

INFORME DE EVALUACIÓN (NUEVA INDICACIÓN)

ZIPRASIDONA

NO VALORABLE: INFORMACIÓN INSUFICIENTE

Nombre Comercial y presentaciones:

ZELDOX® (Pfizer)
20 mg 56 cápsulas duras (131,91 €)
40 mg 14 cápsulas duras (40,31 €)
40 mg 56 cápsulas duras (135,02 €)
60 mg 56 cápsulas duras (156,05 €)
80 mg 56 cápsulas duras (202,53 €)

Condiciones de dispensación:

Receta médica

Nueva indicación:

Tratamiento de episodios maníacos o mixtos de gravedad moderada asociados con trastorno bipolar

Fecha de nueva indicación:

Enero 2006

Fecha de evaluación:

Diciembre 2006

Procedimiento de autorización:

Reconocimiento mutuo (Suecia)

NUEVA INDICACIÓN¹

Tratamiento de episodios maníacos o mixtos de gravedad moderada asociados con trastorno bipolar. No se ha establecido la prevención de episodios en trastorno bipolar.

El médico debe tener en cuenta que ziprasidona podría prolongar el intervalo QT, dependiendo de la dosis.

MECANISMO DE ACCIÓN¹⁻³

Ziprasidona es un antipsicótico atípico antagonista de los receptores de la serotonina y de la dopamina. Presenta una elevada afinidad por los receptores serotoninérgicos tipo 2A (5HT_{2A}) y dopaminérgicos tipo 2. También interacciona con otros receptores serotoninérgicos (5HT_{2C}, 5HT_{1D} y 5HT_{1A}). Presenta una afinidad moderada por los receptores H₁ de la histamina y alfa-1 adrenérgicos. Ziprasidona inhibe la recaptación neuronal de noradrenalina y serotonina.

FARMACOCINÉTICA¹⁻³

Tras la administración oral y con alimentos de varias dosis de ziprasidona, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre las 6 y 8 horas de la administración. La biodisponibilidad de una dosis de 20 mg es del 60%. Los estudios farmacocinéticos han demostrado que la biodisponibilidad de ziprasidona se incrementa hasta el 100% en presencia de alimentos. Por lo tanto, se recomienda su administración con alimentos. La unión a proteínas plasmáticas es superior al 99%. La semivida de eliminación es de 6,6 horas. El estado estacionario se alcanza en el intervalo de 1 a 3 días. El 20% de la dosis se excreta en orina y un 66% se elimina en heces.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

La dosis recomendada en el tratamiento agudo de la manía en adultos es de 40 mg dos veces al día, administrada con alimentos. La dosis diaria se puede ajustar posteriormente, según la respuesta del paciente, hasta una dosis máxima de 80 mg dos veces al día. Si está indicado, la dosis máxima recomendada puede alcanzarse el tercer día de tratamiento.

No se ha establecido el perfil de seguridad por encima de 160 mg/día, por lo que no se debe sobrepasar la dosis máxima. Además, ziprasidona se asocia a una prolongación del intervalo QT dependiente de la dosis.

EFICACIA CLÍNICA

La eficacia de ziprasidona en manía se ha establecido en dos ensayos^{4,6} aleatorizados, controlados con placebo, doble ciego, de 3 semanas de duración. No se han publicado ensayos comparativos frente a ningún antipsicótico en el tratamiento de la manía. Existen publicados en forma de abstract un ensayo doble ciego de 12 semanas de duración en el que se comparó ziprasidona con haloperidol y placebo⁷, un estudio en terapia combinada con litio de 21 días de seguimiento⁸ y otro estudio abierto de 52 semanas⁹, pero no valorables por no disponer de los resultados originales.

Los dos ensayos clínicos publicados utilizaron el mismo diseño y las mismas variables de medida. La eficacia se evaluó con la escala *Mania Rating Scale* (MRS) que se incluye en la *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Change Version* (SADS-CV). También se utilizaron las escalas *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS), *Clinical Global Impression Severity* (CGI-S) para medir la gravedad, CGI para medir la mejoría y la *Global Assessment of Functioning Scale*.

El primer ensayo⁴ evaluó la eficacia y tolerabilidad de ziprasidona en el tratamiento de adultos con manía bipolar aguda. Se aleatorizaron 210 pacientes, 140 al grupo de ziprasidona y 70 al de placebo. Se consideró que una diferencia entre los grupos de 5 puntos en los valores finales de la MRS era la diferencia mínima clínicamente relevante. Los pacientes se definieron como respondedores si la disminución de la puntuación de la MRS era $\geq 50\%$. Se permitía la administración de benzodiazepinas (lorazepam para el tratamiento de la ansiedad y la agitación, y temazepam o diazepam para el insomnio). También se permitió el uso de anticolinérgicos para tratar el parkinsonismo y de propranolol para la acatisia. En la evaluación de referencia todos los pacientes tenían en la MRS una puntuación total ≥ 14 , sin diferencias entre ambos grupos.

Resultados: La dosis media de ziprasidona fue de 132 mg². Los pacientes del grupo ziprasidona redujeron la puntuación media en la escala MRS en -12,4 puntos entre la evaluación de referencia y la evaluación final, frente a una reducción de -7,8 puntos en el grupo placebo. La diferencia en la reducción fue de tan sólo 4,6 puntos, mientras que los autores consideraban una diferencia de 5 puntos como la mínima clínicamente relevante. Las diferencias entre los grupos fueron significativas desde el 2º día de tratamiento y se mantuvieron durante todo el estudio. Hubo también un mayor número de pacientes respondedores en el grupo de ziprasidona que en el placebo (50% frente a 35%). Todas las medidas de las otras escalas fueron significativamente mejores en el grupo ziprasidona. No hubo cambios significativos en el peso en ninguno de los grupos. El consumo de benzodiazepinas fue similar en ambos grupos⁴. Este consumo fue muy elevado en ambos grupos: al finalizar el estudio, el 31% de los pacientes en el grupo ZIP y el 26% en el grupo placebo tomaron benzodiazepinas de larga duración, lo que puede haber influido en las variables de eficacia y de aparición de efectos adversos⁵. Una cuestión que resulta curiosa en estos dos ensayos es que si ziprasidona es más eficaz que placebo podría dar lugar a una menor utilización de benzodiazepinas, algo que no ocurrió. Además, aunque los autores dicen que se registró el uso de fármacos anticolinérgicos y de propranolol, esos datos no aparecen en la publicación⁵. La suspensión del tratamiento en ambos grupos fue muy elevada: el 46,4% en el grupo ZIP y el 55,7% en el grupo placebo⁴. Este hecho resulta importante al tratarse de un estudio de 3 semanas de duración, ya que podría influir en la validez de los resultados del estudio.

El segundo ensayo⁶, con diseño similar al anterior, se realizó con 206 pacientes que se aleatorizaron a ziprasidona (140) y placebo (66).

Resultados: La dosis media de ziprasidona fue de 112 mg. La reducción de las puntuaciones medias de la MRS del grupo ziprasidona fue significativamente mayor que en el grupo placebo (-11,1 frente a -5,6; diferencia de 5,5 puntos). Las diferencias entre los grupos fueron significativas desde el 2º día y se mantuvieron hasta el final del ensayo. Los pacientes respondedores fueron 46% en el grupo ziprasidona y 29% en el grupo placebo (diferencias significativas). El resto de escalas también tuvieron diferencias significativas entre grupos a favor de ziprasidona. El uso concomitante de benzodiazepinas fue comparable entre los dos grupos (15% en el grupo de ziprasidona y 17% en el placebo). La mediana del cambio en el peso fue de 0 Kg en ambos grupos. Una ganancia de peso $\geq 7\%$ ocurrió en el 4,8% del grupo de ziprasidona frente al 3,4% del grupo placebo.

Se encuentra publicado un metanálisis¹⁰ de ensayos aleatorizados y controlados con placebo en el tratamiento de la manía en el trastorno bipolar con varios antipsicóticos atípicos (aripiprazol, olanzapina, risperidona, quetiapina y ziprasidona). Se incluyeron 12 estudios en monoterapia y 6 en terapia combinada, en los que participaron 4.304 pacientes con manía bipolar. No hubo diferencias significativas en eficacia entre los distintos antipsicóticos. Las mejoras fueron similares si los antipsicóticos se utilizaban en monoterapia o en terapia combinada. No obstante los resultados de este metanálisis son bastante cuestionables debido a que la heterogeneidad residual es muy alta. Según los autores, las causas de esta heterogeneidad pueden estar en las diferencias en la duración de los estudios incluidos, en el tipo de pacientes incluidos en los estudios, la variación en los grados de severidad de la manía, las tasas de abandonos entre estudios, y las diferencias en el diseño de los estudios.

Según el documento de la EMEA sobre investigación en el tratamiento y prevención del trastorno bipolar¹¹, los estudios adecuados para establecer la eficacia de los fármacos indicados en el tratamiento de la manía deberían tener 3 ramas: placebo, tratamiento activo y fármaco en estudio, y una duración de 3-4 semanas. Pero como el mantenimiento del efecto durante el episodio ha de ser demostrado, la eficacia tiene que ser demostrada durante 12 semanas¹¹. Además de la eficacia a corto y largo plazo, hay que evaluar la capacidad del fármaco para inducir el cambio de manía a depresión y su utilización en tratamiento combinado. El documento considera que los criterios para establecer la respuesta al fármaco y la mejoría no están bien definidos. Otra cautela que apunta este documento es que cuando la eficacia de un fármaco se evalúa con escalas sería conveniente dar el coeficiente de fiabilidad entre los investigadores (Kappa). La EMEA señala que cuando se permita medicación concomitante que pueda afectar a los resultados debe documentarse con detalle y evaluar su posible impacto en su eficacia, y que ésta se debería demostrar empleando ensayos con placebo y controles activos (producto estándar). Por tanto, se podría concluir que los estudios publicados con ziprasidona no cumplen, en general, las recomendaciones de la EMEA sobre el diseño de estudios en manía bipolar.

SEGURIDAD¹

Los efectos adversos más frecuentes (>1%) fueron: inquietud, distonía, acatisia, trastorno extrapiramidal, parkinsonismo, temblor, mareos, sedación, somnolencia, cefalea, visión borrosa, náuseas, vómitos, estreñimiento, dispepsia, boca seca, hipersecreción salival, rigidez musculoesquelética, astenia y fatiga.

Con una incidencia menor del 1% aparecieron convulsiones tónico-clónicas e hipotensión.

Durante la experiencia post-comercialización con ziprasidona se han notificado: insomnio, síndrome neuroléptico maligno, *Torsade de pointes* e hipersensibilidad.

Advertencias y precauciones¹

Ziprasidona produce una prolongación, de carácter leve a moderado, del intervalo QT, dependiente de la dosis, por lo que no debería administrarse junto con medicamentos que prolongan este intervalo (antiarrítmicos clase IA y III, algunas quinolonas, cisaprida, etc). Se recomienda precaución en pacientes con bradicardia importante. Las alteraciones electrolíticas como hipopotasemia e hipomagnesemia, aumentan el riesgo de arritmias malignas y deben corregirse antes de iniciar el tratamiento. Cuando se trate a pacientes con enfermedad cardíaca estable, se debe considerar realizar una revisión electrocardiográfica antes de iniciar el tratamiento.

Si aparecen síntomas cardíacos como palpitaciones, vértigo, síncope o convulsiones, se debe considerar la posibilidad de una arritmia cardíaca maligna y habrá que realizar una evaluación cardíaca incluyendo un electrocardiograma. Si el intervalo QTc es >500 milisegundos, se recomienda la interrupción del tratamiento.

Torsade de pointes

Durante la experiencia post-comercialización se han notificado de forma infrecuente casos de *Torsade de pointes* en pacientes que tomaban ziprasidona con múltiples factores de riesgo que actúan como factores de confusión.

Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

El SNM es un complejo raro pero potencialmente mortal que se ha notificado asociado al uso de medicamentos antipsicóticos, incluyendo ziprasidona. El tratamiento del SNM debe incluir la inmediata interrupción del tratamiento con todos los medicamentos antipsicóticos.

Discinesia tardía

Ziprasidona puede dar lugar a discinesia tardía y a otros síndromes extrapiramidales tardíos tras un tratamiento de larga duración. Los pacientes con trastorno bipolar son especialmente vulnerables a este tipo de síntomas. Hay que tener especial atención con los ancianos. Si aparecen signos o síntomas de discinesia tardía, debería considerarse la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento.

Convulsiones

Se recomienda precaución cuando se trate a pacientes con antecedentes de convulsiones.

Medicamentos que contienen lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Incremento en el riesgo de accidentes cerebrovasculares en pacientes con demencia

En ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo realizados en pacientes con demencia tratados con algunos antipsicóticos atípicos se ha observado un incremento de tres veces en el riesgo de acontecimientos adversos cerebrovasculares. Se desconoce el mecanismo causante de este incremento del riesgo. No se puede excluir un aumento del riesgo para otros antipsicóticos o en otras poblaciones de pacientes. Ziprasidona se debe utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo de ictus.

Contraindicaciones¹

Hipersensibilidad conocida a ziprasidona o a alguno de los excipientes.

Prolongación conocida del intervalo QT. Síndrome congénito de intervalo QT prolongado. Infarto agudo de miocardio reciente. Insuficiencia cardíaca descompensada. Arritmias tratadas con medicamentos antiarrítmicos de clase IA y III.

Tratamiento concomitante con medicamentos que prolonguen el intervalo QT como antiarrítmicos de clase IA y III, trióxido de arsénico, halofantrina, acetato de levometadilo, mesoridazina, tioridazina, pimozida, esparfloxacino, gatifloxacino, moxifloxacino, mesilato de dolasetrón, mefloquina, sertindol o cisaprida.

Utilización en situaciones especiales¹

- **Embarazo.** No se han realizado estudios en mujeres embarazadas. Se debería aconsejar a las mujeres en edad fértil que estén en tratamiento con ziprasidona la utilización de un método anticonceptivo adecuado.
- **Lactancia.** Se desconoce si ziprasidona se excreta por la leche materna. Si el tratamiento es necesario, debe interrumpirse la lactancia.
- **Ancianos.** Normalmente no está indicada una dosis inicial más baja, pero se debe considerar cuando se trate de pacientes de 65 o más años con factores clínicos que así lo requieran.
- **Niños y adolescentes.** No se han evaluado la seguridad y eficacia de ziprasidona en niños y adolescentes.
- **Insuficiencia renal.** No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal.
- **Insuficiencia hepática.** Al no disponer de experiencia se recomienda utilizar con precaución y debe considerarse la administración de dosis más bajas.
- **Conducción de vehículos.** Puede causar somnolencia, por lo que puede afectar la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Interacciones¹

No se puede descartar un efecto aditivo de ziprasidona cuando se administra con otros fármacos que prolongan el intervalo QT.

Se debe tener precaución cuando se administre en asociación con otros medicamentos de acción central y alcohol.

Efecto de ziprasidona sobre otros medicamentos

- Los datos in vitro indican que ziprasidona puede ser un inhibidor moderado de la CYP2D6 y de la CYP3A4. No obstante, no es probable que afecte la farmacocinética de medicamentos metabolizados por estas isoformas del citocromo P450 en un grado relevante, desde el punto de vista clínico.
- Anticonceptivos orales. La administración de ziprasidona no provocó cambios significativos de la farmacocinética de los componentes estrogénicos (etinil estradiol, sustrato de CYP3A4) o progesterona.
- Litio. La administración junto con ziprasidona no tuvo efecto sobre los parámetros farmacocinéticos del litio. Dado que tanto ziprasidona como litio se asocian a cambios en la conducción cardiaca, la combinación podría tener riesgo de interacciones farmacodinámicas, incluyendo arritmias.
- Existen datos limitados sobre la administración conjunta con los estabilizadores del ánimo carbamazepina y valproato.

Efectos de otros medicamentos sobre ziprasidona

- Inhibidores potentes del CYP3A4. No es probable que provoquen cambios de importancia clínica, por lo que no se requiere un ajuste de dosis.
- Carbamazepina. Dosis de 200 mg dos veces al día durante 21 días, dieron lugar a una disminución de un 35% en la exposición a ziprasidona.
- Valproato. No hay datos sobre la administración conjunta.
- Antiácidos. Dosis múltiples de antiácidos que contienen aluminio y magnesio o de cimetidina, no tuvieron un efecto significativo, desde el punto de vista clínico, sobre la farmacocinética de la ziprasidona, tras la ingestión de alimentos.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

Según la Guía del NICE sobre el trastorno bipolar¹², en los episodios de manía se pueden utilizar distintos fármacos como el litio (indicado tanto en episodio de manía como en prevención de otros episodios), valproato, carbamazepina y los antipsicóticos. Varias guías recomiendan actualmente el uso de los atípicos debido a que son mejor tolerados y provocan menos efectos extrapiramidales.

En general, los episodios maníacos responden al tratamiento más rápidamente y de forma más pronunciada que los episodios de depresión o los cuadros de esquizofrenia. En España, los antipsicóticos que tienen esta indicación son olanzapina, quetiapina, risperidona y ahora ziprasidona. Aunque no existen comparaciones directas entre ellos, la evidencia actual hace suponer que, si existen, las diferencias entre ellos deben de ser pequeñas. Lo que no se sabe es si tienen una tendencia diferente a la hora de causar efectos adversos, incluyendo hiperprolactinemia, ganancia de peso, intolerancia a la glucosa o dislipemia.

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármaco comparador: olanzapina

No hay estudios comparativos.

No se justifica la realización únicamente de estudios frente a placebo.

CONCLUSIÓN

- Ziprasidona es un antipsicótico atípico que ha demostrado ser eficaz frente a placebo en el tratamiento de los episodios de manía del trastorno bipolar en ensayos de 3 semanas de duración, pero no se ha evaluado su utilidad en la prevención ni en la terapia combinada.
- No se han publicado ensayos que comparen ziprasidona con otros fármacos activos, en esta indicación
- No existen datos publicados sobre la eficacia de ziprasidona a largo plazo.
- Los resultados de un metanálisis que compara varios antipsicóticos atípicos en episodios de manía en el trastorno bipolar, muestra que, de existir alguna diferencia entre ellos, ésta debe de ser pequeña.
- No hay datos suficientes que apoyen sus supuestas ventajas en la pérdida de peso y en el descenso de niveles de colesterol y triglicéridos.
- El tratamiento con ziprasidona puede provocar una elevación de carácter leve a moderada del intervalo QT, dependiente de la dosis.

CALIFICACIÓN: “NO VALORABLE: INFORMACIÓN INSUFICIENTE”

POSIBILIDADES DE CALIFICACIÓN:	
Importante mejora terapéutica	***
Modesta mejora terapéutica	**
Aporta en situaciones concretas	*
No supone un avance terapéutico	•
No valorable: información insuficiente	¿?

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de ZELDOX® (Pfizer S.A.). [actualizado julio 2006; accedido enero 2007]. Disponible en: <https://sinaem.agemed.es:83/presentacion/principal.asp>
2. Ficha técnica de GEODON® (Pfizer, NY). [actualizado mayo 2005; accedido enero 2007]. Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>
3. Patel NC, Keck PE. Ziprasidone: efficacy and safety in patients with bipolar disorder. Expert Rev Neurother. 2006;6(8):1129-38.
4. Kerck PE, Versiani M, Potkin S, West SA, Giller E, Ice K et al. Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mani: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. Am J Psychiatry. 2003;160:741-8.
5. Ross DE. Ziprasidone and mania [carta]. Am J Psychiatry. 2004;161(8):1503.
6. Potkin SG, Keck PE, Segal S, Ice K, English P. Ziprasidone in acute bipolar mania. A 21-day randomized, double-blind, placebo-controlled replication trial. J Clin Psychopharmacol. 2005;25(4):301-10.
7. Ramey T, Giller EL, English P, Riesenbergr R, Trivedi JK, Reddy JY, et al. 12-Week, double-blind, placebo-controlled study of ziprasidone vs haloperidol for efficacy and maintained treatment effect in acute bipolar mania [abstract]. Neuropsychopharmacology. 2004;29 (Suppl. 1):S203.
8. Weisler R, Warrington L, Dunn J. Adjunctive ziprasidone in bipolar mania: short-and long-term data [abstract] . Biol Psychiatry. 2004;55 (Suppl. 1):S148.
9. Keck PE, Potkin SP, Warrington L, Loebel A, Guiller E, Batzar E. Efficacy and safety of ziprasidone in bipolar disorder: short and long term data. Poster presentation at the 44th annual meeting of the New Clinical Drug Evaluation Unit (National Institute of Mental Health), Phoenix, Arizona, June 1-4, 2004.

10. Perlis RH, Welge JA, Vornik LA, Hirschfeld RMA, Keck PE. Atypical antipsychotics in the treatment of mania: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:509-16.
11. EMEA. Note for guidance on clinical investigation of medical products for the treatment and prevention of bipolar disorder. CPMP/EWP/567/98. [actualizado abril 2001; accedido enero 2007]. Disponible en: www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/056798en.pdf
12. NICE Clinical Guideline 38. The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. [actualizado julio 2006; accedido enero 2007]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=cg38niceguideline>

Otros documentos de interés

- Cipriani A, Rendell JM, Geddes JR. Haloperidol solo o combinado para la manía aguda (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2006 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2006 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Rendell JM, Gijsman HJ, Keck P, Goodwin GM, Geddes JR. Olanzapina sola o en combinación para la manía aguda (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2006 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2006 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Rendell JM, Gijsman HJ, Bauer MS, Goodwin GM, Geddes JR. Risperidona sola o combinada para la manía aguda (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2006 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2006 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Macritchie K, Geddes JR, Scott J, Haslam D, de Lima M, Goodwin G. Valproato para los episodios agudos del estado de ánimo del trastorno bipolar (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2006 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2006 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Iñigo Gorostiza Hormaetxe. Farmacéutico de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Itxasne Lekue Alcorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea-Enkarterri. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Eulali Mariñalena Mañeru. Médica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carlos Martínez Martínez. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.
- Elena Valverde Bilbao. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Cataluña, Euskadi, Aragón y Navarra.

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población (N, características)	Pauta de tratamiento	Variables de medida	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
Kerck PE et al. Am J Psychiatry 2003;160:741-8 Ref (4) Patrocinado por Pfizer Inc., NY.	EC multicéntrico, de grupos paralelos, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 3 semanas de duración. Objetivo: evaluar la eficacia y tolerabilidad de la ZIP frente a placebo en el tratamiento de pacientes adultos con manía bipolar.	210 pacientes aleatorizados: 140 ZIP, 70 placebo Evaluación de la eficacia 197 pacientes (131 ZIP y 66 placebo) Duración: 3 semanas Criterios inclusión: pacientes >18 años con diagnóstico de trastorno agudo bipolar I y un episodio maniaco o mixto en curso; MRS \geq 14, con una puntuación \geq 2 en al menos cuatro ítems del MRS, en la evaluación de cribado y basal. Criterios de exclusión: pacientes con esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o trastorno bipolar I con un episodio depresivo en curso; abuso o dependencia de alcohol u otras sustancias; tratamiento con clozapina, antipsicótico de liberación lenta o IMAO; pacientes con alto riesgo de suicidio; antecedentes de enfermedad hematológica, renal, hepática, gastrointestinal, endocrina, pulmonar, dermatológica, oncológica o neurológica (incluyendo crisis convulsivas o epilepsia); enfermedad cardiovascular; hepatitis B, hepatitis C, elevación de enzimas hepáticas, SIDA. Hipersensibilidad a antipsicóticos, síndrome neuroléptico maligno, uso de fenciclidina, cualquier fármaco en investigación o participación en una ensayo clínico anterior con ZIP. Evaluación de la tolerabilidad 210 pacientes: 140 ZIP, 70 placebo. Completaron el estudio 106 pacientes: 75 ZIP, 31 placebo	ZIP (n=140) 40mg/12 h (1 ^{er} día) 80mg/12 h (2 ^o día) hasta 80-160mg/día Dosis media 132mg/d Placebo (n=70) Fármacos permitidos: lorazepam (ansiedad y agitación), temazepam o diazepam (insomnio), benzotropina (Parkinson como reacción adversa) y propranolol (acatisia)	Variable principal Diferencias entre los dos grupos en las escalas: Mania Rating Scale (MRS) y Clinical Global Impression de gravedad de los síntomas (CGI-S) Se considera como clínicamente relevante una diferencia entre grupos de al menos 5 puntos. Pacientes respondedores: descenso \geq 50% en la MRS Variables secundarias Diferencias entre los grupos en: subescalas síndrome maniaco subescala de comportamiento e ideación escalas para síndromes positivos y negativos (PANSS) Global Assessment of Functioning Scale CGI de mejoría (CGI-I). Necesidad de benzodiazepinas Seguridad y tolerabilidad Abandonos Ganancia de peso Efectos adversos	Análisis de los resultados por intención de tratar (ITT) Todos los análisis se realizaron según modelos de dos colas. MRS Diferencias puntuación basal y final: ZIP: - 12,4 puntos (DS =12,0) Placebo: -7,8 puntos (DS = 12,9) (p<0,005) CGI-S ZIP: - 1,3 puntos (DS =1,5) Placebo: - 0,9 puntos (DS = 1,6) (p<0,01) ZIP 50%, placebo 35% (p<0,05) MRS para manía ZIP: - 6,5 puntos (DS =6,1) Placebo: - 4,8 puntos (DS = 6,7) (p<0,05) Comportamiento e ideación ZIP: - 5,1 puntos (DS =5,4) Placebo: - 2,7 puntos (DS = 5,9) (p<0,001) PANSS total ZIP: - 4,8 puntos (DS =6,3) Placebo: - 2,0 puntos (DS = 6,9) (p<0,001) GAF ZIP: +15,3 puntos (DS =18,7) Placebo: +8,3 puntos (DS = 18,7) (p<0,005) CGI-I ZIP: +2,9 puntos (DS =1,4) Placebo: +3,5 puntos (DS = 1,7) (p<0,001) Similares en los dos grupos ZIP: 46,4%, Placebo: 55,7% No hubo cambios significativos entre ambos grupos ZIP = 90,0% P = 77,1%; Relacionados con el tratamiento: ZIP = 70,7% P = 54,3% Somnolencia (ZIP = 37,1% P = 12,9%) Dolor de cabeza (ZIP = 21,4% P = 18,6%) Mareo (ZIP = 22,1% P = 10,0%) Hipertensión (ZIP = 11,4% P = 2,9%) Nauseas (ZIP = 11,4% P = 10,0%) Akatisia ZIP = 10,7% P = 5,7%)	Los criterios de inclusión y exclusión tan estrictos pueden comprometer la validez externa del estudio La escala utilizada para medir la eficacia de ZIP es la que recomienda la EMEA. Las diferencias en la variable principal son estadísticamente significativas, pero no <u>clínicamente relevantes</u> (4,6 frente a 5 puntos) según el criterio establecido por los propios autores. Según la EMEA: - al evaluar la eficacia de fármacos en manía bipolar es conveniente dar el coeficiente de fiabilidad entre los investigadores (Kappa) - para evaluar la eficacia de fármacos en manía bipolar, se deben realizar estudios de 3 ramas y de 3-4 semanas de duración y de 12 semanas para evaluar la eficacia en el mantenimiento del efecto - cuando se permita medicación concomitante que pueda afectar a los resultarse debe documentarse con detalle y evaluar su posible impacto en su eficacia. Hay una alta utilización de benzodiazepinas, sobre todo de las de larga duración (31% ZIP; 26% placebo), lo que ha podido influir en la eficacia y efectos adversos No hay datos de diferencias de uso entre grupos de benzotropina y propranolol.	Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 1 Total: 5 puntos

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población (N, características)	Pauta de tratamiento	Variables de medida	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
Potkin SG et al. Journal of Clinical Psychopharmacology 2005;25(4):301-10 Ref (6) Patrocinado por Pfizer Inc.	EC multicéntrico, multinacional, aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo y con un flexibilidad en las dosis. Objetivo: evaluar la eficacia y tolerabilidad de la ZIP frente a placebo en el tratamiento de pacientes adultos con manía bipolar (replicar el estudio anterior)	206 pacientes aleatorizados: 140 ZIP, 66 placebo Evaluación de la eficacia 202 pacientes (137 ZIP y 65 placebo) Duración: 3 semanas Criterios inclusión: pacientes >18 años con diagnóstico de trastorno agudo bipolar I y un episodio maniaco o mixto en curso; MRS \geq 14, con una puntuación \geq 2 en al menos cuatro ítems del MRS, en la evaluación de cribado y basal. Criterios de exclusión: pacientes con esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o trastorno bipolar I con un episodio depresivo en curso; abuso o dependencia de alcohol u otras sustancias; tratamiento con clozapina, antipsicótico de liberación lenta o IMAO; niveles de litio >0,2 mEq/l, valproato >50 μ g/ml o carbamazepina >4 μ g/ml; pacientes con retraso mental; pacientes que a juicio de los investigadores tengan riesgo inminente de suicidio u homicidio. Evaluación de la tolerabilidad 205 pacientes: 139 ZIP, 66 placebo. Completaron el estudio 121 pacientes: 85 ZIP, 36 placebo	ZIP (n=140): 80 mg/d (1 ^{er} día), se puede ajustar con un máximo de 40 mg/d desde el 2º día, en un rango de 80-160 mg/día para el resto del ensayo Dosis media = 112 mg/d Placebo (n=70) Fármacos permitidos: lorazepam (ansiedad y agitación) temazepam o diazepam (insomnio) benzotropina (u otro anticolinérgico) o propranolol (síntomas extrapiramidales). Estos últimos no se permiten con usos profilácticos	Variable principal <i>Diferencias entre los dos grupos en la escala:</i> Mania Rating Scale (MRS) Pacientes respondedores: Descenso \geq 50% en MRS Variables secundarias <i>Diferencias entre los grupos:</i> subescalas síndrome maniaco subescala de comportamiento e ideación escala Clinical Global Impression de gravedad de los síntomas (CGI-S) escalas para síndromes positivos y negativos (PANSS) escala Global Assessment of Functioning Scale escala CGI de mejoría (CGI-I) Necesidad de benzodiazepinas Seguridad y tolerabilidad Abandonos Ganancia de peso \geq 7% Efectos adversos	MRS <i>Diferencias puntuación basal y final:</i> ZIP: -11,1 puntos (DS=11,5) Placebo: -5,6 puntos (DS = 9,64) (p<0,01) ZIP 46%, placebo 29% (p<0,05) MRS para manía ZIP: -5.61 puntos (DS =5,74) Placebo: -3,05 puntos (DS = 4,94) (p \leq 0,01) Comportamiento e ideación ZIP: - 4,82 puntos (DS =5,44) P: - 2,26puntos (DS = 4,38) p \leq 0,001 CGI-S ZIP: - 1,09 puntos (DS =1,29) P: - 0,43 puntos (DS = 1,40) p \leq 0,001 PANSS total ZIP: - 12,01 puntos (DS =16,20) P: - 3,55 puntos (DS = 15,13) p \leq 0,01 GAF ZIP: +15,82 puntos (DS =15,02) P: +7,59 puntos (DS = 15,19) p \leq 0,001 CGI-I ZIP:+2,71 puntos (DS =1,24) P:+3,46 puntos (DS = 1,56) (p \leq 0,001) Similares en los dos grupos ZIP: 39%, placebo: 45% ZIP: 4,8%, placebo:3,4% Mediana de la ganancia de peso en ambos grupos = 0 Kg Efectos adversos: ZIP: 78%, PLB: 67% Relacionados con el tratamiento ZIP: 65%, PLB: 41% Somnolencia: ZIP: 22,3%, PLB: 6,1% Dolor de cabeza: ZIP: 12,2%, PLB: 7,6% Síndrome extrapiramidal ZIP: 10,8%, PLB: 1,5% Mareo: ZIP: 10,1%, PLB: 1,5% Acatisia: ZIP: 9,4%, PLB: 4,5% Temblor: ZIP: 7,9%, PLB: 1,5% Nausea: ZIP: 6,5%, PLB: 1,5% Astenia: ZIP: 5,0%, PLB: 1,5% Dolor abdominal: ZIP: 1,4%, PLB: 5,7%	Los criterios de inclusión y exclusión tan estrictos pueden comprometer la validez de los resultados. La escala utilizada para medir la eficacia de ZIP es la que recomienda la EMEA. Se considera como clínicamente relevante una diferencia entre grupos de al menos 5 puntos. Según la EMEA: - al evaluar la eficacia de fármacos en manía bipolar es conveniente dar el coeficiente de fiabilidad entre los investigadores (Kappa) - para evaluar la eficacia de fármacos en manía bipolar, se deben realizar estudios de 3 ramas y de 3-4 semanas de duración y de 12 semanas para evaluar la eficacia en el mantenimiento del efecto - cuando se permita medicación concomitante que pueda afectar a los resultados debe documentarse con detalle y evaluar su posible impacto en su eficacia. Hay una alta utilización de benzodiazepinas, sobre todo de las de larga duración lo que ha podido influir en las variables de eficacia y de efectos adversos No hay datos de diferencias de uso entre grupos de benzotropina y propranolol. La alta tasa de abandonos compromete la validez de los resultados.	Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 1 Total: 5 puntos