



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

N° 02-2025

QUETIAPINA 200 mg TABLETA
ARIPIPRAZOL 15 mg TABLETA

Para el tratamiento de pacientes adultos
con esquizofrenia

Lima, Febrero 2025

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



DIGEMID

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

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

Pedro Luis Yarasca Purilla

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

Jenner Iván Solís Ricra

Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos - EURM

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

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

Equipo Evaluador que desarrolla la ETS:

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

Fuente de financiación:

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

Conflicto de intereses:

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

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

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

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Quetiapina 200 mg tableta o aripiprazol 15 mg tableta para el tratamiento de pacientes adultos con esquizofrenia. Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 02-2025. Lima, Perú 2025**Correspondencia:**Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: eurm.digemid@minsa.gob.pe**© DIGEMID, Febrero 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.....	6
1.2.1.	Descripción de la condición clínica	6
1.2.2.	Datos epidemiológicos	7
1.2.3.	Tratamiento	8
1.3.	Descripción de la tecnología de interés	9
1.3.1.	Denominación común Internacional y formulación solicitada	9
1.3.2.	Farmacodinamia.....	9
1.3.3.	Farmacocinética	9
1.3.4.	Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras	11
1.3.5.	Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales-OMS	11
1.3.6.	Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)	12
II.	PREGUNTA CLINICA	12
III.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA).....	12
3.1.	Estrategia de búsqueda.....	12
3.2.	Criterios de inclusión	13
3.3.	Criterios de exclusión	13
3.4.	Estudios identificados y seleccionados	13
IV.	RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	14
4.1.	Sumarios.....	14
4.2.	Guías de práctica clínica	18
V.	EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS	27
VI.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD.....	30
6.1.	Revisiones sistemáticas	30
6.2.	Ensayos clínicos controlados	35
6.3.	Estudios observaciones.....	35
VII.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD	38
7.1.	Revisiones sistemáticas y metaanálisis	38
7.2.	Ensayos clínicos controlados	42
7.3.	Estudios observacionales.....	42
7.4.	Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT)	43
7.5.	VigiAccess	44
7.6.	EudraVigilance	45
VIII.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS	46
IX.	RESUMEN EJECUTIVO	50
X.	DECISIÓN DEL EQUIPO TECNICO	51
	ANEXOS.....	53



Anexo N°1. Estrategia de búsqueda de información..... 53
Anexo N°2. Evaluación de la certeza de evidencia con metodología GRADE..... 54

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

I. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PÚBLICA

1.1. Antecedentes

La Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP) solicita la inclusión de Quetiapina 200 mg tableta o aripiprazol 15 mg tableta a *la Lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades de salud mental al PNUME*, para el tratamiento de la esquizofrenia. En la solicitud se reportan 86,844 casos anuales no diferenciados de la línea de tratamiento.

Tabla 1. Medicamentos solicitados por la DGIESP

Denominación común Internacional:	Quetiapina
Formulación solicitada	Quetiapina 200 mg tableta
Registro Sanitario¹:	Liberación inmediata: 23 registros sanitarios (RS) vigentes (20 vigentes y 3 en proceso de reinscripción). Liberación modificada: 03 RS vigentes
Alternativas en el PNUME²:	Risperidona, haloperidol
Denominación común Internacional:	Quetiapina
Formulación solicitada	Quetiapina 25 mg tableta
Registro Sanitario³:	Liberación inmediata: 21 RS vigentes (19 vigentes y 2 en proceso de reinscripción). Liberación modificada: 01 RS vigente
Alternativas en el PNUME⁴:	Risperidona, haloperidol
Denominación común Internacional:	Aripiprazol
Formulación solicitada	Aripiprazol 15 mg tableta
Registro Sanitario⁵:	13 RS vigentes (12 vigentes y 1 en proceso de reinscripción).
Alternativas en el PNUME⁶:	Risperidona, haloperidol

Fuente: elaboración propia

1 Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Consulta de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. Fecha de acceso Ene 2025. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/>.

2 Resolución Ministerial N° 633-2023-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2023. Fecha de acceso Ene 2025.

3 Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Consulta de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. Fecha de acceso Ene 2025. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/>.

4 Resolución Ministerial N° 633-2023-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2023. Fecha de acceso Ene 2025.

5 Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Consulta de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. Fecha de acceso Ene 2025. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/>.

6 Resolución Ministerial N° 633-2023-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2023. Fecha de acceso Ene 2025.

1.2. Descripción de la condición de salud de interés

1.2.1. Descripción de la condición clínica

La esquizofrenia es un trastorno psicótico funcional caracterizado por la presencia de creencias delirantes, alucinaciones y alteraciones del pensamiento, la percepción y el comportamiento. Tradicionalmente, la enfermedad incluye dos categorías de síntomas, los síntomas positivos, que incluyen a las alucinaciones, delirios y trastornos del pensamiento formal, y los síntomas negativos que hacen referencia a la anhedonia, dificultad para hablar y falta de motivación⁷.

Estas características convierten a la esquizofrenia en una enfermedad crónica⁸, cuya psicosis conlleva a un deterioro sustancial en el rendimiento cognitivo general y a malos resultados clínicos como desempleo e incapacidad de vivir de forma independiente. La complejidad de estas características conlleva consigo a dos clasificaciones importantes de la enfermedad⁹.

Según la Clasificación Internacional de Enfermedades, versión 10 (CIE-10), la clasificación internacional de enfermedades publicada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), la esquizofrenia se divide en siete subtipos: paranoide, hebefrénica, catatónica, indiferenciada, simple, residual y no especificada. Cada subtipo se basa en la presencia o ausencia de ciertos síntomas, como los delirios de persecución, la afectividad inapropiada, la rigidez o el estupor, la falta de claridad en el pensamiento, el aislamiento social o la remisión parcial. Por otro lado, según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales, 5ta edición (DSM-5), el manual más reciente publicado en 2013, la esquizofrenia se diagnostica cuando una persona presenta al menos dos de los siguientes síntomas durante al menos un mes: delirios, alucinaciones, habla desorganizada, comportamiento muy desorganizado o catatónico, o síntomas negativos. Además, al menos uno de los síntomas debe ser delirios, alucinaciones o habla desorganizada. Los síntomas también deben interferir con el funcionamiento social, laboral o personal de la persona. A diferencia del sistema de clasificación anterior, el DSM-5 ya no utiliza subtipos de esquizofrenia, como el tipo paranoide, desorganizado, catatónico, no diferenciado o residual, que se usaban en su cuarta versión (DSM-IV). Esto se debe a que estos subtipos tenían poca validez y fiabilidad, y no ayudaban a orientar el tratamiento¹⁰.

Existen tres hipótesis principales sobre el desarrollo de la esquizofrenia. La hipótesis de la anormalidad neuroquímica sugiere un desequilibrio en neurotransmisores como dopamina, serotonina, glutamato y GABA, vinculándolos a manifestaciones psiquiátricas. La hipótesis de neurodesarrollo sostiene que la esquizofrenia es un trastorno del neurodesarrollo, respaldado por anomalías cerebrales y deterioros motores y cognitivos previos al inicio de la enfermedad. Por otro lado, la hipótesis de desconexión se centra en cambios neuroanatómicos evidentes en exploraciones PET y fMRI, como la reducción del volumen de materia gris, afectando áreas cerebrales clave. Estos cambios podrían contribuir a deficiencias cognitivas en la esquizofrenia. En conjunto, estas perspectivas ofrecen un panorama multifacético, desde

7 Hany M, Rehman B, Azhar Y, et al. Schizophrenia. [Updated 2023 Mar 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539864/>

8 Luvsannyam E, Jain MS, Pormento MKL, Siddiqui H, Balagtas ARA, Emuze BO, Poprawski T. Neurobiology of Schizophrenia: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2022 Apr 8;14(4):e23959. doi: 10.7759/cureus.23959.

9 McCutcheon RA, Keefe RSE, McGuire PK. Cognitive impairment in schizophrenia: aetiology, pathophysiology, and treatment. *Mol Psychiatry*. 2023 May;28(5):1902-1918. doi: 10.1038/s41380-023-01949-9. Epub 2023 Jan 23. Erratum in: *Mol Psychiatry*. 2023 Feb 2.

10 Gaebel W, Zielasek J. Schizophrenia in 2020: Trends in diagnosis and therapy. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2015 Nov;69(11):661-73. doi: 10.1111/pcn.12322. Epub 2015 Jul 1.

desequilibrios químicos hasta alteraciones estructurales, para comprender el complejo desarrollo de esta enfermedad mental¹¹.

1.2.2. Datos epidemiológicos

Acorde a lo indicado por el Instituto Nacional de Salud Mental de Estados Unidos¹², el estimar con precisión la prevalencia de la esquizofrenia es un desafío debido a las complejidades diagnósticas, superposiciones con otros trastornos y diversos métodos diagnósticos que a menudo combinan la enfermedad con otros trastornos psicóticos relacionados. En EE. UU., las estimaciones de prevalencia según los estudios de Kessler¹³, Wu¹⁴ y Desai¹⁵ y colaboradores oscilan entre el 0.25% y el 0.64%, utilizando encuestas domiciliarias, entrevistas clínicas y registros médicos, valores similares a los encontrados a nivel internacional, según lo informado por la OMS, en base a lo reportado por el Instituto de Métrica y Evaluación de la Salud (IHME), la tasa en adultos es de 1 cada 222 personas o 0.45%, valor que se encuentra dentro del rango reportado en las revisiones sistemáticas de Saha *et al.*¹⁶ y Moreno *et al.*¹⁷, quienes encontraron que la prevalencia de esquizofrenia se encuentra entre el 0.33% y el 0.75%.

En el Perú, según el estudio realizado por Minobe *et al.*¹⁸, en 1990, la prevalencia de la enfermedad se estimó en un 0.9% en la población adulta basado en la entrevista a 816 personas en un distrito de Lima. Por otro lado, según la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD) en su Reporte Consolidado de Morbilidad en Consulta Ambulatoria (Figura 1), en el periodo noviembre 2022 a octubre 2023, 68,824 pacientes han sido atendidos con el diagnóstico CIE 10 de esquizofrenia, la mayoría de ellos atendidos en Lima y Callao (59.4%), seguido de Arequipa (7.5%) e Ica (3.5%)¹⁹.

Figura 1. Personas atendidas con diagnóstico F20 durante el periodo noviembre 2022 a octubre 2023.

Patología	Personas atendidas
Esquizofrenia paranoide	60762
Esquizofrenia hebefrénica	442
Esquizofrenia catatónica	169
Esquizofrenia indiferenciada	358
Depresión postesquizofrénica	254
Esquizofrenia residual	1256
Esquizofrenia simple	341
Otras esquizofrenias	449
Esquizofrenia, no especificada	4793

11 Hany M, Rehman B, Azhar Y, et al. Schizophrenia. [Updated 2023 Mar 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539864/>

12 U.S. Department of Health and Human Services. National Institute of Health. The National Institute of Mental Health. Schizophrenia. Accedido el 15 Dic 2024. Disponible en: <https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/schizophrenia>.

13 Kessler RC, Birnbaum H, Demler O, Falloon IR, Gagnon E, Guyer M, et al. The prevalence and correlates of nonaffective psychosis in the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Biol Psychiatry*. 2005 Oct 15;58(8):668-76.

14 Wu EQ, Shi L, Birnbaum H, Hudson T, Kessler R. Annual prevalence of diagnosed schizophrenia in the USA: a claims data analysis approach. *Psychol Med*. 2006 Nov;36(11):1535-40.

15 Desai, PR, Lawson, KA, Barner, JC, Rascati, KL. Estimating the direct and indirect costs for community-dwelling patients with schizophrenia. *Journal of Pharmaceutical Health Services Research*, 2013 Jul;4(4):187-194. doi/10.1111/jphs.12027/epdf

16 Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med*. 2005 May;2(5):e141.

17 Moreno-Küstner B, Martín C, Pastor L. Prevalence of psychotic disorders and its association with methodological issues. A systematic review and meta-analyses. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195687.

18 Minobe K, Perales A, Sogi C, Warthon D, Llanos R, Sato T. Prevalencia de vida de trastornos mentales en Independencia (Lima, Perú). *Anales de Salud Mental* 1990; 6:9-20.

19 Superintendencia Nacional de Salud. Reporte Consolidado de Morbilidad en Consulta Ambulatoria. Data and Resources. Accedido el 15 Dic 2024. Disponible en: <http://datos.susalud.gob.pe/dataset/consulta-b2-morbilidad-en-consulta-ambulatoria>

La presentación típica ocurre generalmente antes de los 25 años en hombres y antes de los 35 años en mujeres. Se ha señalado que hay un mayor número de personas afectadas nacidas durante el invierno en comparación con la primavera o el verano, aunque estos datos han generado controversia. Además, se ha observado una incidencia más elevada de la enfermedad en poblaciones urbanas y de bajos recursos en contraste con los grupos rurales y de mayores ingresos²⁰.

Por otro lado, a pesar de su prevalencia relativamente baja, la esquizofrenia impone importantes cargas en la salud, lo social y lo económico. A nivel mundial, se encuentra entre las 15 principales causas de discapacidad asociada a su vez a un mayor riesgo de mortalidad prematura, con una estimación de pérdida de vida potencial promedio de 28.5 años y un 4.9% estimado de suicidio²¹.

1.2.3. Tratamiento

La esquizofrenia, una enfermedad mental compleja cuyo tratamiento se ha enfocado principalmente en las etapas de psicosis clínicamente definidas. A pesar de los esfuerzos en investigación, muchas preguntas fundamentales sobre el tratamiento de esta enfermedad persisten. El tratamiento incluye tanto a la terapia farmacológica (antipsicóticos, medicamentos glutamatérgicos y antiinflamatorios) como no farmacológica²².

Tratamiento Antipsicótico:

El tratamiento antipsicótico está dirigido principalmente a corregir el aumento del recambio de dopamina en el cuerpo estriado y ha sido el pilar del tratamiento. Aunque se han tenido medicamentos eficaces durante décadas, la aplicación y la implementación óptima de estos tratamientos siguen siendo desafiantes. Los pacientes con primer episodio de esquizofrenia generalmente responden bien a la medicación antipsicótica, pero la tasa de respuesta disminuye con episodios recurrentes.

Tratamientos Glutamatérgicos:

En la actualidad se investigan diversas vías para abordar la hipofunción del receptor de NMDA en la esquizofrenia. La administración de glicina o D-serina busca mejorar la disponibilidad de estos neurotransmisores, mostrando cierta eficacia en los síntomas. Por otro lado, la modulación de los receptores AMPA y el transporte de glicina también se han explorado, aunque los resultados son variados. De la misma manera, la influencia en las interneuronas GABAérgicas, mediante fármacos selectivos, ofrece una estrategia alternativa, pero aún no se ha demostrado una mejora significativa en pacientes.

Tratamientos No Farmacológicos:

Intervenciones no farmacológicas, como el ejercicio aeróbico, se presentan como atractivas para pacientes en las etapas de estado mental de riesgo y primer episodio de psicosis. El ejercicio no solo impacta positivamente en el estado de ánimo y la autoestima, sino que también puede afectar la expresión genética relacionada con la inflamación. Otras

20 BMJ Best Practice. Schizophrenia. Mitchell J. Gaughran F, Pillinger T. In Sidwell A. Accedido el 16 Dic 2024. Disponible en: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000091>

21 U.S. Department of Health and Human Services. National Institute of Health. The National Institute of Mental Health. Schizophrenia. Accedido el 15 Dic 2024. Disponible en: <https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/schizophrenia>.

22 Kahn RS, Sommer IE. The neurobiology and treatment of first-episode schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2015 Feb;20(1):84-97. doi: 10.1038/mp.2014.66. Epub 2014 Jul 22.

intervenciones no farmacológicas, como la neuromodulación, también están siendo exploradas.

1.3. Descripción de la tecnología de interés

1.3.1. Denominación común Internacional y formulación solicitada

Denominación Común Internacional: Quetiapina
Forma farmacéutica: Tableta
Grupo farmacoterapéutico: Antipsicóticos²³
Código ATC: N05AH04

Denominación Común Internacional: Aripiprazol
Forma farmacéutica: Tableta
Grupo farmacoterapéutico: Antipsicóticos²⁴
Código ATC: N05AX12

1.3.2. Farmacodinamia

Se desconoce el mecanismo de acción del fumarato de quetiapina; aunque se cree que la eficacia en la esquizofrenia y sus propiedades de estabilización del estado de ánimo se deben al antagonismo combinado de los receptores de dopamina-D₂ y serotonina-5HT₂. Su metabolito activo, norquetiapina, tiene actividad similar a la quetiapina en los receptores D₂, una mayor actividad en los receptores 5HT_{2A} y antagoniza de manera única los receptores muscarínicos M₁ y norepinefrina. Por otro lado, la somnolencia puede estar relacionada con el antagonismo de los receptores H₁ de histamina, la hipotensión ortostática puede estar relacionada con el antagonismo de los receptores alfa 1 adrenérgicos y los efectos anticolinérgicos pueden estar relacionados con el antagonismo de los receptores muscarínicos M₁. Ambas, la quetiapina y la norquetiapina también tienen una alta afinidad por los receptores histaminérgicos y adrenérgicos alfa 1, con una menor afinidad por los receptores adrenérgicos alfa 2 y la serotonina 5HT_{1A}.

Se ha propuesto que la eficacia de aripiprazol en esquizofrenia y trastorno bipolar I está mediada a través de una combinación agonista parcial de los receptores D₂ de la dopamina y 5HT_{1A} de la serotonina y un antagonismo con los receptores 5HT_{2A} de la serotonina. Aripiprazol presenta las propiedades de un antagonista en modelos animales de hiperactividad dopaminérgica y las propiedades de un agonista en modelos animales de hipoactividad dopaminérgica.

1.3.3. Farmacocinética²⁵

a. Absorción y biodisponibilidad

- La farmacocinética de quetiapina varía dependiendo del tipo de forma farmacéutica.

²³ WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Quetiapine [Internet]. [citado el 3 feb 2025]. Disponible en: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N05AH04&showdescription=yes

²⁴ WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Aripiprazole [Internet]. [citado el 3 feb 2025]. Disponible en: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=N05AX12&showdescription=yes

²⁵ Truven Health Analytics. Quetiapine, Recombinant in Micromedex [Base de datos]. Greenwood Village (CO): Truven Health Analytics; 2023 [acceso 15 de Dic de 2024].

- Quetiapina Tabletas de Liberación Regular: Absorción rápida con una biodisponibilidad del 100% en comparación con la solución. La administración con alimentos aumenta el C_{max} y el AUC en un 25% y 15%, respectivamente.
- Quetiapina Tabletas de Liberación Extendida: La biodisponibilidad en estado estacionario, cuando se administra una vez al día, es comparable a la de las tabletas de liberación regular administradas dos veces al día. Con una comida alta en grasas (800 a 1000 calorías), se observa un aumento estadísticamente significativo en la C_{max} y el AUC (44% a 52% y 20% a 22%, respectivamente) para las tabletas de 50 mg y 300 mg. No hay un efecto significativo con una comida ligera (aproximadamente 300 calorías).
- Aripiprazol se absorbe bien y el pico plasmático se alcanza tras 3-5 horas de tomar la dosis. Aripiprazol sufre un metabolismo pre-sistémico mínimo. La biodisponibilidad oral absoluta de la formulación comprimido es del 87%. La farmacocinética de aripiprazol no se ve afectada por comidas con alto contenido en grasas.

b. Distribución.

- La quetiapina fumarato presenta un 83% de unión a proteínas plasmáticas a concentraciones terapéuticas. Además, se distribuye ampliamente en el cuerpo con un volumen de distribución (V_d) de 10 +/- 4 L/kg.
- Aripiprazol tiene un volumen de distribución de 4.9 L/kg. Su unión a proteínas plasmáticas es del 99%.

c. Metabolismo.

- La quetiapina fumarato experimenta un metabolismo de primer paso extenso en el hígado. Se metaboliza principalmente a través de sulfoxidación y oxidación mediada por la isoenzima CYP3A4.
- Presenta tres metabolitos siendo el principal metabolito inactivo la quetiapina sulfoxido y sus principales metabolitos activos la norquetiapina y la 7-hidroxiquetiapina.
- Aripiprazol es metabolizado muy extensamente por el hígado, principalmente por tres vías de biotransformación: deshidrogenación, hidroxilación y N-desalquilación.

d. Excreción.

- Luego de la administración oral, aproximadamente el 73% de una dosis única de quetiapina marcada con carbono se recuperó en la orina y cerca del 20% de la dosis se recuperó en las heces. Menos del 5% de la dosis promedio de quetiapina y norquetiapina libre se excreta en la orina.
- Por otro lado, en pacientes mayores de 65 años, pacientes con hepática y pacientes con falla renal que toman quetiapina se ha evidenciado una reducción del 40%, 30% y 25% respectivamente.

- Finalmente, la quetiapina y su metabolito norquetiapina tienen una vida media de eliminación promedio de aproximadamente 6 a 7 horas y 12 horas respectivamente.
- La semi-vida de eliminación media de aripiprazol es de aproximadamente 75 horas para metabolizadores rápidos del CYP2D6 y de aproximadamente de 146 horas para metabolizadores lentos del CYP2D6.

1.3.4. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras

Las indicaciones aprobadas por la FDA y por la EMA se resumen en la tabla 2:

Tabla 2. Indicaciones aprobadas por la FDA y la EMA

Indicaciones	FDA ²⁶	EMA ²⁷
Quetiapina	La quetiapina es un antipsicótico atípico indicado en: <ul style="list-style-type: none">- Esquizofrenia.- Episodios maníacos en trastorno bipolar.- Episodios depresivos en trastorno bipolar.	La quetiapina es un antipsicótico atípico indicado en: <ul style="list-style-type: none">- Esquizofrenia.- Episodios maníacos en trastorno bipolar.- Episodios depresivos en trastorno bipolar.- Prevención de recurrencia de trastorno bipolar
Aripiprazol	<ul style="list-style-type: none">- Esquizofrenia- Tratamiento agudo de los episodios maníacos y mixtos asociados a trastorno bipolar I- Tratamiento adyuvante del trastorno depresivo mayor- Irritabilidad asociada con el trastorno autista- Tratamiento del trastorno de Tourette	<ul style="list-style-type: none">- Esquizofrenia- Trastorno bipolar I

1.3.5. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales-OMS

Quetiapina y Aripiprazol han sido incluidos como alternativas terapéuticas a risperidona (*square box*) en la 23ra Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud OMS para la esquizofrenia u otros desórdenes psiquiátricos primarios en el año 2023²⁸.

²⁶ Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos. Medicamentos aprobados por la FDA. Accedido el 15 Dic 2024. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/>.

²⁷ Agencia Europea de Medicamentos. Ficha técnica o resumen de las características del producto: Quetiapine. Accedido el 15 Dic 2024. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/>

²⁸ World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines – 23rd List. 2023. [Internet]. [Accedido el 16 Dic 2024]. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/371090/WHO-MHP-HPS-EML-2023.02-eng.pdf?sequence=1>

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

El PNUME no incluye la Quetiapina ni el Aripiprazol.²⁹

II. PREGUNTA CLINICA

¿En pacientes adultos con esquizofrenia, el tratamiento con quetiapina o aripiprazol es más efectivo y seguro que el tratamiento con otros antipsicóticos del PNUME?

Tabla 3. Pregunta clínica.

Formulación PICO	
Población	Pacientes adultos con esquizofrenia
Intervención	Quetiapina 200 mg Tableta o aripiprazol 15 mg tableta
Comparador	Antipsicóticos de PNUME para esquizofrenia: risperidona, haloperidol, sulpirida
Outcome (Desenlace)	Control sintomático de la esquizofrenia (v. crítica) Calidad de vida (v. crítica) Eventos adversos (v. crítica) Adherencia (v. importante)

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 Haynes³⁰ y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS).

²⁹ Resolución Ministerial N° 633-2023-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2018. Fecha de acceso Ene 2025

³⁰ Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. EvidBasedMed. 2016;21(4):123-5.

- Revisiones sistemáticas (RS) y/o metaanálisis.
- Ensayos controlados aleatorizados (ECA).
- Estudios observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos).

Fuentes de información:

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

La estrategia de búsqueda se dividió en bloques, cada bloque a su vez incluyó dentro de su consulta de búsqueda términos *MeSH* y *All fields* unidos mediante los términos booleanos AND y OR. La estrategia se describe en el anexo N° 1

3.2. Criterios de inclusión

- Estudios que respondan a la pregunta de investigación.
- Diseño de estudios:
 - Eficacia: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs,
 - Seguridad: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs, revisiones sistemáticas de estudios observacionales (caso control / cohortes).
- Tiempo de publicación: estudios publicados hasta el 30 de enero del 2025.

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: 2 monografías.
- Dynamed: 2 monografías.
- Best Practice: 1 monografía.

Guías de práctica clínica

Se encontró 4 guías de práctica clínica.

Evaluaciones de tecnologías sanitarias ETS

Se encontraron 3 ETS.

Revisiones sistemáticas y metaanálisis

Se encontraron 6 revisiones sistemáticas.

Estudios comparativos de eficacia y seguridad

Se encontraron ensayos clínicos que fueron incluidos en las revisiones sistemáticas.

Estudios observacionales de seguridad

Se encontraron 2 estudios observacionales.

En el anexo N°2 se determina la certeza de la evidencia de las revisiones sistemáticas a través de la metodología GRADE.

IV. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

4.1. Sumarios

UPTODATE^{31,32}

El enfoque inicial de la esquizofrenia implica el tratamiento y la estabilización de la psicosis aguda. Para la mayoría de las causas de psicosis, incluso aquellos en los que aún no se ha establecido el trastorno psiquiátrico o la afección médica subyacente que causa la psicosis, el sumario recomienda el tratamiento sintomático inicial con un antipsicótico, siendo las excepciones la psicosis debida a intoxicación por estimulantes del sistema nervioso central o pacientes con catatonia

Por otro lado, el sumario hace referencia a tres revisiones sistemáticas que muestran la eficacia de los antipsicóticos en el primer episodio de psicosis³³, el tratamiento agudo de la

³¹ Schizophrenia in adults: Maintenance therapy and side effect management. Stroup TS, Marder S. In: Stein MB, editor. UpToDate; Jun 27, 2024. Accedido el 15 Ene 2025. Disponible en: [https://www.uptodate.com/].

³² Psychosis in adults: Initial management. Marder S. In: Stein MB, editor. UpToDate; Nov 13, 2024. Accedido el 15 Ene 2025. Disponible en: [https://www.uptodate.com/].

³³ Zhang JP, Gallego JA, Robinson DG, Malhotra AK, Kane JM, Correll CU. Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. Int J Neuropsychopharmacol. 2013 Jul;16(6):1205-18. doi: 10.1017/S1461145712001277. Epub 2012 Dec 3.

esquizofrenia³⁴ y en adultos con múltiples episodios de esquizofrenia³⁵, y cuales indicaron que todos los antipsicóticos reducen los síntomas generales más que el placebo independientemente de la escala utilizada.

De la misma manera, el resumen sugiere el uso de un antipsicótico de segunda generación como tratamiento de primera línea en la mayoría de los casos de psicosis e indica que la selección a menudo se basa en la familiaridad del médico con agentes específicos, las comorbilidades del paciente, los síntomas psiquiátricos como el nivel de agitación y los posibles efectos secundarios de medicamentos.

El sumario indica que, en muchos casos, el aripiprazol o la risperidona son opciones apropiadas debido a sus perfiles de efectos secundarios relativamente favorables; sin embargo, la selección puede ser impulsada por las características específicas de los antipsicóticos de segunda generación debido a su tendencia a causar menor cantidad de síntomas extrapiramidales. Al respecto, el sumario también indica que fuera de los efectos extrapiramidales, los efectos terapéuticos y los efectos adversos no son significativamente diferentes entre los antipsicóticos de primera y segunda generación y la probabilidad de efectos adversos específicos es heterogénea dentro de cada grupo.

Respecto al medicamento en evaluación (quetiapina), el sumario sugiere su uso debido a sus propiedades sedantes en pacientes con esquizofrenia asociada a insomnio debido a psicosis, y sugiere evitarla en pacientes en riesgo de síndrome de prolongación del QT adquirido o congénito, debido a su asociación a un intervalo QT prolongado, *torsade de pointes* y arritmias potencialmente letales, no obstante, en su tabla de probabilidad de efectos adversos, el resto de antipsicóticos del PNUME también comparten el mismo ranking en probabilidad de eventos adversos a nivel de prolongación del QTc (Tabla 4).

En este aspecto, el sumario indica que quetiapina presenta mejor perfil de seguridad respecto a otros antipsicóticos en términos de desarrollo de acatisia, parkinsonismo, distonía, discinesia tardía y elevación de prolactina, pero presenta mayor riesgo de hiperlipemia y sedación.

El sumario no presenta una recomendación específica de cuál tratamiento antipsicótico utilizar en primera instancia.

Tabla 4. Ranking de efectos adversos a los antipsicóticos.

	Agentes de Segunda generación				Agentes de Primera generación	
	Aripiprazol	Clozapina	Quetiapina	Risperidona	Clorpromazina	Haloperidol
Ganancia de Peso	+	+++	++	++	++	++
Anormalidades de glucosa	+	+++	++	++	++	+
Hiperlipidemia	+	+++	+++	+	+	+
Acatisia	++	+	+	++	++	+++
Parkinsonismo	+	+	+	++	++	+++
Distonía	+	+	+	++	++	+++

34 Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013 Sep 14;382(9896):951-62. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60733-3. Epub 2013 Jun 27. Erratum in: *Lancet*. 2013 Sep 14;382(9896):940.

35 Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2019 Sep 14;394(10202):939-951. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31135-3. Epub 2019 Jul 11. Erratum in: *Lancet*. 2019 Sep 14;394(10202):918.

<i>Discinesia Tardía</i>	+	+	+	++	+++	+++
<i>Elevación de Prolactina</i>	+	+	+	+++	+	+++
<i>Sedación</i>	+	+++	+++	++	+++	+
<i>Anticolinérgico</i>	+	+++	++	+	+++	+
<i>Hipotensión ortostática</i>	+	+++	++	++	+++	+
<i>Prolongación del QTc</i>	*	++	++	++	+++	++ (VO) +++ (IV)

* Prolongación clínicamente significativa del intervalo QTc no fue detectada en estudios preliminares o reportados en la ficha técnica del fabricante. Fuente: Elaboración propia. Adaptado de Uptodate.

DYNAMED^{36,37}

El sumario indica que muchas opciones de antipsicóticos están disponibles en el tratamiento de primer episodio de esquizofrenia, dentro de las que se encuentran la quetiapina, la risperidona, aripiprazol y el haloperidol, no obstante, el sumario sugiere considerar el inicio con un antipsicótico de segunda generación por encima de uno de primera generación.

El sumario indica, además, que al momento de seleccionar un antipsicótico se debe de revisar su efectividad y su perfil de eventos adversos, particularmente los efectos secundarios a nivel motor, metabólico y cardiovascular y como estos podrían afectar individualmente a los pacientes.

Respecto a la efectividad de los antipsicóticos en esquizofrenia aguda el sumario indica que existe limitada evidencia para establecer la eficacia de los medicamentos antipsicóticos para el primer o segundo episodio de los desórdenes del espectro de esquizofrenia, ello basado en la cantidad de estudios excluidos en la revisión sistemática de Bola *et al.* en el 2011³⁸ (Nivel Dynamed 2) debido a incertidumbres relacionadas a la población o el medicamento utilizado en los mismos.

Por otro lado, el sumario también realiza una acotación basada en la revisión sistemática de Leutch *et al.*, en el 2009,³⁹ en la que indica que algunos antipsicóticos de segunda generación parecen más efectivos que otros en la mejora de síntomas positivos (7 estudios, N=1,264, WMD=1.8, IC 1.2 a 2.5, p<0.001 a favor de risperidona), e indica que, en este sentido, risperidona es más efectiva que quetiapina y no hay diferencia estadísticamente significativa con aripiprazol (Nivel Dynamed 2). La revisión sistemática mencionada, también encontró diferencias a favor de risperidona en la puntuación PANSS total (9 estudios, N=1,953, WMD=3.2, IC 1.1 a 5.4, p=0.003), pero no encontró diferencias en la sub-puntuación de síntomas negativos de PANSS (7 estudios, N=1,264, WMD=-0.3, IC -1.9 a 1.3, p=0.673). En el caso de aripiprazol al compararse con risperidona, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la puntuación PANSS total (2 estudios, N=372, WMD = -1.5, IC de -6.0 a 3.0, p=0.509) y en los síntomas negativos (2 estudios, N=372, WMD =0.5, IC de -0.9 a 1.8, p=0.502). Finalmente, se debe de recalcar que la revisión presentó diferencias dentro de la población incluida en términos de subtipos de esquizofrenia (esquizofrenia de múltiples episodios, no respondedores a tratamiento previo, esquizofrenia de primer episodio, esquizofrenia crónica), los síntomas predominantes (esquizofrenia con síntomas negativos

³⁶ Jarvis SP, van Zuuren EJ, Rae-Grant A. Medications for Schizophrenia. DynaMed. Updated 18 Oct 2024. Consultado el 15 Ene 2025. Disponible en: <https://www.dynamed.com/management/medications-for-schizophrenia>

³⁷ Preda A, Rae-Grant A. Antipsychotic Efficacy for Schizophrenia. DynaMed. Updated 30 Nov 2022. Consultado el 15 Ene 2025. Disponible en: <https://www.dynamed.com/evaluation/antipsychotic-efficacy-for-schizophrenia>

³⁸ Bola J, Kao D, Soydan H. Antipsychotic medication for early episode schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Jun 15;2011(6):CD006374. doi: 10.1002/14651858.CD006374.pub2.

³⁹ Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, Corves C, Hunger H, Schmid F *et al.* A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. Am J Psychiatry. 2009 Feb;166(2):152-63. doi: 10.1176/appi.ajp.2008.08030368. Epub 2008 Nov 17.

predominantes), la etapa de la enfermedad y las características demográficas, lo que indicaría que la población no fue completamente homogénea.

Dynamed, de la misma manera, presenta un apartado relacionado a la eficacia de los antipsicóticos, a lo cual, el sumario refiere que quetiapina es un derivado de dibenzotiazepina aprobado por la FDA, cuya formulación de liberación inmediata, respecto al uso de placebo, puede mejorar los síntomas, pero incrementar la ganancia de peso en pacientes con esquizofrenia (Nivel DynaMed 2), ello basado en la revisión sistemática de Hutton *et al.* en el 2015⁴⁰, de 15 ensayos clínicos aleatorizados con duración de tratamiento entre 2 a 52 semanas. Para aripiprazol, en una revisión sistemática de Bhattacharjee *et al.*⁴¹, se comparó con haloperidol, perfenazina y clorpromazina, donde se concluyó que puede tener similar eficacia, pero un diferente perfil de seguridad (en acatisia, RR 0.46, IC 95% de 0.25 a 0.87, NNT 13, nivel Dynamed 2).

En este apartado, el sumario también evaluó la revisión sistemática de Suttajit *et al.*⁴², del 2013, en 7,217 pacientes enrolados en 43 ensayos clínicos aleatorizados en su mayoría provenientes de China, e indicó que el uso de quetiapina puede ser tan efectivo en comparación con los antipsicóticos típicos (de primera generación: clorpromazina, haloperidol y perfenazina), con una disminución de los efectos adversos (Nivel DynaMed 2). Este estudio no encontró diferencia en la puntuación de la subescala de síntomas positivos (22 ensayos, 1934 pacientes) o psicopatología general (18 ensayos, 1569 pacientes), pero sí en los síntomas negativos (Puntuación subscore PANSS negativos: 22 RCTs, n = 1934, MD -0.82 CI -1.59 a -0.04, evidencia de calidad moderada); sin embargo, este resultado fue altamente heterogéneo y se vio impulsado por dos pequeños estudios atípicos con tamaños de efecto elevados. El metaanálisis indicó que, en comparación con los antipsicóticos típicos, la quetiapina podría causar menos efectos adversos (RR de 0.76, 95% IC 0.64 a 0.90, 9 RCTs, n = 1985, NND de 10, IC 8 a 17), menos valores de ECG anormales (RR de 0.38, IC 0.16 a 0.92, 2 RCTs, n = 165, NND de 8, IC 4 a 55) y menos efectos extrapiramidales específicos, como acatisia, parkinsonismo, distonía y temblor (RR 0.17, IC 0.09 a 0.32, 8 RCTs, n = 1,095, NND de 3, evidencia de calidad moderada). Además, podría provocar niveles más bajos de prolactina (4 RCTs, n = 1034, MD -16.20 IC -23.34 a -9.07, evidencia de calidad moderada) y menos aumento de peso en comparación con algunos antipsicóticos típicos a corto plazo (9 RCTs, n = 866, RR 0.52 IC 0.34 a 0.80, NND 8, IC 6 a 15).

Finalmente, comparado con risperidona, el sumario hace referencia al estudio de Asmal *et al.*⁴³, del 2013, que indica que la quetiapina puede estar asociada con una menor mejoría en los síntomas de la esquizofrenia en comparación con la risperidona basados en el puntaje en PANSS (Escala de Síndrome Positivo y Negativo) en el análisis de 14 ensayos con 2,302 pacientes, además, la revisión encontró un 32% mayor riesgo de abandonar el estudio temprano debido a la falta de eficacia en el análisis de 8 ensayos con 1,891 pacientes (IC del 95% 1.02-1.71). Por otro lado, se encontró un aumento de la rehospitalizaciones en el análisis de 2 ensayos con 877 pacientes (RR 1.34, IC del 95% 1-1.79). No obstante, la quetiapina se asoció a una reducción en el uso de medicamentos antiparkinsonianos (RR 0.5, IC del 95%

⁴⁰ Hutton P, Taylor PJ, Mulligan L, Tully S, Moncrieff J. Quetiapine immediate release v. placebo for schizophrenia: systematic review, meta-analysis and reappraisal. *Br J Psychiatry*. 2015 May;206(5):360-70. doi: 10.1192/bjp.bp.114.154377.

⁴¹ Bhattacharjee J, El-Sayeh HG. Aripiprazole versus typical antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jul 16;2008(3):CD006617. doi: 10.1002/14651858.CD006617.pub3.

⁴² Suttajit S, Srisurapanont M, Xia J, Suttajit S, Maneeton B, Maneeton N. Quetiapine versus typical antipsychotic medications for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31;(5):CD007815. doi: 10.1002/14651858.CD007815.pub2.

⁴³ Asmal L, Flegar SJ, Wang J, Rummel-Kluge C, Komossa K, Leucht S. Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Nov 18;(11):CD006625. doi: 10.1002/14651858.CD006625.pub3.

0.36-0.69, 8 ensayos con 2,163 pacientes) y una reducción de la acatisia (RR 0.55, IC del 95% 0.32-0.95, 8 ensayos con 2,270 pacientes).

Cabe destacar, que los estudios citados por las revisiones sistemáticas incluidas en el apartado relacionado a la eficacia de los antipsicóticos incluyeron a estudios con pacientes con esquizofrenia en sus diferentes etapas de la enfermedad, muchos de los cuales, no se especificaba el número de línea de tratamiento.

BMJ Best Practice⁴⁴

El sumario indica que en el tratamiento del primer episodio de psicosis hay poca diferencia entre la eficacia de los antipsicóticos distintos de la clozapina. La elección del antipsicótico debe determinarse según las preferencias del paciente siempre que sea posible, así como teniendo en cuenta el historial de medicación del paciente y los factores individuales del paciente, como el riesgo de efectos secundarios extrapiramidales, aumento de peso, intolerancia a la glucosa o prolongación del intervalo QT, o la presencia de síntomas negativos.

Por otro lado, para un manejo a largo plazo, se debe de probar el antipsicótico durante 4 a 6 semanas en la dosis óptima y sugiere considerar la posibilidad de utilizar una herramienta de evaluación formal, como la Escala de Impresión Clínica Global (CGI, por sus siglas en inglés) para monitorear la respuesta al tratamiento, teniendo en cuenta a su vez que, una reducción de 1 punto en la escala CGI indica una respuesta significativa a un antipsicótico.

El sumario indica a la risperidona y el haloperidol como parte de las opciones de tratamiento de primer episodio de psicosis y para el tratamiento de primera línea a largo plazo de esquizofrenia conocida, dicha recomendación se realizó en base a diferentes guías y consensos internacionales y a dos revisiones Cochrane.

Finalmente, en referencia a la tecnología en evaluación, el sumario indica que, en conjunto con olanzapina, clozapina, paliperidona y risperidona, la quetiapina produce un aumento de peso y posiblemente otros efectos metabólicos adversos y que en caso se produjese un aumento de peso del 5%, se debería de considerar un cambio de medicamento.

4.2. Guías de práctica clínica

A continuación, se presentan las guías publicadas a partir del año 2015.

a. Estados Unidos (Asociación Americana de Psiquiatría – APA; 2021)⁴⁵.

La guía indica que, aunque los datos sobre el primer episodio de esquizofrenia son más limitados, no parece haber diferencias en la respuesta entre los antipsicóticos de segunda generación que se han estudiado.

⁴⁴ Mitchell J. Schizophrenia. BMJ Best Practice. Actualizado el 25 Jun 2024. Accedido el 20 Dic 2024. Disponible en: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000091/pdf/3000091/Schizophrenia.pdf>

⁴⁵ American Psychiatric A. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia: American Psychiatric Association Publishing; 2020. -1 p. DOI: 10.1176/appi.books.9780890424841

Dicha afirmación se fundamentó en los resultados obtenidos a partir de las revisiones de la AHRQ de McDonagh *et al.*⁴⁶ en el 2017 y Zhu *et al.*⁴⁷ en el 2017. Brevemente, en los análisis de subgrupos, la revisión de la AHRQ encontró que los pacientes que experimentaron un primer episodio de esquizofrenia no mostraron diferencias significativas en la respuesta o la remisión cuando fueron tratados con olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona, aripiprazol o paliperidona, mientras que en la revisión sistemática de Zhu *et al.*, la amisulprida, la olanzapina, la ziprasidona y la risperidona redujeron los síntomas generales más que el haloperidol (mas no quetiapina), pero la evidencia fue de muy baja a moderada calidad y sólo 13 estudios estuvieron disponibles para abordar esta pregunta clínica.

Por otro lado, la elección de un agente antipsicótico como terapia de mantenimiento depende de muchos factores que son específicos de cada paciente. Por lo tanto, antes de iniciar el tratamiento con medicación antipsicótica, se recomienda que, como parte de la selección de un medicamento, el médico tratante recopile información sobre las preferencias relacionadas con el tratamiento del paciente y las respuestas al tratamiento previo y luego discuta con el paciente los posibles beneficios y riesgos de la medicación en comparación con otras opciones de tratamiento.

La guía indica, además, que basado en múltiples estudios (meta-análisis en red propio de 46 estudios, 2 revisiones sistemáticas de efectividad comparativa de la AHRQ; Abou-Setta *et al.* 2012⁴⁸ & McDonagh *et al.* 2013⁴⁹), no es posible realizar un ranking basado en evidencia de los antipsicóticos de primera y segunda generación o un enfoque algorítmico para la selección de antipsicótico debido a la heterogeneidad significativa en los diseños de los ensayos clínicos, el número limitado de comparaciones directas de los medicamentos antipsicóticos y los datos limitados de los ensayos clínicos (Tabla 5).

Tabla 5. Resumen de evidencia presentada en AHRQ.

Desenlace	Nivel de evidencia	Conclusiones
Funcionalidad	Bajo	CATIE Fase 1 no encontró diferencias significativas en las tasas de empleo entre risperidona, olanzapina, quetiapina y ziprasidona a los 18 meses. Rev. Sistemática McDonagh 2013 (2 ECAs, 3 Observacionales, N=1379).
Calidad de vida	Bajo	CATIE Fase 1: No se encontró que la risperidona fuera significativamente diferente de la quetiapina o la ziprasidona a los 12 meses utilizando la escala QLS (1 ECA cada uno; rango de cambio en las puntuaciones de 0,19 a 0,26). Rev. Sistemática McDonagh 2013 (1 ECA, N=189).
Respuesta/ Remisión	Bajo	La respuesta fue significativamente más probable con olanzapina (OR 1,71; IC del 95%: 1,11 a 2,68) y risperidona

⁴⁶ McDonagh MS, Dana T, Selph S, *et al.* Treatments for Schizophrenia in Adults: A Systematic Review [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2017 Oct. (Comparative Effectiveness Reviews, No. 198.) Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK487628/>

⁴⁷ Zhu Y, Krause M, Huhn M, Rothe P, Schneider-Thoma J, Chaimani A, Li C, Davis JM, Leucht S. Antipsychotic drugs for the acute treatment of patients with a first episode of schizophrenia: a systematic review with pairwise and network meta-analyses. *Lancet Psychiatry*. 2017 Sep;4(9):694-705. doi: 10.1016/S2215-0366(17)30270-5. Epub 2017 Jul 20.

⁴⁸ Abou-Setta AM, Mousavi SS, Spooner C, *et al.* First-generation versus second-generation antipsychotics in adults: comparative effectiveness. Comparative effectiveness review No. 63. (Prepared by the University of Alberta Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-200-10021) AHRQ Publication No. 12-EHC054-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2012.

⁴⁹ McDonagh M, Peterson K, Fu R, *et al.* Second Generation Antipsychotic Drugs. Final Update 4 Report prepared by the Pacific Northwest Evidence-based Practice Center for the Drug Effectiveness Review Project. Oregon Health & Science University, Portland, Oregon, November 2013. 2013.

		(OR 1,41; IC del 5%: 1,01 a 2,00) que, con quetiapina, según meta-análisis en red propio de 46 ensayos clínicos aleatorios comparativos (N = 12536). Por otro lado, no se encontró diferencia respecto a Haloperidol (RR para respuesta 0.99, 95% CI 0.76 – 1.30, 6 ECA, N=1421; I ² =77%; RR para remisión 0.72, 95% CI 0.41 – 1.25, 1 ECA, N=207). Rev. Sistemática Abou-Setta 2012
Mortalidad por cualquier causa	Bajo	No se encontró diferencias significativas entre olanzapina, risperidona y quetiapina (HR 0.75, 95% CI 0.53 – 1.07). Rev. Sistemática McDonagh 2013 (1 ECA, N=48595). Por otro lado, basado en el análisis de 2 ECAs (CLEARS ⁵⁰ y QUEST ⁵¹), el riesgo de mortalidad fue de 3.24 (0.76 – 14.6) respecto a Haloperidol.
Muerte cardiovascular	Bajo	No se encontró diferencias significativas entre olanzapina, risperidona y quetiapina (HRs.76, 95% CI 0.25 – 2.28). Rev. Sistemática McDonagh 2013 (1 ECA, N= 55582).
Eventos adversos	Moderada	No se encontraron diferencias significativas respecto a Risperidona basado en el análisis de 7 ECAs (N=3254); RR = 1.04 (95% CI 0.97 – 1.12); I ² =56%.
Abandono por evento adverso	Bajo	Los resultados fueron inconclusos respecto a Haloperidol RR = 1.97; 95% CI 0.96 – 4.01; I ² =62%, basados en el análisis compuesto de la Rev. Sistemática Abou-Setta 2012 y dos ECAs (10 ECAs, N=1759).

Fuente: elaboración propia.

b. Reino Unido (Asociación Británica de Psicofarmacología – BAP; 2020)⁵²

La medicación antipsicótica es la primera línea de tratamiento para la psicosis. En el caso del primer episodio de esquizofrenia, las dosis iniciales deben ser inferiores a las típicas para enfermedades establecidas, pero aún lo suficientemente eficaces, es decir, dentro del rango terapéutico inferior autorizado (Recomendación Grado B)

La guía indica además que, las diferencias en la eficacia (más que en la efectividad) de los medicamentos antipsicóticos no están bien evidenciadas en los primeros episodios de esquizofrenia, aunque algunos agentes (p. ej., olanzapina, amisulprida, risperidona) podrían funcionar ligeramente mejor que otros. Las diferencias en los efectos adversos bien pueden impulsar muchas de las diferencias observadas en la interrupción del tratamiento. Por lo tanto, el perfil de efectos adversos, incluida la posibilidad de sedación y efectos metabólicos adversos, debería determinar en gran medida la elección de la medicación antipsicótica, en colaboración con el paciente en la medida de lo posible (Estándar de Buena Práctica).

⁵⁰ AstraZeneca. A multicenter, open-label, flexible-dose, parallel-group evaluation of the cataractogenic potential of quetiapine fumarate (Seroquel) and risperidone (Risperdal) in the Long-term treatment of patients with schizophrenia or schizoaffective disorder [CLEARS]. Clinical Study Report Synopsis. 2010

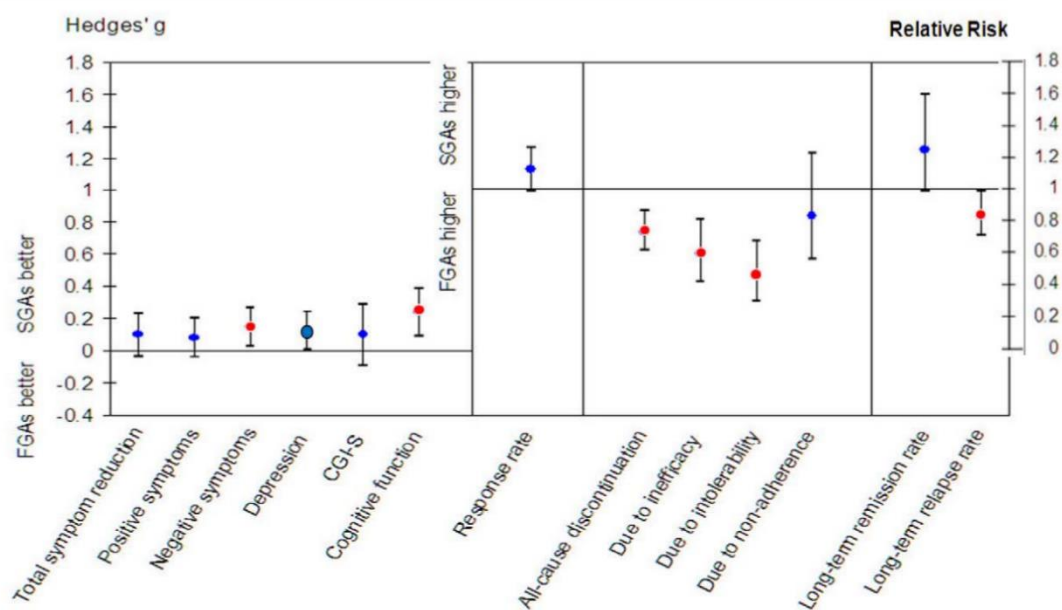
⁵¹ Mullen J, Jibson MD, Sweitzer D. A comparison of the relative safety, efficacy, and tolerability of quetiapine and risperidone in outpatients with schizophrenia and other psychotic disorders: the quetiapine experience with safety and tolerability (QUEST) study. Clin Ther. 2001;23(11):1839-54.

⁵² Barnes TR, Drake R, Paton C, Cooper SJ, Deakin B, Ferrier IN, Gregory CJ, et al. 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.

Las recomendaciones previamente indicadas se basan principalmente en las revisiones sistemáticas realizadas por Zhang *et al.* en el 2013⁵³ y Zhu *et al.* en el 2017⁵⁴ en pacientes con primer episodio de esquizofrenia.

La revisión sistemática de Zhu *et al.* del 2017 (expuesta posteriormente) incluyó los resultados de 5 ensayos que evaluaron quetiapina, mientras que la revisión de Zhang *et al.*, en el 2013, incluyó 13 estudios publicados hasta diciembre del 2010 (n=2,509), de los cuales, solo un estudio que comparó quetiapina con haloperidol (Kahn *et al* del 2008; EUFEST). Dicho análisis, encontró que los antipsicóticos de segunda generación fueron similares a los de primera generación con respecto al cambio psicopatológico total, depresión, respuesta al tratamiento y los cambios metabólicos, no obstante, superaron significativamente a los antipsicóticos de primera generación en cuanto a menor interrupción del tratamiento, independientemente de la causa, síntomas negativos, cognición global (Figura 2), menos eventos extrapiramidales y acatisia, mientras que los antipsicóticos de segunda generación aumentaron más el peso.

Figura 2. Resumen de los resultados entre antipsicóticos de primera (APS) y segunda generación (ASG) de la revisión sistemática de Zhang *et al.*, 2013



El análisis de ambas revisiones sugiere que, para el primer episodio de esquizofrenia, no hay evidencia concluyente de que un antipsicótico sea más eficaz que otro. Se destacan los siguientes hallazgos respecto a la tecnología en evaluación:

1. Algunos medicamentos antipsicóticos de segunda generación parecen tener tasas de interrupción más bajas que el haloperidol.
2. Evidencia de baja calidad sugiere que la olanzapina y la quetiapina pueden causar menos efectos adversos motores.

⁵³ Zhang JP, Gallego JA, Robinson DG, et al. (2013) Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 16: 1205–1218.

⁵⁴ Zhu Y, Krause M, Huhn M, Rothe P, Schneider-Thoma J, Chaimani A, et al. Antipsychotic drugs for the acute treatment of patients with a first episode of schizophrenia: a systematic review with pairwise and network meta-analyses. *Lancet Psychiatry*. 2017 Sep;4(9):694-705. doi: 10.1016/S2215-0366(17)30270-5. Epub 2017 Jul 20.

La guía también destaca que las diferencias en los efectos adversos pueden influir en la interrupción del tratamiento, particularmente efectos adversos motores (más intrusivos) o metabólicos (con mayor impacto potencial en la mortalidad a largo plazo). Por lo tanto, la elección de la medicación para adultos en edad laboral debe realizarse con el paciente en gran medida basándose en el perfil de efectos adversos conocidos.

En base a ensayos clínicos presentados por la guía, se reporta lo siguiente respecto a la tecnología en evaluación:

1. El ensayo abierto de eficacia de Kahn *et al.* del 2008 (EUFEST)⁵⁵, de antipsicóticos de segunda generación respecto a haloperidol llevado a cabo en 498 pacientes adultos con primer episodio de esquizofrenia enrolados en 50 centros ubicados en 14 países (103 y 104 pacientes utilizaron haloperidol y quetiapina respectivamente, otros antipsicóticos fueron olanzapina, amisulpirida y ziprasidona). El desenlace fue una variable tiempo al evento (pérdida de retención, LOR), en el cual el evento se definió fue la composición de alguno de los siguientes: uso de otro antipsicótico, discontinuación del medicamento o uso por más de 14 días de una dosis fuera del rango establecido. Respecto a haloperidol, quetiapina presentó:
 - a. HR de 0.49 (95%IC 0.33 – 0.73, $p < 0.001$) para pérdida por cualquier causa.
 - b. HR de 0.68 (95%IC 0.41 – 1.12, $p = 0.13$) para pérdida por eficacia.
 - c. HR de 0.12 (95%IC 0.03 – 0.54, $p < 0.001$) para pérdida por evento adverso.
 - d. HR de 0.40 (95%IC 0.17 – 0.91, $p < 0.03$) para pérdida por no adherencia.
2. La mortalidad reportada en el estudio de Tiihonen *et al.* del 2009,⁵⁶ en una cohorte de pacientes de Finlandia por un periodo de 11 años indicó que ningún medicamento en particular ha demostrado afectar la mortalidad de manera diferente. Dicho estudio comparó a los medicamentos antipsicóticos de segunda generación respecto a perfenazina e indicó que:
 - a. Los pacientes con uso de quetiapina y risperidona presentaron mayor riesgo de muerte por cualquier causa (HR = 1.45, 95%IC, 1.24 – 1.69 para quetiapina y HR 1.34, 95%IC, 1.12 – 1.62 para risperidona),
 - b. Los pacientes con uso de quetiapina y risperidona no presentaron mayor riesgo de muerte por suicidio o por enfermedad isquémica.
 - c. El estudio no comparó a los antipsicóticos de segunda generación entre sí.

La guía indica que cuando la elección de la medicación debe considerar todas las circunstancias de la enfermedad (presencia de agitación, agresión, ansiedad, insomnio o malestar significativos), incluido el entorno del tratamiento y cómo puede mitigar los riesgos de una enfermedad temprana mal controlada.

Finalmente, una vez alcanzada la remisión, el tratamiento de mantenimiento con medicación antipsicótica en una dosis estándar reducirá sustancialmente el riesgo de

⁵⁵ Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, et al. (2008) Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: An open randomized clinical trial. *Lancet* 371: 1085–1097.

⁵⁶ Tiihonen J, Lönqvist J, Wahlbeck K, et al. (2009) 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: A population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 374: 620–627.

recaída durante al menos 2 años y es probable que sea apropiado (recomendación grado B), tiempo después del cual, y en caso se debe revisar si la medicación debe continuarse o retirarse, a menos que síntomas psicóticos de bajo grado indiquen que el proceso psicótico no desapareció por completo (recomendación grado D).

La guía no hace referencia a un tratamiento de mantenimiento específico, sin embargo, en su acápite de tratamiento antipsicótico para la prevención de recaída, la guía indica que, a pesar de las diferencias en eficacia identificadas por el meta-análisis en red de Leucht *et al.* del 2013⁵⁷, (quienes encontraron una reducción modesta pero estadísticamente significativa en la tasa de recaída con antipsicóticos de segunda generación; 23% con haloperidol versus 15% con ASG), los antipsicóticos parecen tener una efectividad comparable, ello basado en ensayos de efectividad en mundo real (Tiihonen *et al.*, 2017⁵⁸) y estudios aleatorizados (estudios CATIE y CUtLASS 1) que, pese a que no fueron estudios específicamente diseñados para abordar la prevención de recaídas, sus hallazgos pueden ser pertinentes al considerar la elección del tratamiento antipsicótico a mediano y largo plazo.

El estudio CATIE, llevado a cabo en los Estados Unidos y conducido por Lieberman *et al.* (2005)⁵⁹, fue un ensayo doble ciego que incluyó a 1,493 participantes adultos con esquizofrenia establecida crónica e historia psiquiátrica de más de un episodio de esquizofrenia y 14.4 ± 10.7 años de inicio de primer tratamiento antipsicótico (337 pacientes con quetiapina y 341 con risperidona), comparando cinco antipsicóticos (cuatro de segunda generación y uno de primera generación) con el objetivo de delinear las diferencias en la efectividad global. Respecto a la quetiapina, la risperidona:

- No presentó diferencias en el tiempo a la discontinuación de tratamiento por cualquier causa (HR de 1.19, 95%IC 0.99 – 1.42, $p=0.06$).
- No presentó diferencias en el tiempo a la discontinuación de tratamiento por falta de eficacia ($p=0.49$).
- No presentó diferencias en el tiempo a la discontinuación de tratamiento por intolerancia (HR de 0.65, 95%IC 0.42 – 1.00, $p=0.051$).
- Presento una duración del tratamiento exitoso significativamente mayor en comparación con el grupo tratado con quetiapina (HR de 1.30 (95%IC 1.04 – 4.63, $p=0.02$).

Por otro lado, el estudio de Tiihonen *et al.*, en el 2017 analizó datos de bases de datos suecas sobre rehospitalización y fracaso del tratamiento para pacientes adultos con esquizofrenia, entre 2006 y 2013, 29,823 pacientes fueron registrados. El estudio no encontró diferencias entre el uso de olanzapina respecto a haloperidol (HR 0.96, 95%IC 0.86-1.06), risperidona (HR 1.05, 95%IC 0.97 – 1.13) ni quetiapina (HR 1.05, 95%IC 0.97 – 1.13). El estudio indicó, además, que el riesgo de rehospitalización

⁵⁷ Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F *et al.* Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013 Sep 14;382(9896):951-62. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60733-3. Epub 2013 Jun 27. Erratum in: *Lancet*. 2013 Sep 14;382(9896):940.

⁵⁸ Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Majak M, *et al.* (2017) Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 29 823 patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 74: 686–693.

⁵⁹ Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005 Sep 22;353(12):1209-23. doi: 10.1056/NEJMoa051688. Epub 2005 Sep 19. Erratum in: *N Engl J Med*. 2010 Sep 9;363(11):1092-3. PMID: 16172203.

respecto al no uso de antipsicóticos de los pacientes que utilizaron quetiapina fue de 0.91 (95% CI, 0.83-1.00), de los que utilizaron risperidona fue de 0.71 (95% CI, 0.64-0.78) y de los que utilizaron haloperidol fue de 0.81 (95% CI, 0.71 – 0.93).

El siguiente estudio mencionado, el estudio Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia (CULASS; Jones *et al.*, 2006)⁶⁰ fue un ensayo más pequeño realizado en el Reino Unido que comparó la prescripción aleatoria de un antipsicótico de primera generación o uno de segunda generación (excluyendo la clozapina) en pacientes adultos con esquizofrenia establecida para quienes el cambio en la medicación antipsicótica fue considerado clínicamente indicado debido a una respuesta clínica inadecuada o intolerancia. Dichos resultados no se mencionan en la evaluación debido a que difiere de la población en estudio.

Finalmente, en el acápite de mortalidad, la guía hace referencia al estudio de Kiviniemi *et al.* del 2013⁶¹ en una cohorte de pacientes de Finlandia con esquizofrenia de primera aparición con un seguimiento de 5 años (n = 6,987, 357 fallecidos y 6,630 sobrevivientes) y en el cual, la quetiapina se asoció con una tasa de mortalidad general reducida respecto a los pacientes que no utilizaron antipsicóticos (OR 0.46; 95%IC 0.30 – 0.72, p = 0.001), dicha probabilidad no se observó con los pacientes que utilizaron risperidona (OR 1.0; 95%IC 0.75 – 1.43, p = 0.831), mientras que varios antipsicóticos de primera generación se asociaron con mayores tasas de mortalidad.

c. **Canadá (Canadian Psychiatric Association – CAP; 2017)⁶²**

Para pacientes con primer episodio de psicosis, se recomienda el uso de medicamentos antipsicóticos (recomendación fuerte), la guía esclarece que los términos “primer episodio de psicosis” y “primer episodio de esquizofrenia” son frecuentemente utilizados de forma intercambiable debido a que en los primeros estados del tratamiento el diagnóstico específico puede ser incierto.

Por otro lado, y al igual que directrices anteriores, la guía recomienda que la elección de la medicación antipsicótica debe ser realizada conjuntamente por el paciente y el médico, teniendo en cuenta las opiniones de un cuidador cuando proceda. A lo cual, se debe de proveer información y analice los posibles beneficios y efectos secundarios de cada medicamento (recomendación fuerte).

La guía menciona que la inconsistencia de los hallazgos argumenta en contra de la superioridad clínica establecida para un antipsicótico en específico en el primer episodio de esquizofrenia. Dicha premisa se fundamentó en las revisiones sistemáticas previamente mencionadas de NICE, SIGN, Asociación Americana de Psiquiatría (en su versión antigua) y Asociación Europea de Psiquiatría, e incluyó también los resultados de los metaanálisis de Crossley *et al.* y Zhang *et al.* también mencionados anteriormente.

⁶⁰ Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst K *et al.* Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CULASS 1). *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Oct;63(10):1079-87. doi: 10.1001/archpsyc.63.10.1079.

⁶¹ Kiviniemi M, Suvisaari J, Koivumaa-Honkanen H, Häkkinen U, Isohanni M, Hakko H. Antipsychotics and mortality in first-onset schizophrenia: prospective Finnish register study with 5-year follow-up. *Schizophr Res*. 2013 Oct;150(1):274-80. doi: 10.1016/j.schres.2013.07.043. Epub 2013 Aug 14.

⁶² Remington G, Addington D, Honer W, Ismail Z, Raedler T, Teehan M. Guidelines for the Pharmacotherapy of Schizophrenia in Adults. *Can J Psychiatry*. 2017 Sep;62(9):604-616. doi: 10.1177/0706743717720448. Epub 2017 Jul 13.

Por otro lado, la guía indica que, después del inicio de un medicamento antipsicótico para pacientes en el primer episodio de psicosis, el medicamento debe continuarse durante al menos 2 semanas, y la dosis se debe de titular y dirigir al extremo inferior del rango terapéuticamente eficaz ajustando según eficacia y tolerabilidad a menos que existan problemas importantes de la misma (SIGN grado D).

Seguido de ello, luego de la resolución de síntomas positivos, la guía recomienda que la duración de la terapia de mantenimiento debería ser de al menos 18 meses (SIGN grado D), 2 años y hasta 5 años (SIGN grado A) después de un primer episodio, episodio agudo y en casos de múltiples episodios respectivamente, indicando además que el beneficio de los antipsicóticos de segunda generación frente a los de primera generación no se identificó o, en el mejor de los casos, fue modesto, ello en referencia a las revisiones sistemáticas de Kishimoto *et al.* en el 2013 (previamente expuesta) y Leutch *et al.*, en el 2012⁶³ quienes evaluaron la asociación entre el uso de antipsicóticos y prevención de recaídas respecto a placebo en 6,493 pacientes enrolados en 65 ensayos, de los cuales, solo el ensayo realizado por Chen y colaboradores en el 2010⁶⁴ evaluó el uso de quetiapina como terapia de mantenimiento respecto a la discontinuación de tratamiento. Los resultados de dicho estudio indicaron que el uso de antipsicóticos fue favorable respecto a placebo en la prevención de recaídas, sin embargo, debido a que no presentó datos que comparasen el uso de la tecnología en evaluación respecto a otros antipsicóticos, no se presenta los resultados de dicho estudio.

d. **Australia, Nueva Zelanda (Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists – RANZCP; 2016)⁶⁵**

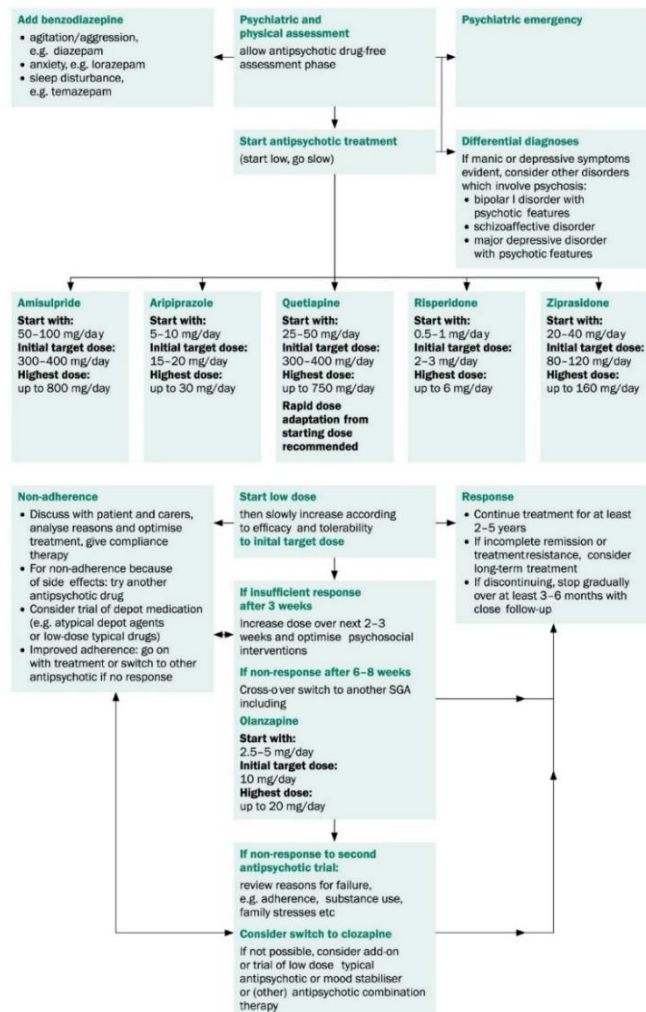
La guía propone un algoritmo de tratamiento farmacológico (Figura 3) e indica que los antipsicóticos de segunda generación orales (dentro de los cuales se encuentran la quetiapina y la risperidona) deben prescribirse como tratamiento de primera y segunda línea para las personas con un primer episodio (recomendación basada en consenso). La dosis inicial de dichos medicamentos debe ser baja y debe de aumentarse lentamente a intervalos adecuados en caso la respuesta sea lenta o incompleta, recomendando que la duración del tratamiento antipsicótico sea continua durante un periodo de 2 a 5 años.

⁶³ Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Salanti G, Davis JM. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012 Jun 2;379(9831):2063-71. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60239-6. Epub 2012 May 3.

⁶⁴ Chen EY, Hui CL, Lam MM, Chiu CP, Law CW, Chung DW *et al.* Maintenance treatment with quetiapine versus discontinuation after one year of treatment in patients with remitted first episode psychosis: randomised controlled trial. *BMJ*. 2010 Aug 19;341:c4024. doi: 10.1136/bmj.c4024.

⁶⁵ Galletly, C. *et al.* Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 50, 410–472 (2016)

Figura 3. Algoritmo de tratamiento propuesto.



ENSP Medical Management Writing Group. Medical management in early psychosis: a guide for medical practitioners. Orygen Youth Health Research Centre 2104.

Además, la guía hace énfasis en que los antipsicóticos están asociados con una variación interindividual en eficacia y perfil de eventos adversos, motivo por el cual, la elección del medicamento antipsicótico debe basarse en la preferencia del individuo después de que se hayan explicado los riesgos y los beneficios potenciales, la respuesta previa de la persona al medicamento (si se conoce), la respuesta clínica a un ensayo de tratamiento adecuado, la tolerabilidad individual y los posibles efectos adversos a largo plazo.

Finalmente, en su sección 3, correspondiente a tratamiento antipsicótico, la guía indica que, respecto a los antipsicóticos de primera generación:

- Hay poca evidencia que los antipsicóticos de segunda generación sean más efectivos en el tratamiento agudo de los síntomas positivos (no indica los estudios).
- Hay datos que sugieren que algunos son más eficaces para controlar los síntomas negativos y neurocognitivos (Zhang *et al.*, 2013, expuesto previamente).

- Existe evidencia que los antipsicóticos de segunda generación son más eficaces en la prevención de recaídas (Kishimoto *et al.*, 2013⁶⁶). Respecto a la tecnología de interés, el metaanálisis evaluó a 18 estudios, de los cuales solo un estudio evaluó el riesgo de recaída con quetiapina respecto a haloperidol (Kahn *et al.*, 2008, expuesto previamente).
- Algunos antipsicóticos de segunda generación presentan efectos adversos serios, especialmente metabólicos, por lo que, cuando se pueda, se debe de seleccionar los medicamentos con el menor riesgo de ganancia de peso (Bak *et al.*, 2014⁶⁷). Dicho estudio no tuvo restricciones con respecto al diagnóstico, la edad, la dosis del antipsicótico o la duración de la exposición al mismo, y concluyó que el uso de cualquiera de los antipsicóticos evaluados incrementa el peso de los pacientes en forma significativa (Tabla 6).

Tabla 6. Cambio de peso según antipsicótico evaluado.

Cambio de peso	Cambio en Kg	95%CI	Heterogeneidad	I ²	p
aripiprazol					
≤6wk (st=1; n=154)	0.82	-0.12 – 1.76	0		0.042
6-16wk (st=3; n=208)	0.94	0.53 – 1.34	1.27	0%	<0.000
>38wk (st=2; n=210)	1.09	0.26 – 1.92	0.76	0%	0.010
haloperidol					
6-16wk (st=2; n=110)	3.75	2.83 – 4.66	0.02	10.3%	<0.001
>38wk (st=3; n=89)	7.42	2.65 – 12.20	17.62	88.6%	0.002
quetiapina					
≤6wk (st=4; n=57)	1.91	0.04 – 3.77	20.98	85.7%	0.045
6-16wk (st=2; n=31)	2.56	-0.37 – 5.49	4.09	75.6%	0.086
16-38wk (st=1; n=94)	0.18	0.13 – 0.24	0		<0.001
>38wk (st=1; n=45)	1.54	0.56 – 2.52	0		0.002
risperidona					
≤6wk (st=3; n=62)	2.68	0.82 – 4.54	15.7	87.3%	0.005
6-16wk (st=4; n=110)	3.20	1.31 – 5.10	31.78	90.6%	0.001
16-38wk (st=3; n=288)	2.05	0.23 – 3.86	40.37	95%	0.027
>38wk (st=3; n=300)	6.26	0.88 – 11.63	45.11	95.6%	0.022
placebo					
≤6wk (st=6; n=293)	0	-0.61 – 0.62	33.92	85.3%	0.994
6-16wk (st=5; n=199)	0.14	-0.18 – 0.45	2.3	0%	0.398
16-38wk (st=2; n=151)	-0.41	-0.43 – -0.39	0.02	0%	<0.001
>38wk (st=4; n=120)	-0.12	-2.42 – 2.18	5.53	63.9%	0.917

Fuente: Bak et al. st: cantidad de estudios incluidos. n: cantidad de pacientes en los estudios incluidos. wk: semanas de uso de antipsicótico.

V. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

DIRECCIÓN GENERAL DE MEDICAMENTOS, INSUMOS Y DROGAS (DIGEMID) – PERÚ (2016)

Se realizó un informe técnico para el proceso de inclusión en la lista complementaria para el tratamiento de enfermedades en salud mental al Petitorio Nacional Único de Medicamentos

66 Kishimoto T, Agarwal V, Kishi T, et al. Relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of second-generation antipsychotics versus first-generation antipsychotics. *Mol Psychiatry*. 2013 Jan;18(1):53-66. doi: 10.1038/mp.2011.143.

67 Bak M, Fransen A, Janssen J, et al. Almost all antipsychotics result in weight gain: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Apr 24;9(4):e94112. doi: 10.1371/journal.pone.0094112.

Esenciales (PNUME), donde se solicitaron los medicamentos, amisulpirida, aripiprazol, olanzapina, quetiapina y ziprasidona. Para la evaluación de la efectividad, se tomaron en cuenta 4 revisiones sistemáticas (Leucht *et al.* 2013, Khanna *et al.* 2014⁶⁸, Asmal *et al.* 2013 y Komossa *et al.* 2010) y para la evaluación de la seguridad se tomaron 5 revisiones sistemáticas (las 4 anteriores y la de Rummel-Kluge *et al.* 2010⁶⁹). También se añadió la evidencia comparativa en costo, con el estudio de Park *et al.* (2014)⁷⁰, en donde se concluye que la estrategia ziprasidona-risperidona era más rentable que ziprasidona-quetiapina.

La conclusión de este informe determina que, al no existir suficiente evidencia disponible que muestre mayores beneficios sobre las alternativas del PNUME, se acuerda no incluirlos a la lista complementaria del PNUME.⁷¹

AGENCY FOR HEALTHCARE RESEARCH AND QUALITY (AHRQ) – EE.UU. (2012)⁷²

Realizaron una revisión de efectividad comparativa entre antipsicóticos de primera y segunda generación, en adultos con esquizofrenia, psicosis relacionadas a esquizofrenia o trastorno bipolar con enfoque en síntomas principales. Para esquizofrenia o síntomas relacionados a este, se comparó haloperidol vs. Aripiprazol (8 ECAs) y haloperidol vs. quetiapina (10 ECAs y 1 cohorte).

Tabla 7. Desenlaces evaluados por la AHRQ

Desenlace	Haloperidol vs Aripiprazol	Haloperidol vs Quetiapina
Puntuaciones totales (DM, 95% IC)	<p>Escala BPRS (3 ECAs): -0.01 (-2.82 – 2.81), I² = 59%, GL=2.</p> <p>Escala CGI-S (5 ECAs): -0.03 (-0.20 – 0.14), I² = 0%, GL=4</p>	<p>Escala BPRS (4 ECAs): 1.23 (-0.50 – 2.96), I² = 0%, GL=3.</p> <p>Escala CGI-I (3 ECAs): 0.02 (-0.24 – 0.27), I² = 0%, GL=2</p> <p>Escala CGI-S (4 ECAs): -0.23 (-0.42 – -0.04), I² = 0%, GL=3</p> <p>Escala PANSS (6 ECAs): 1.18 (-0.94 – 3.31), I² = 18%, GL=5</p>
Psicopatología general (DM, 95% IC)	ND	<p>Escala CDS-S (2 ECAs): 0.03 (-0.52 – 0.58), I² = 0%, GL=1.</p> <p>Escala PANSS (4 ECAs): 0.46 (-0.87 – 1.78), I² = 9%, GL=3</p>
Cambios en síntomas positivos (DM, 95% IC)	Escala PANSS (2 ECAs): -0.99 (-2.64 – 0.67), I ² = 32%, GL=1.	Escala PANSS (4 ECAs): 0.68 (-0.14 – 1.50), I ² = 0%, GL=3.

⁶⁸ Khanna P, Suo T, Komossa K, Ma H, Rummel-Kluge C, El-Sayeh HG, Leucht S, Xia J. Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jan 2;2014(1):CD006569. doi: 10.1002/14651858.CD006569.pub5.

⁶⁹ Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Lobos CA, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res.* 2010 Nov;123(2-3):225-33. doi: 10.1016/j.schres.2010.07.012. Epub 2010 Aug 7.

⁷⁰ Park T, Kuntz KM. Cost-effectiveness of second-generation antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Value Health.* 2014 Jun;17(4):310-9. doi: 10.1016/j.jval.2014.02.008. Epub 2014 May 10.

⁷¹ Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Informe técnico SEMTS-DAUS-DIGEMID/MINSA. 2016. Disponible en: <https://repositorio-digemid.minsa.gob.pe/items/ac6b6533-8289-4f09-bf38-e74e92f2d6c0>

⁷² Abou-Setta AM, Mousavi SS, Spooner C, Schouten JR, Pasichnyk D, Armijo-Olivo S, Beath A, Seida JC, Dursun S, Newton AS, Hartling L. First-Generation Versus Second-Generation Antipsychotics in Adults: Comparative Effectiveness. *Comparative Effectiveness Review No. 63.* (Prepared by the University of Alberta Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10021.) AHRQ Publication No. 12-EHC054-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; August 2012.

Cambios en síntomas negativos (DME, 95% IC)	Escala PANSS: 0.80 (0.14 – 1.46) , I ² = 0%, GL=2.	Escala PANSS (4 ECAs): 1.36 (-0.41 – 3.13), I ² = 76%, GL=3. Escala SANS (1 ECA): -0.94 (-2.04 – 0.15)
Eventos adversos (RR, 95% IC)	Mareos: 0.53 (0.31 – 0.90) Somnolencia: 1.39 (1.03 – 1.87) Hiperprolactinemia: 3.67 (2.16 – 6.24) Acatisia: 2.04 (1.70 – 2.44) EPS: 2.22 (1.37 – 3.59) Náuseas o vómitos: 0.49 (0.28 – 0.85)	Astenia: 0.29 (0.12 – 0.71) Aumento de peso: 0.59 (0.39 – 0.89) Hipotensión ortostática: 0.49 (0.25 – 0.94) Somnolencia: 0.57 (1.03 – 1.87) Hiperprolactinemia: 2.24 (1.04 – 4.80) Acatisia: 3.51 (1.84 – 6.72) Parkinsonismo: 4.04 (1.97 – 8.26) Constipación: 0.45 (0.22 – 0.93)

Como conclusión de este documento, los datos de efectividad comparativa entre antipsicóticos de primera y segunda generación no permitieron dar conclusiones firmes para la toma de decisiones, además se tuvo pocos desenlaces estadísticamente significativos; y aquellos desenlaces potencialmente importantes para los pacientes fueron raramente evaluados. Además, se recalca la falta de estudios de seguridad a largo plazo.

COMITÉ PROVINCIAL DE MEDICAMENTOS – ARGENTINA (2011)⁷³

En el año 2011 se elaboró el informe cuyo objetivo fue el de evaluar la efectividad y seguridad del aripiprazol en el tratamiento de esquizofrenia. La pregunta de investigación fue: ¿En pacientes con esquizofrenia, el aripiprazol en comprimidos es más efectivo y/o seguro que los antipsicóticos típico y atípicos disponibles en el Formulario Terapéutico Provincial (FTP) de Neuquén?

Para responder la pregunta se aplicaron criterios de búsqueda y se obtuvieron 4 revisiones sistemáticas (Belgamwar, 2011; El-Sayeh, 2008; Bhattacharjee Jayanti, 2008; Komossa, 2009) y una ETS (CADTH, 2011). Se elaboró también los costos comparados con otros antipsicóticos. La conclusión de este informe fue que aripiprazol no ha demostrado superioridad frente a los antipsicóticos típicos ni atípicos. En cuanto a seguridad, los efectos adversos son similares entre aripiprazol y otros antipsicóticos atípicos. En el aspecto económico, no ofrece una ventaja comparada con los otros antipsicóticos.

Se formuló una recomendación usando el sistema GRADE, cuyo resultado fue el siguiente:

- Nivel de la evidencia científica disponible: Clase B (Moderada calidad).
- Grado de recomendación: recomendación fuerte en contra de incorporar al aripiprazol dentro del Formulario Terapéutico Provincial.

⁷³ Comité provincial de medicamentos. Informe de evaluación octubre 2011 Aripiprazol comprimidos en tratamiento de la esquizofrenia. Neuquén. 2011. Consultado el 4 feb 2025. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/resource/es/biblio-905387>

VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

6.1. Revisiones sistemáticas

A continuación, se presentan los estudios según tipo de etapa o paciente.

Primer episodio o pacientes recientemente diagnosticados.

Zhu et al.⁷⁴ en el 2017, realizaron una revisión sistemática con el objetivo de evaluar qué antipsicóticos son más adecuados para tratar el primer episodio de esquizofrenia en diversos dominios de eficacia y tolerabilidad. Dentro de los criterios de elegibilidad, los autores incluyeron estudios publicados hasta noviembre del 2016 y aceptaron estudios con menos del 20% de participantes con otro desorden psiquiátrico que no fuese esquizofrenia o que menos del 20% no hubiesen tenido un primer episodio. El desenlace principal fue el cambio global en síntomas de esquizofrenia evaluado mediante escalas como PANSS, BPRS u otra escala validada. La revisión incluyó a 19 estudios que enrolaron 2669 participantes de los cuales cinco evaluaron quetiapina (tres respecto a haloperidol^{75,76} y tres respecto a risperidona^{77,78}, el estudio de San et al.⁷⁹ evaluó los tres medicamentos) y uno evaluó aripiprazol (comparado a risperidona).

Sherzad et al., en el 2023⁸⁰, realizaron una revisión con el objetivo de comparar la evidencia en efectividad y seguridad de los medicamentos antipsicóticos para tratar el primer episodio de psicosis en pacientes con esquizofrenia. De los 21 estudios incluidos en la revisión, 7 estudios evaluaron quetiapina, cuatro de esos estudios fueron incluidos en la revisión de Zhu et al., del 2013. La revisión no incluyó el estudio de Gafoor et al. del 2010 que evaluó quetiapina y risperidona (no indica los motivos de exclusión), e incluye a los estudios de Wang et al. del 2017⁸¹ (evaluó quetiapina y haloperidol) y Gómez et al. del 2018⁸² & 2020⁸³ (evaluó

⁷⁴ Zhu Y, Krause M, Huhn M, Rothe P, Schneider-Thoma J, Chaimani A et al. Antipsychotic drugs for the acute treatment of patients with a first episode of schizophrenia: a systematic review with pairwise and network meta-analyses. *Lancet Psychiatry*. 2017 Sep;4(9):694-705. doi: 10.1016/S2215-0366(17)30270-5. Epub 2017 Jul 20.

⁷⁵ Amr M, Lakhan SE, Sanhan S, Al-Rhaddad D, Hassan M, Thiabh M, Shams T. Efficacy and tolerability of quetiapine versus haloperidol in first-episode schizophrenia: a randomized clinical trial. *Int Arch Med*. 2013 Dec 5;6(1):47. doi: 10.1186/1755-7682-6-47.

⁷⁶ Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet*. 2008 Mar 29;371(9618):1085-97. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60486-9.

⁷⁷ Gafoor R, Landau S, Craig TK, Elanjithara T, Power P, McGuire P. Esquire trial: efficacy and adverse effects of quetiapine versus risperidone in first-episode schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2010 Oct;30(5):600-6. doi: 10.1097/JCP.0b013e3181f198da.

⁷⁸ McEvoy JP, Lieberman JA, Perkins DO, Hamer RM, Gu H, Lazarus A et al. Efficacy and tolerability of olanzapine, quetiapine, and risperidone in the treatment of early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. *Am J Psychiatry*. 2007 Jul;164(7):1050-60. doi: 10.1176/ajp.2007.164.7.1050.

⁷⁹ San L, Arranz B, Perez V, Safont G, Corripio I, Ramirez N et al. One-year, randomized, open trial comparing olanzapine, quetiapine, risperidone and ziprasidone effectiveness in antipsychotic-naïve patients with a first-episode psychosis. *Psychiatry Res*. 2012 Dec 30;200(2-3):693-701. doi: 10.1016/j.psychres.2012.07.005. Epub 2012 Sep 3.

⁸⁰ Sherzad Qadir Z, Ball PA, Morrissey H. Efficacy and Tolerance of Antipsychotics Used for the Treatment of Patients Newly Diagnosed with Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmacy (Basel)*. 2023 Nov 10;11(6):175. doi: 10.3390/pharmacy11060175.

⁸¹ Wang C, Shi W, Huang C, Zhu J, Huang W, Chen G. The efficacy, acceptability, and safety of five atypical antipsychotics in patients with first-episode drug-naïve schizophrenia: a randomized comparative trial. *Ann Gen Psychiatry*. 2017 Dec 22;16:47. doi: 10.1186/s12991-017-0170-2.

⁸² Gómez-Revuelta M, Pelayo-Terán JM, Juncal-Ruiz M, Ortiz-García de la Foz V, Vázquez-Bourgon J, González-Pinto A, Crespo-Facorro B. Long-Term Antipsychotic Effectiveness in First Episode of Psychosis: A 3-Year Follow-Up Randomized Clinical Trial Comparing Aripiprazole, Quetiapine, and Ziprasidone. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2018 Dec 1;21(12):1090-1101. doi: 10.1093/ijnp/pyy082.

⁸³ Gómez-Revuelta M, Pelayo-Terán JM, Juncal-Ruiz M, Vázquez-Bourgon J, Suárez-Pinilla P, Romero-Jiménez R et al. Antipsychotic Treatment Effectiveness in First Episode of Psychosis: PAFIP 3-Year Follow-Up Randomized Clinical Trials Comparing Haloperidol, Olanzapine, Risperidone, Aripiprazole, Quetiapine, and Ziprasidone. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2020 Apr 23;23(4):217-229. doi: 10.1093/ijnp/pyaa004.

quetiapina y risperidona). De los 21 estudios, 8 estudios evaluaron aripiprazol, siendo sus comparadores ziprasidona, quetiapina y risperidona.

Los resultados de eficacia de las revisiones previamente mencionadas indican que no existen diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes que interrumpieron tratamiento por cualquier causa o por falta de eficacia respecto a risperidona o haloperidol. Además, tampoco se encontró diferencias respecto a la eficacia en términos de cambio general en los síntomas respecto a los medicamentos risperidona o haloperidol ni en términos de eficacia en síntomas negativos respecto a risperidona. Sin embargo, la revisión sistemática de Zhu *et al.*, encontró diferencias en la eficacia respecto a cambios en los síntomas positivos (risperidona mejor que quetiapina, quetiapina mejor que haloperidol) y en los síntomas negativos (quetiapina mejor que haloperidol). Los resultados se resumen en la Tabla 8 y 9.

Cabe destacar que estos estudios anteriores no se consideraron las comparaciones con sulpirida. Únicamente el desenlace de interrupción por todas las causas entre aripiprazol y haloperidol resultó ser estadísticamente significativo según el metaanálisis en red con un OR 2.53, 95% IC (1.31 – 4.92) a favor de aripiprazol.

Tabla 8. Resumen de resultados en primer episodio de recién diagnosticado para quetiapina

Desenlace/ Quetiapina versus	Risperidona	Haloperidol
Interrupción por todas las causas (OR, 95% IC, Zhu et al. 2017)	1.18 (0.57 – 2.47)	2.23 (1.16 – 4.28)
Interrupción por falta de eficacia (RR, 95% IC)	0.68 (0.01 – 33.70, a favor de risperidona, Sherzad <i>et al.</i> 2023) OR 0.72 (0.27 – 1.89, a favor de risperidona, Zhu <i>et al.</i> 2017)	1.14 (0.41 – 3.16, a favor de haloperidol, Sherzad <i>et al.</i> 2023) OR 0.68 (0.31 – 1.48, Zhu <i>et al.</i> 2017)
Cambio general en los síntomas (DME, 95% IC, Zhu et al. 2017)	-0.02 (-0.20 – 0.16)	-0.12 (-0.29 – 0.05)
Cambios en síntomas positivos (DME, 95% IC, Zhu et al. 2017)	-0.09 (-0.45 – 0.27) PWA: -0.33 (-0.62 – 0.03, a favor de risperidona)	-0.12 (-0.50 – 0.27) PWA: -0.65 (-1.12 – -0.17, a favor de quetiapina)
Cambios en síntomas negativos (DME, 95% IC, Zhu et al. 2017)	0.05 (-0.20 – 0.30)	0.16 (-0.13 – 0.44) PWA: 0.63 (0.16 – 1.11, a favor de quetiapina)

Fuente: elaboración propia. DME: diferencia de medias estándar. RR: *risk ratio*. OR: *odds ratio*. PWA: pairwise analysis

Tabla 9. Resumen de resultados en primer episodio de recién diagnosticado para aripiprazol

Desenlace / Aripiprazol versus	Quetiapina	Risperidona	Haloperidol
Interrupción por todas las causas (OR, 95% IC, Zhu et al. 2017)	1.14 (0.45 – 2.87)	1.34 (0.76 – 2.37) PWA: 1.34 (0.76 – 2.37)	2.53 (1.31 – 4.92)

Interrupción por falta de eficacia (RR, 95% IC)	3.69 (2.56 – 5.32, Sherzad <i>et al.</i> 2023) OR 0.94 (0.19 – 4.73, a favor de quetiapina, Zhu <i>et al.</i> 2017)	OR 0.67 (0.18 – 2.46, a favor de risperidona, Zhu <i>et al.</i> 2017)	OR 0.72 (0.18 – 2.99, Zhu <i>et al.</i> 2017)
Cambio general en los síntomas (DME, 95% IC, Zhu <i>et al.</i> 2017)	ND	ND	ND
Cambios en síntomas positivos (DME, 95% IC, Zhu <i>et al.</i> 2017)	ND	ND	ND
Cambios en síntomas negativos (DME, 95% IC, Zhu <i>et al.</i> 2017)	ND	ND	ND

Fuente: elaboración propia. DME: diferencia de medias estándar. RR: *risk ratio*. OR: *odds ratio*. PWA: pairwise analysis. ND: no disponible.

Tratamiento agudo de múltiples episodios de esquizofrenia:

Huhn *et al.*, en el 2019, realizaron una revisión sistemática y un metaanálisis en red de 402 ensayos clínicos aleatorizados con un tiempo de seguimiento entre 3 a 13 semanas publicados hasta enero de 2019. La población incluida fueron pacientes de 18 años a más con diagnóstico de esquizofrenia o trastornos relacionados (trastornos esquizofreniformes o esquizoafectivos), se excluyeron pacientes pediátricos y adultos mayores, pacientes en terapia de mantenimiento o con primer episodio, pacientes con síntomas negativos predominantes y resistentes al tratamiento.

En los siguientes desenlaces solo se compararon directamente con el placebo:

- Interrupción por ineficacia, donde quetiapina tuvo RR de 0.59 (0.52 – 0.69, IC 95%) y aripiprazol un RR de 0.56 (0.42 – 0.71, IC 95%), siendo en ambos casos estadísticamente significativos.
- En el desenlace de respuesta al tratamiento, quetiapina tuvo un RR de 1.44 (1.28 - 1.66, IC 95%) y aripiprazol tuvo un RR de 1.18 (1.12 – 1.23, IC 95%), siendo en ambos casos estadísticamente significativos.
- El desenlace calidad de vida, quetiapina tuvo una DME de 0.36 (0.11 – 0.62, IC 95%) y aripiprazol de 0.49 (0.26 – 0.72, IC 95%), siendo en ambos casos estadísticamente significativos. En cuanto al tamaño de efecto se catalogó como pequeño (d de Cohen 0.36 para quetiapina y 0.49 para aripiprazol).

Tabla 10. Resumen de resultados en tratamiento agudo de múltiples episodios para quetiapina

Desenlace/ Quetiapina versus	Risperidona	Haloperidol	Sulpirida
Cambio general en los síntomas (DME, 95% IC, Huhn <i>et al.</i> 2019)	-0.13 (-0.23 – -0.04, a favor de risperidona) PWA: -0.10 (-0.27 – 0.06)	-0.05 (-0.15 – -0.04, a favor de haloperidol) PWA: -0.08 (-0.28 – 0.12)	-0.07 (-0.46 – 0.33, a favor de sulpirida) PWA: ND
Interrupción por todas las causas (RR, 95% IC, Huhn <i>et al.</i> 2019)	0.95 (0.9 – 1.02, a favor de risperidona) PWA: 0.93 (0.8 – 1.08)	0.93 (0.88 – 0.98, a favor de quetiapina) PWA: 0.81 (0.67 – 0.97)	0.89 (0.6 – 1.12, a favor de quetiapina) PWA: ND
Cambios en síntomas positivos (DME, 95% IC, Huhn <i>et al.</i> 2019)	-0.21 (-0.31 – -0.11, a favor de risperidona)	-0.09 (-0.19 – 0.01, a favor de haloperidol)	ND

	PWA: -0.10 (-0.27 – 0.06)	PWA: -0.17 (-0.36 – 0.02)	
Cambios en síntomas negativos (DME, 95% IC, Huhn et al. 2019)	-0.06 (-0.14 – 0.03, a favor de risperidona) PWA: 0.04 (-0.10 – 0.19, a favor de quetiapina)	-0.02 (-0.11 – 0.06, a favor de quetiapina) PWA: 0.10 (-0.07 – 0.28, a favor de haloperidol)	ND

Fuente: elaboración propia. DME: diferencia de medias estándar. RR: *risk ratio*. PWA: pairwise analysis. ND: no disponible

Tabla 11. Resumen de resultados en tratamiento agudo de múltiples episodios para aripiprazol

Desenlace/ Aripiprazol versus	Quetiapina	Risperidona	Haloperidol	Sulpirida
Cambio general en los síntomas (DME, 95% IC, Huhn et al. 2019)	-0.01 (-0.13 – 0.12, a favor de quetiapina) PWA: ND	-0.14 (-0.25 – -0.13, a favor de risperidona) PWA: -0.07 (-0.35 – 0.2)	-0.06 (-0.17 – 0.04, a favor de haloperidol) PWA: 0.0 (-0.24 – 0.23)	-0.07 (-0.47 – 0.33, a favor de sulpirida) PWA: ND
Interrupción por todas las causas (RR, 95% IC, Huhn et al. 2019)	0.99 (0.90 – 1.07, a favor de aripiprazol) PWA: ND	0.97 (0.91 – 1.05, a favor de risperidona) PWA: 1.06 (0.78 – 1.45)	0.9 (0.82 – 0.97, a favor de aripiprazol) PWA: 0.86 (0.68 – 1.10)	0.87 (0.58 – 1.11, a favor de aripiprazol) PWA: ND
Cambios en síntomas positivos (DME, 95% IC, Huhn et al. 2019)	-0.02 (-0.15 – 0.11, a favor de quetiapina)	-0.23 (-0.34 – -0.11, a favor de risperidona) PWA: -0.19 (-0.46 – 0.08)	-0.11 (-0.22 – 0.01, a favor de haloperidol) PWA: -0.07 (-0.33 – 0.18)	ND
Cambios en síntomas negativos (DME, 95% IC, Huhn et al. 2019)	-0.02 (-0.13 – 0.1, a favor de aripiprazol)	-0.04 (-0.14 – 0.06, a favor de risperidona) PWA: 0.08 (-0.17 – 0.33)	-0.04 (-0.14 – 0.06, a favor de aripiprazol) PWA: -0.05 (-0.27 – 0.16)	ND

Fuente: elaboración propia. DME: diferencia de medias estándar. RR: *risk ratio*. PWA: pairwise analysis. ND: no disponible.

Tratamiento de esquizofrenia.

Schneider-Thoma et al.⁸⁴, en el 2022, realizaron una revisión sistemática y un metaanálisis en red de 115 ensayos clínicos aleatorizados con doce o más semanas de seguimiento publicados hasta abril del 2020 que enrolaron a adultos con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo con síntomas estables que fueron tratados con antipsicóticos (monoterapia; oral o inyectable de acción prolongada) o placebo. Ocho estudios evaluaron el uso de quetiapina en 2,039 pacientes: 4 respecto a placebo, 2 respecto a haloperidol, 1 respecto a risperidona y 1 respecto a sertindol. Los resultados se resumen en la Tabla 12 y 13.

Por otro lado, **Kishimoto et al.**⁸⁵, en el 2019 realizaron un metaanálisis de 59 ensayos clínicos aleatorizados “*head to head*” que hubiesen durado 6 o más meses y que hubiesen presentado 20% o menos de pacientes adultos sin diagnóstico de esquizofrenia. 14 estudios evaluaron el uso de quetiapina respecto a otro antipsicótico, además, los pacientes pudieron haber estado en cualquier etapa de la enfermedad (crónica o primer episodio). Los resultados se resumen en la Tabla 12 y 13.

⁸⁴ Schneider-Thoma J, Chalkou K, Dörries C, Bighelli I, Ceraso A, Huhn M et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral and long-acting injectable antipsychotics for the maintenance treatment of adults with schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2022 Feb 26;399(10327):824-836. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01997-8.

⁸⁵ Kishimoto T, Hagi K, Nitta M, Kane JM, Correll CU. Long-term effectiveness of oral second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia and related disorders: a systematic review and meta-analysis of direct head-to-head comparisons. *World Psychiatry*. 2019 Jun;18(2):208-224. doi: 10.1002/wps.20632.

Finalmente, **Katona et al.**, en el 2021⁸⁶ realizaron una revisión sistemática y un metaanálisis de efectividad en estudios de mundo real con el objetivo de comparar los resultados del metaanálisis de mundo real con metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados publicados previamente. La principal medida de efectividad fue la interrupción o abandono del tratamiento por todas las causas. La revisión incluyó publicaciones para 8 antipsicóticos (formulaciones orales de amisulprida, aripiprazol, clozapina, haloperidol, olanzapina, quetiapina, risperidona y formulación inyectable de risperidona de acción prolongada). Se incluyeron 8 estudios observacionales de quetiapina. Los resultados se resumen en la Tabla 12 y 13.

Tabla 12. Resumen de resultados encontrados en las revisiones sistemáticas en esquizofrenia para quetiapina.

Desenlace/ Quetiapina versus	Risperidona	Haloperidol
Interrupción por cualquier causa (RR, 95% IC)	1.67 (0.96 – 2.71, Schneider-Thoma et al. 2022) 1.073 (0.98 – 1.18, Kishimoto et al. 2022) 0.845 (0.63 – 1,13; Katona et al. 2021)	0.85 (0.49 – 1.37, Schneider-Thoma et al. 2022) 1.604 (1.43 – 1.79; Katona et al. 2021)
Síntomas generales (DME, 95% IC, Schneider-Thoma et al. 2022)	0.36 (-0.1 – 0.82)	-0.18 (-0.67 – 0.29)
Funcionamiento Global (DME, 95% IC, Schneider-Thoma et al. 2022)	0.43 (-0.09 – 0.97)	-0.31 (-0.84 – 0.19)
Puntuación psicopatológica (DME, 95% IC, Kishimoto et al. 2019)	-0.029 (-0.26 – 0.20)	ND
Interrupción por falta de eficacia (RR, 95% IC, Kishimoto et al. 2019)	0.99 (0.62 – 1.62)	ND
Interrupción por intolerabilidad (RR, 95% IC, Kishimoto et al. 2019)	1.27 (1.06 – 1.50)	ND
Recaída (RR, 95% IC, Schneider-Thoma et al. 2022)	1.78 (0.77 – 2.93)	0.66 (0.29 – 1.15)
Rehospitalización (OR, 95% IC, Schneider-Thoma et al. 2022)	0.74 (0.24 – 2.24)	0.53 (0.20 – 1.41)

Fuente: elaboración propia. DME: diferencia de medias estándar. OR: odds ratio. RR: risk ratio. ND: no disponible.

Tabla 13. Resumen de los resultados encontrados en las revisiones sistemáticas de esquizofrenia para aripiprazol

Desenlace/ Aripiprazol versus	Quetiapina	Risperidona	Haloperidol
--------------------------------------	-------------------	--------------------	--------------------

⁸⁶ Katona L, Bitter I, Czobor P. A meta-analysis of effectiveness of real-world studies of antipsychotics in schizophrenia: Are the results consistent with the findings of randomized controlled trials? *Transl Psychiatry*. 2021 Oct 6;11(1):510. doi: 10.1038/s41398-021-01636-9.

Interrupción por cualquier causa (RR, 95% IC)	ND (Schneider-Thoma <i>et al.</i> 2022) 0.74 (0.38 – 1.44, Kishimoto <i>et al.</i> 2022) 0.93 (0.86 – 1.01; Katona <i>et al.</i> 2021)	ND (Schneider-Thoma <i>et al.</i> 2022) ND (Kishimoto <i>et al.</i> 2022) 0.83 (0.75 – 0.91; Katona <i>et al.</i> 2021)	ND (Schneider-Thoma <i>et al.</i> 2022) ND (Kishimoto <i>et al.</i> 2002) ND (Katona <i>et al.</i> 2021)
Síntomas generales (DME, 95% IC, Schneider-Thoma <i>et al.</i> 2022)	-0.01 (-0.52 – 0.51)	0.35 (-0.17 – 0.88)	0.17 (-0.36 – 0.73)
Funcionamiento Global (DME, 95% IC, Schneider-Thoma <i>et al.</i> 2022)	-0.16 (-0.74 – 0.44)	0.27 (-0.44 – 1.00)	0.15 (-0.5 – 0.88)
Puntuación psicopatológica (DME, 95% IC, Kishimoto <i>et al.</i> 2019)	-0.259 (-0.497 – -0.020)	ND	ND
Interrupción por falta de eficacia (RR, 95% IC, Kishimoto <i>et al.</i> 2019)	0.294 (0.152 – 0.572)	ND	ND
Interrupción por intolerabilidad (RR, 95% IC, Kishimoto <i>et al.</i> 2019)	0.877 (0.369 – 2.086)	ND	ND
Recaída (RR, 95% IC, Schneider-Thoma <i>et al.</i> 2022)	0.42 (0.14 – 1.00)	1.46 (0.49 – 3.48)	1.46 (0.53 – 3.36)
Rehospitalización (OR, 95% IC, Schneider-Thoma <i>et al.</i> 2022)	2.89 (0.55 – 15.26)	2.14 (0.34 – 13.51)	5.44 (0.90 – 32.72)

Fuente: elaboración propia. DME: diferencia de medias estándar. RR: risk ratio. PWA: pairwise analysis. ND: no disponible.

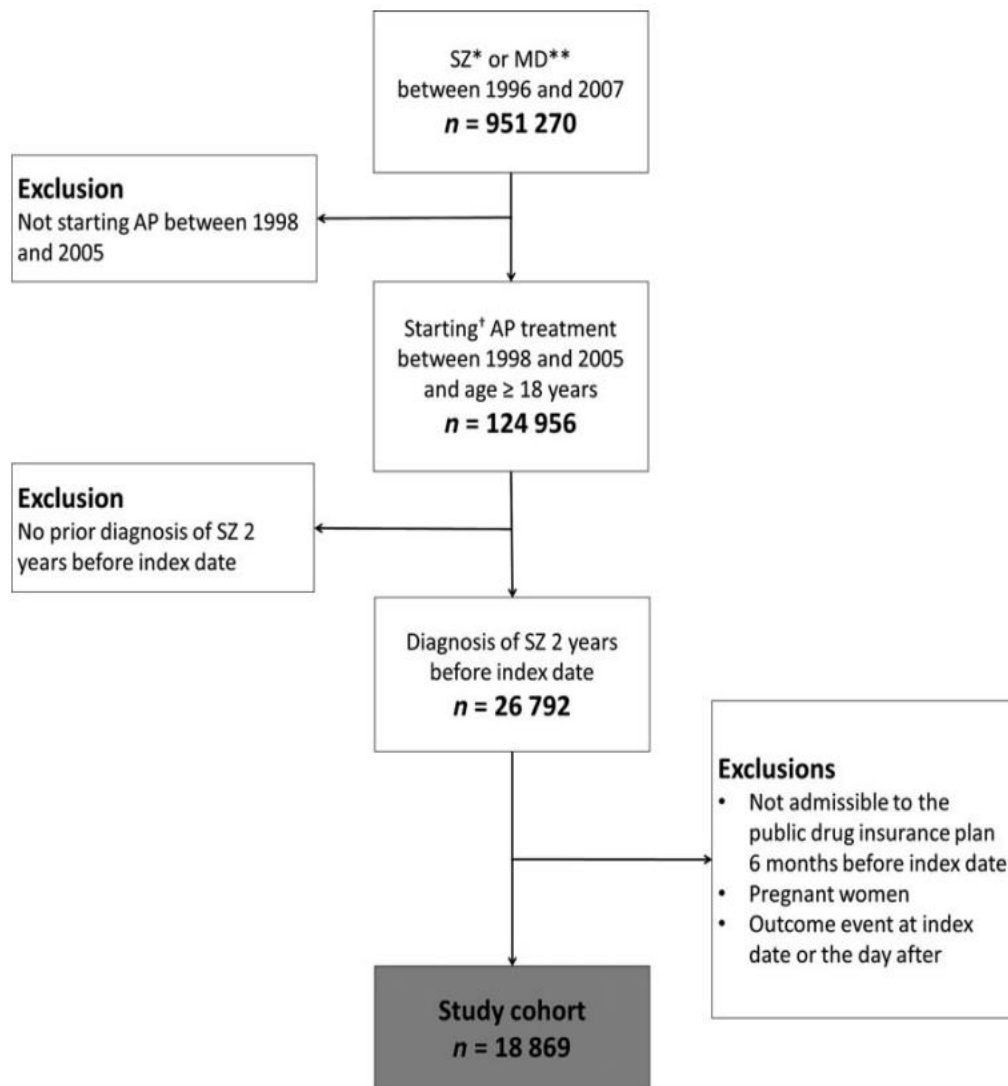
6.2. Ensayos clínicos controlados

No se encontraron mayores ensayos clínicos que los ya mencionados en las revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica.

6.3. Estudios observaciones

Vanasse *et al.*, en el 2016,⁸⁷ publicaron un estudio de efectividad comparativa y seguridad de antipsicóticos en el tratamiento de esquizofrenia, dicho estudio no fue incluido en los estudios previamente citados. La cohorte incluyó a 18,869 pacientes provenientes de la provincia de Québec (Canadá) con un diagnóstico previo de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo (ICD-9: 295) informado en la base de datos administrativa dentro de los 2 años anteriores a la fecha índice (fecha de uso de antipsicótico), que hubieran empezado tratamiento entre 1998 al 2005 y en los cuales se hubiese registrado un periodo de tiempo sin uso de antipsicóticos (“clearance baseline”) de 6 meses. El flujo de selección de los pacientes se resume en la Figura 4.

⁸⁷ Vanasse A, Blais L, Courteau J, Cohen AA, Roberge P, Larouche A *et al.* Comparative effectiveness and safety of antipsychotic drugs in schizophrenia treatment: a real-world observational study. *Acta Psychiatr Scand.* 2016 Nov;134(5):374-384. doi: 10.1111/acps.12621. Epub 2016 Jul 12.

Figura 4. Criterios de selección de la cohorte de estudio.

*Un diagnóstico de esquizofrenia (SZ) durante una hospitalización o durante una visita médica.

**Un diagnóstico de trastornos del estado de ánimo (TDM) durante una hospitalización o dos diagnósticos de TDM en un año durante una visita médica.

† Con un periodo de liquidación de 6 meses.

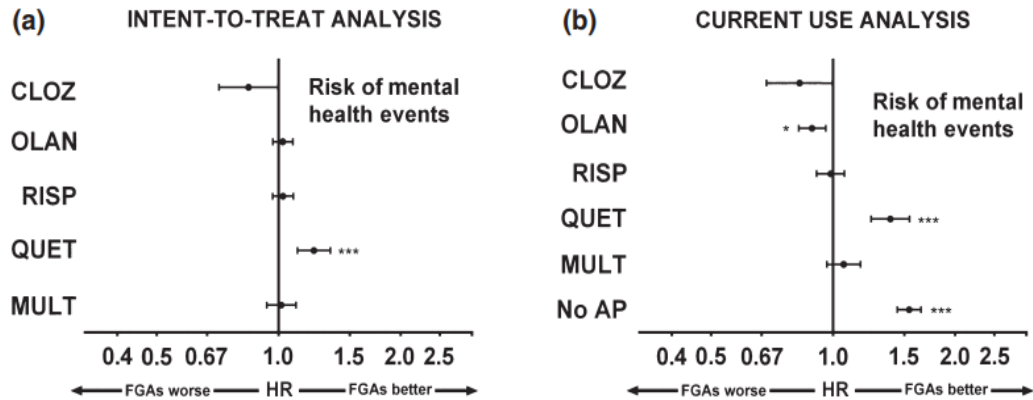
La efectividad se evaluó mediante la ocurrencia de eventos de salud mental, una variable tiempo al evento compuesta cuyos eventos incluyeron la primera aparición suicidio, hospitalización o ingreso a urgencias con diagnóstico principal relacionado a trastornos mentales dentro de los 2 años posteriores a la fecha de referencia. Por otro lado, los eventos analizados en la variable de seguridad incluyeron eventos de salud física tales como la muerte no relacionada con el suicidio, hospitalización o visita a urgencias con un diagnóstico principal no asociado con trastornos mentales. Las características de los pacientes se resumen en la Tabla 14.

Tabla 14. Características principales de los pacientes incluidos en el estudio.

	Total	FGAs	OLAN	RISP	QUE	CLOZ	MULT	Pvalue†
Total, n (%)	18 869	5379 (28.5)	5528 (29.3)	4989 (26.4)	1139 (6.0)	324 (1.7)	1510 (8.0)	–
Initial Daily Dose, Q ₁ , median, Q ₃ (mg)	–	–	5, 10, 10	1, 2, 3	50, 100, 200	160, 400, 500	–	–
Long-acting injectable AP, n (%)	–	2087 (38.8)	0 (0.0)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	–	–
Gender, n (%)								<0.0001
Women	8634 (45.8)	2576 (47.9)	2358 (42.7)	2465 (49.4)	534 (46.9)	112 (34.6)	589 (39.0)	
Men	10 235 (54.2)	2803 (52.1)	3170 (57.3)	2524 (50.6)	605 (53.1)	212 (65.4)	921 (61.0)	
Age, mean (SD)	45.2 (17.4)	47.6 (15.8)	41.8 (78.5)	47.2 (19.7)	44.2 (17.5)	40.8 (10.8)	43.3 (14.9)	<0.0001
Days since SZ diagnosis, mean (SD)	97 (167)	140 (192)	78 (154)	74 (147)	124 (193)	84 (138)	74 (133)	<0.0001
Index year, n (%)								<0.0001
1998–1999	7856 (41.6)	3577 (66.5)	1964 (35.5)	1641 (32.9)	118 (10.4)	111 (34.3)	445 (29.5)	
2000–2002	6487 (34.4)	1307 (24.3)	2030 (36.7)	2025 (40.6)	377 (33.1)	138 (42.6)	610 (40.4)	
2003–2005	4526 (24.0)	495 (9.2)	75 (23.2)	1323 (26.5)	644 (56.5)	75 (23.2)	455 (30.1)	
Poor financial status, n (%)	13 515 (71.6)	4112 (76.4)	3752 (67.9)	3394 (68.0)	781 (68.6)	277 (85.5)	1199 (79.4)	<0.0001
Prescriber speciality, n (%)								<0.0001
Psychiatrist	11 305 (59.9)	3087 (57.4)	3474 (62.8)	2848 (57.1)	681 (59.8)	226 (69.8)	989 (65.5)	
GP	5426 (28.8)	1791 (33.3)	1381 (25.0)	1498 (30.0)	324 (28.4)	75 (23.2)	357 (23.6)	
Other	2138 (11.3)	501 (9.3)	673 (12.2)	643 (12.9)	134 (11.8)	23 (7.1)	164 (10.9)	
Lithium, n (%)	1739 (9.2)	508 (9.4)	527 (9.5)	399 (8.0)	127 (11.2)	35 (10.8)	143 (9.5)	0.0067
Divalproex, n (%)	2193 (11.6)	540 (10.4)	701 (12.7)	460 (9.2)	137 (12.0)	79 (24.4)	276 (18.3)	<0.0001
Antidepressant, n (%)	5062 (26.8)	1114 (20.7)	1568 (28.4)	1458 (29.2)	555 (29.2)	52 (16.0)	315 (20.9)	<0.0001
Benzodiazepines, n (%)	9606 (50.9)	2817 (52.4)	2663 (48.2)	2501 (50.1)	657 (57.7)	125 (38.6)	843 (55.8)	<0.0001
Prior Hosp. SZ-psychosis, n (%)	6567 (34.8)	1340 (24.9)	2158 (39.0)	1847 (37.0)	258 (22.6)	163 (50.3)	801 (53.0)	<0.0001
Prior Hosp. other mental dis., n (%)	3279 (17.4)	609 (11.3)	1181 (21.4)	955 (19.1)	307 (27.0)	13 (4.0)	214 (14.2)	<0.0001
Prior substance abuse, n (%)	4220 (22.4)	862 (16.0)	1437 (26.0)	1190 (23.8)	289 (25.4)	47 (14.5)	395 (26.2)	<0.0001
Prior Hosp. physical health, n (%)	1975 (10.5)	584 (10.9)	471 (8.5)	659 (13.2)	141 (12.4)	11 (3.4)	109 (7.2)	<0.0001
Prior Hosp. diabetes, HBP, DLP, n (%)	1946 (10.3)	568 (10.6)	458 (8.3)	644 (12.9)	145 (12.7)	22 (6.8)	109 (7.2)	<0.0001
Comorbidity index (≥ 1), n (%)	4467 (23.7)	1109 (20.6)	1264 (31.8)	1480 (29.7)	277 (24.3)	35 (10.8)	302 (20.0)	<0.0001
Outcomes								
Mental health event, n (%)	9502 (50.4)	2489 (46.3)	2953 (53.4)	2477 (49.6)	639 (56.1)	147 (45.4)	797 (52.8)	<0.0001
Suicide‡	114 (0.6)	–	–	–	–	–	–	–
Hosp. for mental disorder	6654 (35.3)	1678 (31.2)	2091 (37.8)	1744 (35.0)	424 (37.2)	113 (34.9)	604 (40.0)	<0.0001
ED visit for mental disorder	8583 (45.5)	2238 (41.6)	2703 (48.9)	2210 (44.3)	594 (52.2)	124 (38.3)	714 (47.3)	<0.0001
Physical health event, n (%)	10 532 (55.8)	2965 (55.1)	3012 (54.5)	2892 (58.0)	741 (65.1)	147 (45.4)	775 (51.3)	<0.0001
Death (other than suicide)‡	825 (4.4)	–	–	–	–	–	–	–
Hosp. for non-mental disorder	3758 (19.9)	1116 (20.8)	932 (17.3)	1121 (22.5)	269 (23.6)	59 (18.2)	261 (17.3)	<0.0001
ED visit for non-mental disorder	9863 (52.3)	2747 (51.1)	2836 (51.3)	2708 (54.3)	712 (62.5)	132 (40.7)	728 (48.2)	<0.0001
Discontinuation of any AP, n (%)	9071 (52.3)	3015 (56.0)	2892 (52.3)	2539 (50.9)	572 (50.2)	53 (16.4)	–	<0.0001
Switch/Add AP, n (%)	6502 (37.5)	2130 (39.6)	2102 (38.0)	1814 (36.4)	327 (28.7)	129 (39.8)	–	<0.0001
Discontinuation or switch/add, n (%)	11 750 (67.7)	3922 (72.9)	3685 (66.7)	3273 (65.6)	726 (63.7)	144 (44.4)	–	<0.0001

Durante el período de seguimiento (máximo de 2 años), se informó que 9,502 pacientes (50,4%) tuvieron un evento de salud mental, entre los cuales el 0,6% (114) murieron por suicidio, el 35,3% (6,654) tuvieron una hospitalización por un trastorno mental, y el 45,5% (8,583) consultó a un servicio de urgencias por un trastorno de salud mental. Asimismo, 10,532 (55,8%) sufrieron algún evento de salud física, entre los cuales el 4,4% (825) falleció por otra causa distinta al suicidio, el 19,9% (3,758) tuvo una hospitalización por algún trastorno no mental y el 52,3% (9,863) consultaron a un servicio de urgencias por un trastorno de salud no mental. Una proporción importante de pacientes (67,7%) interrumpió o cambió/añadió su tratamiento, motivo por el cual, la evaluación realizada de la exposición difirió en los análisis de intención a tratar (ITT) en comparación con los análisis de “uso actual”. Respecto a la tecnología en estudio, los resultados revelan que el uso de quetiapina por ITT se asoció con un mayor riesgo de eventos de salud física y mental en comparación con los antipsicóticos de primera generación. Más específicamente, los pacientes que usaban quetiapina y aquellos que no usaban ningún antipsicótico en el momento del evento tenían un mayor riesgo de sufrir eventos de salud mental (HR = 1.38, IC del 95 %: 1.24–1.54, P <0,0001 y HR = 1.54, IC del 95 %: 1.44 –1.65, P <0.0001, respectivamente, Figura 6) en comparación con los antipsicóticos de primera generación. Se observaron resultados similares con respecto a la quetiapina al observar elementos específicos del resultado compuesto de efectividad, incluidas las hospitalizaciones y las visitas al servicio de urgencias por motivos de salud mental.

Figura 6. Efectividad relativa de los fármacos antipsicóticos en comparación con los antipsicóticos de primera generación según la definición de exposición: análisis por intención de tratar (izquierda) y análisis de uso actual (derecha). *P < 0.01; **P < 0.001; *P < 0.0001.**



VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

7.1. Revisiones sistemáticas y metaanálisis

A continuación, se resumen de los principales eventos adversos evaluados en los diferentes metaanálisis previamente expuestos (Tabla 15).

Tabla 15. Desenlaces relacionados a eventos adversos para quetiapina vs comparadores

	Risperidona	Haloperidol	Sulpirida
Interrupción por efectos secundarios (RR, 95% IC)	0.44 (0.21 – 0.89, a favor de risperidona) Sherzad <i>et al.</i> , 2023	0.43 (0.22 – 0.84, a favor de quetiapina) Sherzad <i>et al.</i> , 2023	ND Sherzad <i>et al.</i> 2023
Eventos secundarios (RR, 95% IC)	1.04 (0.97 - 1.12); I2=56% McDonagh <i>et al.</i> 2017	ND McDonagh <i>et al.</i> 2017	ND McDonagh <i>et al.</i> 2017
Sedación en terapia de mantenimiento (OR, 95%IC; RR 95% IC)	OR 2.46 (1.31 – 4.62, en contra de quetiapina) PWA: ND Schneider-Thoma <i>et al.</i> 2022 RR 0.68 (0.57 – 0.83, a favor de risperidona) PWA: 0.75 (0.55 – 1.02, a favor de risperidona) Huhn <i>et al.</i> 2019 OR 0.13 (0.03 – 0.63) PWA: ND Zhu <i>et al.</i> 2017	OR 0.68 (0.42 – 1.13) PWA: 0.60 (0.28 – 1.28) Schneider-Thoma <i>et al.</i> 2022 RR 0.73 (0.57 – 0.90, a favor de haloperidol) PWA: 0.54 (0.37 – 0.79, a favor de haloperidol) Huhn <i>et al.</i> 2019 OR 12.08 (0.62 – 235.12) PWA: 0.36 (0.17 – 0.79) Zhu <i>et al.</i> 2017	ND Schneider-Thoma <i>et al.</i> 2022 RR 0.83 (0.36 – 1.46) PWA: ND Huhn <i>et al.</i> 2019 ND Zhu <i>et al.</i> 2017
Acatisia (OR, 95% IC; RR, 95% IC)	RR 0.39 (0.23 -0.60) PWA: 0.46 (0.23 – 0.91) Huhn <i>et al.</i> 2019	RR 0.27 (0.20 – 0.39) PWA: 0.26 (0.16 – 0.43) Huhn <i>et al.</i> 2019	RR 0.21 (0.06 – 0.55) PWA: ND Huhn <i>et al.</i> 2019

	0.01 (0.0 – 0.11) PWA: ND Zhu <i>et al.</i> 2017	0.0 (0.0 – 0.05) PWA: 0.0 (0.0 – 0.05) Zhu <i>et al.</i> 2017	ND Zhu <i>et al.</i> 2017
Uso de medicamentos antiparkinsonianos (OR, 95% IC; RR, 95% IC)	0.89 (0.23 – 2.47) PWA: ND Schneider-Thoma <i>et al.</i> 2022 RR 0.60 (0.40 – 0.85) PWA: 0.82 (0.39 – 1.72) Huhn <i>et al.</i> 2019 0.24 (0.03 – 2.24) Zhu <i>et al.</i> 2017	4.32 (1.85 – 8.51, en contra de haloperidol) PWA: 4.56 (2.20 – 9.45, en contra de haloperidol) Schneider-Thoma <i>et al.</i> 2022 RR 0.33 (0.28 – 0.41) PWA: 0.34 (0.24 – 0.49) Huhn <i>et al.</i> 2019 0.10 (0.01 – 0.75, a favor de quetiapina) Zhu <i>et al.</i> 2017	0.92 (0.11 – 3.61) PWA: ND Schneider-Thoma <i>et al.</i> 2022 RR 0.45 (0.14 – 1.04) PWA: ND Huhn <i>et al.</i> 2019
Incremento de Peso en Kg (DME, 95% IC)	-0.31 (-1.44 – 0.97) PWA: ND Schneider-Thoma <i>et al.</i> 2022 -0.49 (-1.07 – 0.09, a favor de risperidona) PWA: -0.43 (-1.73 – 0.88) Huhn <i>et al.</i> 2019 0.17 (-0.59 to 0.94) Zhu <i>et al.</i> 2017	-1.62 (-2.9 – -0.35, a favor de haloperidol) PWA: -2.93 (-5.29 – -0.57) Schneider-Thoma <i>et al.</i> 2022 -1.39 (-1.95 – -0.82, a favor de haloperidol) PWA: -1.84 (-2.97 – -0.71) Huhn <i>et al.</i> 2019 0.24 (-0.97 - 1.46) Zhu <i>et al.</i> 2017	ND Schneider-Thoma <i>et al.</i> 2022 -0.03 (-10.71 – 10.53) PWA: ND Huhn <i>et al.</i> 2019
Incremento de prolactina en ng/mL (DME, 95%IC)	-35.13 (-45.29 – -26.55) PWA: ND Schneider-Thoma <i>et al.</i> 2022 -39.15 (-43.46 – -34.81) PWA: -46.20 (-56.72 – -35.68) Huhn <i>et al.</i> 2019 ND Zhu <i>et al.</i> 2017	15.65 (5.99 – 25, en contra de haloperidol) PWA: 18.58 (7.10 – 30.06, en contra de haloperidol) Schneider-Thoma <i>et al.</i> 2022 -19.66 (-23.44 – -15.89) PWA: -15.91 (-22.44 – -9.38) Huhn <i>et al.</i> 2019 ND Zhu <i>et al.</i> 2017	-183.95 (-221.15 – -145.85) PWA: ND Schneider-Thoma <i>et al.</i> 2022 ND Huhn <i>et al.</i> 2019 ND Zhu <i>et al.</i> 2017
Prolongación de intervalo QTc en ms (DM, 95% IC)	ND Schneider-Thoma <i>et al.</i> 2022 -1.34 (-4.22 – 1.54) PWA: -3.60 (-8.24 – 1.04)	-5.83 (-15.59 – 3.88, a favor de haloperidol) PWA: -10.21 (-22.79 – 2.38, a favor de haloperidol) Schneider-Thoma <i>et al.</i> 2022	ND Schneider-Thoma <i>et al.</i> 2022 ND Huhn <i>et al.</i> 2019

	Huhn <i>et al.</i> 2019	-1.74 (-4.81 – 1.23, a favor de haloperidol) PWA: 1.14 (-7.44 – 9.72, en contra de haloperidol) Huhn <i>et al.</i> 2019	
--	-------------------------	---	--

Fuente: elaboración propia. DME: diferencia de medias estándar. OR: *odds ratio*. RR: *risk ratio*. PWA: *pairwise analysis*. ND: no disponible.

Tabla 16. Desenlaces relacionados a eventos adversos para aripiprazol vs comparadores

	Quetiapina	Risperidona	Haloperidol	Sulpirida
Interrupción por efectos secundarios (RR, 95% IC)	1.03 (0.62 – 1.73) Sherzad <i>et al.</i> , 2023	ND Sherzad <i>et al.</i> , 2023	ND Sherzad <i>et al.</i> , 2023	ND Sherzad <i>et al.</i> , 2023
Sedación en terapia de mantenimiento (OR, 95%IC; RR 95% IC)	OR 0.24 (0.12 – 0.49) PWA: ND Schneider-Thoma <i>et al.</i> 2022 RR 0.50 (0.32 – 0.72) PWA: ND Huhn <i>et al.</i> 2019 OR 0.15 (0.03 – 0.79, a favor de quetiapina) PWA: ND Zhu <i>et al.</i> 2017	OR 0.59 (0.28 – 1.25) PWA: ND Schneider-Thoma <i>et al.</i> 2022 RR 0.77 (0.54 – 1.06) PWA: 0.81 (0.43 – 1.52) Huhn <i>et al.</i> 2019 OR 0.88 (0.51 – 1.53) PWA: 0.88 (0.51 – 1.53) Zhu <i>et al.</i> 2017	OR 0.35 (0.17 – 0.72) PWA: ND Schneider-Thoma <i>et al.</i> 2022 RR 0.70 (0.49 – 0.97) PWA: 0.59 (0.29 – 1.20) Huhn <i>et al.</i> 2019 OR 1.04 (0.49 – 2.19, en contra de haloperidol) PWA: ND Zhu <i>et al.</i> 2017	ND Schneider-Thoma <i>et al.</i> 2022 RR 0.40 (0.15 – 0.81) PWA: ND Huhn <i>et al.</i> 2019 ND Zhu <i>et al.</i> 2017
Acetisia (OR, 95% IC; RR, 95% IC)	ND Schneider-Thoma <i>et al.</i> 2022 RR 0.52 (0.33 – 0.92, a favor de quetiapina) PWA: ND Huhn <i>et al.</i> 2019 0.0 (0.00 - 0.07, a favor de quetiapina) PWA: ND Zhu <i>et al.</i> 2017	ND Schneider-Thoma <i>et al.</i> 2022 RR 0.74 (0.45 – 1.11) PWA: 1.20 (0.67 – 2.16) Huhn <i>et al.</i> 2019 0.56 (0.29 – 1.09, a favor de risperidona) PWA: 0.56 (0.29 – 1.09) Zhu <i>et al.</i> 2017	ND Schneider-Thoma <i>et al.</i> 2022 RR 0.47 (0.30 – 0.71) PWA: 0.42 (0.23 – 0.77) Huhn <i>et al.</i> 2019 0.96 (0.31 – 2.93) PWA: ND Zhu <i>et al.</i> 2017	ND Schneider-Thoma <i>et al.</i> 2022 RR 0.41 (0.10 – 1.07) PWA: ND Huhn <i>et al.</i> 2019 ND Zhu <i>et al.</i> 2017
Uso de medicamentos antiparkinsonianos (OR, 95% IC; RR, 95% IC)	2.63 (0.77 – 6.63, a favor de quetiapina) PWA: ND Schneider-Thoma <i>et al.</i> 2022	2.03 (0.53 – 5.37, a favor de risperidona) PWA: ND Schneider-Thoma <i>et al.</i> 2022 RR 0.75 (0.47 – 1.11)	0.61 (0.25 – 1.24) PWA: ND Schneider-Thoma <i>et al.</i> 2022 RR 0.32 (0.20 – 0.47)	2.05 (0.24 – 8.17, a favor de sulpirida) PWA: ND Schneider-Thoma <i>et al.</i> 2022 RR 0.57 (0.18 – 1.31)

	RR 0.79 (0.54 – 1.32, a favor de quetiapina) PWA: ND Huhn <i>et al.</i> 2019 0.31 (0.02 – 5.58, a favor de quetiapina) PWA: ND Zhu <i>et al.</i> 2017	PWA: 0.59 (0.27 – 1.23) Huhn <i>et al.</i> 2019 0.77 (0.12 – 4.75) PWA: 0.77 (0.43 – 1.38) Zhu <i>et al.</i> 2017	PWA: 0.49 (0.33 – 0.74) Huhn <i>et al.</i> 2019 0.31 (0.04 – 2.38) PWA: ND Zhu <i>et al.</i> 2017	PWA: ND Huhn <i>et al.</i> 2019 ND Zhu <i>et al.</i> 2017
Incremento de Peso en Kg (DME, 95%IC)	-1.66 (-3.11 – -0.33) PWA : ND Schneider-Thoma <i>et al.</i> 2022 -1.4 (-2.08 – -0.73) PWA: -1.7 (-3.91 – 0.51) Huhn <i>et al.</i> 2019 0.07 (-0.96 – 1.10, a favor de quetiapina) PWA: ND Zhu <i>et al.</i> 2017	-1.97 (-3.42 – -0.47) PWA : ND Schneider-Thoma <i>et al.</i> 2022 -0.92 (-1.48 – -0.35) PWA: -0.33 (-1.37 – 0.70) Huhn <i>et al.</i> 2019 0.10 (-0.59 - 0.79) PWA: 0.10 (-0.18 – 0.38) Zhu <i>et al.</i> 2017	-0.05 (-1.68 – 1.50) PWA: -0.22 (-1.40 – 0.96) Schneider-Thoma <i>et al.</i> 2022 -0.02 (-0.59 – 0.57) PWA: -0.22 (-1.40 – 0.96) Huhn <i>et al.</i> 2019 0.17 (-1.00 – 1.33) PWA: ND Zhu <i>et al.</i> 2017	ND Schneider-Thoma <i>et al.</i> 2022 -1.37 (-11.98 – 9.31) PWA: ND Huhn <i>et al.</i> 2019 ND Zhu <i>et al.</i> 2017
Incremento de prolactina en ng/mL (DME, 95%IC)	7.58 (-5.4 – 18.3, a favor de quetiapina) PWA: ND Schneider-Thoma <i>et al.</i> 2022 -5.93 (-10.98 – -0.91) PWA: ND Huhn <i>et al.</i> 2019 ND Zhu <i>et al.</i> 2017	-27.55 (-40.9 – -17.89) PWA: ND Schneider-Thoma <i>et al.</i> 2022 -45.08 (-49.71 – -40.48) PWA: -55.55 (-64.17 – -46.93) Huhn <i>et al.</i> 2019 -1.01 (-1.30 – -0.71) PWA: -1.01 (-1.30 – -0.71) Zhu <i>et al.</i> 2017	-8.07 (-17.87 – -0.6) PWA: ND Schneider-Thoma <i>et al.</i> 2022 -25.58 (-30.18 – -21.05) PWA: -24.93 (-36.42 – -13.44) Huhn <i>et al.</i> 2019 -0.42 (-1.04 – 0.20) PWA: ND Zhu <i>et al.</i> 2017	-176.37 (-213.07 – -138.92) PWA: ND Schneider-Thoma <i>et al.</i> 2022 ND Huhn <i>et al.</i> 2019 ND Zhu <i>et al.</i> 2017
Prolongación de intervalo QTc en ms (DM, 95% IC)	-4.12 (-15.8 – 7.09) PWA: ND Schneider-Thoma <i>et al.</i> 2022 -3.86 (-7.84 – 0.09) PWA: ND Huhn <i>et al.</i> 2019 ND Zhu <i>et al.</i> 2017	ND Schneider-Thoma <i>et al.</i> 2022 -5.21 (-8.7 – -1.7) PWA: -7.25 (-12.99 – -1.51) Huhn <i>et al.</i> 2019 ND Zhu <i>et al.</i> 2017	1.71 (-11.99 – 15.22, a favor de haloperidol) PWA: ND Schneider-Thoma <i>et al.</i> 2022 -2.12 (-5.48 – 1.25) PWA: -4.87 (-10.07 – 0.34) Huhn <i>et al.</i> 2019	ND Schneider-Thoma <i>et al.</i> 2022 ND Huhn <i>et al.</i> 2019 ND Zhu <i>et al.</i> 2017

			ND Zhu <i>et al.</i> 2017	
--	--	--	------------------------------	--

Fuente: elaboración propia. DME: diferencia de medias estándar. OR: *odds ratio*. RR: *risk ratio*. PWA: *pairwise analysis*. ND: no disponible.

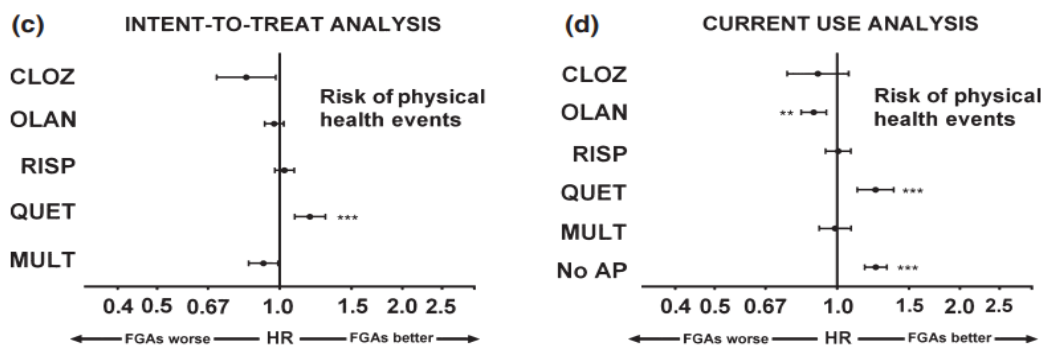
7.2. Ensayos clínicos controlados

No se encontraron mayores ensayos clínicos que los ya evaluados en las revisiones sistemáticas.

7.3. Estudios observacionales

Se exponen los resultados del estudio de **Vanasse *et al.***, en el 2016,⁸⁸ que revelan que el uso de quetiapina por ITT se asoció con un mayor riesgo de eventos de salud física y mental en comparación con los antipsicóticos de primera generación. Más específicamente, los pacientes que usaban quetiapina y aquellos que no usaban ningún antipsicótico en el momento del evento tenían un mayor riesgo de sufrir eventos de salud física (HR = 1.24, IC 95%: 1.12–1.37, P <0.0001 y HR = 1.24, IC 95%: 1.17–1.32, P <0.0001, respectivamente), en comparación con los antipsicóticos de primera generación.

Figura 6. Seguridad relativa de los fármacos antipsicóticos en comparación con los antipsicóticos de primera generación según la definición de exposición: análisis por intención de tratar (izquierda) y análisis de uso actual (derecha). *P < 0.01; **P < 0.001; *P < 0.0001.**



En el estudio de Taipale *et al.* en el 2021, se estudió el uso de antipsicóticos y el riesgo de cáncer de mama en mujeres con esquizofrenia en un estudio caso control anidado en cohorte en más de 30,000 pacientes usando registros desde el año 1972 hasta el 2019, se hizo un tiempo de seguimiento máximo de 20 años. Entre los antipsicóticos usados, se compararon aquellos que eran ahorradores de prolactina (clozapina, quetiapina, aripiprazol) versus los que incrementan la prolactina (risperidona, haloperidol y otros), siendo estos últimos los que se les asoció con un mayor riesgo de cáncer de mama. En la tabla siguiente se ilustra los desenlaces.

⁸⁸ Vanasse A, Blais L, Courteau J, Cohen AA, Roberge P, Larouche A *et al.* Comparative effectiveness and safety of antipsychotic drugs in schizophrenia treatment: a real-world observational study. *Acta Psychiatr Scand.* 2016 Nov;134(5):374-384. doi: 10.1111/acps.12621. Epub 2016 Jul 12.

Tabla 17. Asociación entre el uso de antipsicóticos que incrementan la prolactina y el riesgo de cáncer de mama

	Controles (N=5339)	Casos (N=1069)	OR Ajustado (95% IC) *
Exposición a fármacos antipsicóticos			
Risperidona	1557 (29.2%)	347 (32.5%)	-
Quetiapina	860 (16.1%)	170 (15.9%)	-
Haloperidol	731 (13.7%)	145 (13.2%)	-
Años de exposición de antipsicóticos que incrementan la prolactina por tipo de cáncer			
Adenocarcinoma ductal			
≥5 años	2475/3899 (63.5%)	555/780 (71.2%)	1.42 (1.12 – 1.80)
Adenocarcinoma lobular			
1-4 años	123/1066 (11.5%)	25/214 (11.7%)	2.00 (1.04 – 3.83)
≥5 años	7171/1066 (67.3%)	158/214 (73.8%)	2.36 (1.46 – 3.82)
Años de exposición de antipsicóticos que incrementan la prolactina por estadio de cáncer			
Localizado			
≥5 años	484/681 (71.1%)	104/137 (75.9%)	1.88 (1.34 – 2.63)
No localizado			
≥5 años	1313/2085 (63%)	305/417 (73.1%)	1.51 (1.13 – 2.02)
Años de exposición de antipsicóticos que incrementan la prolactina por edad			
Edad <55 años			
≥5 años	818/1448 (56.5%)	193/291 (66.3%)	1.59 (1.08 – 2.35)
Edad 55-69 años			
≥5 años	1849/2643 (70.0%)	397/530 (74.9%)	1.49 (1.10 – 2.00)
Edad ≥70 años			
≥5 años	766/1248 (61.4%)	173/248 (69.8%)	1.69 (1.08 – 2.64)

Fuente: extraído de Taipale *et al.* Sólo se extrajeron los datos con significancia estadística.

*El OR fue ajustado por: abuso de sustancias, intento de suicidio previo, enfermedad cardiovascular, asma, EPOC, diabetes, número de hijos, uso de medicamentos (opioides, paracetamol, AINEs, digoxina, espirolactona, estatinas, diuréticos de asa, beta bloqueantes, bloqueadores de canales de calcio, fármacos del sistema angiotensina, antiparkinsonianos, antidepressivos tricíclicos, inhibidores selectivos de recaptación de serotonina, verapamilo), duración de la terapia de reemplazo hormonal sistémica y uso de antipsicóticos ahorradores de prolactina

7.4. Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT)

El CENAFyT⁸⁹ a febrero del 2025 tiene registrados 378 reportes de reacciones adversas asociadas al principio activo quetiapina en la base de datos nacional de farmacovigilancia. La edad más frecuente fue 18 – 44 años (39.4%); en cuanto al sexo, las mujeres fueron más frecuentes con un 61.9%. Los fármacos concomitantes más comunes fueron clonazepam, valproato y risperidona. Las RAMs más frecuentes reportadas fueron estreñimiento (20.1%), somnolencia (15.9%) y dolor abdominal (10.6%). El 14.3% de las reacciones fueron catalogadas como serias, dentro de las cuales 7.4% (28 casos) se asociaron a la muerte.

En cuanto a aripiprazol, a febrero de 2025 se tiene registrado 32 casos, de los cuales la edad 18 – 44 años fue la más común (59.4%), el sexo más frecuente fueron los hombres (53.1%), los fármacos concomitantes más reportados fueron clozapina, clonazepam y sertralina. Las RAMs más frecuentes reportadas fueron náuseas (28.1%), disartria (18.8%), mareo (15.6%) y somnolencia (12.5%). El 15.7% de las reacciones se catalogaron como serias, donde no hubo muertes asociadas.

⁸⁹ Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. DIGEMID. MINSa. [Internet]. [Fecha de consulta: 16 Feb 2025]. Disponible en: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigilyze/>

7.5. VigiAccess

En la base de datos VigiAccess⁹⁰ de la Organización Mundial de Salud (OMS) indica que para quetiapina, desde 1988 hasta el 12 de enero del 2025 se recuperaron un total de 101,956 registros para quetiapina que reportaron un total de 221,397 tipos de sospechas de reacciones adversas al medicamento; para el caso de aripiprazol, del el 2001 hasta el 9 de febrero de 2025 se recuperaron un total de 83,666 registros que reportaron un total de 155,621 tipos de sospechas de reacciones adversas al medicamento.

Tabla 18. Reacciones adversas reportadas en Vigiaccess

Nº	TERMINOLOGÍA WHO-ART	Quetiapina	Aripiprazol ⁹¹
1	Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	2,832	1,022
2	Trastornos cardiacos	7,539	2,882
3	Trastornos congénitos, familiares y genéticos	444	326
4	Trastornos del oído y laberinto	1,002	548
5	Trastornos endocrinos	1,161	576
6	Trastornos oculares	3,480	3,247
7	Trastornos gastrointestinales	15,338	8,422
8	Trastornos generales y del sitio de administración	25,109	22,011
9	Trastornos hepatobiliares	2,347	1,036
10	Trastornos del sistema inmune	1,014	819
11	Infecciones e infestaciones	3,883	1,761
12	Injuria, envenenamiento y complicaciones procedimentales	24,755	18,059
13	Investigaciones	15,222	11,584
14	Trastornos del metabolismo y nutrición	15,446	4,265
15	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	6,563	5,282
16	Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	851	426
17	Trastornos del sistema nervioso	35,171	27,105
18	Embarazo, puerperio y condiciones perinatales	824	1,163
19	Problemas del producto	961	1,735
20	Trastornos psiquiátricos	31,790	24,196
21	Trastornos renales y urológicos	3,257	1,904
22	Trastornos del sistema reproductor y mamas	2,458	2,173
23	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	6,360	3,144
24	Trastornos de piel y tejido subcutáneo	5,595	3,888
25	Circunstancias sociales	1,627	3,625
26	Procedimientos médicos y quirúrgicos	1,249	2,314
27	Trastornos vasculares	5,119	2,108
TOTAL DE REGISTROS		221,397	155,621

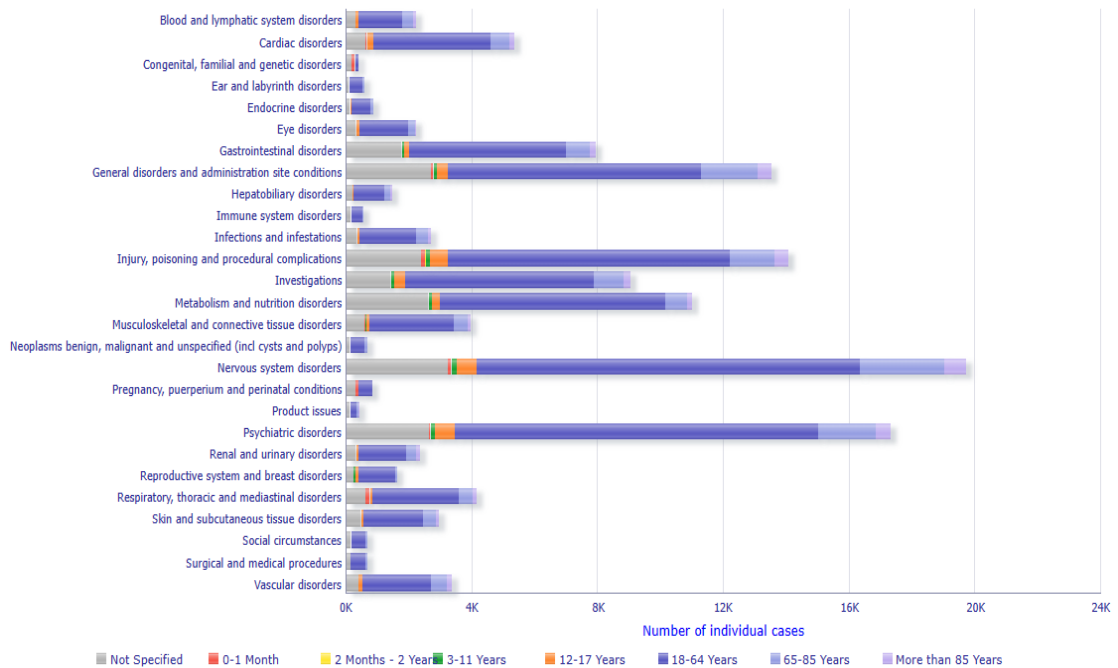
⁹⁰ WHO. Uppsala Monitoring Centre. Quetiapine. En: VigiAccess [Internet]. [Fecha de consulta: 16 Ene 2025]. Disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>

⁹¹ WHO. Uppsala Monitoring Centre. Aripiprazol. En: VigiAccess [Internet]. [Fecha de consulta: 12 Feb 2025]. Disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>

7.6. EudraVigilance

En la base de datos EudraVigilance ⁹² de la Agencia Europea de Medicamentos indica que para quetiapina hasta el 12 de enero del 2025 se reportaron 54,823 casos de sospecha de reacciones adversas divididos de la siguiente forma:

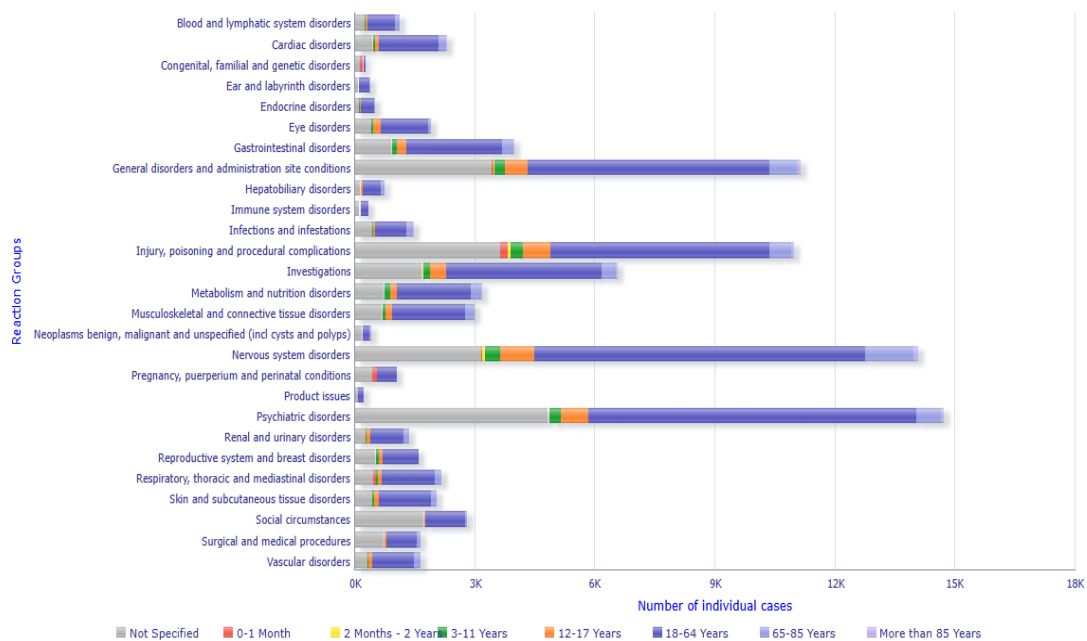
Figura 8. Sospechas de reacciones adversas a quetiapina según EudraVigilance



Para el caso de aripiprazol, hasta el 9 de febrero de 2025 se tuvieron un total de 38,593 reportes de sospecha de reacciones adversas divididos de la siguiente forma:

⁹² EMA. EudraVigilance. Quetiapina. En: Base de datos Europea de Informes de presuntas reacciones adversas. [Internet]. [Fecha de consulta: 12 Ene 2025]. Disponible en: https://www.adrreports.eu/en/search_subst.html#

Figura 9. Sospechas de reacciones adversas a aripiprazol según EudraVigilance



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)⁹³, la misma que se complementa con el catálogo de precios del MINSA y GORES (CATPREC)⁹⁴. 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 DIGEMID⁹⁵.

En la siguiente tabla se presentan los precios para cada una de las tecnologías bajo evaluación. Es preciso destacar que el precio para quetiapina 200 mg, quetiapina 25 mg y aripiprazol 15 mg y los comparadores se obtuvo sólo a través de la fuente pública CONOSCE.

Tabla 19. Precios de las tecnologías sanitarias bajo evaluación.

⁹³ Organismo Supervisor de las Contrataciones del Estado. Portal de datos abiertos del OSCE. Actualizado al 31 de enero de 2025. Fecha de consulta: 5 mar 2025. Disponible en: <https://bi.seace.gob.pe/pentaho/api/repos/%3Apublic%3Aportal%3Adatosabiertos.html/content?userid=public&password=key>

⁹⁴ Seguro integral de Salud. Listado de precios de operación. Actualizado el 8 ene 2025. Consultado el 5 mar 2025. Disponible en: <https://www.sis.gob.pe/ipresspublicas/guias.html>

⁹⁵ Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Observatorio peruano de productos farmacéuticos. Actualizado el 5 mar 2025. Consultado el 5 mar 2025. Disponible en: <https://opm-digemid.minsa.gob.pe>

Tecnología sanitaria	Presentación	Tipo	Precio	Año	Fuente	Detalles
Quetiapina	200 mg tableta liberación inmediata	Alternativa de interés	S/0.18	2024	CONOSCE	Precio medio
Quetiapina	25 mg tableta liberación inmediata	Alternativa interés	S/0.40	2022	CONOSCE	Precio promedio
Aripiprazol	15 mg tableta	Alternativa de interés	S/0.56	2024	CATPREC	Precio mediana
Risperidona	2 mg tableta	Alternativa comparadora	S/0.12	2024	CONOSCE	Precio mediana
Haloperidol	5 mg tableta	Alternativa comparadora	S/0.18	2024	CONOSCE	Precio medio
Haloperidol	10 mg tableta	Alternativa comparadora	S/0.72	2023	CONOSCE	Precio medio
Sulpirida	200 mg tableta	Alternativa comparadora	S/0.80	2024	CATPREC	Precio mediana

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.

Tabla 20. Estimación de los costos de tratamiento por paciente

Tecnologías sanitarias	Posología ^{1/ y 2/}	Unidades por dosis	Unidades totales	Precio unitario	Costo por paciente		Costo por paciente incremental Alternativa 1	Costo por paciente incremental Alternativa 2	Costo por paciente incremental Alternativa 3		
					Unitario	Total					
Alternativa de interés 1	Quetiapina 200 mg	1-3 dosis divididas/día Fase inicial 1- 3 semanas	50 mg – 750 mg diarios	1/4	16	S/2.88	S/580	-	-		
			3 3/4	237	S/42.66						
		1-3 dosis divididas/día Fase mantenimiento	400 mg – 800 mg diarios	2	2064	S/371.52					
			4	4128	S/743.04						
Alternativa de interés 2	Quetiapina 25 mg	1-3 dosis divididas/día Fase inicial 1- 3 semanas	50 mg – 750 mg diarios	2	126	S/51	S/10,419	-	-		
			30	1890	S/764						
		1-3 dosis divididas/día Fase mantenimiento	400 mg – 800 mg diarios	16	16512	S/6,674					
			32	33024	S/13,348						
Alternativa de interés 3	Aripiprazol 15 mg	1 dosis al día	10 – 30 mg/día	2/3	244	S/0.56	S/137	S/273	-	-	-

				2	730		S/409				
Alternativa comparadora 1	Risperidona 2 mg	1-2 dosis divididas	2 -8 mg/día	1	730	S/0.12	S/88	S/219	S/361	S/10,200	S/54
				4	2920		S/350				
Alternativa comparadora 2	Haloperidol 5 mg	1-3 dosis divididas Fase inicial: 1-4 semanas	1 – 10 mg/día	1/5	17	S/0.18	S/3	S/622	-S/42	S/9,797	-S/349
				5	420		S/76				
		1-3 dosis divididas Fase mantenimiento	2 – 30 mg/día	2/5	405		S/73				
				6	6066		S/1,092				
Alternativa comparadora 3	Haloperidol 10 mg	1-3 dosis divididas Fase inicial: 1-4 semanas	1 – 10 mg/día	0.1	9	S/0.72	S/6	S/1,198	-S/618	S/9,220	-S/925
				1	84		S/60				
		1-3 dosis divididas Fase mantenimiento	2 – 30 mg/día	0.2	203		S/146				
				3	3033		S/2,184				
Alternativa comparadora	Sulpirida 200 mg	2-3 dosis divididas	200 mg - 1600 mg/día	1	1095	S/0.80	S/876	S/3,942	-S/3,362	S/6,477	-S/3,669
				8	8760		S/7,008				

Elaboración propia

 1/ Uptodate Inc. [Drug information]. Lexi-Drugs, Uptodate Lexidrug Recuperado el 3 feb 2025. Disponible en: <https://www.uptodate.com>

 2/ Micromedex. Drug information. [Citado el 3 feb 2025]. Disponible en: <https://www.micromedex.com>

Se observa que el costo promedio de adquisición para cubrir el tratamiento de un paciente con quetiapina 200 mg asciende a S/ 580, en contraste, el costo con los 4 comparadores oscila entre S/ 3,942 y S/ 219, respectivamente. Este resultado refleja que incorporar la alternativa de interés generará una disminución en el costo por paciente de alrededor del 43% respecto al precio promedio de los comparadores.

Respecto a los costos agregados de tratamiento considerando quetiapina 200 mg como alternativa de interés, en la siguiente tabla se aprecia que, de tratarse a todos los casos identificados con esta alternativa se requerirá un costo de adquisición agregado de S/50,373,862, en contraste, si se empleasen las alternativas comparadoras este costo oscilaría entre S/19,018,836 y S/ 342,339,048, respectivamente.

Tabla 21. Estimación de los costos de tratamiento agregados.

Tecnologías sanitarias	Nro. de casos	Costo por paciente	Costo agregado	Costo agregado incremental 1	Costo agregado incremental 2	Costo agregado incremental 3
Alternativa de interés 1 Quetiapina 200 mg	86,844	S/580	S/50,373,862	-	-	-

Alternativa de interés 2	Quetiapina 25 mg	86,844	S/10,419	S/904,798,040	-	-	-
Alternativa de interés 3	Aripiprazol 15 mg	86,844	S/273	S/23,717,930	-	-	-
Alternativa comparadora 1	Risperidona 2 mg	86,844	S/219	S/19,018,836	S/31,355,026	S/885,779,204	S/4,699,094
Alternativa comparadora 2	Haloperidol 5 mg	86,844	S/622	S/53,992,652	-S/3,618,789	S/850,805,388	-S/30,274,722
Alternativa comparadora 3	Haloperidol 10 mg	86,844	S/1,198	S/104,077,323	-S/53,703,461	S/800,720,716	-S/80,359,393
Alternativa comparadora 4	Sulpirida 200 mg	86,844	S/3,942	S/342,339,048	-S/291,965,186	S/562,458,992	-S/318,621,118

Elaboracion propia

Además, se observa que el costo promedio de adquisición para cubrir el tratamiento de un paciente con quetiapina 25 mg asciende a S/ 10,419, en contraste, el costo con los 4 comparadores oscila entre S/ 3,942 y S/ 219, respectivamente. Este resultado refleja que incorporar la alternativa de interés generará un incremento en el costo por paciente de alrededor del 17% respecto al precio promedio de los comparadores.

Respecto a los costos agregados de tratamiento considerando quetiapina 25 mg como alternativa de interés, en la siguiente tabla se aprecia que, de tratarse a todos los casos identificados con esta alternativa se requerirá un costo de adquisición agregado de S/904,798,040, en contraste, si se empleasen las alternativas comparadoras este costo oscilaría entre S/562,458,992 y S/ 885,779,204, respectivamente.

Por último, se observa que el costo promedio de adquisición para cubrir el tratamiento de un paciente con aripiprazol 15 mg asciende a S/ 273, en contraste, el costo con los 4 comparadores oscila entre S/ 3,942 y S/ 219, respectivamente. Este resultado refleja que incorporar la alternativa de interés generará una disminución en el costo por paciente de alrededor del 22% respecto al precio promedio de los comparadores.

Respecto a los costos agregados de tratamiento considerando aripiprazol 15 mg como alternativa de interés, en la siguiente tabla se aprecia que, de tratarse a todos los casos identificados con esta alternativa se requerirá un costo de adquisición agregado de S/23,717,930, en contraste, si se empleasen las alternativas comparadoras este costo oscilaría entre -S/318,621,118 y S/ 4,699,094, respectivamente.

En conclusión, el análisis de costos de adquisición indica que para quetiapina 200 mg y aripiprazol 15 mg son más económicos respecto a la mayoría de las alternativas comparadoras. Sin embargo, risperidona 2 mg presenta un costo aún menor. Este hallazgo sugiere una ventaja económica respecto a las alternativas de interés propuestas, aunque risperidona 2 mg se posiciona como la opción más económica, no solo a nivel del costo de tratamiento por paciente, sino también en términos agregados cuando se considera el costo de cada uno de los casos identificados por la IPRESS solicitante. Se observó que el uso de las alternativas de interés, en promedio, pueden generar una reducción en el costo de adquisición aproximadamente en 63% y 22% más respecto a lo que se requeriría si se optase solamente por alguno de los comparadores, generando así una menor presión presupuestal.

IX. RESUMEN EJECUTIVO

- La esquizofrenia es un trastorno psicótico con síntomas positivos (alucinaciones, delirios) y negativos (anhedonia, falta de motivación). Se clasifica según la CIE-10 en siete subtipos y según el DSM-5 con criterios sintomáticos. Factores neuroquímicos, neurodesarrollo y desconexión contribuyen a su complejo desarrollo. Estos aspectos desafían las clasificaciones tradicionales y destacan la diversidad de factores involucrados en la esquizofrenia.
- Estimar la prevalencia exacta de la esquizofrenia es un desafío debido a las complejidades diagnósticas y la diversidad de metodologías. En Perú, un estudio de 1990 reportó un 0.9%, mientras que datos recientes indican 68,824 pacientes atendidos con este diagnóstico (CIE 10). A nivel global, aunque su prevalencia es relativamente baja, la esquizofrenia impone una carga significativa en la salud, y a nivel social y económico. Es una de las principales causas de discapacidad y se asocia con un mayor riesgo de mortalidad prematura y suicidio.
- El tratamiento de la esquizofrenia aborda la complejidad de la enfermedad mediante enfoques farmacológicos y no farmacológicos.
- La quetiapina y aripiprazol están autorizadas por la FDA y la EMA para el tratamiento de esquizofrenia y se encuentran como alternativa terapéutica a risperidona dentro de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de OMS.
- Los sumarios UpToDate, Dynamed y Best Practice no presentan una recomendación específica de cuál tratamiento antipsicótico utilizar en primera instancia. Sin embargo, UpToDate y Dynamed sugieren el uso de antipsicóticos de segunda generación debido a un similar perfil de eficacia y mejor perfil de seguridad; Best Practice, en cambio, sugiere haloperidol y risperidona como opciones de primera línea.
- Las guías internacionales revisadas no indican una preferencia de uso entre risperidona, quetiapina o aripiprazol. Además, se menciona que se debe de optar de manera preferente por el uso de antipsicóticos de segunda generación en lugar de primera generación.

- De las evaluaciones de tecnologías sanitarias revisadas, la mayoría de ellas no han incorporado el uso de quetiapina y aripiprazol debido a que la evidencia disponible en su momento no llegó a ser concluyente.
- En términos de eficacia, las revisiones sistemáticas revisadas no han encontrado diferencia estadísticamente significativa en los desenlaces de interés entre quetiapina, risperidona y aripiprazol, en población con primer episodio de esquizofrenia, con episodios múltiples, tratamiento a largo plazo o de mantenimiento.
- En términos de seguridad, no existen diferencias estadísticamente significativas en la presencia de eventos adversos entre quetiapina, aripiprazol y los comparadores, con excepción en la hiperprolactinemia y acatisia. Los resultados obtenidos en un metaanálisis indican que risperidona presenta menor riesgo de interrupción debido a eventos adversos que quetiapina y ésta a su vez, respecto a haloperidol.
- El costo del tratamiento por persona con quetiapina 200 mg tableta podría ascender a S/. 580 soles por año y con aripiprazol 25 mg tableta S/. 273 soles por año; mientras que con risperidona 2 mg tableta podría ascender a S/. 219 soles, con haloperidol 5 mg tableta S/. 622 y haloperidol 10 mg tableta S/. 1198.

X. DECISIÓN DEL EQUIPO TECNICO

El Equipo Técnico, responsable de elaborar la Lista Complementaria de Medicamentos para el Tratamiento de Enfermedades de Salud Mental para el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), ha revisado exhaustivamente la evidencia científica disponible.

Basándose en este análisis, respecto al medicamento **quetiapina 200 mg tableta para el tratamiento de pacientes adultos con esquizofrenia** comparado con las alternativas del PNUME, el Equipo técnico concluye que no se evidencia diferencias estadísticamente significativas en los resultados de eficacia. Sin embargo, respecto al perfil de seguridad ha observado que quetiapina produce menores efectos extrapiramidales como acatisia y menor alteración de la prolactina, contribuyendo a mejorar la adherencia al tratamiento, asimismo se ha evidenciado una reducción en el costo de adquisición comparado con las alternativas del PNUME. Por lo tanto, el equipo técnico **decide incluir** el medicamento quetiapina 200 mg tableta a la mencionada Lista Complementaria, bajo las siguientes consideraciones de uso:

- Indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esquizofrenia que presentan efectos extrapiramidales, elevación significativa de prolactina o contraindicación al tratamiento con las alternativas del PNUME.
- Prescripción por médico especialista de acuerdo con 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 quetiapina en el marco del Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia.

Basándose en este análisis, respecto al medicamento **aripiprazol 15 mg para el tratamiento de pacientes adultos con esquizofrenia**, el Equipo técnico concluye que aripiprazol no ha demostrado ser superior en eficacia y un perfil de seguridad discreto a las alternativas disponibles en el PNUME. Por lo tanto, el equipo técnico decide no incluir aripiprazol 15 mg tableta, para el diagnóstico de esquizofrenia, en la mencionada Lista Complementaria.

ANEXOS
Anexo N°1. Estrategia de búsqueda de información

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
MEDLINE PUBMED	Árbol de búsqueda	Sumarios:5 GPC:4 Rev. Sist: 6 ECAs:0 Observac:2
	((schizophrenia[MeSH Terms]) OR (schizophrenia[Title/Abstract])) AND (((aripiprazole[Title/Abstract]) OR (aripiprazole[MeSH Terms])) OR ((quetiapine fumarate[MeSH Terms]) OR (quetiapine[Title/Abstract]))) Resultados Guideline, practice guideline: 7 Systematic Review: 207 RCT: 422 Observational study: 50	
BVS LILACS	Quetiapine OR aripiprazole AND schizophrenia Resultados Practice guideline: 15 Systematic Review: 13 Controlled clinical trial: 15 Observational study: 9	
COCHRANE LIBRARY	("quetiapine"):ti,ab,kw OR ("aripiprazole"):ti,ab,kw AND ("schizophrenia"):ti,ab,kw Resultados Systematic Review: 47	
UPTODATE	Schizophrenia Resultados Monografías: 2	
DYNAMED	Schizophrenia Resultados Monografías: 2	
BMJ BEST PRACTICE	Schizophrenia Resultados Monografías: 1	
BÚSQUEDA MANUAL	Quetiapine OR aripiprazole AND schizophrenia	

Anexo N°2. Evaluación de la certeza de evidencia con metodología GRADE

De todas las revisiones sistemáticas que cumplían la pregunta PICO, sólo la de Sherzad *et al.* (2023) se evaluó con la metodología GRADE (se usó GRADEpro)⁹⁶, dado que las otras eran metaanálisis en red con comparaciones indirectas. En ésta RS, de todas las comparaciones directas, solo el desenlace acatisia para la intervención quetiapina y comparador risperidona estuvo apta para la certeza de evidencia, la cual resulta ser baja y considerado desenlace importante.

Autor(es): Sardón G
Pregunta: Quetiapina comparado con risperidona en pacientes con esquizofrenia de reciente diagnóstico
Configuración:
Bibliografía:

N° de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Evaluación de certeza				N° de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
			Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	quetiapina	risperidona	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Acatisia (evaluado con : RR (MH))												
2	ensayos aleatorios	serio ^{1,2a,b}	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	33/179 (18.4%)	38/178 (21.3%)	RR 0.86 (0.57 a 1.31)	30 menos por 1000 (de 92 menos a 66 más)	⊕⊕○○ Baja ^{1,2a,b,c}	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a. McEvoy et al. (2007): Los autores del estudio presentan conflicto de interés con el patrocinador del estudio
b. Gómez-Revueña et al. (2018): hubo ausencia de cegamiento y ocultamiento de la asignación
c. El intervalo de confianza atraviesa la unidad

Referencias

1.a). McEvoy J et. Efficacy and tolerability of olanzapine, quetiapine, and risperidone in the treatment of early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. *American Journal of Psychiatry*; 2007.
2. Gómez-Revueña, M et al.. Long-Term Antipsychotic Effectiveness in First Episode of Psychosis: A 3-Year Follow-Up Randomized Clinical Trial Comparing Aripiprazole, Quetiapine, and Ziprasidone. *International Journal of Neuropsychopharmacology*; 2018.

⁹⁶ GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University and Evidence Prime, 2025. Disponible en: gradepr.org.