

Las sospechas de reacciones adversas que fueron reportados de forma frecuente fueron: aumento del peso (11.1%), somnolencia (8.3%) y aspectos relacionados con la ineficacia del fármaco (7.5%).

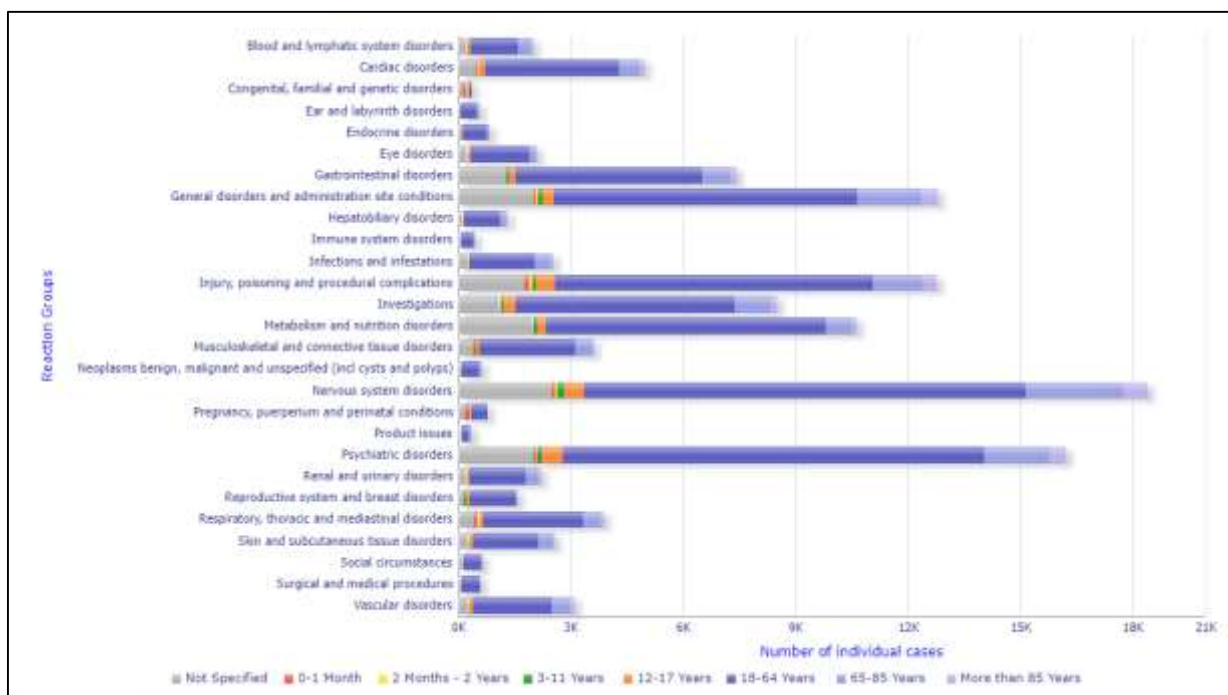
## 7.4 VigiAccess<sup>52</sup>

La base de datos VigiAccess de la Organización Mundial de Salud (OMS) indica que desde 1998 hasta el 2022 se han recuperado un total de 87,831 registros, los mismos que reportaron un total de 195,257 tipos de sospechas de reacciones adversas asociadas al medicamento QUETIAPINA.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron los que se relacionaron con trastornos del sistema nerviosos (30,147 casos), desordenes psiquiátricos (28,304 casos) y desordenes generales y condiciones administrativas del sitio (22,339 casos)

## 7.5 Eudrovigilancia<sup>53</sup>

En la base de datos de Eudrovigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos indica que hasta el 02 de julio de 2022 se reportaron 49,136 casos de sospecha de reacciones adversas para el medicamento QUETIAPINA, divididos de la siguiente forma:



## 8. DATOS DE CONSUMO<sup>54</sup>

En la base de datos de disponibilidad de productos farmacéuticos del SISMED, se ha encontrado registro de consumo de QUETIAPINA 100 mg y 200 mg TABLETA dentro de los establecimientos de salud del MINSa, en la siguiente tabla se hace un detalle:

<sup>52</sup> WHO. VigiAccess. Uppsala Monitoring Centre. [Internet]. [Consultado 16 mayo 22]. Disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>

<sup>53</sup> EMA. Base de datos Europea de Informes de presuntas reacciones adversas. EudraVigilance. [Internet] [Actualizado 14 de mayo de 2022, consultado 16 de mayo de 2022]. Disponibles en: <https://www.adrreports.eu/en/>

<sup>54</sup> SISMED. Consumo histórico detallado de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos, Productos Médicos, Productos Sanitarios y Productos afines. [Internet]. Disponible en: <https://apps.salud.minsa.gob.pe/consolida/portalsismed/BienvenidaPortal.aspx>



<b>Tabla 1. MINSA</b>			
<b>Medicamento</b>	<b>Unidades consumidas</b>		<b>Total de unidades consumidas</b>
	<b>2020</b>	<b>2021</b>	
QUETIAPINA 100 mg TABLETA	543,330	408,190	951,520
QUETIAPINA 200 mg TABLETA	1'299,759	1'048,248	2'348,007
Haloperidol 5 mg tableta	57,260	222,860	280,120
Haloperidol 10 mg tableta	505,014	425,248	930,262
Risperidona 2 mg tableta	11'202,491	14'569,767	25'772,258

En el Instituto Nacional de Salud Mental “Honorio Delgado – Hideyo Noguchi”, en el Hospital Víctor Larco Herrera y en el Hospital Hermilio Valdizán, el consumo de QUETIAPINA 100 mg y 200 mg TABLETA durante los años 2020 y 2021 fue:

<b>Tabla 2. MINSA – UNIDADES CONSUMIDAS (2020 – 2021)</b>			
<b>Medicamento</b>	<b>Hospital Víctor Larco Herrera</b>	<b>INSM – “Honorio Delgado – Hideyo Noguchi”</b>	<b>Hospital Hermilio Valdizán</b>
QUETIAPINA 100 mg TABLETA	327,827	584,144	0
QUETIAPINA 200 mg TABELTA	195,500	627,611	1'434,411

Dentro de los establecimientos de salud de ESSALUD, el consumo de QUETIAPINA 200 mg TABLETA fue:

<b>Tabla 3. ESSALUD</b>			
<b>Medicamento</b>	<b>Unidades consumidas</b>		<b>Total de unidades consumidas</b>
	<b>2020</b>	<b>2021</b>	
QUETIAPINA 200 mg TABLETA	1'592,524	2'130,313	3'722,837
Haloperidol 5 mg tableta	0	0	0
Haloperidol 10 mg tableta	472,487	427,957	900,444
Risperidona 2 mg tableta	5'153,398	5'008,826	10'162,224

## 9. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS

Para el análisis se consideró los precios reportados en el portal web del SISMED por todos los establecimientos de salud del MINSA; y para el caso EsSalud, fue considerado el reporte obtenido a través del IETSI.



## 9.1 Reporte de Precio de Medicamento<sup>55</sup>

En el Instituto Nacional de Salud Mental “Honorio Delgado – Hideyo Noguchi”, en el Hospital Víctor Larco Herrera y en el Hospital Hermilio Valdizán, el costo promedio unitario de QUETIAPINA 100 mg y 200 mg TABLETA durante el 2021 fue:

Tabla 4. MINSA – PRECIO PROMEDIO UNITARIO (S/.) – 2021			
Medicamento	Hospital Víctor Larco Herrera	INSM – “Honorio Delgado – Hideyo Noguchi”	Hospital Hermilio Valdizán
QUETIAPINA 100 mg TABLETA	0.97	0.43	0.00
QUETIAPINA 200 mg TABLETA	0.72	0.56	0.31
Risperidona 2mg tableta	0.04	0.05	0.04
Haloperidol 10mg tableta	0.11	0.11	0.11

Dentro de los establecimientos de salud de ESSALUD, el costo promedio unitario de QUETIAPINA 200 mg TABLETA fue:

Tabla 5. ESSALUD	
Medicamento	Precio promedio unitario (S/.) 2020
QUETIAPINA 200 mg TABLETA	0.25
Haloperidol 10mg tableta	0.20
Risperidona 2 mg tableta	0.04

Como podemos observar en la tabla 4 y 5, el precio de la QUETIAPINA 200 mg TABLETA dentro de los establecimientos de salud de ESSALUD es el menor en comparación con el precio manejado en los establecimientos de salud del MINSA.

## 9.2 Costo de tratamiento por paciente al año

Medicamento	Dosis (*)	Costo unitario (S/.)		Costo por mes (S/.)		Costo semestral (S/.)		Costo anual (S/.)	
		MINSAL	ESSALUD	MINSAL	ESSALUD	MINSAL	ESSALUD	MINSAL	ESSALUD
QUETIAPINA 100 mg TABLETA	4 tab/día	1.72	-----	51.60	-----	309.60	-----	619.20	-----
		MINSAL	ESSALUD	MINSAL	ESSALUD	MINSAL	ESSALUD	MINSAL	ESSALUD

(\*) Considerando el rango de dosis máxima.

Costo total por casos reportados (S/.)	MINSAL	No reporta	-----
	ESSALUD	530 casos anuales	-----

<sup>55</sup> SISMED. Consumo histórico detallado de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos, Productos Médicos, Productos Sanitarios y Productos afines. [Internet]. Disponible en: <https://apps.salud.minsa.gob.pe/consolida/portalsismed/BienvenidaPortal.aspx>



Medicamento	Dosis	Costo unitario* (S/.)		Costo por mes (S/.)		Costo semestral (S/.)		Costo anual (S/.)	
		MINSALUD	ESSALUD	MINSALUD	ESSALUD	MINSALUD	ESSALUD	MINSALUD	ESSALUD
QUETIAPINA 200 mg TABLETA	2 tab/día	0.62	0.5	18.60	15.00	111.60	90.00	223.20	180.00
		MINSALUD	ESSALUD	MINSALUD	ESSALUD	MINSALUD	ESSALUD	MINSALUD	ESSALUD
(*) Considerando el rango de dosis máxima.									
Costo total por casos reportados (S/.)				MINSALUD	No reporta		-----		
				ESSALUD	530 casos anuales		95,400.00		

## 10. RESUMEN

La psicosis aguda es un trastorno mental caracterizado por una pérdida del contacto con la realidad. La esquizofrenia se define como un desorden mental, donde la percepción, el pensamiento y el comportamiento se ven alterados significativamente. El trastorno afectivo bipolar es un trastorno complejo caracterizado por una combinación de episodios que pueden ser maníacos y/o depresivos. Los trastornos de la personalidad, lo componen una serie de patrones conductuales que afectan de manera significativa el modo de actuar de la persona.

El diagnóstico de los trastornos mentales, en general, debe ser llevado a cabo por un profesional de salud especialista el cual mediante una evaluación psiquiátrica conocerá el tipo de trastorno mental que padece el paciente. La fisiopatología de los trastornos mentales es compleja y estaría vinculado, desde el punto de vista bioquímico, con una alteración en el desequilibrio de la liberación de neurotransmisores. El tratamiento para los trastornos mentales, dependerá del tipo de trastorno identificado, cuando ya se dio el diagnóstico, se puede optar por una terapia no farmacológica o terapia farmacológica o en combinación. La terapia farmacológica consiste en el uso de una serie de agentes farmacológicos tales como: antipsicóticos, antidepresivos, y moduladores del estado de ánimo.

La quetiapina tiene un mecanismo de acción caracterizado por ejercer un antagonismo de los receptores de dopamina tipo 2 y receptores de serotonina tipo 2A. Presenta buena absorción por vía oral, se une en un 83% a proteínas plasmáticas, tiene metabolismo hepático y se elimina en un 73% a través de la orina.

En los registros sanitarios vigentes se han identificado 15 registros para Quetiapina 100 mg Tab y 20 registros para Quetiapina 200 mg Tab. La quetiapina no se encuentra incluida dentro de las Listas Modelos de Medicamentos Esenciales de la OMS, tampoco en el PNUME.

En general, los sumarios DYNAMED, BESTP RACTICE y UPTODATE mencionan que para el tratamiento de los desórdenes mentales tales como la esquizofrenia, trastorno bipolar o trastorno de la personalidad, se recomienda recurrir a agentes farmacológicos tales como antipsicóticos, antidepresivos y moduladores del estado de ánimo, según como se diagnostique y según como sea el grado de severidad del trastorno. En el caso de los trastornos de la personalidad, los sumarios mencionan que no se recomienda el uso de agentes farmacológicos, debido a que ha habido poca respuesta, lo que se recomienda en abordar con la terapia psicosocial.



Las guías de práctica clínica, tal como los sumarios, también mencionan que en el tratamiento farmacológico se recomienda usar agentes como antipsicóticos, antidepresivos y moduladores del estado de ánimo, según el tipo de episodio y gravedad del trastorno mental.

No se ha encontrado ETS que brinden evidencia de la quetiapina para las indicaciones solicitadas. En las revisiones sistemáticas no se ha encontrado evidencia que aporte información en relación al uso de quetiapina en el tratamiento de trastorno bipolar o trastorno de la personalidad. En el caso de los ECAs, no se ha logrado encontrar evidencia del uso de quetiapina en trastorno de la personalidad.

En relación a la esquizofrenia, la revisión sistemática de Suttajit y col. (2013) donde se evaluó la eficacia y seguridad, no encontró diferencias significativas entre la quetiapina versus haloperidol en la mejora del estado mental a corto plazo (4 ECAs;  $n=496$ ;  $DM=0,39$ ;  $IC\ 95\% = 0,30$  a  $0,47$ ) y mediano plazo (1 ECA;  $n=11$ ;  $DM=-0,20$ ;  $IC\ 95\% = 1,08$  a  $0,68$ ); en la reducción de los síntomas positivos a corto plazo (19 ECAs;  $n=1801$ ;  $DM=0,19$ ;  $IC\ 95\% = -0,25$  a  $0,62$ ), mediano plazo (2 ECAs;  $n=88$ ;  $DM=-1,57$ ;  $IC\ 95\% = -3,41$  a  $0,26$ ) y largo plazo (1 ECA;  $n=45$ ;  $DM=-1,30$ ;  $IC\ 95\% = -3,12$  a  $0,52$ ); en la reducción de síntomas negativos corto plazo (19 ECAs;  $n=1801$ ;  $DM=-0,81$ ;  $IC=-1,63$  a  $0,01$ ) ni a largo plazo (1 ECA;  $n=45$ ;  $DM=1,20$ ;  $IC\ 95\% = -2,09$  a  $4,49$ ); ni en la función cognitiva (2 ECAs;  $n=407$ ;  $DM=0,00$ ;  $IC\ 95\% = -0,19$  a  $0,20$ ). En relación a la seguridad, se ha determinado que la quetiapina tiene menor probabilidad de generar efectos extrapiramidales entre los que destacan: acatisia a corto plazo (15 ECA,  $n=2059$ ,  $RR\ 0,24$   $IC\ 95\% 0,17$  a  $0,35$ ) y largo plazo (1 ECA,  $n=158$ ,  $RR\ 0,50$   $IC\ 95\% 0,25$  a  $0,98$ ); parkinsonismo a corto plazo (2 ECA,  $n=185$ ,  $RR\ 0,13$   $IC\ 95\% 0,04$  a  $0,48$ ) y largo plazo (1 ECA,  $n=158$ ,  $RR\ 0,31$   $IC\ 95\% 0,15$  a  $0,62$ ); distonía (5 ECA,  $n=992$ ,  $RR\ 0,19$   $IC\ 95\% 0,06$  a  $0,64$ ) y temblor (12 ECA,  $n=1641$ ,  $RR\ 0,33$   $IC\ 95\% 0,23$  a  $0,47$ ). Así mismo, en relación al aumento de peso a corto plazo (9 ECA,  $n=866$ ,  $RR\ 0,52$   $IC\ 95\% 0,34$  a  $0,80$ ) y el electrocardiograma anormal, a corto plazo (2 ECA,  $n=165$ ,  $RR\ 0,38$   $IC\ 95\% 0,16$  a  $0,92$ ); sin embargo, los intervalos de confianza son bastante amplios, reduciendo la certeza estadística

Otra revisión sistemática en relación a la esquizofrenia lo conformó el estudio de Asmal y col. (2013) en donde compararon la quetiapina versus risperidona. En todos los aspectos analizados de eficacia, no se encontró que la eficacia de la risperidona fuera superior en comparación con la quetiapina. En los análisis de seguridad de esta revisión, se ha concluido que la risperidona tiene una mayor incidencia de estar asociada a una alteración de la prolactina, identificándose como alteraciones a la amenorrea (5 ECA,  $n=427$ ,  $RR\ 0,55$ ,  $IC\ 95\% 0,32$  a  $0,96$ ), ginecomastia (1 ECA,  $n=78$ ,  $RR\ 0,23$ ,  $IC\ 95\% 0,07$  a  $0,75$ ) y galactorrea (5 ECA,  $n=1188$ ,  $RR\ 0,37$ ,  $IC\ 95\% 0,16$  a  $0,85$ ); además, la quetiapina produjo menos trastornos del movimiento que la risperidona en términos de síntomas extrapiramidales (2 ECA,  $n=872$ ,  $RR\ 0,59$ ,  $IC\ 95\% 0,43$  a  $0,81$ ), distonía (4 ECA,  $n=1451$ ,  $RR\ 0,13$ ,  $IC\ 95\% 0,04$  a  $0,43$ ), acatisia (8 ECA,  $n=2270$ ,  $RR\ 0,55$ ,  $IC\ 95\% 0,32$  a  $0,95$ ), acinesia (1 ECA,  $n=267$ ,  $RR\ 0,91$ ,  $IC\ 95\% 0,61$  a  $1,37$ ) y parkinsonismo menor (4 ECA,  $n=825$ ,  $RR\ 0,39$ ,  $IC\ 95\% 0,19$  a  $0,78$ ). Se observa amplia dispersión de los IC, hecho que reduce la precisión estadística.

Con relación a los ECAs, no se ha encontrado evidencia que sustente o avale el uso de quetiapina en el tratamiento de trastorno de la personalidad.

El ECA realizado por Li y col. (2012) evaluó la eficacia y seguridad de la quetiapina en comparación con la risperidona en pacientes con esquizofrenia. Se determinó que ambos medicamentos tienen eficacia similar cuando se analizó la reducción de PANSS, donde no hubo diferencias entre ambos medicamentos (quetiapina  $-31,9$  [ $DM=17,5$ ] y risperidona  $-33,3$  [ $DM=17,3$ ] con  $p=0,668$ ). En relación a la reducción de la gravedad de la enfermedad, tampoco hubo diferencias entre ambos grupos (quetiapina  $-1,6$  [ $DE=1,7$ ] y risperidona  $-2,2$  [ $DE=1,5$ ];  $p=0,046$ ). Cuando se analizó la seguridad, se ha reportado que la quetiapina tuvo



porcentualmente más incidencia global de efectos adversos en comparación con la risperidona (91.7% y 88.3% respectivamente), además se reportó que la quetiapina tiene más incidencia que generar mareos y somnolencia (15% y 13.3%) en comparación con la risperidona (3.3% y 5.0%),  $p=0.439$  (mareos) y  $p=0.114$  (somnolencia). Por otro lado, la risperidona tiene mayor incidencia significativa de síntomas extrapiramidales (43.3% vs 13.3%,  $p<0.001$ ) y aumento de prolactina (50.0% vs 13.3%,  $p<0.001$ ). No obstante, se debe tomar con criterio los resultados obtenidos, debido a que la población fue relativamente pequeña, y como era de esperar, los eventos adversos analizados, fueron los esperados y descritos en las fichas de seguridad de los medicamentos.

Otro ECA realizado por McIntyre y col. (2005) realizaron un ensayo para comparar la quetiapina versus haloperidol en la terapia de trastorno bipolar. En relación a la eficacia, no se han encontrado diferencias significativas a favor de ninguno de los medicamentos, demostrando que ambos tienen una eficacia similar. Los puntos analizados fueron: reducción del cuadro maniaco, tasa de respuesta clínica, remisión de signos y síntomas, y reducción de síntomas positivos y negativos. Con respecto a la seguridad, se evidenció que la quetiapina tiene mayor predisposición de generar aumento de peso en comparación con el haloperidol (12.8% del grupo de quetiapina aumento de peso vs el 5.1% del grupo de haloperidol, no se presenta el valor p).

En la base de datos del CENAFyT, al 17 de junio de 2022, se han reportado un total de 259 casos de sospecha de reacciones adversas asociados al medicamento quetiapina, siendo el grupo etario con más incidencia el de 18 a 44 años (40.3%), así mismo la reacción adversa más frecuente fue el aumento de peso (11.1%).

Los consumos de Quetiapina 100 mg Tab y 200 mg Tab durante el año 2021 fue de 408,190 y 1'048,248 unidades consumidas, respectivamente, en los establecimientos de salud del MINSa; mientras que en los establecimientos de salud de ESSALUD, solamente se ha reportado consumo de Quetiapina 200 mg Tab, el cual fue de 1'592,524 unidades. Se desconoce la indicación médica del consumo de este medicamento en los establecimientos de salud.

El costo de Quetiapina 100 mg Tableta para el tratamiento de un paciente al año asciende a S/. 619.20 soles, y de Quetiapina 200 mg Tableta asciende a S/ 223.20 soles, considerando como referencia los precios del MINSa. En el caso de ESSALUD, el costo de Quetiapina 200 mg Tableta para el tratamiento de un paciente al año asciende a S/. 180.00 soles.

## 11. CONCLUSIONES

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento QUETIAPINA 100 mg Tableta para el tratamiento de pacientes con esquizofrenia con psicosis aguda y de mantenimiento, el Equipo Técnico acuerda **no incluir** el medicamento en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto a los medicamentos QUETIAPINA 100 mg y 200 mg Tableta para el tratamiento de pacientes con trastorno afectivo bipolar, esquizofrenia o trastorno de la personalidad, el Equipo Técnico acuerda **no incluir** los medicamentos en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).



### ANEXO Nº 01: Estrategia de búsqueda de la información

En pacientes diagnosticados con psicosis aguda, esquizofrenia, trastorno afectivo bipolar o trastorno de la personalidad ¿el tratamiento con quetiapina es más eficaz y seguro en comparación con el uso de risperidona, haloperidol o placebo?

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
<b>MEDLINE PUBMED</b>	<b>Árbol de búsqueda</b> <b>Resultados</b>	<p><b>2 RS</b> Suttajit, 2013</p> <p><b>2 ECA</b> McIntyre, 2005 Li, 2012</p>
	<p>(psychosis OR schizophrenia OR bipolar disorder OR personality disorder) AND (quetiapine)</p> <p><b>Fecha de búsqueda:</b> Sin restricciones Resultados: 3,439</p> <p><i>Meta-Analysis, Systematic Review: 257 Controlled Clinical Trial, Randomized Controlled Trial: 380 Clinical Study, Clinical Trial, Comparative Study: 539</i></p>	
<b>TRIPDATABASE</b>	<p>(psychosis OR schizophrenia OR bipolar disorder OR personality disorder) AND (quetiapine)</p> <p>Resultados:1721 Revisiones sistemáticas: 99 Guías de práctica clínica: 83</p>	<p><b>3 GPC</b> EE.UU., 2020 Reino Unido, 2006 Argentina, 2007</p>
<b>DYNAMED</b>	<p>psychosis OR schizophrenia OR bipolar disorder OR personality disorde</p>	<b>04</b>
<b>UPTODATE</b>	<p>psychosis OR schizophrenia OR bipolar disorder OR personality disorde</p>	<b>04</b>
<b>BEST PRACTICE</b>	<p>psychosis OR schizophrenia OR bipolar disorder OR personality disorde</p>	<b>04</b>