

# EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

## N° 16-2025

### OLANZAPINA 10 mg TABLETA

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

**Lima, Mayo 2025**

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

**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 que no responden o son intolerantes a otros antipsicóticos. Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 16-2025. 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.	Manifestaciones clínicas .....	8
1.2.4.	Datos epidemiológicos.....	10
1.2.5.	Tratamiento <sup>4</sup> .....	11
1.3.	Descripción de la tecnología de interés <sup>4,6</sup> .....	14
1.3.1.	Farmacodinamia .....	14
1.3.2.	Farmacocinética <sup>12</sup> .....	15
1.3.3.	Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras .....	16
1.3.4.	Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS .....	17
II.	PREGUNTA CLÍNICA.....	17
III.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA) .	18
3.1.	Estrategia de búsqueda.....	18
3.2.	Criterios de inclusión.....	18
3.3.	Criterios de exclusión.....	19
3.4.	Estudios identificados y seleccionados.....	19
IV.	RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA .....	20
4.1.	Sumarios .....	20
4.2.	Guías de Práctica Clínica .....	23
	DOCUMENTOS TÉCNICOS .....	30
V.	EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS .....	30
VI.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD .....	37
6.1.	Revisiones Sistemáticas .....	37
6.2.	Ensayos clínicos aleatorizados.....	41
VII.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD .....	50
7.1.	Revisiones sistemáticas .....	50
7.2.	Ensayos clínicos controlados aleatorizados .....	54
7.3.	Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT).....	61
7.4.	VigiAccess.....	63
7.5.	Eudravigilancia .....	64
7.6.	Alertas de Seguridad .....	65
VIII.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS.....	67
IX.	RESUMEN EJECUTIVO.....	70



X. DECISIÓN DEL EQUIPO TÉCNICO.....73

ANEXOS ..... 75

Anexo N°1. Estrategia de búsqueda de la información .....75

**La presente Evaluación Económica 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 que no responden o son intolerantes a otros antipsicóticos

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

**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>	22 registros sanitarios vigentes y un registro sanitario vigente en proceso de reinscripción
<b>Alternativas en el PNUME<sup>2</sup>:</b>	Risperidona, haloperidol, sulpirida, quetiapina

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>.

La esquizofrenia resistente al tratamiento se define como una falta de mejoría significativa de la psicopatología u otros síntomas objetivo a pesar del tratamiento con 2 antipsicóticos diferentes de 2 o más clases químicas diferentes con dosis terapéuticas recomendadas durante al menos 2 a 8 semanas. Así mismo el régimen de tratamiento debe incluir al menos un antipsicótico de segunda generación<sup>5</sup>.

<sup>1</sup> DIGEMID. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. [Internet]. [Fecha de consulta: 24 Oct 2024]. 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 24 de Oct de 2024.

<sup>3</sup> Best Practice. Eschizophrenia. [Internet]. [Fecha de consulta: 24 Oct 2024]. Disponible en: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000091>.

<sup>4</sup> Schizophrenia in adults. Uptodate. [Internet]. [Fecha de consulta: 23 Oct 2024]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>.

<sup>5</sup> Schizophrenia. Dynamed [Internet]. [Fecha de consulta: 24 Oct 2024]. Disponible en: <https://www.dynamed.com/>.

## 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 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.

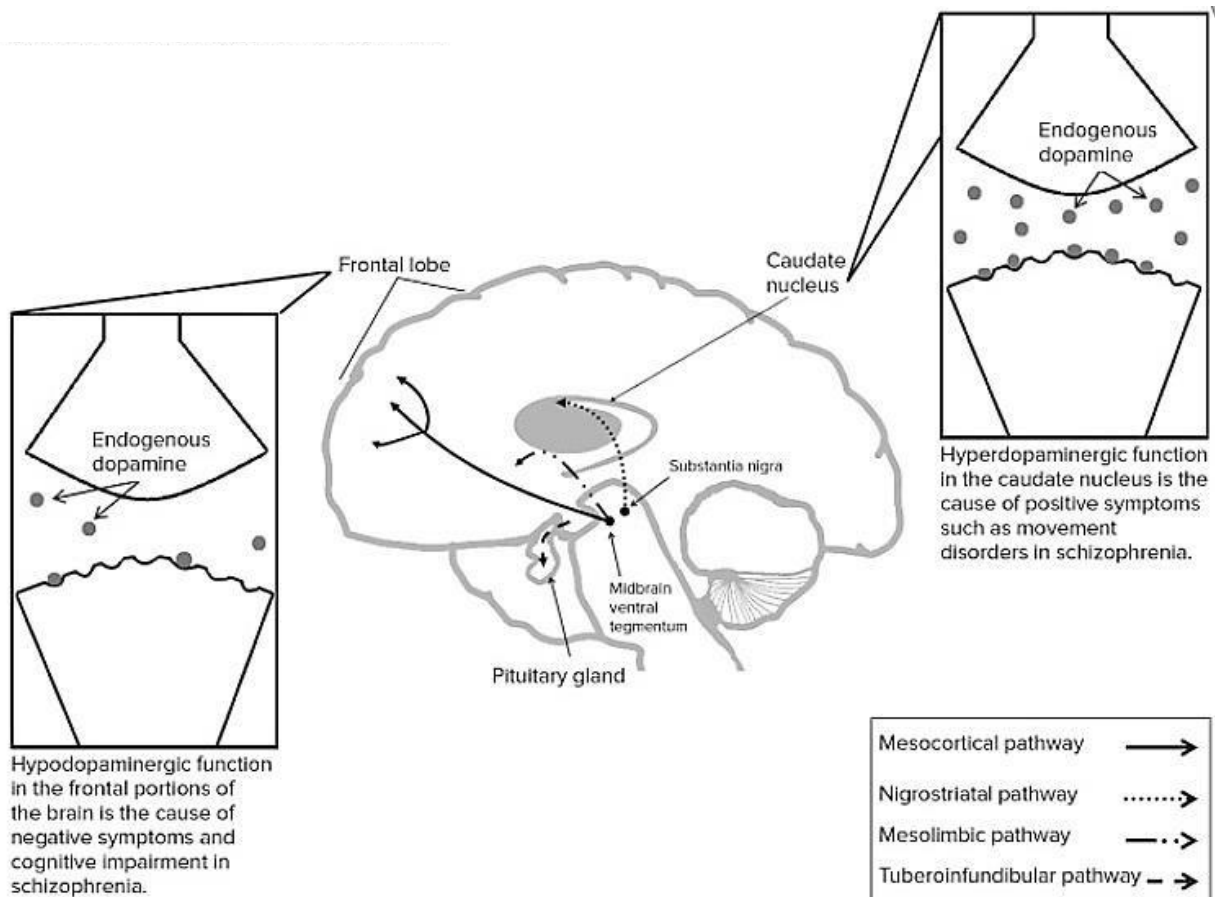
Se cree que la actividad anormal en los sitios receptores de dopamina (específicamente D 2) está asociada con muchos de los síntomas de la esquizofrenia. Se han implicado cuatro vías dopaminérgicas (Figura N°1). La vía nigroestriatal se origina en la sustancia negra y termina en el núcleo caudado. Se 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

<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 5 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4159061/pdf/ptj3909638.pdf>.

<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>.

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.

**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>.

### 1.2.3. Manifestaciones clínicas

En la siguiente tabla se describen 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> </ul>	

Síntomas positivos	Síntomas negativos	Deterioro cognitivo
	<ul style="list-style-type: none"><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.

## 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.

<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>.

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.

Respecto al diagnóstico de esquizofrenia resistente se basa en criterios mínimos y óptimos:

- Criterios mínimos TRRO: se basan en la evaluación clínica transversal complementada con fuentes colaterales de información (registro médico, informe del cuidador) y se basa en los criterios del DSM-5.
- Criterios óptimos TRRIP: incluye el criterio mínimo con la adición de:
  - o La evaluación prospectiva de la severidad de los síntomas usando una escala estandarizada (PANSS o BPRS) donde se confirma una reducción de los síntomas de menos del 20% luego de 6 semanas de tratamiento y persistencia de por lo menos un síntoma positivo moderado y un deterioro funcional moderado.
  - o Uno de los 2 antipsicóticos debe incluir un antipsicótico inyectable de acción prolongada.
  - o La adherencia al tratamiento antipsicótico debe confirmarse con más de 2 niveles plasmáticos fuera de rango terapéutico.

#### 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>.

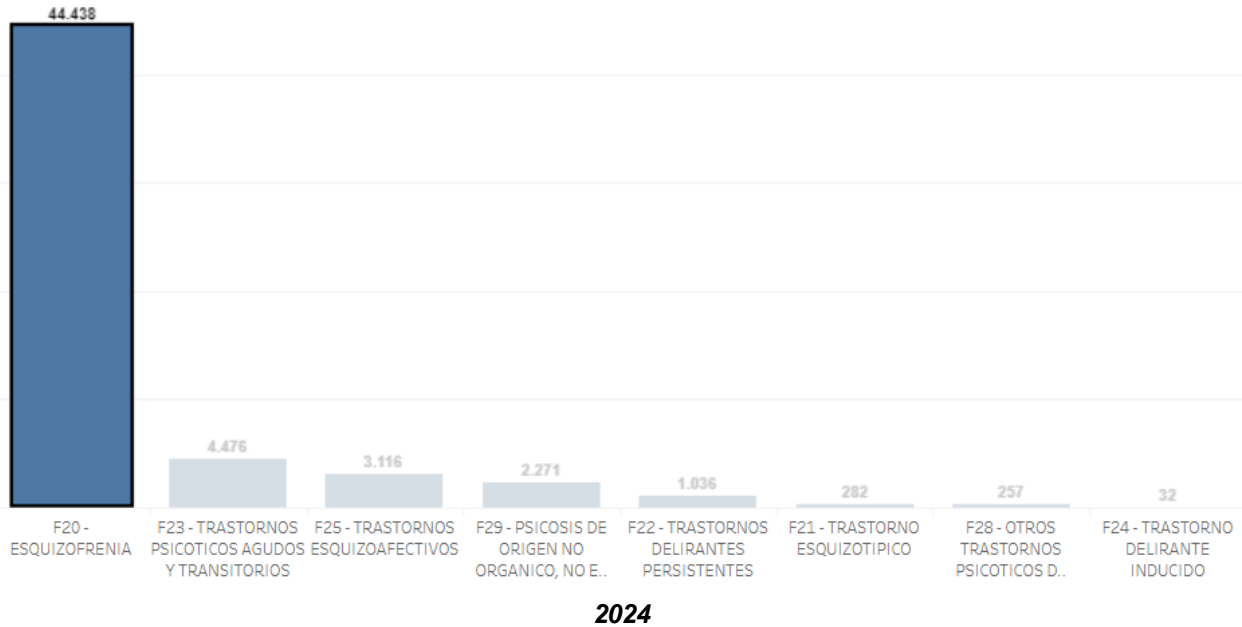
<sup>9</sup> WHO. Recuperado el 23 de noviembre de 2023, de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>.

<sup>10</sup> Según la 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: 23 Nov 2023]. 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>.

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).

Así mismo, se estima que del 25% al 30% de personas con esquizofrenia cumplen criterios para esquizofrenia resistente<sup>13</sup>.

### 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 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 siguientes tablas se presentan los antipsicóticos de primera y segunda generación respectivamente utilizados para tratar la esquizofrenia.

12 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&tbl=1>

13 Pandey, Ambu, and Kamal Narayan Kalita. "Treatment-resistant schizophrenia: How far have we traveled?." *Frontiers in psychiatry* vol. 13 994425. 30 Aug. 2022. [citado el 24 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9468267/#B2>.

**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 $\leq 30$ 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: 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: Schizophrenia. UpToDate

### 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>14</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>14</sup> Grunenthal. OLZAPIN ® FT. Ficha técnica. Gob.pe. [citado el 24 de octubre de 2024]. Disponible en: [https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTécnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2024/EE01404\\_FT\\_V01.pdf](https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTécnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2024/EE01404_FT_V01.pdf).

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 HT<sub>2A</sub> mayor que la de los receptores de dopamina D<sub>2</sub>. 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 D<sub>2</sub> en estriado, menor que los pacientes con respuesta a algunos antipsicóticos y a risperidona, comparable a los pacientes con respuesta a clozapina.

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

#### Absorción

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

#### Distribución

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

#### Metabolismo

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

#### Eliminación

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

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

**Insuficiencia renal**, en pacientes con deterioro renal (aclaramiento de creatinina **<10 ml/min**) comparados con pacientes sanos, **no hubo diferencia significativa** ni en la semivida de

eliminación media (37,7 frente a 32,4 horas) ni en el aclaramiento (21,2 frente a 25,0 litros/hora).

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

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

### 1.3.3. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras

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

**Tabla N°6. Indicaciones autorizadas por agencias reguladoras para el uso de olanzapina 10mg tableta.**

AGENCIAS REGULADORAS	INDICACIONES APROBADAS
EMA <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.
AEMPS <sup>16</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.
*MHRA <sup>17</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).
FDA <sup>18</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tratamiento de la esquizofrenia en pacientes adultos.</li></ul>

<sup>15</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>16</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>17</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>18</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>.

AGENCIAS REGULADORAS	INDICACIONES APROBADAS
Health Canadá <sup>19</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento de la esquizofrenia en pacientes adultos.</li> </ul>
DIGEMID <sup>20</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

### 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>21</sup>.

## II. PREGUNTA CLÍNICA

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

**Tabla N°7. Formulación de la pregunta PICO**

Formulación PICO	
<b>Población</b>	Pacientes adultos con esquizofrenia que no responden o son intolerantes a otros antipsicóticos
<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> 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>.

<sup>20</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>21</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>22</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 Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas).

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

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

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

#### 3.2. Criterios de inclusión

Estudios que respondan a la pregunta de investigación

- Diseño de estudios:

---

<sup>22</sup> Alpes BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. EviBasedMed. 2016; 21 (4): 123-5.

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

### 3.3. Criterios de exclusión

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

### 3.4. Estudios identificados y seleccionados

#### Sumarios

- 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 recuperó una ETS que responde a la pregunta clínica de interés.

## Revisiones sistemáticas

No se recuperaron revisiones sistemáticas que responda la pregunta clínica de interés.

## Estudios comparativos de eficacia y seguridad

Se recuperó un ensayo clínico controlado que responde parcialmente la pregunta clínica de interés.

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

### 4.1. Sumarios

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

Este sumario realiza las siguientes recomendaciones respecto al tratamiento farmacológico de la esquizofrenia en pacientes adultos que no responden adecuadamente a otros antipsicóticos.

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

<p><b>Manejo farmacológico de pacientes con esquizofrenia con recaída conocida</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Revisar el antipsicótico actual del paciente, se puede considerar un cambio a un antipsicótico alternativo.</li> </ul>
<p><b>Manejo farmacológico de mantenimiento de pacientes con esquizofrenia sin respuesta a la terapia con antipsicóticos</b></p>	<p><b>Segunda línea:</b> si el primer antipsicótico no es efectivo, identifique las razones subyacentes para esto (por ejemplo, mala adherencia) y considere cambiar a un antipsicótico diferente después de discutirlo con el paciente (cambiar a un antipsicótico alternativo diferente a la clozapina).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>El paciente y/o su cuidador deben participar en la elección de un antipsicótico. Se deben analizar con ellos los beneficios y los posibles efectos secundarios de cada fármaco, entre ellos: <ul style="list-style-type: none"> <li>Metabólico (incluyendo aumento de peso y diabetes)</li> <li>Extrapiramidal (incluida acatisia, distonía y discinesia)</li> <li>Cardiovascular (incluida la prolongación del intervalo QT)</li> <li>Hormonales (incluido el aumento de prolactina plasmática)</li> <li>Otros (incluidas experiencias subjetivas desagradables)..</li> </ul> </li> <li>El antipsicótico debe probarse durante 4 a 6 semanas en la dosis óptima.</li> </ul> <p>No se hace una recomendación específica respecto a algún antipsicótico de primera elección dentro del grupo de los antipsicóticos.</p>

Fuente: Best Praticce. 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 que no responden adecuadamente a otros antipsicóticos.

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

<b>Manejo farmacológico de pacientes adultos con esquizofrenia recidivante o de episodios múltiples</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Recomiendan evaluar los posibles factores contribuyentes como la reducción prematura de dosis o interrupción de la medicación, falta de adherencia, consumo de sustancia y estrés. Así mismo, determinar si la medicación antipsicótica se encuentra en los niveles de dosis objetivo. <b>En el caso de que los efectos adversos desencadenan la falta de adherencia, considere cambiar a otro antipsicótico.</b> También considerar estrategias de adherencia como supervisión, entrevistas motivacionales y entrenamiento conductual.</li><li>• Considerar el uso de medicamentos antipsicóticos inyectables de acción prolongada (LAI): basado en la recomendación de la WFSBP menciona que olanzapina LAI tiene buena evidencia que apoya su uso para el tratamiento de esquizofrenia, así mismo considerar la sedación y delirio como posible efecto adverso grave tras su administración (Categoría A, grado 3 de la WFSBP).</li></ul>
<b>Manejo farmacológico de pacientes adultos con esquizofrenia con síntomas persistentes o resistencia al tratamiento</b>	<p>A pesar de dosis adecuadas de medicación antipsicótica:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• En pacientes que <b>toman un antipsicótico de primera generación</b>, WFSBP recomienda considerar <b>cambiar a un antipsicótico de segunda generación</b>. (Categoría B, grado 3 de la WFSBP).</li><li>• En pacientes que <b>no responden a ensayos con al menos 2 antipsicóticos diferentes de al menos 2 clases químicas diferentes</b> que sean adecuadas en dosis y duración, WFSBP recomienda <b>considerar cambiar a clozapina</b> en una dosis objetivo de 100-900 mg/día en 2-3 dosis divididas. (Categoría B, grado 3 de la WFSBP).</li><li>• No se recomienda el uso rutinario de 2 o más medicamentos antipsicóticos al mismo tiempo.</li><li>• Considere la posibilidad de aumentar la medicación antipsicótica con un estabilizador del estado de ánimo o un medicamento anticonvulsivo, o utilice una combinación de mirtazapina para la depresión.</li></ul> <p>No 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 sumario UpToDate realiza las siguientes recomendaciones respecto al tratamiento farmacológico de primera línea de la esquizofrenia en pacientes adultos que no responden adecuadamente a otros antipsicóticos.

**Tabla N°10. Recomendaciones del sumario UpToDate para el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia resistente.**

### Tratamiento de pacientes adultos con esquizofrenia con respuesta parcial o recurrencia de los síntomas

- Para los pacientes que, a pesar de tener una mejoría sintomática con el tratamiento antipsicótico, tienen síntomas residuales persistentes (respuesta parcial). Así mismo, para quienes tienen una respuesta completa al tratamiento antipsicótico, pero tienen recurrencia intermitente de los síntomas y además éstos son molestos para el paciente o afectan su funcionamiento, consideramos que la **respuesta al tratamiento es subóptima**. En estos casos primero se debe evaluar la adherencia a la medicación y si esta es adecuada enfocarse en la dosis del antipsicótico:
  - Si la **dosis es subterapéutica aumentar la dosis** hasta que el paciente responda, se alcance el rango terapéutico o los efectos secundarios limiten los aumentos adicionales.
  - Si el medicamento se encuentra en el **rango terapéutico** durante un período de tiempo adecuado (seis semanas), los datos que indican cuál es el enfoque óptimo son muy limitados y si los síntomas son molestos para el paciente, generalmente se **sugiere cambiar el medicamento**.
  - En el caso de las **personas que solo han probado uno o dos antipsicóticos estándar** (excepto clozapina) **en el pasado**, se **prueba un antipsicótico estándar diferente**. **No hay agentes específicos que se prefieran**, la elección depende de los efectos secundarios de la medicación, las comorbilidades del paciente, el historial de adherencia y las preferencias del paciente.
  - No recomiendan dosis superiores al rango terapéutico debido o la adición de un segundo agente antipsicótico a los pacientes con respuesta subóptima debido a que los estudios que evalúan estas intervenciones no han encontrado un beneficio claro.

No se hace una recomendación específica sobre algún antipsicótico de primera elección, más bien menciona que no hay antipsicótico preferido.

Fuente: UpToDate. Esquizofrenia

## 4.2. Guías de Práctica Clínica

### EE.UU. (2023) <sup>23</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 pacientes con esquizofrenia no responden (o hacen tolerancia) a una prueba adecuada de antipsicótico.</b>	- Recomiendan <b>una prueba con otro medicamento antipsicótico</b> para individuos con esquizofrenia que no responden a una prueba adecuada de un medicamento antipsicótico.	<b>DÉBIL</b>
	- La elección del medicamento antipsicótico debe basarse en una evaluación individualizada que considere las características específicas del paciente; y las características y perfiles de efectos secundarios de los diferentes medicamentos antipsicóticos. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Esta guía no hace recomendación específica sobre la preferencia de algún antipsicótico de primera elección o de preferencia.</li> </ul>	<b>DÉBIL</b>

Fuente: estudio realizado por Qualifying Statements.

### JAPÓN (2021) <sup>24</sup>

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

**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 pacientes con esquizofrenia con recurrencia/ recaída</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recomiendan confirmar si la dosis, la duración y el cumplimiento del antipsicótico son apropiados antes de considerar cambiar o aumentar la dosis del antipsicótico.</li> </ul>	<b>1D</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si el motivo fue la interrupción de la medicación, recomiendan seleccionar un antipsicótico para reiniciarlo teniendo en cuenta la respuesta de los</li> </ul>	<b>1D</b>

<sup>23</sup> QUALIFYING STATEMENTS. VA/DoD CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR MANAGEMENT OF FIRST-EPIISODE 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>24</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>.

	<p>antipsicóticos anteriores, incluidos los efectos secundarios.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>● Si hay margen para aumentar la dosis y no hay problemas de tolerabilidad, es deseable aumentar la dosis. <b>2D</b></li><li>● Recomiendan cambiar a otro antipsicótico si se observa respuesta durante 2 a 4 semanas (máximo 8 semanas) después de aumentar la dosis. <b>2C</b></li><li>● Recomiendan seleccionar antipsicóticos cuyas concentraciones en sangre se puedan medir (p. ej., haloperidol) o inyección de acción prolongada (LAI) para excluir la falta de adherencia, el aumento del metabolismo del fármaco y la absorción deficiente. <b>2D</b></li><li>● Recomiendan evitar aumentar rápidamente las dosis o exceder las dosis recomendadas ya que hay poca evidencia (de baja calidad) de que sea más eficaz y además existe el riesgo de que aumenten los efectos secundarios. <b>2D</b></li><li>● No se proporciona ninguna recomendación para medicamentos específicos debido a que no hay evidencia suficiente con respecto a las comparaciones entre cada fármaco antipsicótico; así mismo, los factores de cada caso deben considerarse individualmente para la selección del medicamento. A continuación, se describe la evidencia de cada fármaco antipsicótico en comparación con los placebos: <b>2D</b><ul style="list-style-type: none"><li>○ Aripiprazol: alta eficacia A y tolerabilidad A, 10 mg/día.</li><li>○ Blonanserina es eficaz en dosis de 2,5, 5 o 10 mg/día B</li><li>○ Haloperidol es eficaz en más de 10 mg/día A o más de 4 mg/día B, pero la incidencia de SEP es alta en cualquiera de las dosis A.</li><li>○ Olanzapina es eficaz en dosis superiores a 10 mg/día C, pero se requiere precaución debido al posible aumento de peso A.</li><li>○ Quetiapina es eficaz en dosis superiores a 250 mg/día B y puede ser eficaz incluso en dosis superiores a 150 mg /día C. La certeza de la evidencia sobre la eficacia es de débil a moderada, pero la tolerabilidad es alta A.</li><li>○ Risperidona es eficaz en dosis superiores a 2 mg/d A, pero son comunes los aumentos en los niveles de prolactina A y el parkinsonismo B.</li><li>○ Zotepina es eficaz en dosis superiores a 150 mg/d C. <b>2D</b></li></ul></li><li>● Recomiendan no realizar una terapia combinada con antipsicóticos en el momento de la recurrencia/recaída debido a que sus efectos no están claros y puede aumentar los efectos secundarios. <b>2D</b></li><li>● No recomiendan el uso concomitante de antipsicóticos y benzodiacepinas durante períodos prolongados debido a los posibles efectos</li></ul>	
--	---	--

	<p>secundarios y la dependencia.</p> <p>Esta guía tampoco hace ninguna recomendación sobre algún medicamento de preferencia o de primera elección debido a que no hay evidencia suficiente respecto a las comparaciones entre cada fármaco antipsicótico.</p>	
--	---	--

ECT: Terapia Electroconvulsiva

m-ECT: Terapia Electroconvulsiva Modificada

Fuente: Japanese Society of Neuropsychopharmacology.

EE.UU. (2020) <sup>25</sup>

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

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

	Recomendaciones	Fuerza de recomendación
<p><b>Tratamiento farmacológico de pacientes con esquizofrenia sin mejoría o con inadecuada mejoría</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Indica que si no hay una mejora significativa después de varias semanas de tratamiento (p. ej., &lt;20 % de mejora en los síntomas) o si la mejora se estabiliza antes de lograr una mejora sustancial (p. ej., &gt;50 % de mejora en los síntomas, deterioro mínimo en el funcionamiento), es importante considerar si hay factores presentes que estén influyendo en la respuesta al tratamiento tales como: <ul style="list-style-type: none"> <li>- El uso concomitante de sustancias</li> <li>- El rápido metabolismo de los medicamentos</li> <li>- La mala absorción de los medicamentos</li> <li>- Las interacciones con otros medicamentos</li> <li>- Otras acciones que tenga efecto sobre el metabolismo de los medicamentos (p. ej., fumar) que podrían afectar los niveles sanguíneos de los medicamentos.</li> </ul> </li> <li>- Si no se han identificado factores que puedan afectar la respuesta al tratamiento, se puede intentar aumentar la dosis durante un período finito, como de 2 a 4 semanas. Aunque no se ha establecido la eficacia incremental de dosis más altas (Samara et al. 2018), algunos pacientes pueden mostrar beneficios si pueden tolerar una dosis más alta de medicación antipsicótica sin efectos secundarios significativos.</li> <li>- Si el ajuste de la dosis no produce una respuesta adecuada, se debe considerar un medicamento antipsicótico</li> </ul>	-

<sup>25</sup>American Psychiatric Association. The American psychiatric association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. American Psychiatric Association Publishing; 2020.

	<p>diferente. Para lo cual, debido a que cada paciente responde de manera diferente a los medicamentos antipsicóticos en términos de efectos terapéuticos y efectos secundarios, es posible que se necesiten ensayos adecuados de múltiples medicamentos antipsicóticos antes de optimizar el tratamiento antipsicótico, y puede ser útil informar a los pacientes sobre esta posibilidad.</p> <p>- La guía no realiza una sugerencia o recomendación específica sobre algún antipsicótico preferible o de primera elección a utilizar.</p>	
--	---	--

Fuente: adaptado de American Psychiatric Association

### ALEMANIA (2019)<sup>26</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	Nivel de recomendación
<b>Tratamiento de la esquizofrenia</b>	- Al inicio de la farmacoterapia, se debe informar al paciente sobre los efectos agudos y a largo plazo y los efectos secundarios (evaluación riesgo-beneficio) del medicamento y el paciente debe participar activamente en el proceso de toma de decisiones terapéuticas (toma de decisiones compartida); las ventajas y desventajas del tratamiento y las posibles alternativas deben presentarse en un lenguaje comprensible con una explicación de los términos técnicos.	<b>KKP</b>
	- Antes de iniciar la farmacoterapia, se deben realizar diagnósticos de laboratorio (glucosa, perfil lipídico, parámetros renales/hepáticas, ECG y otros de corresponder). Se debe excluir el embarazo en mujeres en edad fértil.	<b>KKP</b>
	- La elección del antipsicótico adecuado y la forma de administración debe realizarse conjuntamente con el interesado y el médico tratante.	<b>KKP</b>
	<p>Se debe tener en cuenta y discutir lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Experiencia previa con respecto a los efectos y efectos secundarios con la intervención.</li> <li>• Ventajas y desventajas del medicamento de intervención.</li> <li>• Efectos secundarios metabólicos, motores, cardiovasculares u hormonales/sexuales.</li> <li>• Beneficios y riesgos si se evita el tratamiento con antipsicóticos.</li> </ul>	

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

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preferencias del interesado</li> <li>• Aspectos específicos de género, edad del paciente y comorbilidades.</li> <li>• Se deben tener en cuenta el acuerdo de tratamiento del paciente y los registros de crisis, si están disponibles.</li> <li>• Durante el curso del tratamiento, se debe revisar continuamente la evaluación de riesgos y beneficios y se deben tomar las medidas adecuadas si se producen cambios.</li> </ul> <p>No recomienda enfáticamente la terapia antipsicótica específica.</p>	
<b>Tratamiento farmacológico de la esquizofrenia resistente.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Recomienda que los pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento farmacológico deben utilizar monoterapia con clozapina.</li> <li>- Recomienda que en el caso de intolerancia a la clozapina se puede intentar el tratamiento con olanzapina o risperidona.</li> <li>-Recomienda que la combinación de dos antipsicóticos podría emplearse si la monoterapia con 3 antipsicóticos diferentes incluido la clozapina no produjo una respuesta adecuada.</li> <li>- Recomienda que en el caso de resistencia al tratamiento farmacológico se debe utilizar un tratamiento combinado con carbamazepina, litio, lamotrigina o valproato para mejorar síntomas generales, positivos, negativos o agresividad, así mismo este tratamiento no debe ofrecerse como tratamiento regular.</li> <li>- Recomienda que si hay una clara resistencia al tratamiento farmacológico después de un tratamiento adecuado en dosis y con una suficiente duración se debe agregar ECT con el objetivo de mejorar la condición clínica general.</li> <li>- Recomienda que, dependiendo de la gravedad de las reacciones adversas inducidas por antipsicóticos, según la evaluación riesgo-beneficio, los efectos de los medicamentos deberían requerir una reducción de dosis, ofrecer un cambio a otra preparación o la interrupción del mismo.</li> <li>• Esta guía no hace una recomendación respecto a la segunda línea de tratamiento para la esquizofrenia en caso de inadecuada respuesta o intolerancia al tratamiento de primera línea.</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>A</b></p> <p style="text-align: center;"><b>KKP</b></p> <p style="text-align: center;"><b>KKP</b></p> <p style="text-align: center;"><b>A</b></p> <p style="text-align: center;"><b>B</b></p> <p style="text-align: center;"><b>KKP</b></p>

ECT: Terapia Electroconvulsiva.

KKP: recomendaciones realizadas por consenso de expertos y sin ninguna base de evidencia formalizada. Fuente: estudio realizado por Hasan A. et al.

Reino Unido (2019) <sup>27</sup>

La Asociación de Psicofarmacología, en sus directrices basadas en evidencia para el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia, recomienda:

<sup>27</sup>Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: Updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology. [Internet]. [actualizado 2023, fecha de consulta: 27 Nov 2023]. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/home/jop>

**Tabla N°15. Recomendaciones de la GPC de Reino Unido (2019) para el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia.**

	Recomendaciones	Grado de recomendación
<b>Tratamiento farmacológico de pacientes con esquizofrenia que no logran una respuesta satisfactoria al tratamiento antipsicótico después de 6 semanas</b>	<p>- Recomienda cambiar a otro agente antipsicótico y repetir el proceso de prueba. Dado que la evaluación del impacto de los tratamientos psicológicos complementarios puede requerir seis meses o más, pueden ser necesarios meses para determinar que no se puede lograr la remisión.</p> <p>- Indica que, a pesar de la limitada evidencia de beneficio, recomienda que los médicos que enfrentan una mala respuesta a un ensayo inicial de medicación antipsicótica pueden considerar que cambiar la medicación antipsicótica es una estrategia que vale la pena probar. Dicha premisa se basó en el estudio de Suzuki et al del 2007<sup>28</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• En este estudio evaluaron si el cambio de tratamiento antipsicótico posterior a la falla al tratamiento era favorable. De los 78 pacientes evaluados, 39 fallaron a la primera línea de tratamiento, de ellos (incluyendo a los 7 abandonos), 14 (35%) respondieron favorablemente a un segundo antipsicótico. De los 10 pacientes que utilizaron quetiapina como segunda línea de tratamiento y que habían fallado a Olanzapina y Risperidona, 5 respondieron favorablemente, 4 no respondieron y 1 uno abandonó el estudio. Por otro lado, de los 12 pacientes que utilizaron risperidona como segunda línea de tratamiento por falla a quetiapina y olanzapina, 9 fallaron en responder mientras que 3 respondieron al tratamiento.</li></ul> <p>- Indica que, aunque parece haber poca evidencia empírica que respalde alguna estrategia de cambio en particular, sigue siendo incierto si los medicamentos antipsicóticos particulares involucrados en un cambio son relevantes para la respuesta, no obstante, estudios han insinuado que un cambio a amisulpirida o quetiapina, o de risperidona a olanzapina (en comparación con olanzapina a risperidona), puede lograr algún beneficio clínico. Dicha premisa se basó en los estudios realizados por Hashimoto et al., del 2015 (cambio a quetiapina en no respondedores), Hatta et al., del 2018 (aumento de dosis o cambio a Olanzapina, Risperidona con o sin amisulpiria) y Kim et al., del 2016 (uso de amisulpirida en pacientes no respondedores).</p>	<b>D</b>

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

<sup>28</sup> Barnes TR, Drake R, Paton C, Cooper SJ, Deakin B, Ferrier IN, Gregory CJ, Haddad PM, Howes OD, Jones I, Joyce EM, Lewis S, Lingford-Hughes A, MacCabe JH, Owens DC, Patel MX, Sinclair JM, Stone JM, Talbot PS, Upthegrove R, Wieck A, Yung AR. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: Updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol. 2020 Jan;34(1):3-78. doi: 10.1177/0269881119889296. Epub 2019 Dec 12. PMID: 31829775.

Canadá (2017) <sup>29</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 pacientes con esquizofrenia con mala respuesta al tratamiento antipsicótico</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Recomienda que, cuando hay una mala respuesta a la medicación en el tratamiento agudo de la esquizofrenia, se debe evaluar la adherencia a la medicación y el uso de sustancias antes de poder establecer definitivamente la falta de respuesta. En caso no haya respuesta a la medicación después de 4 semanas, a pesar de la optimización de la dosis, se debe considerar un cambio de antipsicótico. Para el caso de una respuesta parcial, se debe reevaluar después de 8 semanas, a menos que haya eventos adversos significativos.</li><li>• Esta guía no hace una recomendación específica sobre algún antipsicótico de preferencia o de primera elección.</li></ul>	<b>Grado D</b>

Fuente: estudio realizado por Remington G. et al.

Australia y Nueva Zelanda (2016) <sup>6</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.**

	Recomendaciones	Fuerza de recomendación
<b>Tratamiento farmacológico de pacientes con esquizofrenia con respuesta insuficiente</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Ante una respuesta insuficiente luego de 3 semanas, recomienda incrementar la dosis por las siguientes dos a tres semanas.</li><li>- Posteriormente, si luego de 6 a 8 semanas de tratamiento no hay presencia de respuesta, se debe de hacer un cambio a otro antipsicótico de segunda generación.</li><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>	<b>I</b>

<sup>29</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>.

	grupo.	
<b>Tratamiento farmacológico de pacientes con esquizofrenia en recaída aguda</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- La elección del medicamento antipsicótico debe tener en cuenta la respuesta previa al tratamiento, los efectos secundarios y las preferencias de la persona cuando sea posible.</li><li>- Indica también que los antipsicóticos orales de segunda generación suelen ser el tratamiento de elección, en vista de su riesgo generalmente menor de efectos secundarios extrapiramidales, en comparación con 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 grupo.</li></ul></li></ul>	

Fuente: estudio realizado por Patel K. et al.

## DOCUMENTOS TÉCNICOS

### Hospital "Victor Larco Herrera" (Perú, 2018) <sup>30</sup>

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) se encontró una ETS que es relativamente antigua (de hace más de 18 años), y se describe a continuación:

<sup>30</sup> Hospital "Victor Larco Herrera". Guía Práctica Clínica para el Abordaje Temprano y Manejo de Esquizofrenia. [Internet]. [actualizado 01 Mar 2014, fecha de consulta: 28 Nov 2023]. 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).

**Lewis S. et al (2006)**<sup>31</sup>, realizaron una ETS cuyo objetivo fue determinar la relación coste-efectividad y clínica del tratamiento con diferentes clases de fármacos antipsicóticos en personas con esquizofrenia que responden de manera inadecuada a su medicación actual o que tienen efectos secundarios inaceptables de la misma. La evaluación sólo incluyó al estudio CULASS (Cost Utility of the Latest Antipsychotics in Severe Schizophrenia). Este estudio estuvo compuesto a su vez de dos ensayos controlados aleatorios (ECA) pragmáticos. El primer ECA (banda 1) comparó la clase de fármacos convencionales más antiguos y económicos con la clase de nuevos fármacos atípicos en personas con trastornos esquizofrénicos, cuyo tratamiento actual con fármacos antipsicóticos se estaba cambiando debido a una respuesta clínica inadecuada o debido a efectos secundarios. El segundo ECA (banda 2) comparó los nuevos fármacos atípicos (no clozapina) con clozapina en personas cuya medicación se estaba cambiando debido a una respuesta clínica deficiente a dos o más fármacos antipsicóticos.

Ambos ECAs enrolaron a 363 pacientes mayores de 18 años en cuatro centros en Inglaterra y tuvieron asignación aleatoria oculta y tres evaluaciones de seguimiento durante un año, que estuvieron cegados al tratamiento. El objetivo del estudio fue determinar la efectividad clínica y la costo-efectividad de diferentes clases de tratamiento con fármacos antipsicóticos. Los participantes fueron asignados al azar a una clase de fármaco. En total, 227 participantes de entre 18 y 65 años (40 % de la muestra planificada) fueron asignados al azar a la banda 1 y 136 (98 % de la muestra planificada) a la banda 2. El médico responsable seleccionó el fármaco individual dentro de esa clase, excepto el brazo de clozapina en la banda 2.

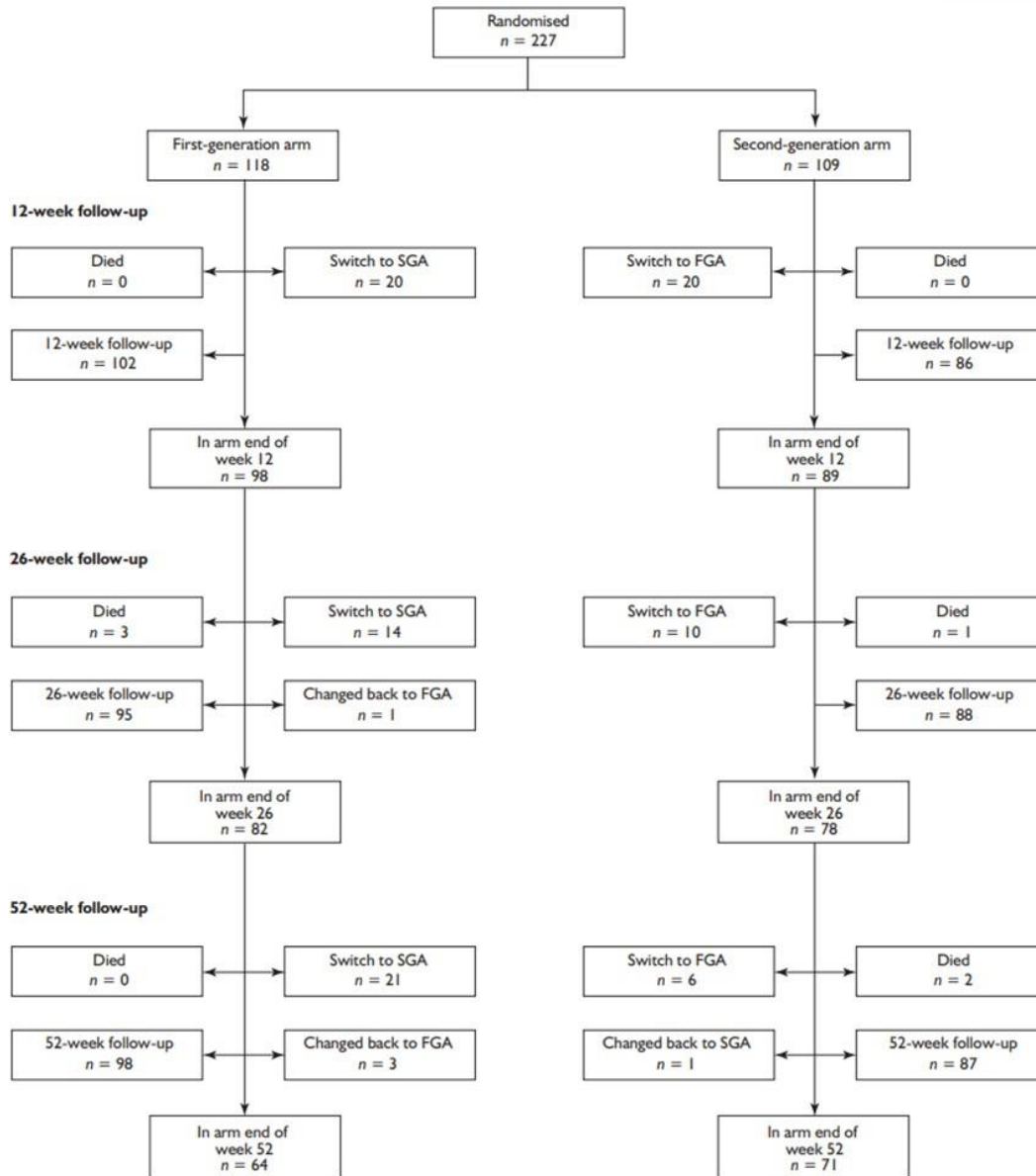
Los nuevos fármacos atípicos incluyeron risperidona, olanzapina, quetiapina y amisulprida. Los medicamentos convencionales incluían medicamentos más antiguos, incluidos los preparados de depósito. Fue un estudio de diseño abierto, pero se les pidió a los médicos que mantuvieran al paciente con el medicamento aleatorio durante al menos las primeras 12 semanas. Si era necesario cambiar el medicamento, se pedía al médico que recetara otro medicamento de la misma clase, si era posible. El resultado primario fue la Escala de Calidad de Vida (QLS) y los resultados clínicos secundarios incluyeron síntomas [Escala de síndrome positivo y negativo (PANSS)], efectos secundarios y satisfacción de los participantes. Los resultados económicos fueron los costos de la atención sanitaria y social y una medida de utilidad.

La evaluación concluyó que en personas con esquizofrenia cuya medicación se cambia debido a intolerancia o respuesta clínica inadecuada (Banda 1), no hay desventaja en términos de calidad de vida y síntomas durante 1 año al comenzar con medicamentos antipsicóticos convencionales en lugar de medicamentos atípicos nuevos (distintos de la clozapina). Existe una ventaja económica en términos de utilidad, AVAC y costos al cambiar a un antipsicótico convencional en primera instancia. Se recomienda una prueba de un fármaco convencional en pacientes que no responden o son intolerantes al tratamiento farmacológico actual. Este resultado no se explica por un poder estadístico inadecuado ni por los patrones de interrupción del fármaco y está respaldado por datos de la medida primaria de calidad de vida, escalas de síntomas y medidas de efectos secundarios. Los

<sup>31</sup> Lewis S, Davies L, Jones P, Barnes T, Murray R, Kerwin R, et al. Randomised controlled trials of conventional antipsychotic versus new atypical drugs, and new atypical drugs versus clozapine, in people with schizophrenia responding poorly to, or intolerant of, current drug treatment. *Health Technol Assess* [Internet]. 2006 [citado el 29 de octubre de 2024];10(17). Disponible en: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta10170/#/abstract>.

costos de los medicamentos representaron una pequeña proporción de los costos generales de la atención (menos del 5%). Hubo una tendencia no significativa de que los participantes todavía estuvieran en el grupo de tratamiento aleatorio para nuevos atípicos versus convencionales al año (65% versus 54%).

**Figura N°2. Flujo de pacientes en la banda 1**



Fuente: estudio realizado por Lewis S. et al.

**Tabla N°18. Motivos de uso de antipsicóticos**

	Neither	Poor clinical outcome alone	Side-effects alone	Both
Conventional arm	0	52	35	31
Atypical arm	0	59	13	37

Fuente: estudio realizado por Lewis S. et al.

**Tabla N°19. Características basales de los pacientes aleatorizados**

	Conventional arm (n = 118)	Atypical arm (n = 109)
<b>Age (years)</b>		
Mean (SD)	40.5 (11.3)	40.9 (11.1)
Median (range)	40.5 (18–63)	41.6 (19–62)
<b>Length of illness (years)</b>		
Mean (SD)	13.3 (10.8)	14.4 (11.2)
Median (range)	11.9 (0–42)	11.6 (0–39)
<b>Number of previous admissions</b>		
Mean (SD)	3.4 (4.7)	3.9 (3.9)
Median (range)	2 (0–40)	3 (0–20)
<b>Gender</b>		
Men, n (%)	81 (69)	73 (67)
Women	37	36
<b>Ethnicity</b>		
White, n (%)	87 (74)	83 (76)
Black Caribbean	8	9
Black African	5	5
Black other	2	2
Indian	4	4
Pakistani	2	3
Bangladeshi	1	0
Chinese	1	1
Other Asian	2	1
Other	6	1
<b>Diagnosis</b>		
Schizophrenia, n (%)	85 (72)	83 (78)
Schizophreniform	5	3
Schizoaffective disorder	22	17
Delusional disorder	6	4
<b>Patient status at baseline</b>		
Inpatient	48	43
Day-patient	1	5
Outpatient, n (%)	69 (59)	61 (56)
<b>First episode?</b>		
Yes	15	11
<b>Current drug misuse</b>		
None	86	84
<b>Current alcohol misuse</b>		
None	74	65

Fuente: estudio realizado por Lewis S. et al.

**Tabla N°20. Antipsicóticos utilizados por los pacientes en ambos grupos de tratamiento**

Conventional arm <sup>a</sup>	n = 118	Atypical arm <sup>a</sup>	n = 109
Chlorpromazine	8	Amisulpride	13
Droperidol	1	Olanzapine	50
Flupenthixol	1	Quetiapine	23
Flupenthixol dec.	2	Risperidone	22
Fluphenazine dec.	3		
Haloperidol	7		
Haloperidol dec.	2		
Loxapine	3		
Pipothiazine palm.	2		
Sulpiride	58		
Thioridazine	1		
Trifluoperazine	21		
Zuclopenthixol	5		
Zuclopenthixol dec.	3		

<sup>a</sup> Two data points are missing.  
dec., decanoate; palm., palmitate.

Fuente: estudio realizado por Lewis S. et al.

**Tabla N°21. Resultados de tratamiento medido en puntuación media de satisfacción**

	Conventional arm (n = 118)		Atypical arm (n = 109)		p
	n	Median	n	Median	
<b>12 weeks</b>					
Satisfaction	94	4.0	84	4.0	0.066
Mental health	94	3.0	84	2.0	0.179
Side-effects	94	2.0	82	2.0	0.671
Recommend	95	3.0	83	3.0	0.544
<b>52 weeks</b>					
Satisfaction	91	4.0	79	4.0	0.297
Mental health	91	2.0	78	2.0	0.958
Side-effects	90	2.0	78	2.0	0.867
Recommend	91	3.0	79	2.0	0.288

Fuente: estudio realizado por Lewis S. et al.

**Tabla N°22. Resultados de tratamiento medido en calidad de vida**

Variable	Conventionals			New atypicals		
	n	Mean	SD	n	Mean	SD
<b>QLS total</b>						
Baseline	118	43.29	21.65	108	43.49	20.31
12 weeks	100	49.24	19.91	87	46.55	18.95
26 weeks	93	49.22	20.50	87	50.39	18.79
52 weeks	100	53.19	21.21	85	51.34	19.59
<b>QLS interpersonal relations subscale</b>						
Baseline	118	15.97	9.26	108	16.56	9.53
12 weeks	100	18.09	8.75	87	16.86	8.14
26 weeks	93	18.02	9.31	87	18.01	8.10
52 weeks	100	19.37	9.03	85	18.34	8.45
<b>QLS occupational role functioning subscale</b>						
Baseline	118	4.97	6.85	108	4.30	5.88
12 weeks	100	5.73	6.53	87	5.00	6.26
26 weeks	93	5.25	6.23	87	6.01	6.45
52 weeks	100	6.48	6.58	85	6.32	6.57
<b>QLS other residual symptoms subscale</b>						
Baseline	118	22.34	8.60	108	22.64	8.68
12 weeks	100	25.42	8.25	87	24.69	8.16
26 weeks	93	25.95	8.14	87	26.37	7.63
52 weeks	100	27.34	8.87	85	26.68	7.87

Fuente: estudio realizado por Lewis S. et al.

**Tabla N°23. Resultados de tratamiento medido en puntuación media calidad de vida**

Data	Estimate	SE	95% CI	
(a)	-1.67	1.43	-4.48 to 1.13	(p = 0.242)
(b)	-2.50	1.91	-6.24 to 1.24	

(a) Available data analysis; (b) mean of five multiple imputation runs.  
 NB. Covariates were allowed for as described previously (i.e. baseline quality of life and location).

Fuente: estudio realizado por Lewis S. et al.

**Tabla N°24. Resultados de tratamiento medido en puntuación PANSS**

Variable	Conventionals			New atypicals		
	n	Mean	SD	n	Mean	SD
<b>PANSS total</b>						
Baseline	118	72.92	17.19	109	71.34	16.48
12 weeks	100	68.49	17.26	86	68.22	15.16
26 weeks	94	68.31	16.90	88	67.45	16.68
52 weeks	99	64.56	15.13	86	66.20	17.49
<b>PANSS positive subscale</b>						
Baseline	118	15.94	5.88	109	15.49	5.43
12 weeks	100	14.64	5.12	86	14.63	4.86
26 weeks	95	14.78	5.26	88	14.77	4.79
52 weeks	99	13.94	4.49	86	14.01	5.28
<b>PANSS negative subscale</b>						
Baseline	118	20.56	6.89	109	20.01	6.47
12 weeks	100	19.15	6.39	86	18.71	5.68
26 weeks	95	19.42	6.27	88	18.52	5.50
52 weeks	99	17.31	5.82	86	18.19	6.14
<b>PANSS general subscale</b>						
Baseline	118	36.42	8.75	109	35.84	9.48
12 weeks	100	34.70	8.64	86	34.88	8.33
26 weeks	94	34.33	8.57	88	34.16	9.48
52 weeks	99	33.30	8.08	86	34.01	9.37

Fuente: estudio realizado por Lewis S. et al.

**Tabla N°25. Escalas de efectos adversos**

Variable	Conventionals			New atypicals		
	n	Mean	SD	n	Mean	SD
<b>Simpson-Angus Scale<sup>178</sup></b>						
Baseline	115	4.39	5.20	104	4.15	4.56
12 weeks	97	4.10	4.68	84	4.20	4.66
26 weeks	93	3.88	4.87	84	3.54	4.06
52 weeks	94	2.97	3.93	80	3.25	3.70
<b>BARS<sup>179</sup></b>						
Baseline	118	2.35	3.00	107	3.15	3.57
12 weeks	98	1.74	2.66	85	2.21	2.76
26 weeks	93	2.03	2.68	84	1.95	2.43
52 weeks	95	1.50	2.36	81	1.98	2.71
<b>AIMS<sup>168</sup></b>						
Baseline	118	1.71	2.92	107	1.83	3.32
12 weeks	97	1.52	3.26	85	2.04	3.31
26 weeks	94	2.29	4.40	84	1.63	3.12
52 weeks	95	2.29	4.50	81	1.79	3.28
<b>Form 15 (total EPS side-effects score)</b>						
Baseline	115	8.49	7.27	104	9.01	7.82
12 weeks	96	7.36	6.89	84	8.45	7.32
26 weeks	93	8.23	7.70	84	7.12	6.81
52 weeks	94	6.78	6.69	80	7.06	6.30
<b>ANNSERS<sup>169</sup></b>						
Baseline	117	14.62	9.33	103	15.55	9.59
12 weeks	99	10.53	8.19	83	12.75	8.46
26 weeks	93	10.86	8.03	83	12.50	8.68
52 weeks	95	10.78	7.70	82	12.45	8.37

BARS: Barnes Akathisia Rating Scale, AIMS: Abnormal Involuntary Movements Scale, ANNSERS: Assessment of Non-Neurological Side Effects Rating Scale Fuente: estudio realizado por Lewis S. et al.

**Tabla N°26. Resultados secundarios**

Variable	Estimate	SE	95% CI	p
PANSS total <sup>a</sup>	2.32	1.48	-0.58 to 5.21	0.132
After multiple imputation <sup>a</sup>	2.38	1.73	-1.99 to 5.44	
GAF total <sup>b</sup>	0.07	1.35	-2.57 to 2.71	0.961
Depression <sup>a</sup>	0.54	0.39	-0.22 to 1.29	0.163
Simpson–Augus <sup>a</sup>	0.17	0.39	-0.60 to 0.93	0.664
BARS <sup>a</sup>	0.01	0.26	-0.51 to 0.52	0.982
AIMS <sup>a</sup>	-0.19	0.39	-0.95 to 0.58	0.631
Form 15 EPS total <sup>a</sup>	-0.16	0.68	-1.50 to 1.18	0.814
DAI <sup>b</sup>	1.34	1.03	-0.69 to 3.36	0.196
ANNSERS <sup>a</sup>	1.13	0.76	-0.35 to 2.62	0.135

<sup>a</sup> The positive parameter estimates (e.g. 2.32 for the PANSS total) mean that, on average, the symptom scores were better (i.e. less) in the conventional arm than in the new atypical arm (this follows directly from the coding of the two arms: 0 for conventionals and 1 for new atypicals). The two-sided 95% CIs all include 0 and mean that there are no statistically significant differences between the two arms.

<sup>b</sup> A high score on this item means a better outcome (as in the quality of life scores). A negative parameter estimate would imply that the conventional arm patients were doing better; a positive parameter estimate the opposite. There was, in fact, no difference between the two arms.

Fuente: estudio realizado por Lewis S. et al.

**Tabla N°27. Utilidad y evaluación de la propia salud, EuroQol por grupo de tratamiento.**

		Conventional	Atypical
<b>Baseline</b>		<i>n</i> = 118	<i>n</i> = 108
<b>Utility</b>	Mean	0.67	0.61
	SD	0.29	0.33
	Range	-0.16 to 1.00	-0.35 to 1.00
<b>Evaluation of own health</b>	Mean	57.40	55.27
	SD	26.83	25.33
	Range	0.00 to 100.00	0.00 to 100.00
<b>Week 12</b>		<i>n</i> = 102	<i>n</i> = 85
<b>Utility</b>	Mean	0.77	0.72
	SD	0.22	0.25
	Range	0.16 to 1.00	-0.18 to 1.00
<b>Evaluation of own health</b>	Mean	62.66	62.43
	SD	23.83	17.73
	Range	0.00 to 100.00	0.00 to 100.00
<b>Week 26</b>		<i>n</i> = 95	<i>n</i> = 86
<b>Utility</b>	Mean	0.82	0.75
	SD	0.18	0.25
	Range	0.11-1.00	-0.18 to 1.00
<b>Evaluation of own health</b>	Mean	59.47	62.36
	SD	22.72	19.68
	Range	0.00 to 100.00	20.00 to 100.00
<b>Week 52</b>		<i>n</i> = 98	<i>n</i> = 84
<b>Utility</b>	Mean	0.81	0.76
	SD	0.19	0.24
	Range	0.00 to 1.00	-0.03 to 1.00
<b>Evaluation of own health</b>	Mean	64.77	61.80
	SD	21.08	20.91
	Range	0.00 to 100.00	0.00 to 100.00

**Tabla N°28. Años de vida ajustados por calidad.**

Analysis	Treatment arm	n	Mean	Mean difference	SE	95% CI
<b>Primary analysis</b>						
Bootstrapped QALYs	Conventional	118	0.74	0.08	0.00	0.01 to 0.14 <sup>o</sup>
	Atypical	108	0.66			
<b>Sensitivity analysis</b>						
QALYs adjusted for covariance	Conventional	118	0.73	0.04	0.03	-0.01 to 0.10
	Atypical	108	0.68			
QALYs including imputed values for all missing data	Conventional	118	0.74	0.07	0.03	0.01 to 0.13
	Atypical	108	0.67			
QALYs, complete case analysis	Conventional	87	0.79	0.05	0.03	-0.01 to 0.11
	Atypical	70	0.74			
QALYs including imputed values for missing observations only	Conventional	101	0.77	0.06	0.03	0.00 to 0.12
	Atypical	87	0.71			

<sup>o</sup> 2.5th to 97.5th percentile of the bootstrapped estimates.

Fuente: estudio realizado por Lewis S. et al.

### Limitaciones

Las limitaciones de este estudio incluyen, el diseño abierto del ECA en el cual se basa este análisis, lo que podría influir en los desenlaces subjetivos como es la escala PANSS y la valoración de la calidad de vida, así mismo, no se realizó un análisis estadístico por antipsicótico individual sino por grupo farmacoterapéutico (antipsicóticos convencionales versus atípicos).

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

### 6.1. Revisiones Sistemáticas

**Dong S. et al (2023)**<sup>32</sup>, realizaron un metaanálisis en red; con el objeto de comparar la eficacia y los eventos adversos de diferentes antipsicóticos en la esquizofrenia resistente al tratamiento; así mismo, **dentro de los análisis en subgrupos si consideró el grupo de estudios que incluyeron pacientes con resistencia o intolerancia a un antipsicótico.** Se consideraron elegibles todos los ECA publicados y no publicados, así como los ensayos abiertos y cegados cuya población incluída fuesen pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento, trastorno esquizoafectivo o trastorno esquizofreniforme. Además, se incluyeron pacientes según la definición de resistencia al tratamiento definida en tres niveles de corte:

- **Corte bajo:** falta de respuesta o intolerancia a antipsicóticos sin especificación y estudios que no cumplen los criterios de corte intermedios o altos
- **Corte intermedio:** fracaso de respuesta a al menos 2 ensayos con antipsicóticos en dosis dentro del rango terapéutico de adecuada duración y síntomas persistentes al menos moderados evaluados con escalas de calificación estandarizadas.

<sup>32</sup> Dong S, Schneider-Thoma J, Bighelli I, Sifis S, Wang D, Burschinski A, et al. A network meta-analysis of efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in treatment-resistant schizophrenia. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci [Internet]. 2023;274(4):917–28. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00406-023-01654-2>.

- **Corte alto:** fracaso de respuesta a al menos dos ensayos con fármacos antipsicóticos en dosis dentro del rango terapéutico duración adecuada y al menos uno de ellos fue prospectivo, además síntomas persistentes al menos moderados evaluados con escalas de calificación estandarizadas en una evaluación al final del ensayo prospectivo.

Así mismo, no se consideró ningún límite de edad u otras restricciones; se incluyeron todos los antipsicóticos de primera y segunda generación disponibles en Europa o EE.UU (amisulprida, aripiprazol, asenapina, benperidol, brexpiprazol, cariprazina, clorpromazina, clopentixol, clozapina, flupentixol, flufenazina, fluspirileno, **haloperidol**, iloperidona, levomepromazina, loxapina, lumateperona, lurasidona, molindona, **olanzapina**, paliperidona, penfluridol, perazina, perfenazina, pimozida, **quetiapina**, **risperidona**, sertindol, sulpirida, tioridazina, tiotixeno, trifluoperazina, ziprasidona, zotepina y zuclopentixol); así mismo, **se incluyeron todas las formas de administración** (incluidos fármacos inyectables de acción prolongada. Mientras que **se excluyeron los estudios con alto riesgo de sesgo** en el proceso de randomización y los estudios de China continental debido a preocupaciones sobre la calidad.

Se realizaron búsquedas en el registro del Grupo Cochrane de Esquizofrenia de ensayos controlados aleatorizados (hasta el 6 de marzo de 2022) y en MEDLINE (hasta el 20 de enero de 2023).

Medida del resultado primario:

- Eficacia:
  - Síntomas generales de la esquizofrenia medidos mediante una escala de calificación como la Escala de Síndromes positivos y negativos (PANSS), la Escala de Calificación Psiquiátrica Breve (BPRS) o alguna otra escala validada (como la escala de Manchester).

## Resultados

Se incluyeron 73 estudios en el análisis cualitativo, de los cuales, 62 estudios tenían datos utilizables y **60 estudios involucraron a 6 838 participantes** que fueron incluidos en el presente metaanálisis en red, la **duración media fue de 12 semanas** (rango de 4 a 52). Según la evaluación del riesgo de sesgo de los estudios con datos para el resultado primario, **23 estudios tuvieron un riesgo general moderado** de sesgo y **22 estudios tuvieron un riesgo general alto**.

## Resultado del análisis general

### *Síntomas generales de la esquizofrenia*

La eficacia se expresó en **diferencias de medias estandarizada (DME)**, **no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre olanzapina y risperidona** respecto a los síntomas generales de la esquizofrenia (network: DME 95% IC - 0.11 [-0.31 a 0.11], pairwise: DME 95% IC -0.01 [-0.21 a 0.19]); sin embargo, **olanzapina fue superior a haloperidol** (network: DME 95% IC -0.26 [-0.46 a -0.07], pairwise: DME 95% IC -0.28 [-0.56 a -0.01]).

Mientras que al comparar **olanzapina con quetiapina** en el análisis **network se evidenció una superioridad de olanzapina** (network: DME 95% IC **-0.11 [-0.31 a -0.09]**); sin embargo, en el **análisis pairwise no se evidenció diferencia** estadísticamente significativa (DME 95% IC **-0.23 [-0.53 a 0.06]**).

**Tabla N°29. Tabla de clasificación para el resultado primario: síntomas generales de la esquizofrenia.**

Medicamentos comparados	Comparación directa	Comparación indirecta
	DMS/ IC al 95%	DMS/ IC al 95%
Olanzapina versus risperidona	-0.23 (-0.53 a 0.06)	-0.11 (-0.31 a 0.09)
Olanzapina versus haloperidol	<b>-0.28 (-0.56 a -0.01)</b>	<b>-0.26 (-0.46 a -0.07)</b>
Olanzapina versus quetiapina	0.23 (-0.53 a 0.06)	<b>-0.11 (-0.31 a -0.09)</b>

El tipo de medida del tamaño del efecto es la diferencia de medias estandarizadas (DME).

Fuente: estudio realizado por Dong S. et al (2024).

### Resultados de los análisis de subgrupos del resultado primario:

#### **Criterio de definiciones de resistencia al tratamiento: corte bajo**

De acuerdo a esta definición de corte bajo incluye la falta de respuesta o intolerancia a antipsicóticos sin especificación y estudios que no cumplen los criterios de corte intermedios o altos.

En este análisis de subgrupo de corte bajo para el resultado primario de eficacia, basado en los síntomas generales de la esquizofrenia medidos mediante una escala de calificación, no se evidenció diferencias estadísticamente significativas entre olanzapina comparada con risperidona y quetiapina; sin embargo, fue superior a haloperidol (network: DME 95% IC **-0.27 [-0.49 a -0.05]**, pairwise: DME 95% IC **-0.29 [-0.55 a -0.30]**), así mismo fue superior que la clorpromazina en el análisis network: DME 95% IC **-0.67 (-0.49 a -0.05)**, no obstante en el análisis pairwise no se evidenciaron estudios.

**Tabla N°30. Tabla de clasificación del análisis por subgrupo del criterio de corte bajo para el resultado primario: síntomas generales de la esquizofrenia.**

Medicamentos comparados	Comparación directa	Comparación indirecta
	DMS/ IC al 95%	DMS/ IC al 95%
Olanzapina versus risperidona	-0.23 (-0.48 a 0.01)	-0.19 (-0.38 a 0.00)
Olanzapina versus	<b>-0.29 (-0.55 a -0.03)</b>	<b>-0.27 (-0.49 a -0.05)</b>

haloperidol		
Olanzapina versus quetiapina	-0.03 (-0.27 a 0.20)	-0.03 (-0.22 a 0.17)

Fuente: estudio realizado por Dong S. et al (2024).

### Aspectos a considerar:

Respecto al riesgo de sesgo el 22 (49%) de los 45 estudios incluidos en el meta-análisis presentan un alto riesgo de sesgo mientras que los demás un riesgo moderado. Así mismo respecto al sesgo de publicación para el resultado primario de efectividad del tratamiento no se evidenció diferencias estadísticamente significativas; sin embargo, en la evaluación del efecto de los estudios pequeños si hubo un riesgo de sesgo de publicación estadísticamente significativa ( $p$  menor de 0.05).

En los resultados de los análisis por subgrupos no se evidenciaron diferencia estadísticamente significativos entre olanzapina y risperidona respecto a: definiciones del criterio de diagnóstico de resistencia al tratamiento (en los criterios de bajo corte se incluyó la intolerancia a los antipsicóticos), rango de edad (mayores de 18 años), gravedad inicial (alta y baja) y duración del estudio (corto y largo); excepto en la interrupción del tratamiento debido a ineficacia en la que la clozapina fue superior a la olanzapina de acuerdo al análisis en network.

En los últimos 3 años, Stefan Leucht, quien diseñó el estudio junto a SD (investigador principal) recibió honorarios como consultor/ asesor y/o conferencista de parte de varias industrias farmacéuticas.

### Limitaciones:

- Varias limitaciones del presente estudio requieren consideración: 22 (49%) estudios presentaron un riesgo de sesgo alto debido a que no informaron todos los resultados, mientras que 23 (51%) estudios presentaron un riesgo de sesgo moderado.
- Hubo una inconsistencia significativa en el resultado primario, así mismo se encontró que los estudios psicofarmacológicos realizados antes de 1990 tenían una calidad inferior respecto a los nuevos estudios.
- Se incluyeron definiciones de esquizofrenia resistente al tratamiento, que varían desde respuesta parcial hasta resistencia al tratamiento muy estricta, así mismo los pacientes incluidos en los estudios varían de acuerdo a la gravedad basal.
- A pesar de que se incluyeron estudios publicados y no publicados es gráfico del embudo del meta-análisis por pares indicó un posible sesgo de publicación en la evaluación del efecto de los estudios pequeños.
- Muchas comparaciones se basaron en pocos estudios o solo en uno solo, lo cual resultó en redes poco conectadas y baja capacidad estadística para detectar posibles diferencias.
- Debido a los juicios de "algunas preocupaciones" o "preocupaciones principales" en el dominio del estudio y de la incoherencia el nivel de confianza en el resultado primario

fue principalmente baja y muy baja en las estimaciones, lo cual significa que los resultados pueden cambiar potencialmente si hay más pruebas disponibles.

## 6.2. Ensayos clínicos aleatorizados

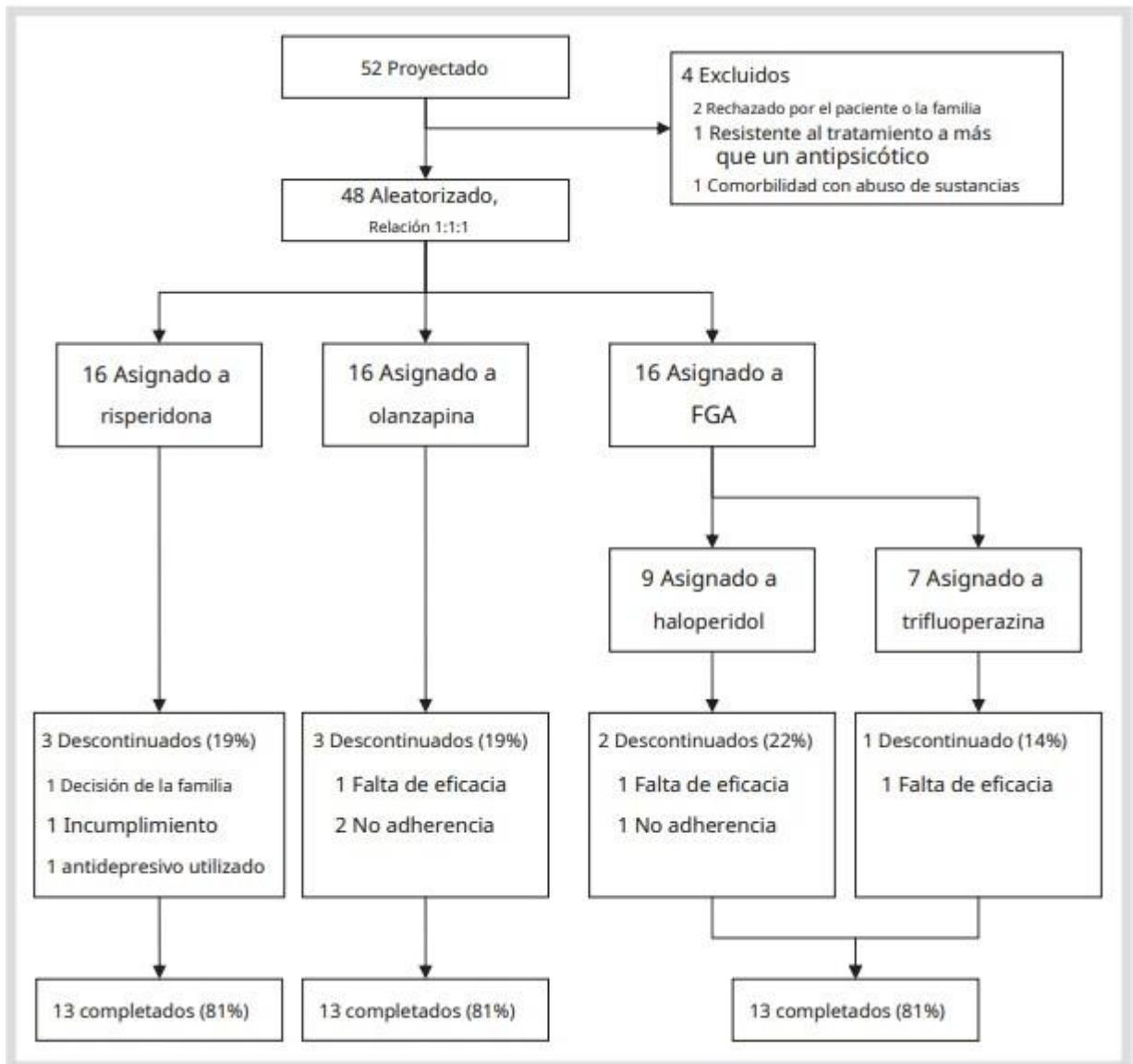
Tres ensayos clínicos evaluaron la respuesta a olanzapina y otros antipsicóticos en pacientes con esquizofrenia que no respondieron al tratamiento o que presentaron intolerancia al tratamiento previo: Chen J. et al (2012); McEvoy et al (CATIE investigation, 2006) y Suzuki T. et al (2007).

**Chen J. et al (2012)**<sup>33</sup>, realizaron un estudio cuyo objetivo fue comparar la eficacia de risperidona y la olanzapina con la de los antipsicóticos de primera generación (APG) en pacientes con esquizofrenia, que no mostraron respuesta a los ensayos iniciales con FGA. Fue un estudio aleatorizado, ciego para el evaluador, con una duración de 8 semanas, con 3 brazos de tratamiento. Este estudio se desarrolló en un Hospital Psiquiátrico público de Taiwán, desde noviembre de 2001 hasta febrero de 2004. Participaron 48 pacientes, que mostraron una respuesta inadecuada a un antipsicótico de primera generación, y fueron asignados aleatoriamente a grupos de risperidona, olanzapina o antipsicóticos de primera generación (haloperidol o trifluoperazina).

Los criterios de inclusión fueron: edad entre 15 y 65 años, varones y mujeres (que no tengan planes de quedar embarazadas y aceptaran usar métodos anticonceptivos), buena adherencia a la medicación dentro de los 3 meses previos al estudio, cumplieron con los criterios de esquizofrenia (DSM-IV) y que hayan respondido de manera inadecuada a solo una línea de antipsicóticos de primera generación, así mismo dentro de los criterios de exclusión se consideraron otras patologías, retraso mental, reciente alto riesgo de suicidio o violencia, antecedente de respuesta inadecuada a más de 2 líneas de APG o haber sido tratado alguna vez con un antipsicótico de segunda generación (ASG).

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente mediante el método de dados con un diseño de 6 bloques para recibir risperidona, olanzapina o FGA en una proporción de 1:1:1. Las calificaciones fueron realizadas por un evaluador ciego al inicio y en las semanas 2, 4, 6 y 8 o en la visita final. El resultado de eficacia fue el cambio desde el inicio hasta el punto final en la puntuación total de la PANSS, mientras que los resultados secundarios de eficacia incluyeron: cambio desde el inicio hasta el punto final en la puntuación total positiva, negativa y general de la PANSS. Además, un "buen respondedor" se definió como una disminución  $\geq 20\%$  en la puntuación total de la PANSS y una puntuación CGI-S  $\leq 3$  en el punto final.

<sup>33</sup> Chen J-J, Chan H-Y, Chen C-H, Gau SS-F, Hwu H-G. Risperidone and olanzapine versus another first generation antipsychotic in patients with schizophrenia inadequately responsive to first generation antipsychotics. *Pharmacopsychiatry* [Internet]. 2011;45(2):64–71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1291293>.

**Figura N°3. Resumen del flujo de los participantes.**

Fuente: estudio realizado por Chen J. et al.

Los 48 pacientes fueron aleatorizados en 3 grupos de tratamiento con 16 pacientes en cada grupo; así mismo, todos los pacientes fueron incluidos en el análisis de seguridad y eficacia. En total, 39 pacientes (81%) completaron el período de estudio de 8 semanas (Figura N°10).

Al inicio, la puntuación total media de la PANSS fue de  $83 \pm 17$ . No hubo diferencias significativas entre los 3 grupos de tratamiento en las características demográficas o clínicas iniciales, incluyendo edad, sexo, educación, edad de inicio, duración de la enfermedad, antecedentes y duración de la hospitalización psiquiátrica previa, proporción de pacientes hospitalizados, CPE inicial, puntuación de gravedad CGI y puntuación total de la PANSS.

**Tabla N°31. Características demográficas y clínicas de los pacientes aleatorizados.**

	FGA (n = 16) M (SD)	Risperidone (n = 16) M (SD)	Olanzapine (n = 16) M (SD)	p-value <sup>#</sup>
<i>demographic characteristics</i>				
age – y/o	36.5 (11.0)	36.7 (14.0)	37.9 (9.4)	0.815
sex – M/F (M%)	13/3 (81.3)	8/8 (50)	7/9 (43.8)	0.070
education – yr	11.1 (3.1)	9.5 (3.8)	9.6 (3.4)	0.373
<i>psychiatric history</i>				
age of onset – y/o	23.9 (5.3)	23.9 (10.7)	29.8 (10.6)	0.120
duration of illness – yr	12.6 (10.8)	12.8 (11.0)	8.1 (5.7)	0.375
prior psychiatric admissions – no.	1.3 (1.4)	1.2 (1.9)	1.0 (1.3)	0.661
prior hospitalized duration – days	44.4 (55.7)	56.8 (65.0)	49.1 (57.0)	0.804
<i>baseline clinical characteristics</i>				
PANSS total score	79.8 (15.9)	82.9 (17.2)	86.9 (19.5)	0.560
CGI severity score	4.8 (0.8)	5.2 (0.8)	5.4 (0.6)	0.136
inpatient – no. (%)	11 (68.8)	10 (62.5)	12 (75.0)	0.748
CPE – mg/d	943.8 (258.8)	892.2 (164.2)	969.7 (268.3)	0.411

FGA, first generation antipsychotic; PANSS, positive and negative syndrome scale; CGI-S, clinical global impression- severity of illness scale; CPE, chlorpromazine equivalent

<sup>#</sup> Continuous variables were analyzed with the Kruskal-Wallis test; categorical variables were analyzed with the Pearson chi-square or Fisher's exact test

Fuente: estudio realizado por Chen J. et al.

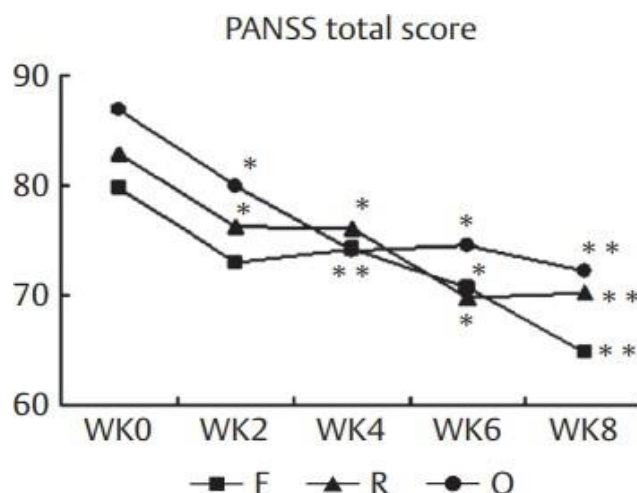
Los tres grupos de tratamiento mostraron una mejora significativa en el parámetro de eficacia principal (el cambio medio de la puntuación total de la PANSS desde el inicio hasta el punto final): FGA  $-14,9 \pm 16,6$  ( $p < 0,01$ ), risperidona,  $-12,7 \pm 14,3$  ( $p < 0,01$ ), olanzapina,  $-14,8 \pm 13,7$  ( $p < 0,01$ ) (Tabla N°32). La significancia estadística del efecto en el grupo de APG apareció en la semana 6 y persistió hasta la semana 8, pero no hubo diferencias en la mejoría entre estos 3 grupos en ninguna visita.

Los 3 grupos de tratamiento mostraron una mejora significativa en 2 de los 3 parámetros de eficacia secundarios en comparación con el valor inicial: puntuación total de síntomas positivos de PANSS: APG  $-5,5 \pm 8,0$  ( $p < 0,05$ ), risperidona,  $-5,8 \pm 5,7$  ( $p < 0,01$ ), olanzapina,  $-3,5 \pm 3,3$  ( $p < 0,01$ ), puntuación total general PANSS: APG,  $-7,4 \pm 8,2$  ( $p < 0,01$ ), risperidona,  $-5,8 \pm 6,3$  ( $p < 0,01$ ), olanzapina,  $-7,1 \pm 8,0$  ( $p < 0,01$ ). No hubo diferencias significativas entre los grupos en la disminución desde el inicio hasta el punto final en la puntuación total positiva, negativa y general de la PANSS ni en el ítem de depresión; ni en la proporción de respondedores al tratamiento.

**Tabla N°32. Medidas de resultado de eficacia en la población por intención de tratar: cambio medio desde el inicio hasta el punto final.**

	FGA (n = 16) M (SD)	Risperidone (n = 16) M (SD)	Olanzapine (n = 16) M (SD)	p-value <sup>#</sup>
PANSS total	-14.9 (16.6)**	-12.7 (14.3)**	-14.8 (13.7)**	0.890
positive total	-5.5 (8.0)*	-5.8 (5.7)**	-3.5 (3.3)**	0.413
negative total	-2.0 (5.0)	-1.2 (6.0)	-4.1 (6.3)*	0.321
general total	-7.4 (8.2)**	-5.8 (6.3)**	-7.1 (8.0)**	0.842
depression item	-0.44 (0.89)	-0.06 (0.77)	-0.31 (1.40)	0.614
CGI-S total	-1.1 (1.7)*	-1.2 (1.1)**	-1.3 (0.8)**	0.925
ESRS subjective assessment total score	1.4 (2.8)	-1.4 (4.0)	-2.2 (3.7)*	0.020
ESRS parkinsonism total score	1.6 (11.5)	-1.6 (10.7)	-5.3 (10.7)	0.458
good responders – no. (%)	6 (38)	4 (25)	5 (31)	0.748

Fuente: estudio realizado por Chen J. et al.

**Figura N°4. Cambio medio desde el inicio de la puntuación total en la PANSS**

F: antipsicótico de primera generación; R, risperidona; O, olanzapina. El análisis se basó en la población por intención de tratar y en el método de la última observación realizada. \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ .  
Fuente: estudio realizado por Chen J. et al.

### Limitaciones

Dentro de las limitaciones se incluyen, la falta de información respecto al cegamiento de los participantes y el personal de estudio, excepto de los investigadores, lo cual podría influir en los resultados de los desenlaces subjetivos como la valoración de escala PANSS, incrementando así el riesgo de sesgo además fue un estudio con población pequeña (N: 48 pacientes), de diseño unicéntrico, así mismo los participantes que descontinuaron el tratamiento fueron el 19% de cada brazo del estudio, lo cual incrementa el riesgo de sesgo por desgaste.

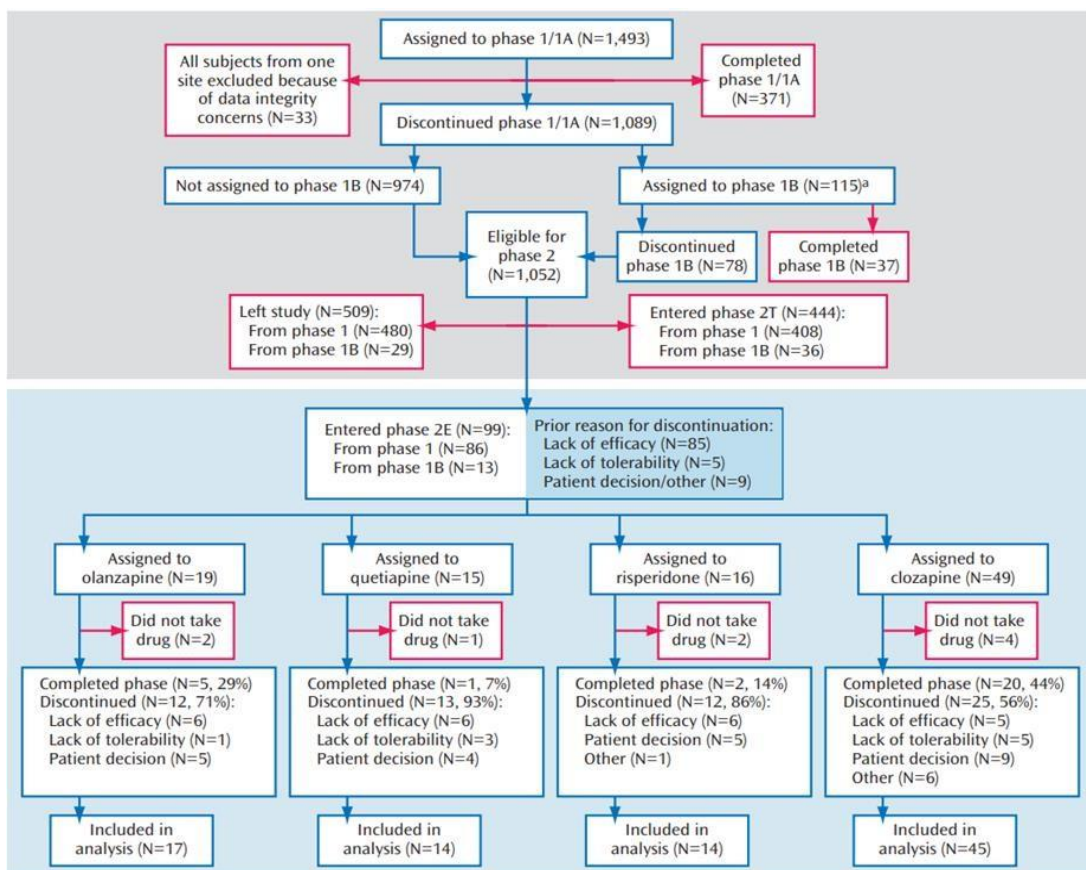
**McEvoy J. et al (2006)**<sup>34</sup>, CATIE investigation. El Instituto Nacional de Salud Mental inició la investigación de Ensayos Clínicos sobre la Efectividad de las Intervenciones con Antipsicóticos (CATIE) para determinar la efectividad comparativa de los fármacos antipsicóticos. Los ensayos se realizaron entre enero de 2001 y diciembre de 2004 en 57 centros clínicos de Estados Unidos. Inicialmente, los pacientes fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona o perfenazina en el ensayo de fase 1. Cualquier paciente que interrumpiera el tratamiento con olanzapina, quetiapina, risperidona o ziprasidona en la fase 1 era elegible para participar en uno de los ensayos de fase 2. Si el tratamiento de fase 2 asignado fue efectivo, los pacientes podrían continuarlo hasta completar 18 meses de estudio (incluido el tiempo pasado en las fases 1 y 2) o hasta completar 6 meses de tratamiento en la fase 2 (incluso si los 6 meses período extendido más allá de 18 meses del tratamiento total del estudio). El artículo presentado por McEvoy informó los resultados del ensayo de eficacia de fase 2, recomendado a personas que interrumpieron el tratamiento de fase 1 anterior debido a su ineficacia (Figura N°6).

Los criterios de inclusión de los participantes fueron edades entre 18 y 65 años, un diagnóstico de esquizofrenia (DSM-IV) y capacidad de toma de decisiones para brindar consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron retraso mental, otros trastornos cognitivos o

<sup>34</sup> 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>.

reacciones adversas graves pasadas a cualquiera de los tratamientos propuestos. También se excluyeron los pacientes que experimentaron sus primeros episodios psicóticos, los pacientes con evidencia previa de una profunda resistencia al tratamiento, las mujeres que estaban embarazadas o amamantando, o los pacientes con condiciones médicas graves e inestables. De los 99 pacientes evaluados, 15 utilizaron quetiapina y 16 utilizaron risperidona (Tabla N°33).

**Figura N°5. Enrolamiento, asignación, seguimiento y análisis de pacientes asignados aleatoriamente a clozapina u otro antipsicótico atípico.**



La puntuación total media de la PANSS inicial de la fase 2 fue de 87,6, y la puntuación media de gravedad de CGI fue de 4,6, es decir, en el rango de enfermedad de moderada a marcadamente grave para el grupo. No hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en estas medidas. Los 99 pacientes que ingresaron al ensayo de eficacia de fase 2 estaban, en promedio, más enfermos que los otros pacientes (N=1361) que ingresaron a la investigación del CATIE, incluso en la fase 1 inicial. En el transcurso de su participación en la fase 1/1B, las condiciones de estos 99 pacientes empeoraron.

Fuente: estudio realizado por McEvoy J. et al.

**Tabla N°33. Características basales de los pacientes aleatorizados**

Characteristic at Phase 2 Baseline	Clozapine (N=49)		Olanzapine (N=19)		Quetiapine (N=15)		Risperidone (N=16)		Total (N=99)	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Male gender	40	82	18	95	12	80	10	63	80	81
Race										
White	32	65	11	58	9	60	11	69	63	64
Black/African American	14	29	8	42	6	40	5	31	33	33
All other racial groups <sup>a</sup>	3	6	0	0	0	0	0	0	3	3
Spanish/Hispanic/Latino ethnicity	8	16	1	5	0	0	5	31	14	14
Married <sup>b</sup>	2	4	2	11	4	27	1	6	9	9
Unemployed <sup>c</sup>	42	88	15	79	14	93	13	81	84	86
Structured Clinical Interview for DSM-IV diagnosis present in the past 5 years										
Depression	12	24	5	26	9	60	7	44	33	33
Alcohol dependence or alcohol abuse	13	27	5	26	2	13	5	31	25	25
Drug dependence or drug abuse	9	18	4	21	6	40	5	31	24	24
Antipsychotic medication received in prior phase (1/1A or 1B)										
Olanzapine	10	20	—	—	5	33	4	25	19	19
Quetiapine	18	37	10	53	—	—	9	56	37	37
Risperidone	16	33	6	32	8	53	—	—	30	30
Ziprasidone	5	10	3	16	2	13	3	19	13	13
Reason for discontinuation from prior phase (1/1A or 1B)										
Inadequate therapeutic effect	44	90	16	84	12	80	13	81	85	86
Unacceptable side effects	3	6	0	0	1	7	1	6	5	5
Patient decision	2	4	3	16	2	13	1	6	8	8
Administrative decision	0	0	0	0	0	0	1	6	1	1
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Age (years)	39.4	9.9	44.3	10.5	37.1	11.8	37.7	9.3	39.7	10.4
Education (years) <sup>f</sup>	12.6	1.8	13.3	2.7	12.3	1.4	12.3	1.8	12.6	2.0
Psychiatric history										
Age of first treatment for any behavioral or emotional problem (years) <sup>d</sup>	21.2	7.5	26.5	9.5	22.5	9.2	24.1	8.8	22.9	8.5
Years since first antipsychotic medication received <sup>e</sup>	13.8	8.7	14.5	8.9	10.8	9.0	11.1	10.8	13.0	9.1
Psychopathology										
Positive and Negative Syndrome Scale total score (range=30–210)	90.3	21.3	83.1	19.1	91.1	22.2	81.4	14.6	87.6	20.2
Clinician-rated Clinical Global Impression severity score (range=1–7)	4.7	0.9	4.3	1.2	4.9	0.7	4.3	0.7	4.6	0.9
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Time until treatment discontinuation for any reason in phase 1 (months) <sup>f</sup>	4.8	4.2	3.8	2.9	4.1	3.4	5.1	3.0	4.5	3.7

Fuente: estudio realizado por McEvoy J. et al.

La mediana del tiempo hasta la interrupción del tratamiento por cualquier motivo fue de 10,5 meses para los pacientes tratados con clozapina, 2,7 meses para los pacientes tratados con olanzapina, 3,3 meses para los pacientes tratados con quetiapina y 2,8 meses para los pacientes tratados con risperidona. La clozapina fue significativamente superior a la quetiapina (índice de riesgo = 0,39,  $p = 0,01$ ) y a la risperidona (índice de riesgo = 0,42,  $p < 0,02$ ), pero no a la olanzapina.

El 11% ( $n=5$ ) de los pacientes tratados con clozapina, el 35% ( $n=6$ ) de los pacientes tratados con olanzapina y el 43% ( $n=6$ ) de los pacientes tratados con quetiapina y risperidona interrumpieron el tratamiento por falta de eficacia. La clozapina fue significativamente superior a

la olanzapina (RR = 0.24, p <0,02), quetiapina (RR = 0.16, p = 0,004) y risperidona (RR = 0.16, p = 0,003).

En la evaluación de 3 meses, los pacientes asignados a clozapina tuvieron mayores reducciones en la puntuación total de la PANSS (media = -11.7, SE = 3.2) que los pacientes asignados a quetiapina (media = 2.5, SE = 4.8, p = 0.02) o risperidona (media= 4.1, SE=1.9, p<0.03) pero no olanzapina. Se observó un patrón similar en la subescala de psicopatología general de la PANSS, aunque la clozapina sólo fue sustancialmente mejor que la quetiapina. Los pacientes asignados a clozapina tuvieron mayores reducciones en la Escala de Impresión Clínica Global de gravedad a los 3 meses (media = -0.7, SE = 0.1) en comparación con los pacientes asignados a olanzapina (media = 0,1, EE = 0,2, p <0,02) y quetiapina (media=0,2, SE=0,3, p=0,003).

**Tabla N°34. Puntuaciones de la Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS) y la Escala de Impresión Clínica Global (CGI) por intención de tratar a pacientes asignados aleatoriamente a clozapina u otro antipsicótico atípico.**

Endpoint Measure	Clozapine (N=43)				Olanzapine (N=17)				Quetiapine (N=14)			
	Mean	SE	N <sup>b</sup>	p	Mean	SE	N <sup>b</sup>	p	Mean	SE	N <sup>b</sup>	p
<b>Total PANSS change in score for phase 2 baseline</b>												
Month 3 (clozapine pairwise test)	-11.7	3.2	43		-3.2	2.3	17	0.22	2.5	4.8	13	<0.02*
Month 6	-18.4	3.3	33		-7.7	3.1	10		-1.3	6.8	8	
<b>Positive PANSS change in score for phase 2 baseline</b>												
Month 3	-4.1	1.1	43		-1.7	0.8	17		0.2	1.5	13	
Month 6	-4.9	1.1	33		-2.9	1.3	10		0.6	2.1	8	
<b>Negative PANSS change in score for phase 2 baseline</b>												
Month 3	-2.8	1.0	43		-0.6	0.9	17		0.0	1.5	13	
Month 6	-5.3	1.1	33		-0.7	0.7	10		-1.1	2.2	8	
<b>General psychiatric PANSS change in score for phase 2 baseline</b>												
Month 3 (clozapine pairwise test)	-4.7	1.5	43		-0.9	1.3	17	0.24	2.3	2.5	13	0.006*
Month 6	-8.2	1.6	33		-4.1	1.8	10		-0.8	3.5	8	
<b>CGI severity change in score for phase 2 baseline</b>												
Month 3 (clozapine pairwise test)	-0.7	0.1	41		0.1	0.2	15	<0.02*	0.2	0.3	13	0.003*
Month 6	-0.8	0.2	33		-0.2	0.4	10		-0.5	0.6	8	

<sup>a</sup> Los valores p, presentados con fines descriptivos, provienen de una prueba con gl = 3 para el tratamiento, basada en un ANCOVA con ajuste por valor basal y si el paciente presentó una exacerbación en los 3 meses previos. Si p < 0,05, la clozapina se comparó con cada fármaco atípico mediante un ajuste de Hochberg (el valor p más bajo para clozapina se comparó con 0,05/3 = 0,0167), y los tres fármacos atípicos se compararon con respecto a p < 0,05 mediante pruebas cerradas/de reducción gradual.

<sup>b</sup> N representa el número de pacientes con datos no faltantes en ese momento.

\*p < 0,05 después del ajuste de Hochberg para comparaciones múltiples, cuando corresponda.

Fuente: estudio realizado por McEvoy J. et al.

### Limitaciones

Dentro de las limitaciones del presente estudio se encuentra, la pequeña población (N: 99 pacientes), lo cual limita la potencia estadística. Así mismo, la asignación de clozapina en la fase 2 del estudio fue abierta, lo cual podría haber influido en la valoración de desenlaces subjetivos como la escala PANSS, además de haber influido en la discontinuación del tratamiento.

**Suzuki T. et al (2007)**<sup>35</sup>, realizaron un ensayo clínico aleatorizado abierto el cual fue mencionado en las guías de la Asociación Británica de Psicofarmacología - BAP, donde evaluaron si el cambio de tratamiento antipsicótico posterior a la falla al tratamiento era favorable. De los 78 pacientes evaluados, 37 (47.4%) no respondieron a la primera línea de tratamiento.

El desenlace principal fueron los cambios en la puntuación de la escala BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale), mientras que los desenlaces secundarios fueron el resultado del estado clínico lo suficientemente bueno como para dar de alta y a una terapia de continuación exitosa con el mismo agente antipsicótico durante más de 6 meses.

Las características basales en los 3 grupos de tratamiento fueron comparables, excepto en la duración de la admisión en años, en el cual el grupo de risperidona fue de 2 años mientras que en el grupo de quetiapina fue de 4 años y en el grupo de olanzapina de 5 años.

**Tabla N°35. Características basales de los participantes por brazo**

	First assigned to Olanzapine (N=26)	First assigned to Quetiapine (N=26)	First assigned to Risperidone (N=26)	Total (N=78)
The number of women and men	15 and 11	14 and 12	14 and 12	43 and 35
The number of inpatients and outpatients	22 and 4	22 and 4	22 and 4	66 and 12
The number of involuntarily admitted patients	10	9	9	28
The number of acute patients	21	22	22	65
The number of patients previously exposed to atypicals	12	12	14	38 <sup>a</sup>
The number of antipsychotic-free patients	8	8	7	23
The number of antipsychotic naïve patients	4	5	6	15
Age (years old) <sup>b</sup>	46.0 (15.4, 18–74)	45.5 (15.5, 21–73)	43.2 (15.2, 21–82)	44.9 (15.2, 18–82)
Education (years) <sup>b</sup>	11.8 (2.9, 9–18)	12.4 (2.2, 9–18)	12.6 (2.9, 6–16)	12.2 (2.7, 6–18)
Duration of illness (years) <sup>b</sup>	17.9 (12.3, 0.5–52)	15.2 (11.9, 1–41)	17.9 (11.2, 2–36)	17.0 (11.7, 0.5–52)
The number of past admissions <sup>b</sup>	3.38 (3.99, 0–18)	2.35 (2.26, 0–6)	2.50 (2.79, 0–10)	2.74 (3.09, 0–18)
Total duration of admission (years) <sup>b</sup>	5.26 (9.92, 0–43)	4.06 (8.65, 0–37)	2.54 (5.24, 0–19)	3.95 (8.15, 0–43)
Brief psychiatric rating scale <sup>b</sup>	72.1 (8.5, 56–88)	72.5 (9.4, 58–90)	73.2 (8.0, 54–83)	72.6 (8.5, 54–90)
Drug-induced extra-pyramidal symptoms scale <sup>b</sup>	4.92 (4.70, 0–17)	4.65 (3.93, 0–14)	7.19 (6.32, 0–20)	5.59 (5.15, 0–20)
Global assessment of functioning <sup>b</sup>	29.7 (9.4, 10–55)	30.4 (7.5, 17–45)	30.0 (9.1, 21–55)	30.0 (8.6, 10–55)
Severity of illness <sup>a</sup>	5.69 (0.62, 4–7)	5.62 (0.50, 5–6)	5.73 (0.60, 4–6)	5.68 (0.57, 4–7)
Total dose of antipsychotics (Chlorpromazine equivalent) <sup>b</sup>	685 (897, 0–3289)	459 (626, 0–2128)	502 (651, 0–2195)	549 (732, 0–3289)
The number of antipsychotics <sup>b</sup>	1.62 (1.55, 0–5)	1.73 (1.51, 0–5)	1.65 (1.50, 0–6)	1.67 (1.50, 0–6)
The number of total psychotropics <sup>b</sup>	3.85 (3.56, 0–12)	3.81 (3.62, 0–12)	4.68 (3.36, 0–13)	3.91 (3.47, 0–13)

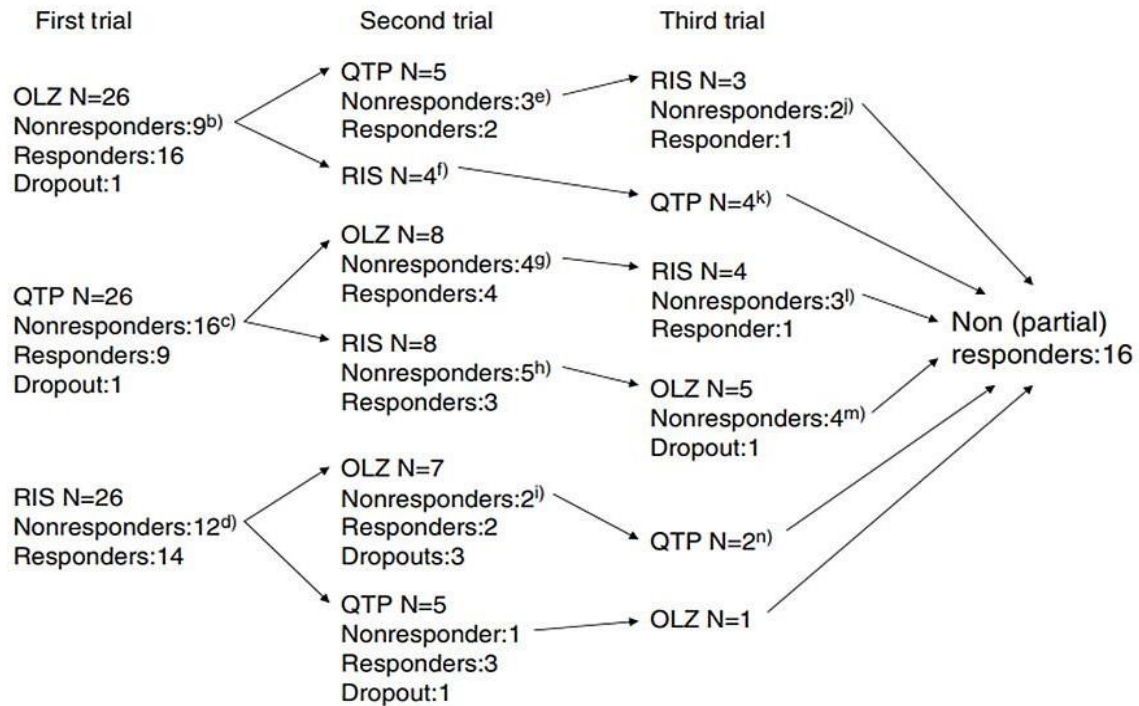
Fuente: estudio realizado por Suzuki T. et al.

La respuesta se definió que la puntuación de la Escala de Calificación Psiquiátrica Breve posterior al tratamiento fuera del 70% o menos del valor inicial. Los que respondieron parcialmente fueron incluidos entre los no respondedores. De los 10 pacientes que utilizaron quetiapina como segunda línea de tratamiento y que habían fallado a Olanzapina y Risperidona, 5 (50%) pacientes respondieron favorablemente, 4 (40%) no respondieron y 1

<sup>35</sup> Suzuki T, Uchida H, Watanabe K, Nomura K, Takeuchi H, Tomita M, et al. How effective is it to sequentially switch among Olanzapine, Quetiapine and Risperidone?--A randomized, open-label study of algorithm-based antipsychotic treatment to patients with symptomatic schizophrenia in the real-world clinical setting. *Psychopharmacologia* [Internet]. 2007;195(2):285–95. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-007-0872-2>.

(10%) uno abandonó el estudio. Por otro lado, de los 12 pacientes que utilizaron risperidona como segunda línea de tratamiento por falla a quetiapina y olanzapina, 9 (75%) fallaron en responder mientras que 3 (25%) respondieron al tratamiento. Finalmente, de los 15 pacientes que utilizaron olanzapina como segunda línea de tratamiento y que habían fallado a quetiapina y risperidona, 6 (40%) pacientes respondieron a tratamiento, 6 (40%) fallaron y 3 (20%) abandonaron el tratamiento.

**Figura N°6. Disposición de pacientes y respuesta según medicamento asignado**



Fuente: estudio realizado por Suzuki T. et al.

**Tabla N°36. Cambios en las variables clínicas**

	Drug-induced extra-pyramidal rating scale	Glucose (mg/dl)	Total cholesterol (mg/dl)	Triglyceride (mg/dl)	High-density lipoprotein (mg/dl)	Prolactin (ng/ml)	Body weight (kg)
Olanzapine	5.26→5.38 n.s. (50 patients)	103→91.7* (41 patients)	187→186 n.s. (41 patients)	117→137 n.s. (40 patients)	56.9→50.7** (40 patients)	33.4→30.3 n.s. (40 patients)	61.7→61.3 n.s. (49 patients)
Quetiapine	5.98→5.64 n.s. (45 patients)	110→93.5** (41 patients)	189→185 n.s. (39 patients)	125→129 n.s. (38 patients)	57.6→50.8*** (38 patients)	29.2→14.1*** (40 patients)	60.0→59.9 n.s. (44 patients)
Risperidone	6.10→6.62 n.s. (50 patients)	104→91.9** (47 patients)	189→186 n.s. (46 patients)	111→98 n.s. (46 patients)	59.6→56.7 n.s. (46 patients)	26.4→74.0**** (47 patients)	61.5→60.4 n.s. (50 patients)

Baseline→endpoint mean data (where available).

\* $p < 0.05$

\*\* $p < 0.01$

\*\*\* $p < 0.001$

\*\*\*\* $p < 0.0001$  (Wilcoxon signed rank test).

Fuente: estudio realizado por Suzuki T. et al.

## **Limitaciones**

Dentro de las limitaciones del presente estudio se encuentra, el diseño abierto, lo cual puede haber influencia en la valoración de desenlaces subjetivos como lo es la escala BPRS, además la pequeña población (N: 78 pacientes en la fase 1 y 37 pacientes en la fase 2 limita la potencia de los análisis estadísticos; por consiguiente, no se realizó un análisis estadístico en la fase 2 del estudio que compare los resultados de los grupos en investigación.

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

### **7.1. Revisiones sistemáticas**

#### **Dong S. Et al (2023) <sup>32</sup>**

Realizaron un meta-análisis en red; con el objeto de comparar la eficacia y los eventos adversos de diferentes antipsicóticos en la esquizofrenia resistente al tratamiento. Se consideraron elegibles todos los ECA publicados y no publicados, así como los abiertos y cegados cuya población incluida fuesen pacientes con una forma resistente al tratamiento de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o trastorno esquizofreniforme. Además, se incluyeron pacientes según la definición de resistencia al tratamiento definida en tres niveles de corte, los cuales se definieron en el apartado de la evidencia que la información que soporta la eficacia/ efectividad. Se incluyeron 73 estudios en el análisis cualitativo, de los cuales, 62 estudios tenían datos utilizables y 60 estudios involucraron a 6 838 participantes que fueron incluidos en el presente metaanálisis en red, la duración media fue de 12 semanas (rango de 4 a 52).

Respecto a la evaluación de seguridad se consideraron los siguientes resultados:

#### **Medida de los resultados secundarios**

- Seguridad:
  - La ocurrencia de eventos adversos específicos:
    - Uso de medicación antiparkinsoniana
    - Ganancia de peso
    - Sedación
    - Niveles de prolactina
    - Prolongación del intervalo QT.
  - Abandono debido a eventos adversos (si es posible, solo se usarán abandonos por eventos adversos relacionados a efectos adversos).

## **Resultados**

*Eventos adversos:*

### **Uso de medicamentos antiparkinsonianos**

Clozapina y olanzapina fueron asociados con menor uso de medicamentos antiparkinsonianos comparados con risperidona, flufenazina y haloperidol (el cual fue el peor), con un IC del 95%.

La quetiapina no presentó diferencias estadísticamente significativas comparado con la olanzapina respecto al uso de medicamentos antipsicóticos (network: OR 1.12, IC 95% [0.25 a 5.07], pairwise: OR 0.77, IC 95% [0.26 a 2.23]).

Además, respecto a la comparación entre olanzapina y risperidona, olanzapina tuvo una superioridad siendo asociada con un menor uso de medicamentos antiparkinsonianos (network: OR 95% IC 0.46 [0.27 a 0.76], pairwise: OR 95% IC 0.52 [0.28 a 0.94]); también mostró una superioridad en comparación con haloperidol (network: OR 95% IC 0.27 [0.09 a 0.66]); sin embargo, no se encontraron comparaciones directas.

**Tabla N°37. Tabla de clasificación para resultados secundarios: uso de medicamentos antiparkinsonianos.**

Medicamentos comparados	Comparación directa	Comparación indirecta
	RR/ IC al 95%	RR/ IC al 95%
Olanzapina versus risperidona	0.52 (0.28 a 0.94)	0.46 (0.27 a 0.76)
Olanzapina versus haloperidol	N.A.	0.27 (0.09 a 0.66)
Olanzapina versus quetiapina	1.12 (0.25 a 5.07)	0.77 (0.26 a 2.23)

El resultado original es dado en OR (con su IC del 95%) y son transformados a RR. Para esta transformación, asumimos un ratio de uso de medicamentos antipsicóticos con clozapina de 24% comparado con el ratio del evento control (CER) para todas las comparaciones de antipsicóticos activos versus clozapina. NA: no disponible.

Fuente: estudio realizado por Dong S. Et al.

### Niveles de prolactina

La quetiapina fue asociada con un menor incremento de los niveles de prolactina que la olanzapina (network: DME 95% IC -13.19 [-21.95 a -4.43]), sin embargo, en la comparación directa no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas (pairwise: DME 95% IC -9.10 [-19.87 a 1.67]); no obstante, la olanzapina presentó un menor incremento de los niveles séricos de prolactina que la risperidona (network: DME 95% IC -27.41 [-34.41 a -20.42], pairwise: DME 95% IC -28.55 [-37.64 a -19.45]); mientras que no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre olanzapina y haloperidol (network: DM 95% IC -17.13 [-29.67 a -4.6], pairwise: NA).

**Tabla N°38. Tabla de clasificación para resultados secundarios: incremento de los niveles de prolactina.**

Medicamentos comparados	Comparación directa	Comparación indirecta
	DME/ IC al 95%	DME/ IC al 95%

<b>Olanzapina versus risperidona</b>	<b>-16.9 (-25 a -8.79)</b>	<b>-21.05 (-27.93 a -14.16)</b>
<b>Olanzapina versus haloperidol</b>	N.A.	-10.77 (-23.3 a 1.76)
<b>Quetiapina versus olanzapina</b>	-9.10 (-19.87 a 1.67)	<b>-13.19 (-21.95 a -4.43)</b>

La medida del tamaño del efecto es la diferencia de media estandarizada (DME). NA: no disponible.  
 Fuente: estudio realizado por Dong S. Et al.

### Sedación

Respecto a la sedación, no se evidenció diferencia estadísticamente significativa entre olanzapina comparado con risperidona (network: RR 95% IC 1.01 [0.82 a 1.15], pairwise: RR 95% IC 0.96 [0.82 a 1.08]), haloperidol (network: NA, pairwise: RR 95% IC 0.98 [0.79 a 1.13]), ni quetiapina (network: RR 95% IC 0.98 [0.51 a 1.86], pairwise: RR 95% IC 0.92 [0.24 a 3.58]).

**Tabla N°39. Tabla de clasificación para resultados secundarios: sedación.**

Medicamentos comparados	Comparación directa	Comparación indirecta
	RR/ IC al 95%	RR/ IC al 95%
<b>Olanzapina versus risperidona</b>	1.01 (0.82 a 1.15)	0.96 (0.82 a 1.08)
<b>Olanzapina versus haloperidol</b>	N.A.	0.98 (0.79 a 1.13)
<b>Olanzapina versus quetiapina</b>	0.98 (0.51 a 1.86)	0.92 (0.24 a 3.58)

El resultado original es dado in OR (con su IC del 95%) y son transformados a RR. Para esta transformación, asumimos un ratio de sedación con clozapina de 47% comparado con el ratio del evento control (CER) para todas las comparaciones de antipsicóticos activos versus clozapina. N.A: no disponible.  
 Fuente: estudio realizado por Dong S. Et al.

### Ganancia de peso

La clozapina y **olanzapina** fueron los antipsicóticos que incrementaron más el peso. Así mismo, la olanzapina incrementó más el peso comparado con la risperidona (network: DME 95% IC -1.4 [-2.27 a -0.53], pairwise: DME 95% IC -1.26 [-2.28 a -0.24]), haloperidol (network: DME 95% IC -3.61 [-4.73 a -2.49], pairwise: DME 95% IC -5.06 [-6.97 a -3.14]) y quetiapina (network: DME 95% IC -2.68 [-4.14 a -1.21], pairwise: DME 95% IC -3.11 [-5.60 a -0.62]).

**Tabla N°40. Tabla de clasificación para resultados secundarios: ganancia de peso.**

Medicamentos comparados	Comparación directa	Comparación indirecta
	DME/ IC al 95%	DME/ IC al 95%

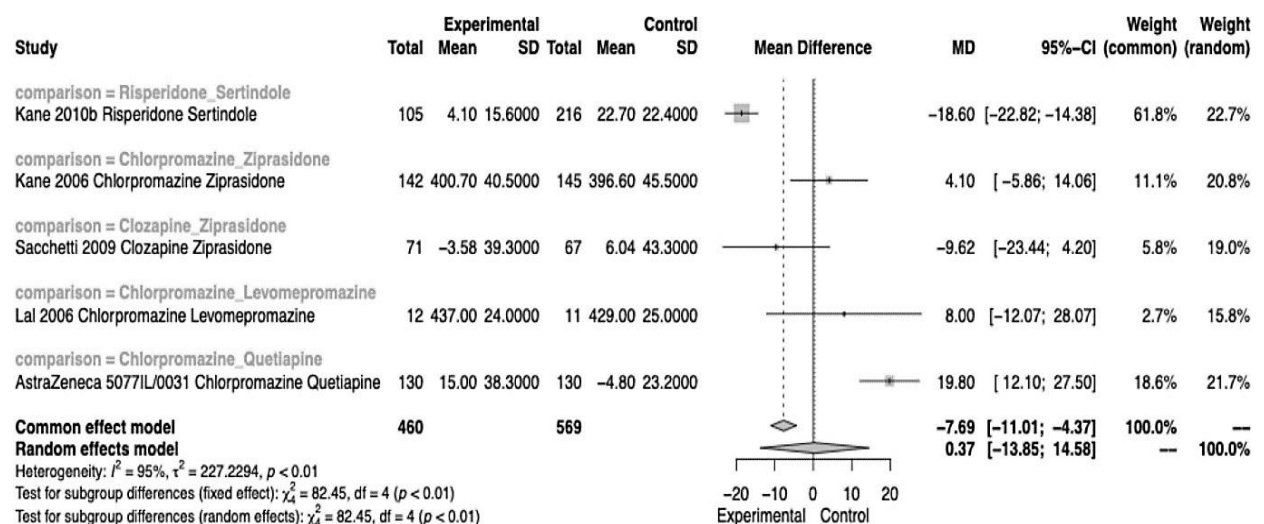
<b>Risperidona versus Olanzapina</b>	<b>-1.26 (-2.28 a -0.24)</b>	<b>-1.4 (-2.27 a -0.53)</b>
<b>Haloperidol versus Olanzapina</b>	<b>-5.06 (-6.97 a -3.14)</b>	<b>-3.61 (-4.73 a -2.49)</b>
<b>Quetiapina versus Olanzapina</b>	<b>-3.11 (-5.60 a -0.62)</b>	<b>-2.68 (-4.14 a -1.21)</b>

La medida del tamaño del efecto es la diferencia de media estandarizada (DME). NA: no disponible. Fuente: estudio realizado por Dong S. Et al.

### Prolongación del intervalo Q.T.

Los datos sobre la prolongación del intervalo Q.T. fueron escasos y presentaron una alta heterogeneidad. Además, no se evidenciaron estudios de comparación directa entre la intervención y los comparadores de interés en estudio.

**Figura N°7. Forest plot del resultado del meta-análisis por pares de la comparación de los antipsicóticos respecto a la prolongación del intervalo Q.T.**



Fuente: estudio realizado por Dong S. Et al.

### Interrupción debido a eventos adversos:

No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre la olanzapina comparada con la risperidona (network: DME 95% IC 0.9 [0.54 a 1.51], pairwise: DME 95% IC 1.04 [0.53 a 2.04]), haloperidol (network: DME 95% IC 0.82 [0.46 a 1.5], pairwise: DME 95% IC 0.73 [0.11 a 1.35]) ni con la quetiapina (network: DME 95% IC 0.55 [0.10 a 1.00], pairwise: DME 95% IC 0.46 [0.21 a 0.71]).

**Tabla N°41. Tabla de clasificación para resultados secundarios: interrupción del tratamiento debido a eventos adversos**

Medicamentos	Comparación directa	Comparación indirecta
--------------	---------------------	-----------------------

comparados	RR/ IC al 95%	RR/ IC al 95%
Olanzapina versus risperidona	1.04 (0.53 a 2.04)	0.9 (0.54 a 1.51)
Olanzapina versus haloperidol	0.73 (0.11 a 4.21)	0.82 (0.46 a 1.5)
Olanzapina versus quetiapina	0.55 (0.10 a 3.12)	0.46 (0.21 a 1.00)

El resultado original es dado in OR (con su IC del 95%) y son transformados a RR. Para esta transformación, asumimos un ratio de interrupción (debido a eventos adversos) con clozapina de 12% comparado con el ratio del evento control (CER) para todas las comparaciones de antipsicóticos activos versus clozapina. NA: no disponible.

Fuente: estudio realizado por Dong S. et al.

### Limitaciones:

- Las limitaciones de este meta-análisis incluyen, el uso de altas de clozapina en varios estudios incluidos para el tratamiento de pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento, lo cual podría provocar mayores efectos adversos como la sedación, prolongación del intervalo Q.T., ganancia de peso, hipotensión ortostática, incremento de los niveles séricos de prolactina, entre otros. Así mismo el 47% (21) de estudios incluidos fueron estudios a corto plazo (17 semanas en promedio), lo cual pudo haber provocado que los eventos adversos retardados no se observaran, además no se detalla cuáles fueron los eventos adversos que motivaron la suspensión del tratamiento. También, para la evaluación de los eventos adversos se emplearon pocos estudios, incluso algunas comparaciones se realizaron incluyendo un solo estudio, así mismo, la mayoría tuvo inconsistencias, lo cual hace que los resultados sean interpretados cautelosamente. Finalmente, la falta de adherencia al tratamiento no fue medida y pudo haber afectado estos hallazgos.

## 7.2. Ensayos clínicos controlados aleatorizados

**Chen J. et al (2012)**<sup>33</sup>, realizaron un estudio cuyo objetivo fue comparar la eficacia de la risperidona y la olanzapina con la de los antipsicóticos de primera generación (APG) en pacientes con esquizofrenia, que no mostraron respuesta a los ensayos iniciales con FGA. Fue un estudio aleatorizado, ciego para el evaluador, con una duración de 8 semanas, con 3 brazos de tratamiento. Este estudio se desarrolló en un Hospital Psiquiátrico público de Taiwán, desde noviembre de 2001 hasta febrero de 2004. Participaron 48 pacientes, que mostraron una respuesta inadecuada a un antipsicótico de primera generación, y fueron asignados aleatoriamente a grupos de risperidona, olanzapina o antipsicóticos de primera generación (haloperidol o trifluoperazina).

Se observó una reducción estadísticamente significativa en la puntuación total subjetiva de la ESRS en el grupo de olanzapina que en los grupos de risperidona y FGA ( $p = 0,020$ ). La reducción media de la puntuación total de parkinsonismo de la ESRS fue mayor en el grupo de olanzapina que en los grupos de risperidona y FGA, pero no tuvo una diferencia estadísticamente significativa.

Respecto a las distonías no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en el cambio de la puntuación total de distonía de la ESRS; así mismo, la puntuación total de discinesia de la ESRS y todas las escalas de impresión global de la ESRS no mostraron diferencias significativas; excepto que el grupo de olanzapina tuvo una reducción estadísticamente significativa dentro del grupo en la puntuación total media de la evaluación subjetiva de la ESRS ( $p = 0,042$ ); sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas dentro del grupo en todas las demás escalas de calificación de la ESRS.

La dosis de anticolinérgicos aumentó ligeramente en el grupo de risperidona ( $p < 0,05$ ) y aumentó sustancialmente en el grupo de APG ( $p < 0,01$ ), pero no cambió significativamente en el grupo de olanzapina durante el estudio de 8 semanas.

Las ganancias medias de peso corporal desde el inicio hasta el punto final fueron de  $0,08 \pm 2,6$  kg en el grupo de APG ( $p = 0,717$ ),  $1,0 \pm 4,2$  kg en el grupo de risperidona ( $p = 0,605$ ) y  $2,7 \pm 4,0$  kg en el grupo de olanzapina ( $p = 0,026$ ).

**Tabla N°42. Eventos adversos para los 3 grupos de tratamiento.**

	FGA (n = 16) number (%)	Risperidone (n = 16) number (%)	Olanzapine (n = 16) number (%)	p-value <sup>#</sup>
<b>neuropsychiatric effects</b>				
dizziness	9 (56)	9 (56)	8 (50)	0.920
weakness	9 (56)	7 (44)	5 (31)	0.362
insomnia	2 (13)	3 (19)	6 (38)	0.319
drowsiness	11 (69)	10 (63)	11 (69)	0.911
headache	8 (50)	5 (31)	1 (6)	0.030
<b>gastro-Intestinal effects</b>				
nausea/Vomiting	4 (25)	6 (38)	2 (13)	0.323
diarrhea	5 (31)	3 (19)	1 (6)	0.250
abdominal discomfort/pain	4 (25)	4 (25)	2 (13)	0.738
appetite change	3 (19)	4 (25)	5 (31)	0.914
<b>anticholinergic effects</b>				
dry mouth	3 (19)	5 (31)	6 (38)	0.619
constipation	7 (44)	2 (13)	3 (19)	0.173
<b>extrapyramidal effects</b>				
parkinsonism	15 (94)	11 (69)	12 (75)	0.287
akathisia	3 (19)	2 (13)	3 (19)	1.000
<b>other effects</b>				
chest discomfort/pain	4 (25)	3 (19)	1 (6)	0.493
menstrual problems	1 (6)	6 (38)	3 (19)	0.117
weight gain >7%	0	3 (19)	5 (31)	0.074

FGA, first generation antipsychotic

<sup>#</sup> Comparisons between groups by the Pearson's chi-square or Fisher's exact test. Lists only percentage > 10%

Fuente: estudio realizado por Chen J. et al (2012)

### Limitaciones

Las limitaciones del presente estudio incluyen, la falta de información respecto al cegamiento de los participantes y el personal de estudio, excepto de los investigadores, lo cual podría influir en los resultados de los desenlaces subjetivos como algunos eventos adversos, incrementando así el riesgo de sesgo; así mismo, la población reducida (N: 48 pacientes), así mismo los

participantes que descontinuaron el tratamiento fueron el 19% de cada brazo del estudio, lo cual incrementa el riesgo de sesgo por desgaste.

**McEvoy J. et al (2006)** <sup>34</sup>, *CATIE investigation*. En este estudio, debido a que los **grupos eran pequeños, los resultados fueron muy variables**. El insomnio fue más común con olanzapina (**39%**) que con risperidona (**19%**). Los síntomas anticolinérgicos (dificultad para orinar, sequedad de boca, estreñimiento) fueron más comunes con quetiapina (47%) y algo comunes con clozapina (20%). La sialorrea fue más común con clozapina (33%). No hubo diferencias notables entre los grupos de tratamiento en las medidas metabólicas o en la tasa de uso de tratamientos hipoglucemiantes o hipolipemiantes. Los niveles de prolactina aumentaron en los pacientes tratados con risperidona y disminuyeron en los pacientes de los otros tres grupos de tratamiento. En el grupo de clozapina, un paciente tuvo un evento adverso grave de eosinofilia y un paciente desarrolló agranulocitosis. Ambos acontecimientos llevaron a la interrupción del tratamiento. Los eventos se describen en la Tabla N°51.

**Tabla N° 43. Eventos adversos presentados según grupo de tratamiento.**

Measure	Clozapine (N=49)			Olanzapine (N=19)			Quetiapine (N=15)			Risperidone (N=16)			Analysis <sup>a</sup> P						
	N	%		N	%		N	%		N	%								
Any moderate or severe adverse events by systematic inquiry	37	76		14	74		10	67		9	56		0.51						
Insomnia	2	4		3	16		2	13		5	31		0.02*						
Hypersomnia/sleepiness	22	45		6	32		5	33		4	25		1.00						
Urinary hesitancy/dry mouth/constipation	10	20		0	0		7	47		1	6		0.002*						
Sex drive/sexual arousal/sexual orgasm	16	33		2	11		2	13		4	25		0.21						
Gynecomastia/galactorrhea	1	2		1	5		0	0		0	0		0.76						
Menstrual irregularities <sup>b</sup>	0	0		0	0		0	0		0	0		not tested						
Incontinence/nocturia	5	10		0	0		2	13		2	13		0.40						
Sialorrhea	16	33		2	11		0	0		2	13		<0.02*						
Orthostatic faintness	6	12		1	5		4	27		1	6		0.30						
Skin rash	2	4		0	0		1	7		1	6		0.65						
Neurologic outcomes																			
Abnormal Involuntary Movement																			
Scale (AIMS) severity																			
Index score $\geq 2^c$	7	21		3	21		1	10		0	0		0.39						
Barnes Global Clinical Assessment score $\geq 3^d$	2	5		0	0		3	23		0	0		0.08						
Simpson-Angus Extrapyramidal Rating Scale: mean score $\geq 1^e$	2	5		2	13		2	17		0	0		0.25						
Weight gain from phase 2 baseline $\geq 7\%^f$	8	20		2	13		2	15		2	18		0.97						
Mean	SE	Median	Range	Mean	SE	Median	Range	Mean	SE	Median	Range	Mean	SE	Median	Range	P			
Weight change from phase 2 baseline	1.4	2.8	0	-23 to 28	6.2	7.3	3	-23 to 109	1.1	5.1	-1	-30 to 47	3.9	2.8	2	-5 to 23	0.71		
Weight change/treatment duration (lb/month) <sup>g</sup>	0.5	0.5	0	-2.7 to 6.9	1.0	0.8	1.4	-4.4 to 9.2	-0.4	1.1	-0.6	-9.5 to 5.1	0.5	0.6	0.6	-2.2 to 4.5	0.68		
Mean	SE	Median	Range	Mean	SE	Median	Range	Mean	SE	Median	Range	Mean	SE	Median	Range	P			
Blood chemistry change from phase 2 baseline to average of two largest values <sup>h</sup>																			
Blood glucose level (mg/dl)	13.2	4.8	12.3	9.4	9.5	23.6	15.2	1.0	25.8	14.1	-23.3	12.2	15.9	32.2	33.5	0.0	36.4	17.1	0.32
Hemoglobin A1C level (%)	0.10	0.13	0.20	0.11	0.11	0.13	0.13	0.10	0.12	0.1	-0.10	0.15	0.27	0.10	0.12	0.05	0.11	0.22	0.67
Cholesterol level (mg/dl)	7.3	4.6	3.0	5.9	4.7	0.2	7.9	4.5	1.0	7.1	-13.0	6.8	8.1	-9.0	8.2	-9.0	7.4	8.7	0.25
Triglyceride level (mg/dl)	52.6	20.8	51.0	43.8	21.2	-10.4	33.6	15.5	-5.3	32.0	-4.9	33.7	36.2	20.2	37.0	-39.0	30.0	39.0	0.86
Prolactin level (ng/ml)	-7.6	2.1	-5.3	-6.6	2.3	-4.1	2.3	-1.3	-4.7	3.4	-13.2	5.0	4.0	15.4	5.4	17.6	14.4	4.2	0.002*

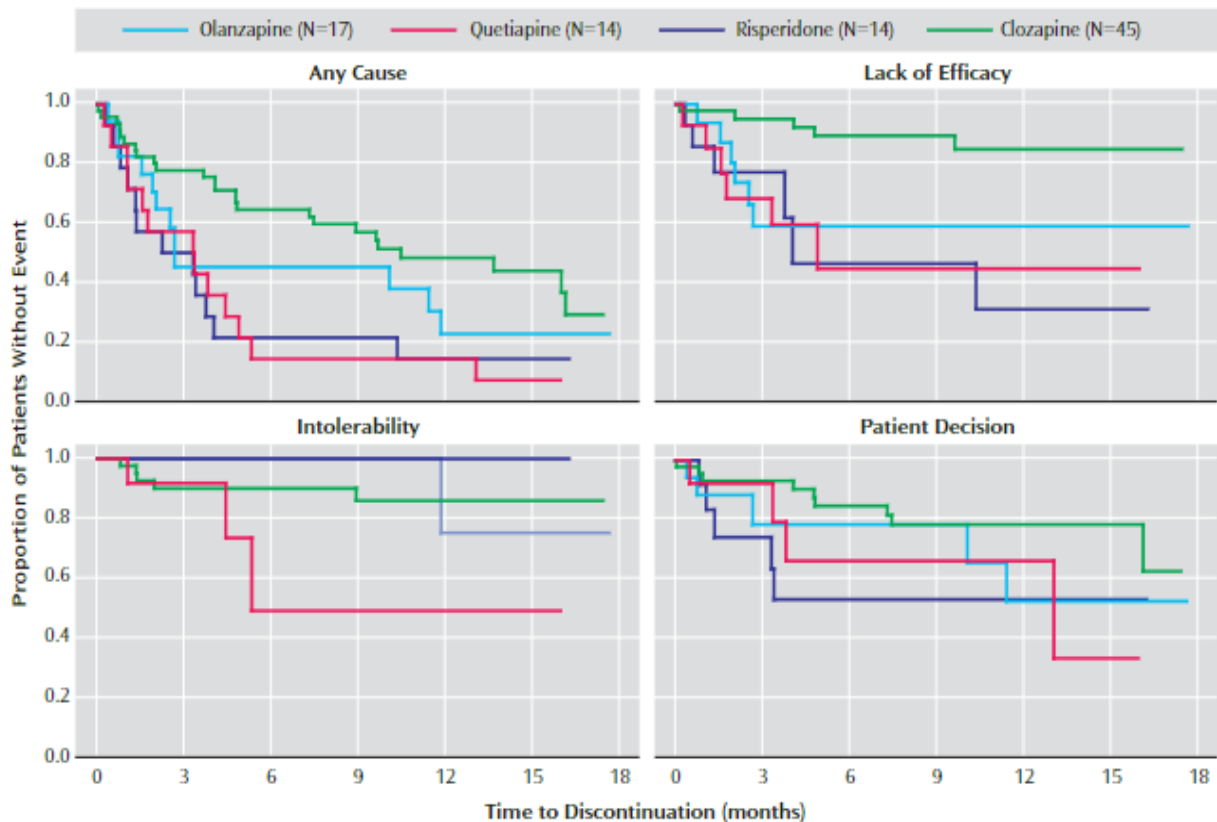
Respecto a la tecnología en evaluación, **no se encontró diferencias estadísticamente significativas en la discontinuación entre el grupo que recibió olanzapina y el que recibió quetiapina** (DM 0.69, 95%IC 0.3 a 1.54 para discontinuación por cualquier causa; y 0.66, 95%IC 0.2 a 2.22 para discontinuación por falta de eficacia).

**Tabla N°44. Discontinuación de tratamiento**

Variable	Clozapine (N=45)			Olanzapine (N=17)			Quetiapine (N=14)		
	Mean <sup>b</sup>	SD		Mean	SD		Mean	SD	
Modal dose (mg/day)	332.1	156.9		23.4	7.9		642.9	195.0	
	N <sup>b</sup>	%		N	%		N	%	
Number reaching maximum dose	—			10	59		10	71	
Number discontinued									
All causes	25	56		12	71		13	93	
Lack of efficacy <sup>c</sup>	5	11		6	35		6	43	
	Median	95% CI	p	Median	95% CI	p	Median	95% CI	p
Kaplan-Meier time to discontinuation (months)	10.5	7.3–16.1		2.7	1.9–11.9		3.3	1.0–4.9	
	Hazard Ratio <sup>d</sup>	95% CI	p	Hazard Ratio <sup>d</sup>	95% CI	p	Hazard Ratio <sup>d</sup>	95% CI	p
All causes: Cox model treatment comparisons									
Clozapine				0.57	0.29–1.16	0.12	0.39	0.19–0.80	0.01*
Olanzapine							0.69	0.30–1.54	0.37
Quetiapine									
Lack of efficacy: Cox model treatment comparisons									
Clozapine				0.24	0.07–0.78	<0.02*	0.16	0.04–0.54	0.004*
Olanzapine							0.66	0.20–2.22	0.51
Quetiapine									

Fuente: estudio realizado por McEvoy J. et al.

**Figura N°8. Curvas de supervivencia a la interrupción del tratamiento de pacientes asignados aleatoriamente.**



Fuente: estudio realizado por McEvoy J. et al.

### **Limitaciones**

Dentro de las limitaciones del presente estudio se encuentra, la pequeña población (N: 99 pacientes), lo cual limita la potencia estadística, la cual no fue suficiente para realizar comparaciones entre los grupos de tratamiento en todos los eventos adversos. Así mismo, la asignación de clozapina en la fase 2 del estudio fue abierta, lo cual podría haber influido en la valoración de algunos eventos secundarios (subjetivos).

**Suzuki T. et al (2007)**<sup>35</sup>, realizaron un ensayo clínico aleatorizado abierto, en el cual el perfil de seguridad fue evaluado mediante cambios de la Escala de Síntomas Extrapiramidales Inducidos por Fármacos (DIEPSS, por sus siglas en inglés), de los resultados de exámenes de laboratorio y del peso corporal.

### **Variación del peso corporal**

Respecto al peso corporal no varió significativamente, en relación a su basal y el momento del control, así mismo, el número de pacientes que ganó más del 7% desde la línea base, fue similar entre el grupo de olanzapina (9 de 49 pacientes, 18.4%), quetiapina (8 de 44 pacientes, 18.2%) y risperidona (8 de 50 pacientes, 16%).

### **Variación del nivel de glucosa**

El nivel de glucosa disminuyó significativamente en todos los grupos de tratamiento, en relación a su basal y el momento del control, sin embargo, se observó una mayor disminución, respecto a los valores séricos, en el grupo de quetiapina, en el cual hubo una disminución de 16.5 mg/dL.

### Variación del nivel de colesterol total

No se observan variaciones significativas de los niveles de colesterol total, en relación a su basal y el momento del control, en los tres grupos de tratamiento.

Así mismo, el estudio menciona que uno de los pacientes inició tratamiento para disminuir los lípidos durante el estudio; no obstante, se redujo el número de pacientes con hipercolesterolemia (> a 220 mg/dL) en el grupo de olanzapina (de 9 a 6, con un nuevo caso de inicio, n: 41), quetiapina (de 7 a 4, con dos casos nuevos de inicio, n: 39) y risperidona (de 8 a 6, con un nuevo caso de inicio, n: 46).

### Variación del nivel de triglicéridos

A pesar de que no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en los 3 grupos de tratamiento, se observó que el número de pacientes con hipertrigliceridemia (>150 mg/dl) aumentó de 10 a 15 con 9 casos nuevos de inicio (n: 40, 37.5%), mientras que los casos de quetiapina se mantuvieron sin cambios y los casos de risperidona disminuyeron de 9 a 6 con 3 nuevos casos de inicio (n: 46, 13.04%).

### Variación del nivel de lipoproteínas de alta densidad (LDH)

Se evidenció una disminución estadísticamente significativa del nivel de LDH, en relación a su basal y el momento del control, en los grupos de olanzapina y quetiapina. No obstante, en aquellos pacientes con niveles de lipoproteínas de alta densidad inferiores a lo normal (< de 40 mg/dl) aumentó de 7 a 10 con 6 nuevos casos de inicio, en el grupo de olanzapina (n: 40, 25%), de 3 a 10 con 8 nuevos casos de inicio, en el grupo de quetiapina (n: 38, 26.3%) y de 5 a 8 con 7 casos nuevos de inicio, en el grupo de risperidona (n: 46, 17.4%).

### Variación de los niveles de prolactina

Se observó un incremento estadísticamente de los niveles de prolactina, en relación a su basal y el momento del control, en el grupo de risperidona, en el cual se incrementó de 23 a 45 pacientes (n: 47, 95.7%); sin embargo, en el grupo de quetiapina se presentó una disminución del número de pacientes con prolactinemia de 21 a 6 casos (n: 40, 15%); mientras que en el grupo de olanzapina se presentó un incremento del número de pacientes con hiperprolactinemia, no obstante no fue estadísticamente significativo.

### Variaciones de la presión arterial

Se observaron variaciones estadísticamente significativas, en relación a su basal y el momento del control, en el grupo de quetiapina, donde la P.A. sistólica y diastólica disminuyó de 132 mmHg a 121 mmHg ( $p < 0,001$ ) y de 82 mmHg a 78 mmHg ( $p < 0,05$ ) en 42 pacientes; así mismo, en el grupo de risperidona se observaron disminuciones en la presión arterial sistólica, diastólica y pulso de 130 a 118 ( $p < 0,001$ ), de 81 a 76 ( $p < 0,01$ ), y de 92 a 84 ( $p < 0,05$ ), respectivamente, en 49 pacientes.

## Eventos adversos graves

Se presentaron 3 eventos adversos graves, el primer paciente se encontraba en el grupo de risperidona y desarrolló un episodio leve de síndrome neuroléptico maligno que mejoró después del cambio a quetiapina; el segundo paciente, quien estaba en el grupo de olanzapina, presentó un episodio menor de accidente cerebrovascular, aunque el paciente presentaba antecedente HTA grave no tratada durante años con una basal de P.A. al inicio del estudio de 240/ 110 mmHg, por lo cual inició tratamiento antihipertensivo; mientras que el tercer paciente fue hospitalizada debido a un cuadro de colangitis supurativa obstructiva aguda originada por colelitiasis 3 semanas después de haber iniciado tratamiento con quetiapina.

**Tabla N°45. Datos de seguridad de los grupos en estudio**

	Drug-induced extra-pyramidal rating scale	Glucose (mg/dl)	Total cholesterol (mg/dl)	Triglyceride (mg/dl)	High-density lipoprotein (mg/dl)	Prolactin (ng/ml)	Body weight (kg)
Olanzapine	5.26→5.38 n.s. (50 patients)	103→91.7* (41 patients)	187→186 n.s. (41 patients)	117→137 n.s. (40 patients)	56.9→50.7** (40 patients)	33.4→30.3 n.s. (40 patients)	61.7→61.3 n.s. (49 patients)
Quetiapine	5.98→5.64 n.s. (45 patients)	110→93.5** (41 patients)	189→185 n.s. (39 patients)	125→129 n.s. (38 patients)	57.6→50.8*** (38 patients)	29.2→14.1*** (40 patients)	60.0→59.9 n.s. (44 patients)
Risperidone	6.10→6.62 n.s. (50 patients)	104→91.9** (47 patients)	189→186 n.s. (46 patients)	111→98 n.s. (46 patients)	59.6→56.7 n.s. (46 patients)	26.4→74.0**** (47 patients)	61.5→60.4 n.s. (50 patients)

Baseline→endpoint mean data (where available).

\* $p < 0.05$

\*\* $p < 0.01$

\*\*\* $p < 0.001$

\*\*\*\* $p < 0.0001$  (Wilcoxon signed rank test).

Fuente: tomado del estudio realizado por Suzuki T. et al.

## Limitaciones

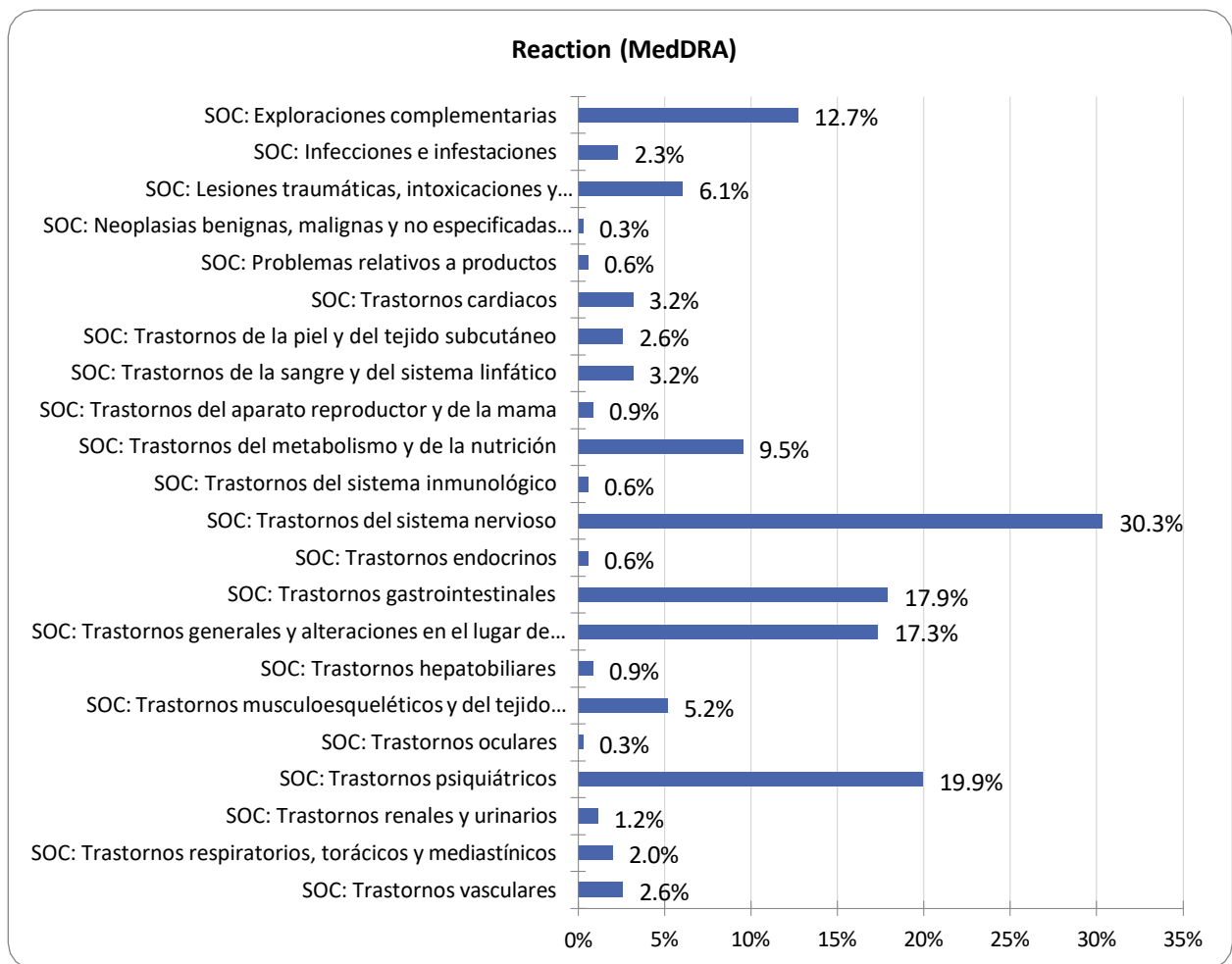
Dentro de las limitaciones del presente estudio se encuentra, el diseño abierto, lo cual puede haber influenciado en la valoración de desenlaces subjetivos como algunos eventos adversos, además la pequeña población (N: 78 pacientes en la fase 1 y 37 pacientes en la fase 2 limita la potencia de los análisis estadísticos; así mismo el periodo corto de seguimiento (8 semanas por tratamiento), pudo haber limitado la aparición de eventos adversos retardados. Finalmente, no se realizó un análisis estadístico entre los tres grupos de tratamiento.

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

El CENAFyT <sup>36</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 nacional 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.

<sup>36</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/>.

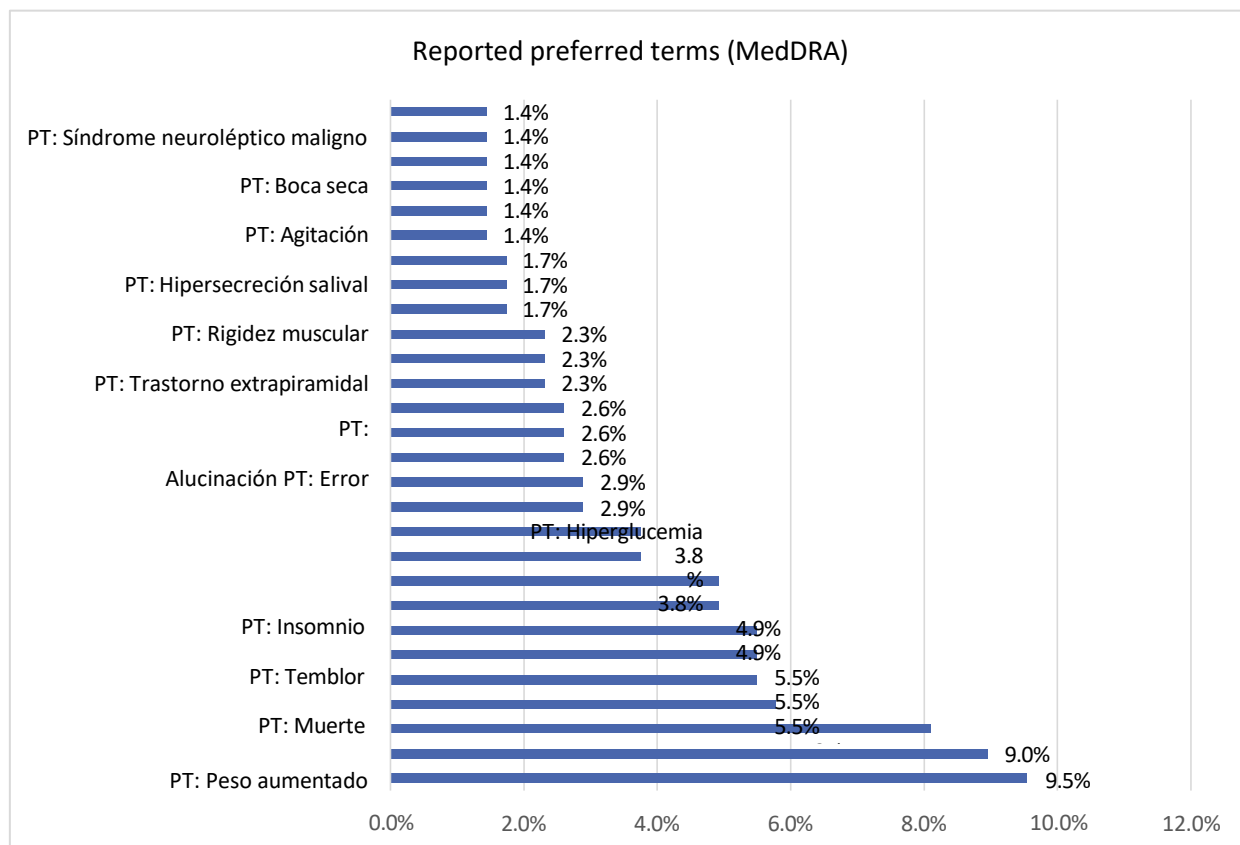
**Figura N°9. Distribución de reporte de sospechas de reacciones adversas asociadas a olanzapina 10mg por órganos y sistemas.**



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

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

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



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

#### 7.4. VigiAccess

La base de datos VigiAccess<sup>37</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°46. Distribución de reporte de sospechas de reacciones adversas asociadas a olanzapina 10mg por órganos y sistemas.**

N°	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

<sup>37</sup> WHO. VigiAccess. Uppsala Monitoring Centre. [Internet]. [Fecha de consulta: 20 Feb 2023]. Disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>.

5	Endocrine disorders	995
6	Eye disorders	2,704
7	Gastrointestinal disorders	9,560
8	General disorders and administration site conditions	18,573
9	Hepatobiliary disorders	3,984
10	Immune system disorders	492
11	Infections and infestations	2,651
12	Injury, poisoning and procedural complications	12,043
13	Investigations	18,472
14	Metabolism and nutrition disorders	12,094
15	Musculoskeletal and connective tissue disorders	4,246
16	Neoplasms benign, malignant and unspecified	550
17	Nervous system disorders	27,587
18	Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	501
19	Product issues	662
20	Psychiatric disorders	17,808
21	Renal and urinary disorders	2,998
22	Reproductive system and breast disorders	2,360
23	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4,117
24	Skin and subcutaneous tissue disorders	4,282
25	Social circumstances	654
26	Surgical and medical procedures	1035
27	Vascular disorders	4,426

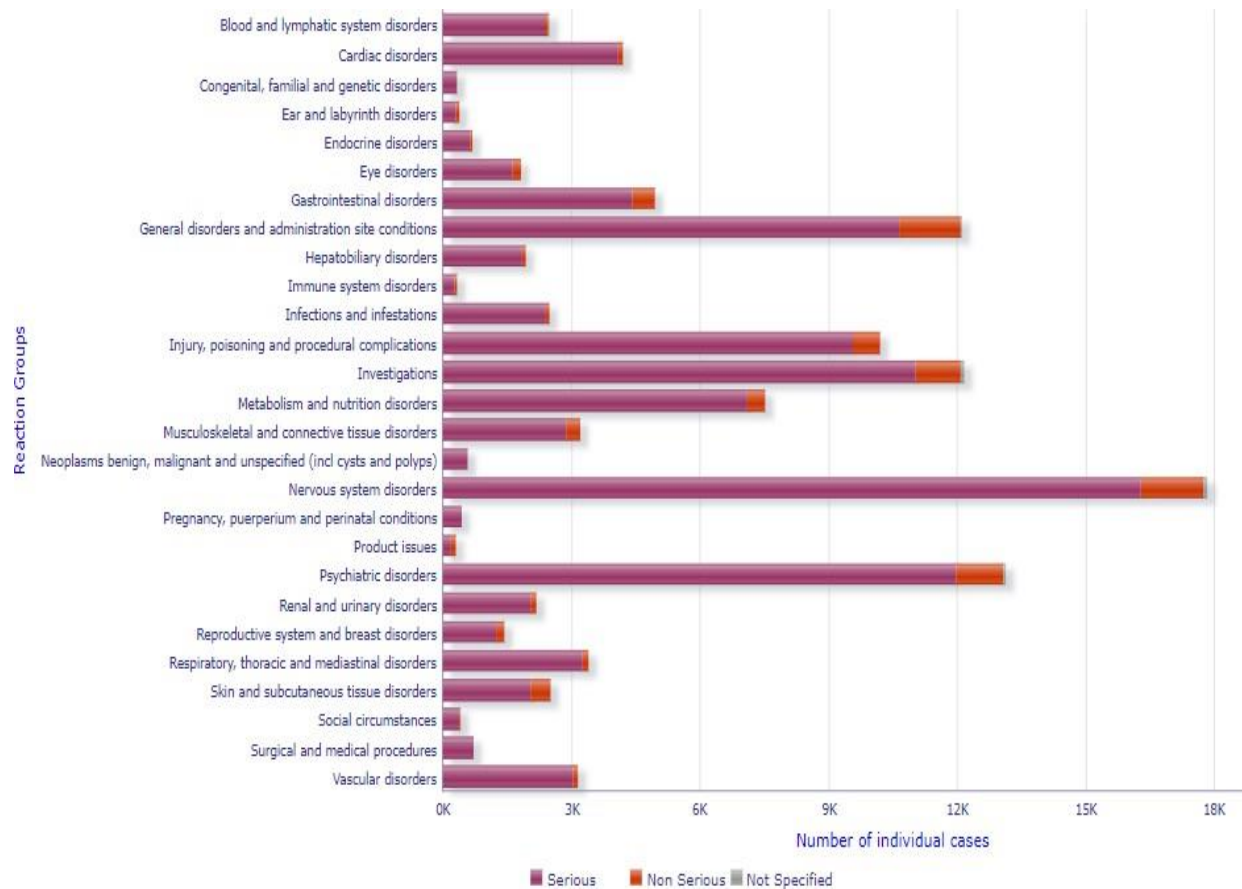
Fuente: adaptado de VigiAccess

## 7.5. Eudravigilancia <sup>38</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>38</sup> EMA. Base de datos Europea de Informes de presuntas reacciones adversas. EudraVigilance. [Internet] [Actualizado Feb de 2023, fecha de consulta: Dic de 2023]. Disponibles en: <https://www.adrreports.eu/en/>.

**Figura N°11. Distribución de sospechas de reacciones adversas asociadas a olanzapina según la seriedad.**



Fuente: tomado de Eudravigilancia

## 7.6. Alertas de Seguridad

### HEALTH CANADA <sup>39</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

<sup>39</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>.

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

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

## FDA

El 11 de abril de 2005, la FDA publicó un aviso de salud pública, sobre los fármacos antipsicóticos utilizados para el tratamiento de los trastornos del comportamiento en pacientes de edad avanzada, en el cual alerta sobre nueva información de seguridad relacionada con un uso no aprobado ("fuera de etiqueta") de ciertos medicamentos llamados "medicamentos antipsicóticos atípicos". Estos medicamentos están aprobados para el tratamiento de la esquizofrenia y la manía, pero los estudios clínicos de estos medicamentos para tratar trastornos de conducta en pacientes ancianos con demencia han demostrado una mayor tasa de mortalidad asociada con su uso en comparación con los pacientes que recibieron un placebo. Así mismo menciona que esta alerta se aplica a fármacos antipsicóticos como Abilify (aripirazol), 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>40</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 Relprevv y Symbyax). Así mismo, advierte que el fármaco antipsicótico olanzapina puede causar una reacción cutánea poco común, pero grave, que puede avanzar y afectar otras partes del cuerpo. Por ello, se está añadiendo una nueva advertencia a la etiqueta de información farmacológica de todos los productos que contienen olanzapina, la cual describe esta grave afección conocida como síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés). 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>41</sup>.

<sup>40</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>41</sup> La FDA advierte de reacciones de la piel poco comunes, pero graves con el uso del psicofármaco olanzapina (Zyprexa, Zyprexa Zydis, Zyprexa Relprevv y Symbyax) [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. FDA; 2019 [citado el 07 de noviembre de 2024].

## VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS

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

Los precios de referencia que se emplean en la estimación se determinan priorizando el uso de información pública y de acceso libre. La fuente de información principal es la base de datos de compras públicas del OSCE (CONOSCE)<sup>42</sup>, la misma que se complementa con el catálogo de precios del SIS (CATPREC)<sup>43</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>44</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°47. 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.

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

<sup>42</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>43</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>44</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°48. 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>
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	219	S/0.45	99	S/542
		20mg diario	2	2,190		986	
Alternativa comparadora 2	Risperidona 2mg	2mg diario	1	730	S/0.04	29	S/73
		8mg diario	4	2,920		117	
Alternativa comparadora 3	Quetiapina 200mg	400mg diario	2	2,190	S/0.17	372	S/558
		800mg diario	4	4,380		745	
Alternativa comparadora 4	Sulpirida 200mg	200mg diario	1	1095	0.80	S/876	S/3,942
		1600mg diario	8	8760		S/7,008	

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/ 73 y S/ 3,942. 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 35% 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°49. 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/542	S/47,071,619	-S/38,513,143
Alternativa comparadora 2	Risperidona 2mg	86,844	S/73	S/6,339,612	S/2,218,864
Alternativa comparadora 3	Quetiapina 200mg	86,844	S/558	S/48,498,032	-S/39,939,556
Alternativa comparadora 4	Sulpirida 200mg	86,844	S/3,942	S/342,339,048	-S/333,780,572

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

2/ Esta columna representa cuánto más se requeriría gastar en el caso se atiende 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/6,339,612 y S/342,339,048.

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 35% más a lo que se requeriría en lugar de emplear la alternativa comparadora (2), generándose así una mayor presión presupuestal. Asimismo, en comparación con las alternativas 1, 3 ó 5 (haloperidol, quetiapina o sulpirida, respectivamente) representa, en promedio, una disminución de aproximadamente 4.5 veces menos a lo que podría requerirse con alguna de las alternativas comparadoras (1, 3 ó 5), generándose así una menor presión presupuestal.

## IX. RESUMEN EJECUTIVO

- La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico crónico, en el que la percepción, los pensamientos, el estado de ánimo y el comportamiento de una persona se alteran significativamente. Se caracteriza por "síntomas positivos", "síntomas negativos", deterioro cognitivo, síntomas de humor y ansiedad. La esquizofrenia es una enfermedad mental relativamente común. La esquizofrenia se considera uno de los trastornos humanos más 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>. Mientras que alrededor del 25% al 30% de personas con esquizofrenia cumplen criterios para esquizofrenia resistente <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. La olanzapina reducía de forma selectiva la actividad de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas (A10), a la vez que mostró escaso efecto en las vías estriadas (A9) relacionadas con la función motora. Se absorbe bien después de su administración oral; su unión a las proteínas plasmáticas representa aproximadamente un 93%; se metaboliza en el hígado a través de reacciones de conjugación y oxidación; 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).
- Olanzapina 10mg tableta está aprobada por las agencias reguladoras de PAVS para el tratamiento de la esquizofrenia. Además, 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>21</sup>.
- Los sumarios y las guías de práctica clínica enfatizan que la selección de un antipsicótico debe basarse primordialmente en su efectividad y su perfil de efectos adversos. En situaciones donde no se observe una respuesta adecuada o el paciente desarrolle intolerancia al medicamento, las guías recomiendan cambiar a otro antipsicótico. La elección de esta alternativa también debe guiarse por los mismos criterios de eficacia y tolerabilidad (perfil de eventos adversos).
- La evaluación de tecnología sanitaria de Lewis (2006) concluyó que en personas con esquizofrenia cuya medicación se cambia debido a intolerancia o respuesta clínica inadecuada a un tratamiento antipsicótico, no hay desventaja en términos de calidad de vida y síntomas durante 1 año al comenzar con medicamentos antipsicóticos convencionales en lugar de medicamentos atípicos nuevos (distintos de la clozapina). Las limitaciones de este estudio incluyen el diseño abierto, lo que podría influir en los desenlaces subjetivos como es la escala PANSS y la valoración de la calidad de vida, así mismo, no se realizó un análisis estadístico por antipsicótico individual sino por grupo farmacoterapéutico (antipsicóticos convencionales versus atípicos).
- Dong S. et al (2023) <sup>32</sup>, realizaron un metaanálisis en red; con el objeto de comparar la eficacia y los eventos adversos de diferentes antipsicóticos en la esquizofrenia

resistente al tratamiento; así mismo, dentro de los análisis en subgrupos si consideró el grupo de estudios que incluyeron pacientes con resistencia o intolerancia a un antipsicótico. En este análisis de subgrupo de corte bajo para el resultado primario no se evidenció diferencias estadísticamente significativas entre olanzapina comparada con clozapina, risperidona y quetiapina; sin embargo, fue superior a haloperidol (network: DME 95% IC -0.27 [-0.49 a -0.05], pairwise: DME 95% IC -0.29 [-0.55 a -0.30]), así mismo fue superior que la clorpromazina en el análisis network: DME 95% IC -0.67 [-0.49 a -0.05], no obstante, en el análisis pairwise no se evidenciaron estudios. Respecto a la seguridad, la olanzapina se asoció con un menor uso de medicamentos antiparkinsonianos comparada con risperidona y haloperidol, mientras que al compararla con la quetiapina no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas; así mismo la olanzapina presentó un menor incremento de los niveles de prolactina en comparación con la risperidona, sin embargo, al compararla con la quetiapina y haloperidol no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas; en relación a la sedación, no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre olanzapina comparado con risperidona, haloperidol, y quetiapina; no obstante, la olanzapina fue uno de los medicamentos que incrementó más el peso en comparación con los demás antipsicóticos incluido risperidona, haloperidol y quetiapina; finalmente respecto a la interrupción por todas las causas no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre la olanzapina comparada con la risperidona, haloperidol y quetiapina. Dentro de las limitaciones de este estudio incluyen, 22 (49%) estudios presentaron un riesgo de sesgo alto debido a que no informaron todos los resultados el corto periodo de seguimiento (17 semanas en promedio), lo cual pudo haber provocado que los eventos adversos retardados no se observaran, además para la evaluación de los eventos adversos se emplearon pocos estudios, incluso algunas comparaciones se realizaron incluyendo un solo estudio, así mismo, la mayoría tuvo inconsistencias, lo cual hace que los resultados sean interpretados cautelosamente.

- Chen J. et al (2012)<sup>33</sup>, realizaron un estudio cuyo objetivo fue comparar la eficacia de la risperidona y la olanzapina con la de los antipsicóticos de primera generación (APG) en pacientes con esquizofrenia, que no mostraron respuesta a los ensayos iniciales con FGA. Fue un estudio aleatorizado, ciego para el evaluador, con una duración de 8 semanas, con 3 brazos de tratamiento. Este estudio se desarrolló en un Hospital Psiquiátrico público de Taiwán, desde noviembre de 2001 hasta febrero de 2004. Participaron 48 pacientes, que mostraron una respuesta inadecuada a un antipsicótico de primera generación, y fueron asignados aleatoriamente a grupos de risperidona, olanzapina o antipsicóticos de primera generación (haloperidol o trifluoperazina). Se observó una reducción estadísticamente significativa en la puntuación total subjetiva de la ESRS en el grupo de olanzapina que en los grupos de risperidona y FGA ( $p = 0,020$ ). La reducción media de la puntuación total de parkinsonismo de la ESRS fue mayor en el grupo de olanzapina que en los grupos de risperidona y FGA, pero no tuvo una diferencia estadísticamente significativa. Respecto a las distonías no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en el cambio de la puntuación total de distonía de la ESRS; así mismo, la puntuación total de discinesia de la ESRS y todas las escalas de impresión global de la ESRS no mostraron diferencias significativas; excepto que el grupo de olanzapina tuvo una reducción estadísticamente significativa dentro del grupo en la puntuación total media de la evaluación subjetiva de la ESRS ( $p = 0,042$ ); sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas

dentro del grupo en todas las demás escalas de calificación de la ESRS. Las limitaciones de este fueron una población pequeña (n: 48 pacientes), de diseño unicéntrico, así mismo los participantes que descontinuaron el tratamiento fueron el 19% de cada brazo del estudio, lo cual incrementa el riesgo de sesgo por desgaste.

- McEvoy J. et al (2006) <sup>34</sup>, CATIE investigation. El Instituto Nacional de Salud Mental inició la investigación de Ensayos Clínicos sobre la Efectividad de las Intervenciones con Antipsicóticos (CATIE) para determinar la efectividad comparativa de los fármacos antipsicóticos. de los 99 pacientes que interrumpieron el tratamiento de fase 1 debido a su ineficacia, 15 utilizaron quetiapina, 19 Olanzapina, 49 Clozapina y 16 risperidona. En la evaluación de 3 meses, los pacientes asignados a clozapina tuvieron mayores reducciones en la puntuación total de la PANSS que los pacientes asignados a quetiapina o risperidona, pero no olanzapina. Se observó un patrón similar en la subescala de psicopatología general de la PANSS, aunque la clozapina sólo fue sustancialmente mejor que la quetiapina. Además, los pacientes asignados a clozapina tuvieron mayores reducciones en la Escala de Impresión Clínica Global de gravedad a los 3 meses en comparación con los pacientes asignados a olanzapina y quetiapina.
- Suzuki et al (2007) <sup>35</sup>, realizaron un ensayo clínico aleatorizado, abierto, donde evaluaron si el cambio de tratamiento antipsicótico posterior a la falla al tratamiento era favorable. Dentro de los desenlaces primarios se encontró que de los 10 pacientes que utilizaron quetiapina como segunda línea de tratamiento y que habían fallado a olanzapina y risperidona, 5 (50%) pacientes respondieron favorablemente, 4 (40%) no respondieron y 1 (10%) uno abandonó el estudio. Por otro lado, de los 12 pacientes que utilizaron risperidona como segunda línea de tratamiento por falla a quetiapina y olanzapina, 9 (75%) fallaron en responder mientras que 3 (25%) respondieron al tratamiento. Finalmente, de los 15 pacientes que utilizaron olanzapina como segunda línea de tratamiento y que habían fallado a quetiapina y risperidona, 6 (40%) pacientes respondieron a tratamiento, 6 (40%) fallaron y 3 (20%) abandonaron el tratamiento. Respecto a la seguridad, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los tres grupos de tratamiento, en relación a su basal y el momento del control, es referencia a la variación de peso corporal, del nivel de colesterol total, del nivel de triglicéridos, sin embargo, se observó que el número de pacientes con hipertrigliceridemia (>150 mg/dl) aumentó de 10 a 15 con 9 casos nuevos de inicio, en el grupo de olanzapina (n: 40, 37.5%), además se redujo el número de pacientes con hipercolesterolemia (de 9 a 6, con un nuevo caso de inicio, n: 41), en el grupo de olanzapina, mientras que en el grupo de quetiapina (de 7 a 4, con dos casos nuevos de inicio, n: 39) y risperidona (de 8 a 6, con un nuevo caso de inicio, n: 46). No obstante, se evidenció una disminución estadísticamente significativa del nivel de LDH en relación a su basal y el momento del control, en los grupos de olanzapina y quetiapina. Por otro lado, el nivel de glucosa disminuyó significativamente en todos los grupos de tratamiento, en relación a su basal y el momento del control, un incremento estadísticamente de los niveles de prolactina, en relación a su basal y el momento del control, en el grupo de risperidona, sin embargo, en el grupo de quetiapina se presentó una disminución del número de pacientes con prolactinemia de 21 a 6 casos (n: 40, 15%); también se observaron disminuciones estadísticamente significativas de P.A, en relación a su basal y el momento del control, en el grupo de quetiapina y risperidona. Dentro de las limitaciones del presente estudio se encuentra, el diseño abierto lo cual puede influir en la valoración de desenlaces subjetivos como es la escala BPRS,

también la pequeña población (N: 78 pacientes en la fase 1 y 37 pacientes en la fase 2); así mismo, no se realizó un análisis estadístico en la fase 2 del estudio que compare los resultados de los grupos en investigación, probablemente debido a la población reducida, además el periodo corto de seguimiento (8 semanas por tratamiento), pudo haber limitado la aparición de eventos adversos retardados.

- La base de datos VigiAccess de la Organización Mundial de Salud (OMS) indica que desde 1997 hasta el 2024 se recuperaron un total de 83,240 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.
- 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, estos medicamentos no están aprobados para su uso en pacientes de edad avanzada con demencia <sup>39</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 Relprevv y Symbax). 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.
- Respecto al análisis de económico, considerando 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 35% más a lo que se requeriría en lugar de emplear la alternativa comparadora (2), generándose así una mayor presión presupuestal. Asimismo, en comparación con las alternativas 1, 3 ó 5 (haloperidol, quetiapina o sulpirida, respectivamente) representa, en promedio, una disminución de aproximadamente 4.5 veces menos a lo que podría requerirse con alguna de las alternativas comparadoras (1, 3 ó 5), generándose así una menor presión presupuestal.

## X. DECISIÓN DEL EQUIPO TÉCNICO

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica disponible, el Equipo Técnico responsable de elaborar la Lista Complementaria de Medicamentos para el Tratamiento de Enfermedades de Salud Mental, ha determinado que la olanzapina (10mg tableta) presenta una eficacia y seguridad comparables a las alternativas disponibles, además de un menor costo. Por lo tanto, ha decidido su inclusión en la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades de salud mental al PNUME para pacientes adultos con esquizofrenia que no responden o son intolerantes a las alternativas del PNUME, bajo las siguientes condiciones:

- Prescripción por médico especialista de acuerdo a guías técnicas o guías de práctica clínica aprobadas por el ministerio de salud o los institutos nacionales especializados en salud mental.



- Promover la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (SRAM) al uso de olanzapina en el marco del sistema peruano de farmacovigilancia y tecnovigilancia.

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

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
<p><b>MEDLINE</b></p> <p><b>PUBMED</b></p>	<p>(Schizophrenias[Mesh] OR "Schizophrenic Disorders"[Mesh] OR Schizophrenic"[Mesh] OR Schizophrenic"[Mesh] OR "Schizophrenic Disorder"[Mesh] OR "Schizophrenia, Treatment Resistant"[Mesh] OR "Treatment-Resistant Schizophrenia"[Mesh] OR "Treatment Resistant Schizophrenia"[Mesh] OR "Refractory Schizophrenia"[Mesh] OR "Schizophrenia, Refractory"[Mesh]) AND (olanzapine[Mesh] OR Zyprexa[Mesh] OR "Olanzapine Pamoate"[Mesh] OR "LY 170053"[Mesh] OR "LY-170052"[Mesh])</p> <p>Filters: Meta- Analysis, Observational Study, Randomized Controlled Trial, Systematic Review</p> <p>Fecha de búsqueda: 14 Abr 2025</p> <p>Resultados: 690, RS: 111, ECA: 557, EO: 22</p> <p>No cumplen con los criterios: RS: 111, ECA: 554, EO: 22</p>	<p><b>Eficacia:</b></p> <p><b>Revisiones Sistemáticas/ Metaanálisis en Red/Metaanálisis:</b></p> <p><b>Ensayos clínicos controlados aleatorizados:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chen J. et al (2012)<sup>33</sup></li> <li>• Suzuki T. et al (2007)<sup>35</sup></li> <li>• McEvoy et al (2006)<sup>34</sup></li> </ul> <p><b>Seguridad:</b></p> <p><b>Revisiones Sistemáticas/ Metaanálisis en Red/Metaanálisis:</b></p> <p><b>Ensayos clínicos controlados aleatorizados:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chen J. et al (2012)<sup>33</sup></li> <li>• Suzuki T. et al (2007)<sup>35</sup></li> <li>• McEvoy et al (2006)<sup>34</sup></li> </ul>
<p><b>COCHRAME</b></p>	<p>Estrategia N°1</p> <p>Treatment-Resistant Schizophrenia en Título Resumen Palabra clave AND olanzapine en Título Resumen Palabra clave - (Se han buscado variaciones de la palabra)</p> <p>Fecha de búsqueda: 14 Abr 2025</p> <p>Resultados: 90, RS: 2, ECA: 87, ETS: 1</p> <p>No cumplen con los criterios: RS: 2, ECA: 87</p> <p>Estrategia N°2:</p> <p>Schizophrenia en Título Resumen Palabra clave AND olanzapine en Título Resumen Palabra clave - (Se han buscado variaciones de la palabra)</p> <p>Fecha de búsqueda: 14 Abr 2025</p> <p>Resultados: 2093, RS: 45, ECA: 2048</p>	<p><b>Ensayos clínicos controlados aleatorizados:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lewis S. et al (2006)<sup>31</sup></li> </ul>

	No cumplen con los criterios: RS: 45, ECA: 2048	
<b>TRIPDATABASE</b>	Schizophrenia OR Treatment-Resistant Schizophrenia, olanzapine Fecha de búsqueda: 14 Abr 2025 Resultados: 551, RS: 27, ECCA: 147 No cumplen con los criterios: RS: 27, ECCA: 140	<b>Eficacia:</b> <b>Ensayos clínicos controlados aleatorizados:</b> • Chen J. et al (2012) <sup>33</sup> <b>Seguridad:</b> <b>Ensayos clínicos controlados aleatorizados:</b> • Chen J. et al (2012) <sup>33</sup>
<b>EPISTEMOIKOS</b>	(title:(schizophrenia) OR abstract:(schizopfrenia)) OR (title:(Treatment-Resistant Schizophrenia) OR abstract:(Treatment-Resistant Schizophrenia)) AND (title:(olanzapine) OR abstract:(olanzapine)) Fecha de búsqueda: 14 Abr 2025 Resultados: 77, RS: 20, ECA: 55 No cumplen con los criterios: RS: 76, ECA: 55	<b>Eficacia:</b> <b>Revisiones Sistemáticas/ Metaanálisis en Red/Metaanálisis:</b> • Dong S. et al (2023) <sup>32</sup> <b>Seguridad:</b> <b>Revisiones Sistemáticas/ Metaanálisis en Red/Metaanálisis:</b> • Dong S. et al (2023) <sup>32</sup>
<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 PSYCHOPHARMAC OLOGY- 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