

# **Argumentari de l'índex de qualitat de la prescripció farmacèutica per als centres de salut mental d'adults (IQF-CSMA)**

Versió 2023

**Gerència del Medicament**

20 abril 2023



Generalitat  
de Catalunya

/Salut

**Direcció o coordinació:** Gerència del Medicament del Servei Català de la Salut

**Autors o redactors:**

- Lídia Blanco. Divisió d'Ús Racional del Medicament de la Gerència del Medicament del CatSalut
- Thaïs de Pando. Divisió de Prestacions Farmacèutiques de la Gerència del Medicament del CatSalut
- Andrea Molina. Divisió de Prestacions Farmacèutiques de la Gerència del Medicament del CatSalut
- Roser Vives. Farmacòloga, Divisió d'Ús Racional del Medicament de la Gerència del Medicament del CatSalut

**Alguns drets reservats**

© 2023, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.

Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

**Edita:**

Servei Català de la Salut

Pendent de correcció lingüística

**1a edició:**

Barcelona, 2023

**URL:** <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/proveidors-del-medicament/catsalut-entitats-proveidores/index-qualitat-prescripcio-farmacautica-IQF/>

**Índex**

1. Introducció .....	4
2. Utilització d'antidepressius de primera elecció recomanats.....	6
3. Utilització d'antidepressius no ISRS de segona i tercera línia recomanats.....	9
4. Utilització de clozapina en pacients amb esquizofrènia.....	12
5. Utilització d'antipsicòtics depot.....	14
6. Pacients tractats amb tres o més antipsicòtics.....	17

## 1. Introducció

L'índex de qualitat de la prescripció farmacèutica (IQF) és una eina de gestió del CatSalut que permet mesurar de manera quantitativa i qualitativa la prescripció farmacològica efectuada pels professionals sanitaris de l'atenció primària, comunitària i especialitzada.

L'IQF s'empra per a la fixació d'objectius basats en valors d'assoliment de diferents indicadors integrats en una dada numèrica sintètica. D'aquesta manera es pretén incentivar l'ús dels fàrmacs prioritzats a partir de criteris d'ús racional i eficiència, evitar prescripcions inadequades i reduir la variabilitat en l'abordatge farmacoterapèutic de determinades patologies, realitzant comparacions entre territoris o centres (*benchmarking*). L'IQF també permet concretar i comunicar de manera clara i concisa quines són les millors pràctiques de la prescripció, establir els seus nivells d'assoliment i fixar objectius de millora. D'altra banda, la introducció de l'IQF en els contractes de gestió és una eina per fomentar la implantació de la política farmacèutica i del medicament del CatSalut.

Des de l'any 2021, els indicadors de l'IQF específic per a la línia assistencial dels centres de salut mental d'adults (CSMA) s'han integrat en un únic índex sintètic anomenat IQF-CSMA. L'IQF-CSMA inclou tres tipus d'indicadors amb els objectius següents:

- **Indicadors universals:** l'objectiu és potenciar estratègies adreçades a garantir l'ús racional dels medicaments d'una forma general.

S'hi inclou l'indicador d'utilització de nous medicaments sense valor terapèutic afegit amb alternatives terapèutiques més adequades (MATMA, fàrmacs categoritzats com a D per part del Programa d'harmonització farmacoterapèutica [PHF] del CatSalut). La llista incorpora només els fàrmacs de l'àmbit de la salut mental.

- **Indicadors de selecció:** l'objectiu és promoure l'ús dels fàrmacs més eficaços, segurs i eficients mitjançant la prioritació de fàrmacs d'elecció en determinades patologies de l'àmbit de la salut mental. S'inclouen a l'IQF-CSMA indicadors de selecció de fàrmacs de primera elecció i d'alternatives a la primera elecció (antidepressius i antipsicòtics).
- **Indicadors de seguretat:** l'objectiu és fomentar la prescripció segura de fàrmacs. S'hi inclou l'indicador de pacients tractats amb tres o més antipsicòtics.

**L'objectiu d'aquest document és descriure els arguments considerats, així com les fonts bibliogràfiques utilitzades (cerca bibliogràfica fins a finals de març de 2023), per a l'elaboració dels indicadors de selecció i de seguretat de l'IQF-SM 2023.**

No s'hi inclouen els argumentaris dels indicadors de medicaments sense valor terapèutic, atès que la inclusió de medicaments en aquestes llistes depèn de les avaluacions del Programa d'harmonització farmacoterapèutica que es poden consultar al [web del CatSalut](#).

L'IQF-CSMA 2023 està format per una bateria de 6 indicadors.

Tipus d'indicador	Àrea terapèutica		Punts	Percentatge de ponderació
<b>Universals</b>	Medicaments sense valor terapèutic afegit amb alternatives terapèutiques més adequades (MATMA)		10	<b>10%</b>
<b>Selecció</b>	Antidepressius	Primera elecció	5	<b>70%</b>
		No ISRS de segona i tercera línia recomanats	35	
	Clozapina en esquizofrènia		15	
	Antipsicòtics depot		15	
<b>Seguretat</b>	Pacients tractats amb tres o més antipsicòtics		20	<b>20%</b>

ISRS: inhibidors selectius de la recaptació de serotonina.

## 2. Utilització d'antidepressius de primera elecció recomanats

### 2.1. Composició de l'indicador

Numerador	<b>Inhibidors selectius de la recaptació de serotonina:</b>	N06AB03, N06AB04, N06AB05,
	fluoxetina, citalopram, paroxetina, sertralina	N06AB06
Denominador	<b>Inhibidors selectius de la recaptació de serotonina</b>	N06AB
	<b>Altres antidepressius</b>	N06AX

S'exclou la trazodona (N06AX05) i la presentació de bupropió de Zyntabac®.

### 2.2. Breu argumentari sobre la utilització d'antidepressius de primera elecció recomanats

La composició d'aquest indicador es basa en les recomanacions de les [Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la depressió major en adults](#) publicades l'any 2014, la Guia NICE del 2020 i en els resultats d'una metaanàlisi en xarxa publicada l'any 2018.<sup>1-3</sup>

La depressió major és una síndrome en la qual predominen els símptomes afectius (tristesa patològica, decaïment, irritabilitat, sensació subjectiva de malestar i impotència davant de les exigències de la vida) encara que, en grau major o menor, també hi estan presents els símptomes de tipus cognitiu, volitiu o, fins i tot, somàtic; per tant, es podria parlar d'una afectació global de la vida psíquica, amb especial èmfasi en l'esfera afectiva.<sup>1,2,4</sup>

Els objectius principals del tractament de la depressió major són assolir la remissió completa dels símptomes, prevenir les recurrències i reduir el risc de suïcidi.<sup>1</sup>

De forma general no es recomana l'ús de fàrmacs en pacients amb depressió major lleu sense factors de risc addicionals, en els quals està indicat el tractament amb mesures no farmacològiques. En pacients amb depressió major moderada o greu, els fàrmacs antidepressius són el tractament de primera línia, que es recomana combinar amb intervencions psicològiques.<sup>1,2,4</sup>

Els fàrmacs de primera elecció en el tractament de la depressió major moderada o greu són els inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS).<sup>1,2</sup> Si no s'obté resposta o aquesta és insuficient, s'ha de considerar el canvi a un ISRS diferent o a un antidepressiu de diferent grup farmacològic. Altres opcions preveuen la combinació de dos antidepressius o la potenciació del tractament combinant-lo amb altres fàrmacs.<sup>1</sup>

Els ISRS són els fàrmacs d'elecció ja que són els antidepressius amb més evidència, amb el millor balanç benefici-risc, amb experiència d'ús molt àmplia i amb el cost més baix entre els antidepressius de segona generació.<sup>1,2,4,5</sup> Així mateix, els ISRS són els antidepressius d'elecció en dones embarassades (sertralina o citalopram), durant l'al·letament (sertralina o paroxetina) i en els pacients d'edat avançada (excepte paroxetina i fluoxetina). També són l'opció de tractament recomanada en pacients amb comorbiditats com demència, malaltia de Parkinson, diabetis mellitus o trastorns convulsius.<sup>1</sup>

No hi ha diferències significatives en l'assoliment de la remissió o el manteniment de la resposta o l'assoliment de la remissió entre els diferents ISRS.<sup>2-5</sup> D'entre els ISRS disponibles, s'han prioritzat la fluoxetina, la paroxetina, el citalopram i la sertralina atenent a criteris d'eficiència.<sup>1</sup> La

selecció inicial entre ells hauria de tenir en compte el perfil de reaccions adverses, les interaccions i les comorbiditats del pacient.<sup>2</sup>

Escitalopram no s'ha prioritzat per criteris d'eficiència, ja que les diferències en eficàcia i seguretat respecte dels altres ISRS prioritzats no es consideren rellevants i el seu cost és major.<sup>2</sup> Quant a fluvoxamina, no es prioritza perquè té un perfil d'interaccions i de seguretat pitjor.

Pel que fa a la seguretat s'associen amb nàusees, vòmits, diarrea i malestar gastrointestinal sobretot a l'inici del tractament. Altres efectes adversos són l'insomni, la somnolència, la disfunció sexual, la cefalea, l'ansietat, l'agitació, l'augment del risc de sagnat (especialment en gent gran i tractament concomitant amb AINE) i la hiponatrèmia.

En pacients amb patologia cardíaca, la sertralina es considera el tractament d'elecció.<sup>1,2,4,5</sup> Tant el citalopram com l'escitalopram s'han associat a risc de prolongació de l'interval QT de manera dependent de la dosi. Per al citalopram es recomana que la dosi màxima diària sigui de 40 mg (20 mg en pacients més grans de 65 anys o amb disfunció hepàtica), mentre que per a l'escitalopram la dosi màxima és de 20 mg/dia (10 mg/dia en pacients més grans de 65 anys).<sup>6,7</sup>

D'altra banda, el citalopram, l'escitalopram i la sertralina tenen menor potencial d'interaccions que altres ISRS. Finalment, pel que fa a la retirada, la paroxetina, degut a la seva semivida d'eliminació curta, té un risc més alt de símptomes de discontinuació, fet que pot dificultar la seva suspensió. En canvi, la fluoxetina és de semivida llarga i els símptomes de retirada poden ser menors.<sup>1,2,4,5</sup>

En aquest indicador s'exclou el consum d'antidepressius tricíclics, que són una alternativa als ISRS en determinades situacions, atès que s'utilitzen en altres patologies, com el tractament del dolor neuropàtic, i no es disposa d'informació a la recepta electrònica sobre les indicacions d'ús.<sup>8</sup> De manera semblant, s'exclou la trazodona per la dificultat d'identificar el seu ús com a antidepressiu respecte d'altres usos.<sup>4,9</sup> Moclobemida, igual que la resta d'IMAO, també s'exclou del denominador atès que és un fàrmac d'última línia d'ús excepcional en pacients de difícil maneig. També s'exclou la presentació de bupropió amb indicació per al tractament de la dependència a la nicotina (Zyntabac®).

L'establiment dels punts de tall d'aquest indicador té en compte la individualització del tractament i que un percentatge de pacients pot requerir tractaments diferents als considerats d'elecció.

### 2.3. Bibliografia

1. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la depressió major en adults. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2014. (Programa d'harmonització farmacoterapèutica). [Internet]. 2014 [consulta: maig 2023]. Disponible a: [https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors\\_professionals/medicaments\\_farmacia/harmonitzacio/pautes/depressio-major/pauta\\_depressio\\_major\\_PHFAPC.pdf](https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/pautes/depressio-major/pauta_depressio_major_PHFAPC.pdf)
2. National Institute for health and Care Excellence (NICE). The treatment and management of depression in adults (updated edition) [NG90] [Internet]. 2020 [consulta: maig 2023]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90/evidence/full-guideline-pdf-4840934509>
3. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* (London, England). 2018/02/21. 2018;391:1357-66.

4. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia de Evaluación de Tecnologías [Internet]. [consulta: maig 2023]. Disponible a: [https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC\\_534\\_Depresion\\_Adulto\\_Avaliat\\_compl.pdf](https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_534_Depresion_Adulto_Avaliat_compl.pdf)
5. Osakidetza. Tratamiento de la depresión en atención primaria. [Internet]. Vol. 25, INFAC. 2017 [consulta: maig 2023]. p. 01-11. Disponible a: [https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime\\_infac\\_2017/es\\_def/adjuntos/INFAC-Vol-25-n-1\\_antidepressivos.pdf](https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2017/es_def/adjuntos/INFAC-Vol-25-n-1_antidepressivos.pdf)
6. Nota informativa. Citalopram y prolongación del intervalo QT del electrocardiograma. MUH (FV) 19/2011. Madrid (Espanya): Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS). 2011 [Internet]. [consulta: maig 2023]. Disponible a: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH\\_19-2011.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_19-2011.pdf)
7. Nota informativa. Escitalopram: prolongación del intervalo QT del electrocardiograma. MUH (FV) 23/2011. Madrid (Espanya): Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS). 2011. [Internet]. [consulta: maig 2023]. Disponible a: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH\\_23-2011.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_23-2011.pdf)
8. Abordatge del dolor crònic no oncològic. Regió Sanitària Barcelona. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. 2016 [Internet]. Disponible a: [http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/catsalut\\_territori/barcelona/produccio\\_cientifica/2016/document-abordatge-DCNO-marc-2016.pdf](http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/catsalut_territori/barcelona/produccio_cientifica/2016/document-abordatge-DCNO-marc-2016.pdf)
9. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la malaltia d'Alzheimer. Barcelona. 2016. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. [Internet]. Disponible a: <http://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/malaltia-alzheimer>



### 3. Utilització d'antidepressius no ISRS de segona i tercera línia recomanats

#### 3.1. Composició de l'indicador

Numerador	Venlafaxina	N06AX16
	Mirtazapina	N06AX11
Denominador	Altres antidepressius	N06AX

S'exclou la trazodona (N06AX05) i la presentació de bupropió de Zyntabac®.

#### 3.2. Breu argumentari sobre la utilització d'antidepressius no ISRS de segona i tercera línia recomanats

La composició d'aquest indicador es basa en les recomanacions de les [Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la depressió major en adults](#) publicades l'any 2014.<sup>1</sup>

Tal com es descriu a l'argumentari de l'indicador sobre la "Utilització d'antidepressius de primera elecció recomanats", si amb el tractament amb un ISRS no s'obté resposta o aquesta és insuficient, s'ha de considerar el canvi a un ISRS diferent o a un antidepressiu de diferent grup farmacològic.<sup>1-4</sup>

Els inhibidors de la recaptació de serotonina i noradrenalina (IRSN o duals) són els medicaments d'elecció per a pacients que no assoleixen una resposta adequada després de ser tractats amb dos ISRS diferents o si no toleren els ISRS.<sup>1</sup>

Els antidepressius clàssics, tot i ser fàrmacs eficaços, no es consideren fàrmacs recomanats en segona línia degut al seu perfil de seguretat i potencial d'interaccions. Tanmateix, els tricíclics sí que podrien constituir una alternativa en determinades situacions als IRSN. En canvi, els inhibidors de la monoamino-oxidasa (IMAO) es reserven per a pacients amb depressió resistent i en termes absoluts el seu ús és anecdòtic en comparació amb altres antidepressius.<sup>5</sup> Altres antidepressius de segona generació (mianserina, trazodona, maprotilina, reboxetina, bupropió, agomelatina, tianeptina, vortioxetina) no han mostrat ser més eficaços ni més segurs que els antidepressius d'elecció, per la qual cosa també es consideren alternatives de tractament per a determinats pacients no responsius.<sup>4</sup>

Els fàrmacs duals es recomanen en segona línia perquè presenten una eficàcia i un perfil de seguretat similar als ISRS, tot i que amb una freqüència de discontinuació per reaccions adverses superior que per a la majoria d'ISRS.<sup>3,4,6,7</sup> Degut a la seva acció noradrenèrgica, a dosis elevades poden provocar més efectes cardíacs cardiovasculars que els ISRS (hipertensió o prolongació de l'interval QT). Altres efectes adversos descrits són les nàusees, els mareigs, la cefalea i la hiponatremia. El cost dels fàrmacs duals és superior al dels ISRS.<sup>1</sup>

D'entre els IRSN disponibles, s'ha prioritzat la venlafaxina atenent a criteris d'eficiència.<sup>1</sup> Venlafaxina és l'IRSN amb més experiència d'ús, amb un consum que ha incrementat d'1,1 DHD l'any 2000 fins a 8,6 DHD l'any 2013 a l'Estat espanyol, comparat amb la duloxetina que va tenir un consum de 5,6 DHD l'any 2013.<sup>5</sup> Duloxetina és un fàrmac dual que no ha mostrat avantatges en eficàcia davant d'altres antidepressius i que té un cost més elevat que venlafaxina.<sup>7</sup> Desvenlafaxina és un metabòlit actiu de la venlafaxina amb resultats d'eficàcia no consistents davant de placebo (escala de Hamilton), que no ha mostrat avantatges respecte a venlafaxina i

que té un cost superior.<sup>8</sup>

La mirtazapina, un antagonista dels receptors alfa-2 presinàptics i dels receptors serotoninèrgics 5HT2 i 5HT3, és l'altre AD de segona línia prioritzat, ja que el seu ús en combinació amb altres AD és una de les pràctiques recomanades a les pautes d'harmonització com a alternativa als ISRS i als IRSN.<sup>1</sup> Les dades evidencien que en general els CSMA l'empren combinada i no en monoteràpia. La seva eficàcia i seguretat són similars a les d'altres AD.<sup>2,3,7</sup> La mirtazapina té un efecte sedant i major augment de pes que altres AD.<sup>3</sup> Per altra banda, la incidència de disfunció sexual és similar a placebo.<sup>3</sup>

En aquest indicador no es monitora el consum d'antidepressius tricíclics, atès que s'utilitzen en altres patologies, com el tractament del dolor neuropàtic, i no es disposa d'informació a la recepta electrònica sobre les indicacions d'ús.<sup>9</sup> De manera semblant, s'exclou la trazodona per la dificultat d'identificar el seu ús com a antidepressiu respecte d'altres usos.<sup>3,10</sup>

Els IMAO (moclobemida) tampoc s'inclouen al denominador ja que es reserven per a pacients amb depressió resistent.

L'establiment dels punts de tall d'aquest indicador té en compte la individualització del tractament i que un percentatge de pacients pot requerir tractaments diferents als considerats d'elecció.

### 3.3. Bibliografia

1. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la depressió major en adults. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2014. (Programa d'harmonització farmacoterapèutica [Internet]. 2014 [consulta: maig 2023]. Disponible a: [https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors\\_professionals/medicaments\\_farmacia/harmonitzacio/pautes/depressio-major/pauta\\_depressio\\_major\\_PHFAPC.pdf](https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/pautes/depressio-major/pauta_depressio_major_PHFAPC.pdf)
2. National Institute for health and Care Excellence (NICE). The treatment and management of depression in adults (updated edition) [NG90] [Internet]. 2020 [consulta: maig 2023]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90/evidence/full-guideline-pdf-4840934509>
3. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia de Evaluación de Tecnologías [Internet]. [consulta: maig 2023]. Disponible a: [https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC\\_534\\_Depresion\\_Adulto\\_Avaliat\\_compl.pdf](https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_534_Depresion_Adulto_Avaliat_compl.pdf)
4. Osakidetza. Tratamiento de la depresión en atención primaria. [Internet]. Vol. 25, INFAC. 2017 [consulta: maig 2023]. p. 01-11. Disponible a: [https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime\\_infac\\_2017/es\\_def/adjuntos/INFAC-Vol-25-n-1\\_antidepresivos.pdf](https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2017/es_def/adjuntos/INFAC-Vol-25-n-1_antidepresivos.pdf)
5. Informe de utilización de medicamentos. Utilización de medicamentos antidepresivos en España durante el periodo 2000-2013. U/AD/V1/14/01/2015. Madrid (Espanya): Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris (AEMPS). 2015. [Internet]. [consulta: maig 2023]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antidepresivos-2000-2013.pdf>
6. Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, Thaler K, Lux LJ, Van Noord M, et al. Second-generation antidepressants in the pharmacologic treatment of adult depression: an update of the 2007 Comparative effectiveness review. Number 46. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) No. 12-EHC012-EF. December 2011. Rockville (MD); 2011.

7. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* (London, England). 2018/02/21. 2018;391:1357-66.
8. Desvenlafaxina. Tractament del trastorn depressiu major en adults. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2015. [Internet]. Disponible a: <https://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/desvenlafaxina-depressio-major>
9. Abordatge del dolor crònic no oncològic. Regió Sanitària Barcelona. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. 2016 [Internet]. Disponible a: [http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/catsalut\\_territori/barcelona/produccio\\_cientifica/2016/document-abordatge-DCNO-marc-2016.pdf](http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/catsalut_territori/barcelona/produccio_cientifica/2016/document-abordatge-DCNO-marc-2016.pdf)
10. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la malaltia d'Alzheimer. Barcelona. 2016. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. [Internet]. Disponible a: <http://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/malaltia-alzheimer>

## 4. Utilització de clozapina en pacients amb esquizofrènia

### 4.1. Composició de l'indicador

<b>Numerador*</b>	<b>Clozapina</b>	N05AH02
<b>Denominador*</b>	<b>Antipsicòtics</b>	N05A
	S'exclouen el liti (N05AN01), la tiaprida (N05AL03), la sulpirida (N05AL01) i la levosulpirida (N05AL07).	

\*Només es consideren les DDD dels pacients amb un diagnòstic registrat d'esquizofrènia en la prescripció.

### 4.2. Breu argumentari sobre la utilització de clozapina en pacients amb esquizofrènia

La clozapina és el tractament d'elecció per als pacients amb esquizofrènia resistent al tractament, entesa com el fracàs a dos tractaments antipsicòtics realitzats correctament amb les dosis i pautes adequades i en què s'ha assegurat l'adherència al tractament.<sup>1-3</sup> En aquests casos, es recomana instaurar el tractament amb clozapina, ja que alguns estudis indiquen que la demora en el tractament condiciona pitjors resultats.<sup>2,4</sup>

S'estima que entre el 25 i el 30% dels pacients amb esquizofrènia tenen algun grau de resistència al tractament. Els estudis han demostrat que en aquesta població de pacients resistents a altres antipsicòtics, la clozapina pot aconseguir taxes de resposta de fins al 60%, motiu pel qual és el fàrmac recomanat en aquests pacients en els qui s'ha d'utilitzar abans d'altres estratègies, com les combinacions d'antipsicòtics o antipsicòtics i altres fàrmacs que no han demostrat la seva eficàcia i, en canvi, augmenten el risc de reaccions adverses.<sup>1</sup>

La clozapina s'ha associat a un increment del risc de reaccions adverses greus, que inclouen la miocarditis i l'agranulocitosi, en comparació amb altres antipsicòtics.<sup>2</sup> Tot i així, aquestes reaccions són molt poc freqüents.<sup>2</sup> Per aquest motiu, en els pacients que inicien tractament amb clozapina s'han de realitzar controls setmanals de l'hemograma durant les primeres 18 setmanes, període de major risc i, posteriorment, almenys de forma mensual per detectar precoçment la presència de neutropènia, que pot eventualment desencadenar una agranulocitosi.<sup>5</sup> Aquesta necessitat de monitoratge pot condicionar una limitació a l'hora d'iniciar tractaments amb clozapina per part d'equips amb manca de recursos o experiència limitada en el maneig de la clozapina.

Segons un informe publicat el 2021 per l'AEMPS, el consum de clozapina s'ha incrementat en els darrers 10 anys, passant de 0,263 DHD el 2010 a 0,430 DHD el 2020. El percentatge de DHD de clozapina respecte del total de DHD de tot el grup d'antipsicòtics va pujar d'un 2,40% a un 3,18%.<sup>6</sup>

A Catalunya, les dades de 2021 provinents del fitxer de prestacions farmacèutiques del CatSalut mostren que un 13% de les DDD dispensades a pacients amb diagnòstic d'esquizofrènia tractats amb antipsicòtics corresponen a clozapina. Així mateix, la variabilitat entre els diferents CSMA és força marcada i va de percentatges menors de l'1% a més del 25%, tot i que aquesta variabilitat pot venir determinada per les característiques individuals dels CSMA.

Aquest indicador té com a objectiu promoure l'ús de clozapina en pacients amb esquizofrènia resistents al tractament, especialment als CSMA on l'ús és molt baix.

### 4.3. Bibliografia

1. Remington G, Addington D, Honer W, Ismail Z, Raedler T, Teehan M. Guidelines for the Pharmacotherapy of Schizophrenia in Adults. *Can J Psychiatry*. 2017;62:604-16.
2. Barnes TRE, Drake R, Paton C, Cooper SJ, Deakin B, Ferrier IN, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: Updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2020;34:3-78.
3. American Psychiatric Association. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. 2020.
4. Shah P, Iwata Y, Plitman E, Brown EE, Caravaggio F, Kim J, et al. The impact of delay in clozapine initiation on treatment outcomes in patients with treatment-resistant schizophrenia: A systematic review. *Psychiatry Res*. 2018;268:114-22.
5. Fitxa tècnica de Leponex® (clozapina). Mylan IRE Healthcare Limited. Madrid (Espanya). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2019 [Internet]. Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/59547/FT\\_59547.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/59547/FT_59547.pdf)
6. Utilización de medicamentos antipsicóticos en España. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2021 [Internet]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/informes/>

## 5. Utilització d'antipsicòtics depot

### 5.1. Composició de l'indicador

Numerador	Paliperidona	N05AX13*
	Aripiprazole	N05AX12*
	Risperidona	N05AX08*
	Zuclopentixol	N05AF05*
	Flufenazina	N05AB02*
Denominador	Antipsicòtics	N05A
S'exclouen el liti (N05AN01), la tiaprida (N05AL03), la sulpirida (N05AL01) i la levosulpirida (N05AL07).		

\*S'han considerat només les formes depot de cadascun dels ATC.

### 5.2. Breu argumentari sobre la utilització d'antipsicòtics depot

Les formulacions injectables d'alliberació prolongada o depot consisteixen en una formulació que, després de l'administració per via intramuscular, s'allibera gradualment al llarg de diverses setmanes, la qual cosa assegura la presència de nivells de l'antipsicòtic durant un temps més llarg que les formulacions orals.

La manca d'adherència al tractament és un problema especialment important en els pacients amb esquizofrènia, atès que és un dels principals factors de risc per a la recaiguda i l'hospitalització<sup>1-4</sup> i que alguns autors han descrit taxes de no adherència en aquests pacients per sobre del 40%.<sup>3,5</sup> El nivell d'adherència és molt variable entre pacients, tot i que en un mateix individu acostuma a ser estable al llarg del temps.<sup>5</sup> Normalment, la manca d'adherència és intencionada, és a dir, el pacient decideix no prendre la medicació. Entre els factors més importants que condicionen l'adherència hi ha la consciència de la malaltia (*insight*) del pacient, les actituds envers al tractament, el consum de substàncies i el grau d'hostilitat.<sup>6</sup> També condicionen l'adherència altres factors del mateix tractament, com la posologia, la tolerabilitat o l'eficàcia.<sup>1</sup> Per tant, és fonamental valorar l'adherència al tractament, atesa la importància que aquesta té en la millora del pacient. Abans d'iniciar els tractaments, cal valorar els factors del pacient o del tractament prescrit que podrien portar a una manca d'adherència, per tal de corregir-los. Hi ha diferents estratègies o intervencions que podrien millorar l'adherència, tot i que poques d'elles han demostrat ser eficaces.<sup>5,6</sup> En qualsevol cas, per tal d'obtenir uns millors resultats els antipsicòtics, tant depot com orals, aquests s'han d'incloure dins d'un pla de tractament centrat en la persona.<sup>7,8</sup>

Les guies de pràctica clínica recomanen que s'han de considerar les formulacions depot quan és prioritari poder controlar l'adherència al tractament per part del pacient.<sup>5,7</sup> Tanmateix, no hi ha una evidència sòlida que hagi demostrat que aquestes formulacions milloren l'adherència. Diferents estudis en vida real han demostrat que els pacients tractats amb formulacions depot tenen unes taxes d'hospitalització menors que els tractats amb formulacions orals; en concret, en un estudi de cohorts, el risc d'hospitalització va ser d'un 20 a un 30% més baix amb els tractaments depot que amb els orals.<sup>8</sup> Per contra, un assaig clínic pragmàtic publicat recentment ha demostrat que les formulacions depot no tindrien un avantatge respecte les orals en la prevenció de la discontinuació del tractament en pacients que es troben en la fase inicial de l'esquizofrènia.<sup>9</sup> La taxa de

discontinuació del tractament va ser del 64% en els pacients tractats amb formulacions depot i del 71% en els pacients que van rebre el tractament oral. El mateix estudi no va identificar diferències entre les formulacions pel que fa als símptomes positius i negatius, la funció social i les hospitalitzacions. Val a dir que els estudis amb l'objectiu de comparar les formes orals i depot, ja siguin observacionals o assaigs clínics, tenen diverses limitacions que dificulten que se'n puguin treure conclusions sobre quins pacients se'n podrien beneficiar.

A l'hora de prescriure antipsicòtics depot, també s'ha de tenir en compte que no estan exempts de problemes d'adherència, ja que cal que el pacient acudeixi al centre per a l'administració intramuscular. Així mateix, es triga molt més a assolir les concentracions a l'estat estacionari, i això fa que la titulació de les dosis segons la resposta clínica sigui més complicada de fer. A més, la valoració prematura dels resultats després dels increments o canvis de dosi pot dur a titulacions excessives de la dosi.

Els estudis d'utilització d'antipsicòtics depot indiquen que hi ha una gran variabilitat entre països i regions amb percentatges que van del 15 al 24% de pacients tractats amb formulacions depot. Tanmateix no s'ha pogut establir quin seria el percentatge òptim i s'ha de tenir en compte que les dades es refereixen a percentatge de pacients amb formulacions depot, mentre que l'indicador es basa en DDD. A Catalunya, l'any 2022 un 17,2% de les DDD d'antipsicòtics dispensades a pacients amb diagnòstic d'esquizofrènia van ser en formulacions depot. Així mateix, aquest percentatge va ser molt variable entre els diferents CSMA (d'un 6,5% a un 29,7%).

Les formulacions depot tenen un cost per pacient molt superior al de les formulacions orals. Per això cal que l'ús es reservi per aquells pacients en els que, després d'una valoració individual, es consideri que aportaran un benefici en l'adherència i un impacte en el control de la malaltia.

L'objectiu d'aquest indicador és realitzar un seguiment de l'ús dels antipsicòtics depot, incidint especialment en la variabilitat entre els CSMA, entenent que aquestes formulacions són útils en un determinat nombre de pacients, però que el seu ús no hauria de ser generalitzat.

### 5.3. Bibliografia

1. Pilon D, Muser E, Lefebvre P, Kamstra R, Emond B, Joshi K. Adherence, healthcare resource utilization and Medicaid spending associated with once-monthly paliperidone palmitate versus oral atypical antipsychotic treatment among adults recently diagnosed with schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2017;17:1-18.
2. Joshi K, Mao L, Biondi DM, Millet R. The Research and Evaluation of Antipsychotic Treatment in Community Behavioral Health Organizations, Outcomes (REACH-OUT) study: Real-world clinical practice in schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2018;18:1-15.
3. Arango C, Baeza I, Bernardo M, Cañas F, de Dios C, Díaz-Marsá M, et al. Long-acting injectable antipsychotics for the treatment of schizophrenia in Spain. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2019;12:92-105.
4. Roberto P, Brandt N, Onukwughu E, Perfetto E, Powers C, Stuart B. Adherence to antipsychotic therapy: Association with hospitalization and Medicare spending among Part D enrollees with schizophrenia. *Psychiatr Serv*. 2017;68:1185-8.
5. Barnes TRE, Drake R, Paton C, Cooper SJ, Deakin B, Ferrier IN, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: Updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2020;34:3-78.
6. Dobber J, Latour C, de Haan L, Scholte op Reimer W, Peters R, Barkhof E, et al. Medication adherence in patients with schizophrenia: A qualitative study of the patient process in motivational interviewing. *BMC*

Psychiatry. 2018;18:1-10.

7. Keepers GA, Fochtmann L, Anzia JM, Benjamin S, Lyness JM, Mojtabi R, et al. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2020; 177(9):868-872.
8. Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Majak M, Mehtälä J, Hoti F, Jedenius E, et al. Real-World Effectiveness of Antipsychotic Treatments in a Nationwide Cohort of 29 823 Patients With Schizophrenia. *JAMA psychiatry*. 2017;74:686-93.
9. Winter-van Rossum I, Weiser M, Galderisi S, Leucht S, Bitter I, Glenthøj B, et al. Efficacy of oral versus long – acting antipsychotic treatment in patients with early – phase schizophrenia in Europe and Israel: a large – scale, open – label, randomised trial (EULAST). *Lancet Psychiatry*. 2023;10(3):197-208..



## 6. Pacients tractats amb tres o més antipsicòtics

### 6.1. Composició de l'indicador

<b>Numerador</b>	<b>Antipsicòtics**</b>	N05A
	S'exclou el liti (N05AN01).	
<b>Denominador</b>	<b>Antipsicòtics</b>	N05A
	S'exclou el liti (N05AN01).	

\*\*Es consideren les combinacions d'ATC que siguin  $\geq 3$ .

### 6.2. Breu argumentari sobre els pacients tractats amb tres o més antipsicòtics

Els fàrmacs antipsicòtics són un component essencial del tractament de pacients amb esquizofrènia.<sup>1-4</sup> Les diferents guies de pràctica clínica per al tractament de l'esquizofrènia indiquen que l'elecció de l'antipsicòtic s'ha de fer en funció de la simptomatologia predominant i la seva gravetat, el perfil d'efectes adversos esperats i les preferències del pacient.<sup>1-4</sup> En cas de resposta insuficient, s'ha de mantenir l'antipsicòtic fins a 8 setmanes atesa la coneguda latència de resposta d'aquests fàrmacs, ajustar-ne la dosi i assegurar l'adherència al tractament. Si després d'aquest període la resposta assolida continua essent insuficient, s'aconsella canviar de fàrmac una vegada s'hagin descartat problemes d'adherència, trastorns concomitants o interaccions.<sup>1-4</sup>

En cas d'esquizofrènia resistent al tractament (ERT), definida com la fallada a dos antipsicòtics diferents a les dosis adequades, amb una durada del tractament adequada i confirmant l'adherència,<sup>1,3,4</sup> el tractament d'elecció és la clozapina,<sup>1-4</sup> que s'ha d'iniciar com més aviat millor, ja que alguns estudis indiquen que la demora en el tractament condiciona pitjors resultats.<sup>1,5</sup>

La combinació d'antipsicòtics, encara que ha estat descrita en diversos estudis d'utilització,<sup>6-10</sup> no acostuma a recomanar-se a les guies de pràctica clínica i, si ho fa, sol ser l'última de les estratègies aconsellades i només quan no hi ha hagut resposta a clozapina (ultraresistència) o quan aquest fàrmac no s'ha tolerat. Es parla, en tot cas, de combinacions de dos antipsicòtics. Les combinacions de tres o més antipsicòtics en pacients amb esquizofrènia no estan recomanades.<sup>11</sup>

En el nostre entorn, l'any 2019 hi havia un 36,7% de pacients amb diagnòstic d'esquizofrènia i tractament actiu que estaven tractats amb una combinació de dos antipsicòtics i un 10,7% amb tres o més.<sup>10</sup> Es tracta d'una pràctica que genera controvèrsia degut a la manca d'evidència dels seus beneficis. Sovint, aquest elevat ús de combinacions també es deu al fet que hi ha una certa resistència a receptar clozapina, atesa la falta d'experiència en el maneig del fàrmac per part d'alguns professionals, la preocupació per les reaccions adverses i el seguiment analític necessari durant el tractament.

Es disposa de revisions sistemàtiques i metaanàlisis d'estudis que han avaluat els resultats d'afegir-hi un segon fàrmac antipsicòtic que mostren que l'evidència existent quant als beneficis de combinar antipsicòtics, incloent-hi la clozapina, és de mala qualitat.<sup>12-16</sup> Alguns dels estudis que van mostrar beneficis de la combinació respecte de la monoteràpia van ser oberts i classificats com de qualitat baixa. Aquestes metaanàlisis van mostrar que els símptomes negatius milloraven quan s'hi afegia un segon antipsicòtic, tot i que aquests resultats es van observar en estudis de mala qualitat i la magnitud de l'efecte va ser molt petita. Un estudi observacional, que va analitzar diferents combinacions d'antipsicòtics a llarg termini en una cohort de pacients esquizofrènics, va

mostrar que la polifarmàcia s'associa amb un risc lleugerament més baix de rehospitalització psiquiàtrica i que la combinació amb millors resultats va ser la de clozapina amb aripirazole.<sup>17</sup>

Pel que fa a la seguretat, les combinacions s'han associat amb una càrrega d'efectes adversos més alta, específicament quant a símptomes extrapiramidals, alteracions cognitives, hiperprolactinèmia, sedació, disfunció sexual, símptomes metabòlics i diabetis.<sup>9,18</sup> A més, el fet de combinar més d'un fàrmac s'ha relacionat amb la prescripció de dosis més altes, amb un increment del risc d'interaccions farmacològiques i amb pautes de tractament més complexes.<sup>18</sup>

Ateses les dades existents actualment, les guies de maneig de l'esquizofrènia limiten la possibilitat de combinar antipsicòtics a casos molt concrets d'esquizofrènia ultraresistent, en els quals es pot fer una prova terapèutica, monitorant de forma molt estreta els efectes adversos. En aquests casos, es pot considerar la combinació de dos antipsicòtics amb perfils farmacològics diferents. Actualment no es disposa de cap evidència que avaluï l'ús combinat de tres o més antipsicòtics.

Quant a l'ús de combinacions d'antipsicòtics en malalts sense diagnòstic d'esquizofrènia no hi ha actualment cap evidència que recolzi el seu ús.

En conclusió, l'evidència científica disponible no permet avaluar la majoria de combinacions d'antipsicòtics a la pràctica rutinària, si bé tampoc no es pot descartar que aquesta estratègia pugui tenir un equilibri benefici-risc raonable en determinades situacions. En tot cas, atesa la incertesa en l'eficàcia i, sobretot, els riscos de seguretat, s'hauria de reservar aquesta possibilitat a casos d'ultraresistència (resistència a clozapina) i cenyir-se a combinacions de, com a màxim, dos antipsicòtics, sempre duent-les a terme amb un control molt estret i durant un període de temps, a poder ser, limitat.

### 6.3. Bibliografia

1. Barnes TRE, Drake R, Paton C, Cooper SJ, Deakin B, Ferrier IN, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: Updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2020;34:3-78.
2. American Psychiatric Association. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. 2020.
3. Remington G, Addington D, Honer W, Ismail Z, Raedler T, Teehan M. Guidelines for the Pharmacotherapy of Schizophrenia in Adults. *Can J Psychiatry*. 2017;62:604-16.
4. Cherrie Galletly, David Castle, Frances Dark, Verity Humberstone, Assen Jablensky, Eóin Killackey, Jayashri Kulkarni, Patrick McGorry ON and NT. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists: Clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. *Aust New Zeal J Psychiatry*. 2016;50:410-72.
5. Shah P, Iwata Y, Plitman E, Brown EE, Caravaggio F, Kim J, et al. The impact of delay in clozapine initiation on treatment outcomes in patients with treatment-resistant schizophrenia: A systematic review. *Psychiatry Res*. 2018;268:114-22.
6. Fisher MD, Reilly K, Isenberg K, Villa KF. Antipsychotic patterns of use in patients with schizophrenia: Polypharmacy versus monotherapy. *BMC Psychiatry*. 2014;14:1-9.
7. Gaviria AM, Franco JG, Aguado V, Rico G, Labad J, De Pablo J, et al. A non-interventional naturalistic study of the prescription patterns of antipsychotics in patients with schizophrenia from the Spanish province of Tarragona. *PLoS One*. 2015;10:1-15.

8. Kumar S, Chawla S, Bimba H V, Rana P, Dutta S, Kumar S. Analysis of Prescribing Pattern and Techniques of Switching Over of Antipsychotics in Outpatients of a Tertiary Care Hospital in Delhi : A Prospective, Observational Study. 2017;178-84.
9. Gallego JA, Bonetti J, Zhang J-P, Kane JM, Correll CU. Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy: a systematic review and meta-regression of global and regional trends from the 1970s to 2009. *Schizophr Res.* 2012;138:18-28.
10. Gerència del Medicament. Estudi d'utilització de medicaments antipsicòtics a Catalunya. Pacients amb esquizofrènia 2015-2017. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2020. [Internet]. [consulta: maig 2023]. Disponible a: [https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors\\_professionals/medicaments\\_farmacia/harmonitzacio/seguiment/informe-utilitzacio-antipsicotics-esquizofrenia-catalunya.pdf](https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/seguiment/informe-utilitzacio-antipsicotics-esquizofrenia-catalunya.pdf)
11. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS). Essencial. Combinacions d'antipsicòtics en el tractament de l'esquizofrènia; 2021.
12. Galling B, Roldán A, Hagi K, Rietschel L, Walyzada F, Zheng W, et al. Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *World Psychiatry.* 2017;16:77-89.
13. Pandarakalam JP. Combination therapy for treatment resistant schizophrenia. *Br J Med Pract.* 2019;12.
14. Baandrup L. Polypharmacy in schizophrenia. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2020;126:183-92.
15. Correll CU, Rubio JM, Inczedy-Farkas G, Birnbaum ML, Kane JM, Leucht S. Efficacy of 42 pharmacologic cotreatment strategies added to antipsychotic monotherapy in schizophrenia: Systematic overview and quality appraisal of the meta-analytic evidence. *JAMA Psychiatry.* 2017;74:675-84.
16. Ortiz-Orendain J, Castiello-de Obeso S, Colunga-Lozano LE, Hu Y, Maayan N, Adams CE. Antipsychotic combinations for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 6. Art. No.: CD009005.
17. Tiihonen J, Taipale H, Mehtälä J, Vattulainen P, Correll CU, Tanskanen A. Association of Antipsychotic Polypharmacy vs Monotherapy with Psychiatric Rehospitalization among Adults with Schizophrenia. *JAMA Psychiatry.* 2019;76:499-507.
18. Fleischhacker WW, Uchida H. Critical review of antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014;17:1083-93.