

ZIPRASIDONA

Comisión de Farmacia y Terapéutica HUSD.
Informe preliminar 26-05-03 (pendiente de estudio y revisión).

Autores: Dr Francisco Campoamor. Pendiente de revisión por Dra María Leyes, Dra Iziar Martínez-López y por el Servicio de Psiquiatría

1.- Identificación del fármaco:

Nombre: Ziprasidona (5-[2-[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinil]etil]-6-cloro-2-indolinona). Nombre comercial: **Zeldox®**. Presentaciones¹: Zeldox® 20 mg/mL, 1 vial de 1 mL (770487; PVP 23,93 €); Zeldox® 20 mg 56 cápsulas (código nacional 769984; PVP 137,13 €); Zeldox® 40 mg 14 cápsulas (770420; PVP 43,90 €); Zeldox® 40 mg 56 cápsulas (770321; PVP 139,34 €); Zeldox® 60 mg 56 cápsulas (770446; 160,01 €), Zeldox® 80 mg 56 cápsulas (770453; 209,52 €). Fabricante: Pfizer.

2.- Solicitud y antecedentes:

Solicitud presentada el 21 de febrero de 2003 por Dr. José M. de Miguel Pueyo (servicio de Psiquiatría), para la incorporación de ziprasidona IM de 20 mg y oral de 20,40, 60 y 80mg, para el tratamiento de la esquizofrenia y de los cuadros psicóticos. Se solicita sea añadida a la medicación ya existente en Catálogo, sin sustituir a ninguno de los fármacos ya disponibles.

La solicitud se fundamenta en las diferencias entre el mecanismo de acción de la ziprasidona y los neurolépticos ya disponibles —que le conferirían cierto efecto antidepressivo y una incidencia menor de extrapiramidalismo, hiperprolactinemia, aumento de peso y efectos muscarínicos —, así como en la disponibilidad de una presentación parenteral.

3.- Descripción farmacológica:

3.1.- Mecanismo de acción^{2,3}: Ziprasidona es un antipsicótico atípico con acción antagonista sobre receptores serotoninicos 5HT_{2A} y dopamínicos D₂. La razón entre sus efectos 5HT_{2A} y D₂ es el doble que la de clozapina y 680 veces mayor que la de un antipsicótico típico como haloperidol. Ziprasidona tiene también un efecto agonista 5-HT_{1A}. Su afinidad por receptores alfa₁ y H₁ es modesta, mientras que por los muscarínicos es casi inexistente.

Afinidad de los antipsicóticos atípicos por diferentes receptores³.

	antagonismo					
	D2	5-HT2A	*	muscarínico	α-1	H1
Clozapina	0,47	39	1,29	11	15	32
Risperidona	27	660	1,17	0,0029	37	30
Olanzapina	5,1	67	1,15	2,8	2,3	1150
Quetiapina	0,13	3,2	1,23	0,071	12	5,2
Ziprasidona	39	810	1,15	0,041	38	22

* razón entre el log de la afinidad por 5-HT2A y el log para D2.

3.2.- Farmacocinética²: Biodisponibilidad oral del 60% que aumenta con las comidas. Fuerte unión a proteínas (99%) y metabolismo hepático (CYP3A4), con metabolitos inactivos. Menos del 1% se excreta por riñón en su forma original. No es preciso ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal ni de insuficiencia hepática leve a moderada. No es dializable.

El pico de concentración se alcanza 1 hora después de su administración intramuscular y 4-5 h después de la oral. El efecto terapéutico máximo se aprecia a las 4 semanas de administración oral. La vida media de eliminación es de 2-5 h por vía intramuscular y de 7 h por vía oral; en el estado estacionario, la vida media depende de la dosis (4-5 h con 20mg/12h; 8,8 h con 40 mg/12h y 10 h con 80 mg/12h).

3.3.- Posología:

- Oral: Dosis inicial de 20 mg/12h, que puede elevarse hasta 80 mg/12h. Se administra con las comidas.
- IM: 10-20 mg en cada inyección, según necesidades, hasta un máximo de 40 mg/día. No se ha evaluado el uso de ziprasidona parenteral durante más de 3 días.

3.4.- Indicaciones autorizadas en España: Esquizofrenia.

4.- Evaluación de la eficacia:

La eficacia de la ziprasidona se ha evaluado en las siguientes indicaciones:

- Por vía IM, en el control de episodios psicóticos agudos.
- Por vía oral, en el tratamiento de la esquizofrenia y de cuadros esquizoafectivos y en la manía bipolar.

Ambos tipos de indicaciones se han evaluado en ensayos clínicos controlados con placebo o con antipsicóticos típicos. No existen ensayos publicados que comparen ziprasidona con otros antipsicóticos atípicos, ni realizados en pacientes refractarios a otros antipsicóticos.

4.a. Eficacia de la ziprasidona IM

En un ensayo clínico de corta duración (una semana) sobre 132 pacientes (9 mujeres) con episodios psicóticos agudos debidos a trastornos del eje I (esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, manía bipolar), se comparó ziprasidona IM (dosis inicial de 10 mg, seguido de 5-20 mg/4-6 h durante 3 días, tras lo cual se pasaba a ziprasidona oral 80-200 mg/día durante otros 4 días) frente a haloperidol (2,5-10 mg IM/6-12h durante 3 días, seguido de haloperidol oral 10-80 mg/día durante 4 días)⁴.

La eficacia se evaluó mediante el BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) y el CGI-S (Clinical Global Impressions-Severity scale).

		Ziprasidona	Haloperidol	P
n		90	42	
BPRS basal (media +/- DE)		45,9 +/- 10,5	47,5 +/- 9,3	
Día 3 (fase IM)	BPRS	-6,24 +/- 8,3	-3,18 +/- 6,55	0,02
	BPRS agitación	-1,93 +/- 3,41	-0,80 +/- 2,81	0,015
	CGI-S	-0,49 +/- 0,68	-0,15 +/- 0,53	0,002

Día 7	BPRS	-8,76 +- 11,62	-5,83 +- 9,5	0,09 NS
	BPRS agitación	-2,09 +- 4,41	1,59 +- 3,61	0,19 NS
	CGI-S	-0,89 +- 1,23	-0,38 +- 1,17	0,025

Ziprasidona fue superior a haloperidol en la evolución de la BPRS durante la fase de tratamiento IM, pero las diferencias entre ambos no fueron significativas al final del estudio. En cuanto al CGI-S, se debe tener presente que el cegado fue sencillo por la imposibilidad de enmascarar las presentaciones IM.

Existen otros dos ensayos^{5,6} con ziprasidona IM, en los que se comparan diferentes dosis de este fármaco (2 mg frente a 10 y frente a 20 mg, respectivamente), pero sin control con otro antipsicótico.

No existe ningún ensayo comparativo frente al único otro antipsicótico atípico para el cual se dispone de presentaciones parenterales (olanzapina)¹.

4.b. Eficacia de ziprasidona oral

Una revisión sistemática⁷ actualizada en marzo de 2001 identificó 5 ensayos clínicos randomizados doble ciego cuyos resultados se consideraron evaluables. Tres de ellos eran de breve duración (2 de 4 semanas y uno de 6 semanas) y dos a largo plazo (28 y 52 semanas). Tres estudios eran frente a placebo y 2 frente a haloperidol.

Comparaciones frente a placebo:

	n (E)	sem	ámbito	diag.	Z dosis diaria (n)	control	variables	resultado
Keck 98 ⁸	139 (29)	4	hosp y amb	E/TEA	40 mg (44) 120 mg (47)	placebo (48)	BPRS SANS CGI	Z 120 > placebo
Daniel ⁹	302 (87)	6	hosp 14 d luego variable	E/TEA	80 mg (106) 160mg (104)	placebo (92)	BPRS PANSS CGI MADRS	Z > placebo
Arato ¹⁰	278 (80)	52	hosp	E	40 mg (72) 80mg (68) 160 mg (67)	placebo (71)	PANSS	Z > placebo (todas las dosis) para síntomas + y negativos Menos recaídas con Z (9% vs 41%)
Keck 2003 ¹¹	210	3	?	Manía bipolar	40-80 mg (140)	Placebo (70)	SADS-CV PANSS CGI GAF	Z > placebo

Ver nota aclaratoria al pie de la siguiente tabla.

Ziprasidona ha demostrado ser superior a placebo para el tratamiento a corto plazo de la esquizofrenia y de cuadros esquizoafectivos^{8,9}, el tratamiento a largo plazo de la esquizofrenia estable sin reagudizaciones¹⁰ (Arato) y el de episodios maníacos o mixtos en sujetos con trastorno bipolar I¹¹.

Una publicación reciente¹² analiza conjuntamente los datos correspondientes a los pacientes diagnosticados de trastorno esquizoafectivo incluidos en los ensayos de Keck y Daniel, encontrando que ziprasidona sería superior a placebo en el tratamiento a corto plazo de dicho cuadro. Aparte de los problemas metodológicos inherentes a tal diseño, no existe ningún ensayo publicado que investigue la utilidad comparativa de la ziprasidona en esta patología.

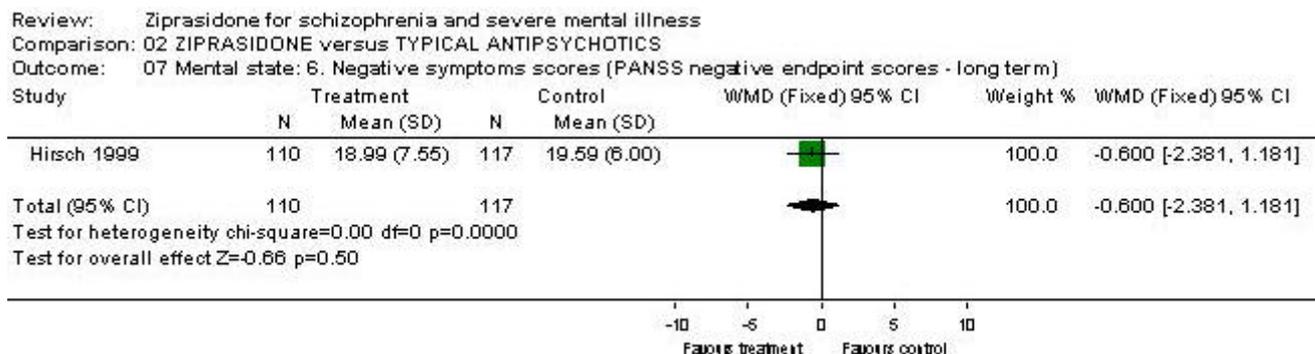
Sin embargo, el único ensayo publicado en el que se compara la ziprasidona con otro antipsicótico (haloperidol) a medio plazo (28 semanas) encuentra una eficacia similar entre ambos fármacos¹⁴, con una posible ventaja de ziprasidona en cuanto al control de los síntomas negativos. No existen comparaciones frente a antipsicóticos atípicos.

Comparaciones frente a antipsicóticos típicos (haloperidol):

	n (E)	sem	ámbito	diag.	Z dosis diaria (n)	control	variables	resultado
Goff ¹³	90 (6)	4	hosp 14d luego variable	E/TEA	4 mg (19) 10 mg (17) 40 mg (17) 160mg (20)	haloperidol 15 mg (17)	BPRS CGI	Z 160 = halop (síntomas totales y positivos)
Hirsch ¹⁴	301 (104)	28	amb	E	80-160 mg (148)	haloperidol 5-15 mg (153)	PANSS	NS
							PANSS-n	RR 0.86 ↓ 20% IC95% 0.7-1
							BPRS	NS
							CGI-S	NS
							MADRS	NS
							GAF	NS
							QLS	NS
							En remisión a las 28 sem	62 vs 55% (NS)
recaídas	NS							

amb: ambulatorio; BPRS: Brief Psychiatric rating scale; CGI: clinical global impression; CGI-S: idem severity; diag: diagnóstico; E: esquizofrenia; GAF: global assessment of functioning; hosp: hospitalario; MADRS: Montgomery-Asberg depression rating scale; NS: no significativo; PANSS: positive and negative syndrome scale; PANSS-n: PANSS negative subscale; QLS: quality of life scale; SANS: scale for the assessment of negative symptoms; SADS-CV: schedule for affective disorders and schizofrenia – change version; sem:semanas; TEA: trastorno esquizoafectivo; Z: ziprasidona.

Síntomas negativos (PANSS-negative subscale) en el estudio de Hirsch⁷:



5.- Evaluación de la seguridad^{2,15-18}:

El principal problema de seguridad asociado a la ziprasidona es la prolongación del intervalo QTc. A concentraciones séricas estacionarias, la prolongación media del QTc con ziprasidona es 5-15 msec mayor que con olanzapina, risperidona, quetiapina o haloperidol, aunque aproximadamente 15 msec menor que con tioridazina. Aunque la incidencia de casos de prolongación clínicamente relevante (> 500 msec) ha sido extremadamente baja, el riesgo potencial de arritmias severas (torsades) lleva a contraindicar su empleo en sujetos con historia de arritmias, prolongación preexistente del QTc, insuficiencia cardíaca descompensada o en tratamiento con otros fármacos

que también prolonguen el QTc (clorpromazina, antiarrítmicos de clases Ia y III, dolasetrón, droperidol, halofantrina, mefloquina, mesoridazina, moxifloxacina, pentamidina, pimozida, probucol, tacrolimus y tioridazina).

Los efectos indeseables más frecuentemente observados en los ensayos clínicos han sido cefalea (hasta en el 30% de los sujetos tratados), somnolencia (20%), mareo (16%), síntomas gastrointestinales (estreñimiento, dispepsia, náuseas y vómitos –5 a 20%-) y reacciones cutáneas (rash 5%).

En los ensayos clínicos que comparan ziprasidona con placebo, no se han evidenciado diferencias significativas en la incidencia de síntomas digestivos, aumento de peso ni síntomas extrapiramidales, si bien el porcentaje de sujetos que requirió tratamiento antiparkinsoniano fue mayor en el grupo tratado con ziprasidona que en el grupo control.

En los ensayos frente a haloperidol, la ziprasidona causó significativamente más episodios de náuseas y vómitos (RR 2.1, IC_{95%} 1-4; NNH 9, IC_{95%} 5-33), Por el contrario, produjo menos acatisia que haloperidol, tanto a corto (RR 0.3, CI 0.2-0.6; NNH 8, IC_{95%} 5-18) como a largo plazo (RR 0.3, IC_{95%} 0.1-0.7; NNH 9, IC_{95%} CI 5-21). Ziprasidona también causó menos distonías agudas que haloperidol (RR 0.4, IC_{95%} 0.2-0.9; NNH 16, IC_{95%} 9-166) y menos hipertonías (RR 0.3, IC_{95%} 0.1-0.99; NNH 19 IC_{95%} 10-208)⁷.

Una ventaja de ziprasidona frente a otros antipsicóticos atípicos es su escaso efecto ponderal. En el ensayo de Hirsch, el incremento de peso fue similar con ziprasidona que con haloperidol (+0,31 y +0,22 Kg, respectivamente). Este aumento es claramente inferior al esperado con los otros antipsicóticos atípicos, sobre todo con olanzapina. En un metaanálisis sobre los datos de aumento de peso disponibles con diversos fármacos, a las 10 semanas de tratamiento se observaron aumentos medios de 4,5 Kg con clozapina, 4 con olanzapina, 2 con quetiapina y risperidona, 1 con haloperidol y casi 0 con ziprasidona.

6.- Evaluación económica: No se han encontrado estudios que evalúen la relación coste-efectividad de ziprasidona. En un estudio farmacoeconómico sobre el conjunto de los antipsicóticos atípicos, se concluía el año 2001 que no existían datos suficientes para alcanzar conclusiones sobre la ziprasidona en este aspecto¹⁹.

En la siguiente tabla se especifica el coste diario de tratamiento (PVP) con los diferentes antipsicóticos atípicos¹ (se excluye la clozapina dado el coste añadido de la necesidad de realizar controles hematológicos periódicos):

	dosis	presentación	euros/día
Risperidona	6 mg/día	6 mg 60 c.	3,90
Olanzapina	10 mg/día	10 mg 56 c.	4,21
Quetiapina	200 mg/12 h	200 mg 60 c.	4,62
Ziprasidona	40 mg/12 h	40 mg 56 c.	4,98

7.- Conclusiones:

Ziprasidona es el quinto antipsicótico atípico en comercializarse en nuestro país (tras clozapina, risperidona, olanzapina y quetiapina). Presenta varios aspectos de interés, referidos tanto a su mecanismo de acción como a su perfil de seguridad (baja

incidencia de extrapiramidalismos y escaso o nulo efecto ponderal), que podrían ser de utilidad en un futuro.

Sin embargo, ni la eficacia ni la seguridad de la ziprasidona han sido evaluadas en comparaciones directas con otros antipsicóticos atípicos por lo que su lugar en terapéutica no puede considerarse establecido. Además, su seguridad es insuficientemente conocida, mientras que su efecto sobre el intervalo QTc aconseja prudencia en su utilización en sujetos cardiopatas o en tratamiento con fármacos capaces de interactuar de forma farmacodinámica con ziprasidona.

8.- Actitud:

Pendiente de estudio y revisión

9.- Bibliografía:

- 1- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Base de datos del medicamento. <http://www.portalfarma.com/home.nsf> (accedida 25 de mayo de 2003).
- 2- Drugdex Editorial Staff. Ziprasidone. Micromedex Health Care Series, Vol 115, 1st quarter 2003.
- 3- Richelson E. Receptor pharmacology of neuroleptics: relation to clinical effects. J Clin Psychiatry 1999; 60(suppl 10):5-14.
- 4- Brook S, Lucey JV, Gunn KP, for the Ziprasidone IM study group. Intramuscular ziprasidone compared with intramuscular haloperidol in the treatment of acute psychosis. J Clin Psychiatry 2000; 61:933-41.
- 5- Daniel DG, Potkin SG, Reeves KR, Swift RH, Harrigan EP. Intramuscular (IM) ziprasidone 20 mg is effective in reducing acute agitation associated with psychosis: a double-blind, randomized trial. Psychopharmacology (Berl)2001; 155:128-34.
- 6- Lesem MD, Zajecka JM, Swift RH, et al. Intramuscular ziprasidone, 2 mg versus 10 mg, in the short-term management of agitated psychotic patients. J Clin Psychiatry 2001; 62:12-8.
- 7- Bagnall A-M, Lewis RA, Leitner ML. Ziprasidone for schizophrenia and severe mental illness. Cochrane Database of Systematic Reviews. 1, 2003.
- 8- Keck P, Buffenstein A, Ferguson J, Feighner J, Jaffe W, Harrigan EP, Morrissey MR. Ziprasidone 40 and 120mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a four-week placebo-controlled trial. Psychopharmacology 1998;140:173-84.
- 9- Daniel DG, Zimbroff DL, Potkin SG, Reeves KR, Harrigan EP, Lakshminarayan M, Ziprasidone Study Group. Ziprasidone 80mg/day and 160mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a six-week placebo-controlled trial. Neuropsychopharmacology 1999;20(5):491-505.
- 10- Arato M, O'Connor R, Meltzer HY. A 1-year, double-blind, placebo-controlled trial of ziprasidone 40, 80 and 160 mg/day in chronic schizophrenia: the Ziprasidone Extended Use in Schizophrenia (ZEUS) study. Int Clin Psychopharmacol 2002; 17:207-15.

- 11- Keck PE, Versiani M, Potkin S, et al. Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Am J Psychiatry* 2003; 160:741-8.
- 12- Keck PE, Reeves KR, Harrigan EP, and the ziprasidone study group. Ziprasidone in the short-term treatment of patients with schizoaffective disorder: results from two double-blind, placebo-controlled, multicenter studies. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21:27-35.
- 13- Goff DC, Posever T, Herz L, Simmons J, Kletti N, Lapierre K, Wilner KD, Law CG, Ko GN. An exploratory haloperidol-controlled dose-finding study of ziprasidone in hospitalised patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1998;18(4):296-304.
- 14- Hirsch SR, Kissling W, Bäuml J, et al. A 28-week comparison of ziprasidone and haloperidol in outpatients with stable schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:516-23.
- 15- Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ. Ziprasidone, a new atypical antipsychotic drug. *Pharmacotherapy* 2001; 21:717-30.
- 16- Caley CF, Cooper CK. Ziprasidone: the fifth antipsychotic. *Ann Pharmacother* 2002; 36:839-51.
- 17- Stimmel GL, Gutierrez MA, Lee V. Ziprasidone: an atypical antipsychotic drug for the treatment of schizophrenia. *Clin Ther* 2002;24:21-37.
- 18- Caroff SN, Mann SC, Campbell EC, Sullivan KA. Movement disorders associated with atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(suppl 4):12-19.
- 19- Revicki DA. Cost effectiveness of the newer atypical antipsychotics: a review of the pharmacoeconomic research evidence. *Curr Opin Investig Drugs* 2001; 2:110-7.

