



SALUD

**Informe rápido de evaluación de tecnologías sanitarias: ¿Debería usarse
Zuclopenthixol vs. Haloperidol para el tratamiento de la psicosis aguda?**

Solicitud: División Salud Mental: Jefe Dr. Rendo Juan Pablo

Autores: Tortosa, F; Prandi, D, Sanguine V.

Panel de expertos: Rendo, JP; Asan, M; Ochoa, M; Pistacchio, C ; Guerra Labayen, M

Introducción

- **Importancia del problema (Conocimiento de base mas epidemiologia o datos locales)**
- **Descripcion de la intervención/ Tecnología evaluada: Zuclopenthixol inyectable**
- **Porque podría funcionar esta intervencion**

Contexto

Información ANMAT

Tecnologías alternativas: Haloperidol inyectable

1. Pregunta de investigación

Pregunta PICO

Paciente/Población: esquizofrenia aguda/psicosis aguda

Escenario: Hospital

Intervención: ZUCLOPENTHIXOL

Comparador: HALOPERIDOL (short term)

Desenlaces: *"Global state: Average end point global state score"* (mejoría clínica). Eventos adversos. Costo-efectividad. Valores y preferencias de usuarios.

2. Búsqueda:

Se realizó una búsqueda en Pubmed y en Cochrane Schizophrenia Group's Trials Register (ultima búsqueda 25 de Septiembre 2019). No hubo restricción de lenguaje, fecha, tipo de documento o publicación. Se realizó además una búsqueda en el repositorio de revisiones sistemáticas Epistemonikos y en Cochrane Library y en Pubmed, usando la frase ("clopenthixol"[MeSH Terms] OR "clopenthixol"[All Fields] OR "zuclopenthixol"[All Fields]) AND ("haloperidol"[MeSH Terms] OR "haloperidol"[All Fields]).

Luego de seleccionada la siguiente revisión sistemática¹:

Bryan EJ, Purcell MA, Kumar A. Zuclopenthixol dihydrochloride for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 11. Art. No.: CD005474. DOI: 10.1002/14651858.CD005474.pub2.

Valoración AMSTAR: Nivel de confianza alto: no existe ninguna debilidad crítica y proporciona un resumen exacto y completo de los resultados, que incluye un ECA ...

Se realizó una nueva búsqueda en bases de datos de artículos bibliográficos con los mismos términos sin restricción de idioma o tipo de estudio en Cochrane Library, PubMed con límites 2017-2019, seleccionándose un estudio observacional y un metaanálisis en red que se incluyeron en el análisis.

Zuclopenthixol y costo-efectividad

("clopenthixol"[MeSH Terms] OR "clopenthixol"[All Fields] OR "zuclopenthixol"[All Fields]) AND ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "effectiveness"[All Fields]) OR "cost effectiveness"[All Fields])

Valores y preferencias de usuarios

((("Patient Outcome Assessment"[Mesh] AND "Patient Preference"[Mesh]) AND ("clopenthixol acetate ester"[Supplementary Concept] OR "Clopenthixol"[Mesh])) AND ("Haloperidol"[Mesh] OR "haloperidol decanoate"[Supplementary Concept]))

("Patient Outcome Assessment"[Mesh] OR "Patient Preference"[Mesh]) AND antipsychotic drugs

3. Desenlaces

- a. Global state: 1. Average endpoint global state score - Unchanged/worse (CGI) 1 Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI) Subtotals only
- b. Global state: 2. Average endpoint global state score (CGI, mean score = 1.25) 1 49
Mean Difference (IV, Random, 95% CI) 0.13 [-0.30, 0.55] 3 Leaving the study early (any reason) 2 141 Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI) 0.99 [0.72, 1.35] 4
- c. Adverse effects: 1. Any change in specific adverse effects - interference with functioning 1 Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI) Subtotals only 5
- d. Adverse effects: 2. Any change in specific adverse effects - movement disorders - EPSEs - requiring medication 1 Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI) Subtotals only 6
- e. Adverse effects: 3. Any change in specific adverse effects - requiring additional medication

4. Resultados

Eficacia y seguridad

Un estudio multicentrico² realizado por Heikkila 1981a incluido en el perfil de evidencia sobre eficacia y seguridad de zuclophenthixol comparado con placebo (Tabla 1) realizado en Finlandia incluyó 63 pacientes con chronic schizophrenia (n = 58) u otros trastornos psicoticos (n = 5, paranoic state, depressive/PD) con una duracion de la enfermedad > 10 años n: 40 y n:11 con una duracion de la enfermedad > cinco años en el context de pacientes hospitalizados randomizados a recibir 1. Cis(Z)-zuclophenthixol: dose 40 mg/day. N = 30 o bien 2. Haloperidol: dose 10 mg/day. N = 33. Se evaluaron los desenlaces incluidos en el perfil de evidencia entre ellos incluidos el estado mental global (continuo o dicotomico (desenlace critico) y eventos adversos (desenlaces importantes) que incluyeron movimientos anormales, akatisia y uso de medicacion de rescate. Existe incertidumbre sobre el efecto del zuclophenthixol frente a haloperidol en los scores globales de estado mental, el zuclophenthixol no podria no asociarse con eventos adversos evaluados. Estos resultados estan basados en una muy baja certeza de la evidencia por alto riesgo de sesgo (attrition bias, datos de resultados incomplete, sesgo de seleccion de Berkson y sesgo diagnostic)

Un metaanálisis⁴ en red realizado por Huhn y col (2019) comparó 32 antipsicóticos en 402 estudios que incluyeron 53,463 participantes randomizados frente a placebo. Estimaciones del tamaño del efecto sugirieron que todos los antipsicóticos redujeron los síntomas generales más que el placebo, con diferencias medias estandarizadas que van desde -0.89 (IC 95% -1.08 a -0.71) para clozapina a -0.03 (-0.59 a 0.52) para levomepromazina (40,815 participantes).

En cuanto a los desenlaces evaluados, tanto el Zuclophenthixol n=178 RR -0.51 (IC95 -0.75 a -0.27) como el Haloperidol n=4400 RR -0.47 (IC95 -0.53 a -0.41) tuvieron un efecto significativo en el "cambio global en los síntomas". Asimismo, para este desenlace el análisis en red no mostró una diferencia significativa entre ambas drogas (RR -0.17 IC95 -0.28 a 0.20). Con respecto al resto de los desenlaces, no hubo diferencias en la eficacia de ambos en cuanto a los síntomas positivos ni en cuanto a la discontinuación del tratamiento por cualquier causa, haloperidol -0.49 (-0.56 a -0.41) y 0.90 (0.85 a 0.95) vs. Zuclophenthixol -0.43 (-0.89 a -0.03) y 0.82 (0.74-0.97). El haloperidol RR -0.29 (-0.35 a -0.23) fue más efectivo n controlar los síntomas negativos frente al zuclophenthixol RR 0.17 (-0.59 a 0.23). Con respecto a los eventos adversos, la akatisia, fue muy frecuente con ambas drogas: haloperidol RR 3.76 (2.99 a 4.61) y zuclophenthixol 23.81 (7.41-142.86). A través de los estudios evaluados, la certeza de la evidencia varió de baja a muy baja. Existió baja heterogeneidad entre estudios, pero el poder total para detectar inconsistencia fue bajo.

Tabla 1

Autor(es): Tortosa, F; Prandi, D; Guerra Labayen, M

Pregunta: Zuclopenthixol comparado con Haloperidol para síntomas psicóticos agudos

Certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	zuclopenthixol	Haloperidol	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Global state: 1. Average endpoint global state score - Unchanged/worse (CGI) (seguimiento: media 5 años)

1 ¹	ensayos aleatorios	serio _{a,b,c}	no es serio	no es serio	muy serio _d	ninguno	18/30 (60.0%)	23/33 (69.7%)	RR 0.86 (0.60 a 1.24)	98 menos por 1000 (de 279 menos a 167 más)	⊕○○○ ○ MUY BAJA	CRÍTICO
----------------	--------------------	------------------------	-------------	-------------	------------------------	---------	---------------	---------------	-----------------------	---	-----------------------	---------

Global state: 2. Average endpoint global state score (CGI, mean score = 1.25) (seguimiento: media 5 años)

1 ¹	ensayos aleatorios	serio _{a,b,c}	no es serio	no es serio	muy serio _d	ninguno	26	23	-	MD 0.13 más alto. (0.3 menor a 0.55 más alto.)	⊕○○○ ○ MUY BAJA	CRÍTICO
----------------	--------------------	------------------------	-------------	-------------	------------------------	---------	----	----	---	--	-----------------------	---------

Adverse effects: 1. Any change in specific adverse effects - interference with functioning (seguimiento: media 5 años)

1 ¹	ensayos aleatorios	serio _{a,b,c}	no es serio	no es serio	muy serio _d	ninguno	19/30 (63.3%)	23/33 (69.7%)	RR 0.91 (0.64 a 1.29)	63 menos por 1000 (de 251 menos a 202 más)	⊕○○○ ○ MUY BAJA	IMPORTANTE
----------------	--------------------	------------------------	-------------	-------------	------------------------	---------	---------------	---------------	-----------------------	---	-----------------------	------------

Adverse effects: 2. Any change in specific adverse effects - movement disorders - EPSEs - requiring medication (seguimiento: media 5 años)

1 ¹	ensayos aleatorios	serio _{a,b,c}	no es serio	no es serio	muy serio _d	ninguno	12/30 (40.0%)	16/33 (48.5%)	RR 0.83 (0.47 a 1.45)	82 menos por 1000 (de 257 menos a 218 más)	⊕○○○ ○ MUY BAJA	
----------------	--------------------	------------------------	-------------	-------------	------------------------	---------	---------------	---------------	-----------------------	---	-----------------------	--

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; **RR:** Razón de riesgo; **MD:** Diferencia media

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explicaciones

- a. Random sequence generation (selection bias) Unclear risk Not stated.
- b. Incomplete outcome data (attrition bias) None High risk 27 patients dropped out and only 12 accounted for by the authors
- c. Other bias High risk Berkson bias, diagnostic purity bias
- d. un solo ECA. Escaso numero de pacientes.

Referencias

1. Heikkila L, Karsten D, Valli K.. A double-blind clinical investigation of cis(Z)-clopenthixol and clopenthixol in chronic schizophrenic patients. . Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum ; 1981.

Impacto presupuestario

Caso Base	1
Número total de casos (considerar la aparición de nuevos casos)	30
Cantidad de pacientes que se espera requieran la nueva tecnología	30

Perspectiva	Financidor
Horizonte Temporal	3 años

Fármaco/Tecnología	Nombre genérico	Presentación (en mg)	Precio por día (US\$)*	Gasto total anual por paciente (US\$)	Gasto total anual por paciente (Arg \$)	Gasto total mensual por paciente (Arg \$)
Nuevo fármaco (Intervención)	zuclopnthixol	200 mg/ml	20,00	80,00	4.640,00	386,67
Fármaco/s en uso en el sistema de Salud (comparador/es)	Haloperidol	100 U/ml	80,00	320,00	18.560,00	1.546,67
				0,00	0,00	0,00
				0,00	0,00	0,00
				0,00	0,00	0,00
Diferencia marginal en costos por paciente (\$)				-240,00	13.920,00	1.160,00
Relación de costo total				0,25	0,25	0,02

* se calcula dos comprimidos día de 10 mg c/uno

Intructivo:

Costo efectividad

Un estudio económico⁸ realizado por Hansen y col (2002) en base a 5 estudios que incluyeron el analizado en el perfil de evidencia de este informe, a través de la realización de un modelo de Markov desarrollado para estimar la rentabilidad de los tres antipsicóticos en esquizofrenia durante un período de 5 años. Las estimaciones de parámetros en este modelo se basaron en un metanálisis de la literatura. El contexto fue realizado en base al Seguro nacional de salud francés. En comparación con haloperidol y risperidona, los pacientes con zuclopentixol tuvieron 4 y 7 meses sin recaída correspondientemente durante un período de 5 años. El estimado de 5 años en el costo médico asociado con zuclopentixol fue de 800 y 1100 euros menos que el haloperidol y risperidona, respectivamente, por paciente. Los análisis de sensibilidad indicaron que los resultados fueron robustos a los cambios en las variables clave. El análisis realizado en este modelo indica que el zuclopentixol es costo efectivo comparado con haloperidol.

Valores y preferencias

Jorgensen y col (2017) recopilaron datos a través de una encuesta anónima⁶, basada en Internet, de residentes en Dinamarca o Suecia con esquizofrenia o trastorno bipolar (octubre 2014 a diciembre de 2014). Los criterios de inclusión fueron tener diagnóstico de esquizofrenia o trastorno bipolar y más de 18 años de edad. El cuestionario incluía preguntas sobre preferencias de medicación, experiencias con tratamiento farmacológico para la agitación y participación en planes de tratamiento. Un total de 237 pacientes diagnosticados. (61 con esquizofrenia; 176 con trastorno bipolar) completaron el cuestionario. Los episodios de agitación fueron experimentados por el 90% de los encuestados. En total, se incluyeron 293 encuestados, de los cuales 56 (19%) no completaron el cuestionario y en consecuencia fueron excluidos. 74 % informó tener un diagnóstico de trastorno bipolar y el 26% informó tener un diagnóstico de esquizofrenia. Entre todos los encuestados, el 65% eran mujeres y la edad promedio fueron 40 años. En total, 84 y 60% informaron haber sido hospitalizados, incluidos 46 y 31% en el último año entre pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar, respectivamente. En total, el 83% informó haber recibido tratamiento con tabletas, y el 31% de los pacientes con esquizofrenia se estaba tratando actualmente con inyecciones. Más de la mitad de los encuestados (63%) habían solicitado medicamentos para calmarse durante un episodio de agitación. Cuando los pacientes solicitaron medicación, 7% (esquizofrenia) y 14% (trastorno bipolar) se les administró en forma inyectable. Los encuestados informaron que el inicio rápido de la acción es importante y que la sedación puede ser una razón por la cual los pacientes se niegan a tomar medicamentos. Entre los pacientes con esquizofrenia, los efectos secundarios de la medicación están asociados con la falta de adherencia, que se asocia con un aumento uso de recursos de atención médica (Dibonaventura, Gabriel, Dupclay, Gupta y Kim, 2012).

Otra encuesta⁷ realizada por Achtyes y col (2018) en 250 usuarios con esquizofrenia, en cinco clínicas ambulatorias en los Estados Unidos. La encuesta incluyó informes personales, género, edad, peso y altura, y preguntas sobre la importancia de la eficacia y los efectos secundarios sobre la decisión de tomar un medicamento antipsicótico prescrito. Los pacientes calificaron la eficacia y los efectos secundarios como atributos importantes del tratamiento antipsicótico, con 93.6% y 83.6% de los pacientes que los enumeran como "importantes" o "muy" o al tomar los medicamentos recetados. Un total de 87.6% de los encuestados identificaron la capacidad de pensar con mayor claridad como una propiedad importante de sus medicamentos. Pacientes identificaron el aumento de peso, la inquietud física y la somnolencia como efectos secundarios importantes de los tratamientos actuales ("muy" o "Más" importante en 61.6%, 60.8% y 58.8%, respectivamente). Cuando se le preguntó sobre la disposición a cambiar de antipsicótico medicación, el aumento de peso previsto tuvo una influencia negativa en la disposición a probar el nuevo tratamiento, con 22.0% se niega a probar un medicamento que conduciría a un aumento de peso de 2.7–4.5 kg (6–10 lb), 34.0% disminución para el aumento de peso previsto de 5.0–9.1 kg (11–20 lb), y 52.4% disminución para el peso previsto ganar más de 9 kg (20 lbs).

Conclusiones

¿Debería usarse Zuclopenthixol frente a Haloperidol para el tratamiento de los episodios psicóticos agudos?

Tipo de decisión	Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención	Recomendación condicional a favor de la intervención o de la comparación	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención
Decisión	El panel de expertos sugiere indicar (Recomendación CONDICIONAL sustentada en muy baja certeza en los efectos de la intervención) El panel de expertos sugiere indicar				
Justificación	El panel priorizó la posibilidad de una xxx por sobre la incertidumbre en los efectos de la intervención (muy baja certeza en la evidencia), los efectos adversos del tratamiento y la carga del tratamiento en términos de utilización de recursos necesarios para implementar la intervención.				
Subgrupos	Contraindicaciones				
Implementación	Dosis. Duración del tratamiento				
Seguimiento y evaluación					
Prioridades en la investigación					

Grado de recomendación	Resumen
¿Debería usarse Zuclopenthixol para el tratamiento de los episodios psicóticos agudos?	
Condicional	Certeza de la evidencia: Muy baja ⊕○○○

Bibliografia

1. Bryan EJ, Purcell MA, Kumar A. Zuclopenthixol dihydrochloride for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 11. Art. No.: CD005474. DOI: 10.1002/14651858.CD005474.pub2.
2. Heikkilä L, Karsten D, Valli K. A double-blind clinical investigation of cis(Z)-clopenthixol and clopenthixol in chronic schizophrenic patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum* 1981;294:25–9. MEDLINE: 82178880; PMID 7041516
3. Tiihonen, J., Mittendorfer-Rutz, E., Majak, M., Mehtälä, J., Hoti, F., Jedenius, E., ... Taipale, H. (2017). Real-World Effectiveness of Antipsychotic Treatments in a Nationwide Cohort of 29 823 Patients With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 74(7), 686. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.1322
4. Maximilian Huhn, Adriani Nikolakopoulou, Johannes Schneider-Thoma, Marc Krause, Myrto Samara, Natalie Peter, Thomas Arndt, Lio Bäckers, Philipp Rothe, Andrea Cipriani, John Davis, Georgia Salanti, Stefan Leuch 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. *The Lancet* Vol 394 September 14, 2019
5. Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, Henry D, Altman DG, Ansari MT, Boutron I, Carpenter JR, Chan AW, Churchill R, Deeks JJ, Hróbjartsson A, Kirkham J, Jüni P, Loke YK, Pigott TD, Ramsay CR, Regidor D, Rothstein HR, Sandhu L, Santaguida PL, Schünemann HJ, Shea B, Shrier I, Tugwell P, Turner L, Valentine JC, Waddington H, Waters E, Wells GA, Whiting PF, Higgins JPT. [ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomized studies of interventions](#). *BMJ* 2016; 355; i4919; doi: 10.1136/bmj.i4919.
6. Tine Rikke Jørgensen, Charlotte Emborg, Karianne Dahlen, Mette Bøgelund & Andreas Carlborg (2017): Patient preferences for medicine administration for acute agitation: results from an internet-based survey of patients diagnosed with bipolar disorder or schizophrenia in two Nordic countries, *Psychology, Health & Medicine*, DOI: 10.1080/13548506.2017.1323108
7. Achtyes, E., Simmons, A., Skabeev, A., Levy, N., Jiang, Y., Marcy, P., & Weiden, P. J. (2018). Patient preferences concerning the efficacy and side-effect profile of schizophrenia medications: a survey of patients living with schizophrenia. *BMC Psychiatry*, 18(1). doi:10.1186/s12888-018-1856-y
8. Hansen, K., François, C., Toumi, M., & Lançon, C. (2002). A pharmacoeconomic evaluation of zuclopenthixol compared with haloperidol and risperidone in the treatment of schizophrenia. *The European Journal of Health Economics*, 3(3), 173–179. doi:10.1007/s10198-002-0128-3