



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

N° 13-2025

ARIPIPAZOL
15 mg Tableta

Para el tratamiento de pacientes adultos diagnosticados con trastorno bipolar en fase de mantenimiento

Lima, Abril 2025

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



DIGEMID

Moisés Eliseo Mendocilla Risco

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

Pedro Luis Yarasca Purilla

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

Jenner Iván Solís Ricra

Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos - EURM

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

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

Equipo Evaluador que desarrolla la ETS:

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

Fuente de financiación:

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

Conflicto de intereses:

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



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

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

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Aripiprazol 15 mg tableta para el tratamiento de pacientes adultos diagnosticados con trastorno bipolar en fase de mantenimiento. Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 13-2025. Lima, Perú 2025

Correspondencia:Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: eurm.digemid@minsa.gob.pe**© DIGEMID, Abril 2025**

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU

Av. Parque de las Leyendas N°240.

Torre B Of. 803 - Urbanización Pando

San Miguel. Lima 32, Perú

<https://www.digemid.minsa.gob.pe>

TABLA DE CONTENIDO

I.	INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PÚBLICA.....	5
1.1.	Antecedentes.....	5
1.2.	Descripción de la condición clínica.....	5
1.2.1.	Descripción de la condición clínica.....	5
1.3.	Descripción de la de la tecnología de interés.....	6
1.3.1.	Farmacodinamia.....	6
1.3.2.	Farmacocinética.....	6
1.3.3.	Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras de países de alta vigilancia sanitaria (PAVS).....	7
1.3.4.	Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (LME).....	9
1.3.5.	Precalificación por la Organización Mundial de la Salud (OMS).....	9
II.	PREGUNTA CLÍNICA.....	9
III.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA).....	9
3.1.	Estrategia de búsqueda.....	9
3.2.	Criterios de inclusión.....	10
3.3.	Criterios de exclusión.....	10
3.4.	Estudios identificados y seleccionados.....	10
IV.	RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	11
4.1.	Sumarios.....	11
4.1.1.	Best Practice.....	11
4.1.2.	DynaMed.....	12
4.1.3.	UpToDate.....	12
4.2.	Guías de Práctica Clínica.....	13
4.2.1.	Organización Mundial de la Salud (2023).....	13
4.2.2.	Guía del Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (NICE) (2023)	13
4.2.3.	Red Canadiense para el Tratamiento del Estado de Ánimo y la Ansiedad (CANMAT) (2023)	14
V.	EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS.....	15
VI.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD.....	15
6.1.	Revisiones Sistemáticas.....	15
6.2.	Ensayos Clínicos u otros estudios.....	25
VII.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD.....	26
7.1.	Revisiones Sistemáticas.....	26
7.2.	Ensayos controlados aleatorizados u otros estudios.....	32
7.3.	Eudravigilance.....	32
VIII.	DATOS DE CONSUMO.....	33
IX.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS.....	33
X.	RESUMEN EJECUTIVO.....	35

XI.	DECISIÓN DEL EQUIPO TÉCNICO	37
	ANEXO	39
Anexo N°1.	Estrategia de búsqueda de la información	39
Anexo N°2.	Motivos de exclusión durante la fase de lectura a texto completo	40

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

I. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PÚBLICA

1.1. Antecedentes

La Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP) solicita la inclusión de Aripiprazol 15 mg tableta a la *Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades de salud mental al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)*, para el tratamiento de trastorno bipolar en fase de mantenimiento en pacientes adultos. La solicitud reporta 452 casos anuales de trastorno bipolar (hipomanía).

1.2. Descripción de la condición clínica

1.2.1. Descripción de la condición clínica

El trastorno bipolar (TB), anteriormente denominado trastorno maníaco depresivo, es un trastorno episódico del estado de ánimo caracterizado por episodios maníacos o hipomaníacos y depresivos. Se reconocen dos subtipos: trastorno bipolar I y trastorno bipolar II.

El trastorno bipolar I se caracteriza por episodios maníacos, que son períodos distintivos de estado de ánimo anormalmente elevado, expansivo o irritable, con un aumento anormal y persistente de la energía o la actividad, que duran al menos una semana. Aunque la presencia de un episodio depresivo mayor a lo largo de la vida no es un requisito para el diagnóstico, la mayoría de las personas con trastorno bipolar I experimentan un episodio depresivo mayor en algún momento de su vida. El trastorno bipolar II se caracteriza por un episodio hipomaniaco actual o pasado y un episodio depresivo mayor actual o pasado. Los episodios hipomaniacos presentan síntomas similares a los de la manía, pero causan menos deterioro y son de menor duración, con una duración de al menos cuatro días consecutivos¹

Los trastornos mentales, neurológicos y por consumo de sustancias (MNS) son prevalentes en todas las regiones del mundo y contribuyen de forma importante a la morbilidad y la mortalidad prematura. En 2019, causaron el 10,1 % de la carga mundial de enfermedad, medida en años de vida ajustados por discapacidad (AVAD), y el 25,1 % de todos los años vividos con discapacidad². El trastorno bipolar (TB) es un trastorno mental crónico común y un importante contribuyente a la carga global de enfermedad, con una prevalencia mundial de ~1%. Los pacientes con TB presentan manía/hipomanía o depresión repetida e irregularmente durante sus vidas, lo que puede resultar en discapacidad social y ocupacional³.

La prevalencia mundial del trastorno bipolar se estima entre el 2% y el 2,5%. Se han reportado tasas ligeramente más altas de trastorno bipolar en países desarrollados con ingresos más altos, lo que podría reflejar tasas más altas de diagnóstico en lugar de una prevalencia realmente más alta⁴

¹ Best Practice. Bipolar disorder in adults [actualizado Set 2024; citado 21 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://bestpractice.bmj.com/>

² World Health Organization Guidelines. Mental Health Gap Action Programme (mhGAP) guideline for mental, neurological and substance use disorders. [actualizado 2023; citado 21 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/374250/9789240084278-eng.pdf?sequence=1>

³ Kishi T, Ikuta T, Matsuda Y, Sakuma K, Okuya M, Mishima K, et al. Mood stabilizers and/or antipsychotics for bipolar disorder in the maintenance phase: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2021;26(8):4146–57. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41380-020-00946-6>

⁴ Best Practice. Bipolar disorder in adults [actualizado Set 2024; citado 21 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://bestpractice.bmj.com/>

Según, representantes del Ministerio de Salud del país (MINSA) subrayaron que más de 23 mil peruanos sufrieron trastorno bipolar durante el 2018; asimismo, se atendió a 8,924 personas por episodio de manía o trastorno bipolar⁵ en el mismo periodo.

Según el sustento técnico para evaluar el aripiprazol 15 mg tableta en el presente informe, el número de casos de trastorno bipolar (hipomanía) fue 452 casos anuales.

1.3. Descripción de la de la tecnología de interés

Tabla 1. Descripción de Aripiprazol

Denominación común Internacional:	Aripiprazol
Formulación solicitada:	Aripiprazol 15 mg tableta
Grupo farmacoterapéutico y Código ATC⁶	Otros antipsicóticos; Código ATC: N05AX12
Registro Sanitario⁷:	12 registros sanitarios
Alternativas en el PNUME⁸:	<ul style="list-style-type: none">• Carbonato de litio• Valproato de sodio• Carbamazepina

Fuente: Elaboración propia a partir de fuentes consultadas para Aripiprazol.

1.3.1. Farmacodinamia⁹

Aripiprazol presenta in vitro una alta afinidad por los receptores D2 y D3 dopaminérgicos, 5HT1A y 5HT2A serotoninérgicos y una moderada afinidad por los receptores D4 dopaminérgicos, 5HT2C y 5HT7, α -1 adrenérgicos y H1 de la histamina. Aripiprazol presenta también una moderada afinidad por el lugar de recaptación de serotonina, pero no se aprecia afinidad por los receptores muscarínicos. La interacción con otros receptores distintos de los subtipos de dopamina y serotonina puede explicar algunos de los otros efectos clínicos de aripiprazol.

1.3.2. Farmacocinética¹⁰

Absorción: Aripiprazol se absorbe bien y el pico plasmático se alcanza tras 3-5 horas de tomar la dosis. Aripiprazol sufre un metabolismo pre-sistémico mínimo. La biodisponibilidad oral absoluta de la formulación comprimido es del 87 %. La farmacocinética de aripiprazol no se ve afectada por comidas con alto contenido en grasas.

Distribución: Aripiprazol se distribuye ampliamente por todo el cuerpo con un volumen aparente de distribución de 4,9 l/kg, lo cual indica una extensa distribución extravascular. A

⁵ Ministerio de Salud del Perú (MINSA). Más de 23 mil peruanos sufren Trastorno Bipolar [Internet]. [citado 21 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/27095-masde-23-mil-peruanos-sufren-trastorno-bipolar>

⁶ WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index. [Internet]. [citado 21 de febrero de 2025]. Disponible en: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/

⁷ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso 21 de febrero de 2025

⁸ Ministerio de Salud. Resolución Ministerial N° 545-2019-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2018. [Internet]. [actualizado Jul 2023, citado 21 de febrero 2025]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/4387054-633-2023-minsa>

⁹ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica aripiprazol comprimidos recubiertos [Internet]. [actualizado Nov 2020, citado 21 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

¹⁰ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica aripiprazol comprimidos recubiertos [Internet]. [actualizado Nov 2020, citado 21 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

concentraciones terapéuticas, la unión de aripiprazol y dehidro-aripiprazol a las proteínas plasmáticas es superior al 99 %, siendo ésta principalmente con la albúmina.

Biotransformación: Aripiprazol es metabolizado muy extensamente por el hígado, principalmente por tres vías de biotransformación: deshidrogenación, hidroxilación y N-dealquilación. Basados en estudios in vitro las enzimas CYP3A4 y CYP2D6 son responsables de la deshidrogenación e hidroxilación de aripiprazol y la N-dealquilación es catalizada por CYP3A4. Aripiprazol es el principal sustrato en la circulación sistémica. En niveles estables, el metabolito activo dehidro-aripiprazol representa aproximadamente el 40 % del AUC de aripiprazol en plasma.

Eliminación: La semi-vida de eliminación media de aripiprazol es de aproximadamente 75 horas para metabolizadores rápidos del CYP2D6 y de aproximadamente de 146 horas para metabolizadores lentos del CYP2D6. El aclaramiento corporal total de aripiprazol es de 0,7 ml/min/kg, y principalmente hepático. Tras una única dosis oral de aripiprazol marcado con ¹⁴C, aproximadamente el 27 % de la radioactividad administrada se recuperó en la orina y aproximadamente el 60 % en las heces. Se excretó menos del 1 % de aripiprazol inalterado en orina y aproximadamente un 18 % se recuperó inalterado en las heces.

En la población pediátrica, la farmacocinética de aripiprazol y dehidro-aripiprazol en pacientes pediátricos de 10 a 17 años fue similar a la de los adultos después de la corrección por las diferencias de peso corporal.

1.3.3. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras de países de alta vigilancia sanitaria (PAVS)

Tabla N° 2. Indicaciones aprobadas en los países de alta vigilancia sanitaria

AGENCIAS REGULADORAS	INDICACIONES APROBADAS
EMA ¹¹	<p>El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea (EMA), recomienda la aprobación del uso de Aripiprazol en la UE, para:</p> <ul style="list-style-type: none">• Tratamiento de la esquizofrenia en adultos y adolescentes de 15 años y más.• Tratamiento de episodios maníacos de moderados a graves en trastorno bipolar I y para la prevención de un nuevo episodio maníaco en adultos que experimentaron predominantemente episodios maníacos y cuyos episodios maníacos que respondieron al tratamiento con Aripiprazol.• Tratamiento de hasta 12 semanas de síntomas maníacos de moderados a graves. Episodios del trastorno bipolar I en adolescentes de 13 años y mayores. <p>Para población pediátrica (menores de 15 años), no precisa indicación alguna.</p>

¹¹ European Medicines Agency (EMA). [Internet]. [fecha de consulta: 21 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>

AGENCIAS REGULADORAS	INDICACIONES APROBADAS
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS (España) ¹²	<ul style="list-style-type: none">• Tratamiento de la esquizofrenia en adultos y adolescentes de 15 años o más.• Tratamiento de los episodios maníacos moderados o severos en pacientes con trastorno bipolar I y en la prevención de nuevos episodios maníacos en adultos que presentaron episodios predominantemente maníacos y que respondieron al tratamiento con Aripiprazol.• Tratamiento hasta 12 semanas de los episodios maníacos moderados o severos del Trastorno Bipolar I en adolescentes de 13 años o más.
HEALTH CANADA ¹³	Adultos: <ul style="list-style-type: none">• Tratamiento de la esquizofrenia y trastornos psicóticos relacionados en adultos.• Tratamiento de episodios maníacos o mixtos en el trastorno bipolar I en adultos.• Como complemento a los antidepresivos para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM) en pacientes adultos que tuvieron una respuesta inadecuada a tratamientos antidepresivos previos durante el episodio actual.• Geriatría (≥ 65 años de edad): no está indicado en pacientes de edad avanzada con demencia.
Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency – MHRA (UK) ¹⁴	<ul style="list-style-type: none">• Tratamiento de la esquizofrenia en adultos y adolescentes mayores de 15 años.• Tratamiento de episodios maníacos de moderados a graves en el trastorno bipolar I y para la prevención de un nuevo episodio maníaco en adultos que experimentaron predominantemente episodios maníacos y cuyos episodios maníacos respondieron al tratamiento con Aripiprazol.• Tratamiento de hasta 12 semanas de episodios maníacos de moderados a graves en el trastorno bipolar I en adolescentes de 13 años o más.
FDA ¹⁵	Adulto: <ul style="list-style-type: none">• Trastorno bipolar I, Tratamiento agudo de episodios maníacos o mixtos; en combinación con litio o valproato; Adyuvante.• Trastorno bipolar I, tratamiento agudo de episodios maníacos o mixtos; monoterapia.• Trastorno bipolar I, monoterapia de mantenimiento.• Trastorno depresivo mayor; Adjunto.• Esquizofrenia.

Fuente: elaborado a partir de indicaciones autorizadas por las Agencias Reguladoras de Medicamentos para Aripiprazol

¹² Agencia española de medicamentos y productos sanitarios- EAMPS. Ficha técnica Aripiprazol 15 mg comprimidos [Internet]. [actualizado May 2021, fecha de consulta: 21 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>

¹³ Canada. Government of Canada. Product Monograph Aripiprazole Tablets. [Internet]. [actualizado Feb 2021, fecha de consulta: 21 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/dispatch-repartition>

¹⁴ Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA). Aripiprazole 15 mg tablets [Internet]. [actualizado Ago 2024, fecha de consulta: 24 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.gov.uk/guidance/find-product-information-about-medicines>

¹⁵ Food and Drug Administration. Aripiprazole: FDA uses. [Internet]. [Actualizado: Ene 2021; citado 24 febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>

1.3.4. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (LME)¹⁶

El **aripiprazol** en comprimidos de 15 mg (liberación modificada) está incluido en la 23^a Lista Modelo de Medicamentos Esenciales (LME) de la OMS como terapia alternativa a la **quetiapina** para el **trastorno bipolar**

1.3.5. Precalificación por la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹⁷

El medicamento Aripiprazol 15 mg Comprimido, no es medicamento precalificado por la OMS.

II. PREGUNTA CLÍNICA

En pacientes adultos posmenopáusicas con trastorno bipolar en fase de mantenimiento, el tratamiento con Aripiprazol 15 mg tableta, en monoterapia. ¿Es más eficaz y seguro en comparación a carbonato de litio, valproato de sodio o carbamazepina?

Tabla N° 3. PICO

Formulación PICO:	
Población	Pacientes adultos con trastorno bipolar en fase de mantenimiento.
Intervención	Aripiprazol 15 mg tableta, en monoterapia.
Comparador	<ul style="list-style-type: none">• Carbonato de litio.• Valproato de sodio.• Carbamazepina.
Outcome (Desenlace)	<ul style="list-style-type: none">• Control sintomático del trastorno bipolar.• Eventos adversos serios.• Calidad de vida.• Adherencia

Fuente: elaborado con base a la pregunta clínica establecida.

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)

3.1. Estrategia de búsqueda

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes¹⁸ y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Evaluaciones de Tecnologías sanitarias (ETS)
- Revisiones sistemáticas y/o metaanálisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación ni del idioma para ningún estudio.

¹⁶ World Health Organization (WHO). WHO model list of essential medicines – 23rd List. 2023. [Internet]. [Fecha de consulta: 24 febrero 2025]. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/371090/WHO-MHP-HPS-EML-2023.02-eng.pdf>

¹⁷ World Health Organization (WHO). Prequalification of Medical Products. Medicines (Finished Pharmaceutical Products/Biotherapeutic products) – Prequalification [Internet]. Who.int. [citado 24 febrero 2025]. Disponible en: <https://extranet.who.int/prequal/medicines/prequalified-lists>

¹⁸ Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. EvidBasedMed. 2016;21(4):123-5.

Fuentes de información:

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

La estrategia de búsqueda se describe en el **Anexo N° 1**.

3.2. Criterios de inclusión

- Estudios que respondan a la pregunta de investigación
- Diseño de estudios:
 - Eficacia: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs,
 - Seguridad: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs, revisiones sistemáticas de estudios observacionales (caso control / Cohortes)
- Tiempo de publicación: Sin restricciones

3.3. Criterios de exclusión

- Duplicidad de estudios
- Revisiones narrativas
- Guías de práctica clínica no basadas en evidencia

Los motivos de exclusión durante la fase de lectura a texto completo pueden ser consultados en los **Anexos N° 2**

3.4. Estudios identificados y seleccionados

Sumarios

Best Practice

Dynamed

UpToDate

Guías de práctica clínica

Se encontraron 3 guías de práctica clínica (GPC)

Evaluaciones de tecnología sanitaria

No se encontraron evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS)

Revisiones sistemáticas y metaanálisis

Se ha identificado un metaanálisis en red (MAR)

Estudios clínicos aleatorizados u otros estudios

No se identificó estudio(s) controlado(s) aleatorizado(s)

IV. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

4.1. Sumarios

4.1.1. Best Practice¹⁹

Para el tratamiento de trastorno bipolar I (en adultos) tras estabilización del episodio agudo, recomienda:

Tabla N° 4. Recomendaciones de Best Practice

Trastorno bipolar	Línea de tratamiento	Recomendación	
		Tratamiento farmacológico	Más
En curso	1ra Línea:	Estabilizador del estado de ánimo y/o antipsicótico atípico: <ul style="list-style-type: none"> • Opciones primarias: <ul style="list-style-type: none"> - Litio: 300 mg por vía oral (liberación inmediata) o - Quetiapina: 50 mg por vía oral (liberación inmediata) o - Valproato semisódico: 750 mg/día administrado por vía oral o - Lamotrigina o - Asenapina o - Aripiprazol: 15 mg por vía oral una vez al día inicialmente o • Aripiprazol: inyección bimestral de: 720-960 mg por vía intramuscular o • Litio: 300 mg por vía oral (liberación inmediata) tres veces al día inicialmente. o • Valproato semisódico: 750 mg/día administrado por vía oral en 2-3 dosis divididas inicialmente + quetiapina (50 mg por vía oral (liberación inmediata) o Aripiprazol (15 mg por vía oral una vez al día inicialmente) 	intervenciones psicosociales y seguimiento
	2da Línea	Cambiar a (o añadir) un medicamento alternativo de primera línea	intervenciones psicosociales y seguimiento
	3ra Línea	Estabilizador alternativo del estado de ánimo y/o antipsicótico atípico <ul style="list-style-type: none"> • Opciones primarias: <ul style="list-style-type: none"> - Olanzapona o - Carbamazepina o - Risperidona o - Lurasidona o ziprasidona + Litio o Valproato semisódico. Considerar: terapia electroconvulsiva 	intervenciones psicosociales y seguimiento

Las recomendaciones no precisan la calidad de la evidencia, ni la fuerza de recomendación.

Fuente: elaborado con base en la información en Best Practice

El sumario, entre otras terapias, como el litio, valproato semisólido, recomienda el uso de aripiprazol para el tratamiento de trastorno bipolar I (en adultos) tras estabilización del episodio

¹⁹ Best Practice. Bipolar disorder in adults [actualizado Set 2024; citado 25 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://bestpractice.bmj.com/>

agudo; sin embargo, las recomendaciones no precisan la calidad de la evidencia, ni la fuerza de recomendación.

4.1.2. DynaMed²⁰

Para el tratamiento de pacientes con trastorno bipolar I (para mantenimiento a largo plazo después de 3-6 meses de estabilización), recomienda:

- Considere la monoterapia con litio si el paciente no lo está tomando actualmente.
- Considere valproato en lugar de litio, excepto en pacientes con potencial fértil.
- Si el paciente no puede o no desea tomar litio o valproato, considere lamotrigina, olanzapina, quetiapina o risperidona inyectable de acción prolongada.
- En pacientes con respuesta incompleta, considere un tratamiento combinado.
- Ofrecer seguimiento y monitoreo regulares con evaluaciones anuales como mínimo y análisis de laboratorio periódicos según el medicamento.
- Considere intervenciones psicosociales para el mantenimiento y la prevención de recaídas.
- En pacientes ≥ 65 años, considerar dosis más bajas de medicamentos y evaluar interacciones medicamentosas.

La recomendación del sumario no precisa el uso aripiprazol para la gestión de con trastorno bipolar I (para mantenimiento a largo plazo después de 3-6 meses de estabilización).

4.1.3. UpToDate²¹

Para la farmacoterapia de mantenimiento para casi todos los pacientes con trastorno Bipolar, sugiere:

Tabla N° 5. Recomendaciones de UpToDate

Trastorno bipolar	Línea de tratamiento	Recomendación	
		Tratamiento farmacológico	Grado de recomendación (Calificación de recomendación/Calidad de evidencia)
Trastorno bipolar en adultos: elección del tratamiento de mantenimiento	1ra Línea:	Para la mayoría de los pacientes que responden a la farmacoterapia aguda, sugerimos un tratamiento de mantenimiento con el mismo régimen, en lugar de cambiar de medicación	Grado 2/B

²⁰ DynaMed. Bipolar Disorder. [actualizado 19 Feb 2024; citado 26 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.dynamed.com/>

²¹ UpToDate. Bipolar disorder in adults: Choosing maintenance treatment. [actualizado 19 Abr 2023; citado 26 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/>

	2da Línea y 3ra Línea.	<p>Para pacientes que no responden o no toleran el litio, sugerimos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valproato (V) o • Quetiapina (Q) o • Lamotrigina (L) en lugar de otros medicamentos. <p>Para pacientes que no responden o no toleran estos fármacos (V, Q, L), son alternativas razonables:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aripiprazol o • Olanzapina o risperidona. 	<p>Grado 2/B</p> <p>No precisa el grado de recomendación.</p>
<p>2. Recomendación débil: Beneficios y riesgos estrechamente equilibrados y/o inciertos; B: Evidencia de calidad moderada: evidencia de ensayos aleatorios con limitaciones importantes o evidencia muy sólida de alguna otra forma.</p>			

Fuente: elaborado con base en la información en UpToDate

4.2. Guías de Práctica Clínica

4.2.1. Organización Mundial de la Salud (2023)²²

La Directriz del Programa de Acción para la Brecha en Salud Mental (mhGAP) para trastornos mentales, neurológicos y por consumo de sustancias, para el tratamiento de mantenimiento en adultos con trastorno bipolar, recomienda:

Tabla N° 6. Recomendaciones de la OMS (2023)

Condición clínica	Recomendación: Intervenciones farmacológicas
<p>Trastorno bipolar en adultos</p>	<p>Se deben considerar los estabilizadores del ánimo (Carbamazepina, litio, ácido valproico [valproato sódico]) o los antipsicóticos orales (aripiprazol, olanzapina, quetiapina) para el tratamiento de mantenimiento en adultos con trastorno bipolar en remisión, sopesando cuidadosamente la eficacia, los efectos secundarios y las preferencias individuales.</p>
	<p>Fuerza de recomendación: Condicional</p>
	<p>Certeza de la evidencia: Bajo.</p>
	<p>El ácido valproico (valproato de sodio) no debe utilizarse en mujeres y niñas en edad fértil con trastorno bipolar en remisión debido al alto riesgo de defectos congénitos y trastornos del desarrollo neurológico en los bebés en el útero</p>
	<p>Fuerza de recomendación: Fuerte</p>
<p>Certeza de la evidencia: Bajo</p>	

Fuente: elaborado con base en la información en OMS,2023.

4.2.2. Guía del Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (NICE) (2023)²³

Respecto a la evaluación y el tratamiento del trastorno bipolar, recomienda:

²² World Health Organization Guidelines. Mental Health Gap Action Programme (mhGAP) guideline for mental, Neurological and substance use disorders. [actualizado 2023; citado 26 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240084278>

²³ National institute for Health and Care Excellence (NICE). Clinical guideline. Bipolar disorder: assessment and management. [actualizado 21 Dic 2023; citado 27 de febrero de 2025]. Disponible en:

Tabla N° 7. Recomendaciones de NICE (2023)

Condición clínica	Recomendación: Intervenciones farmacológicas
Trastorno bipolar en adultos a largo plazo	<ul style="list-style-type: none">• Continuar con tratamiento farmacológico que han sido eficaces durante episodios de manía o depresión bipolar y/o hablar con la persona si prefiere continuar con este tratamiento o cambiar a litio, y explíquele que el litio es el tratamiento a largo plazo más eficaz para el trastorno bipolar.• Ofrecer litio como tratamiento farmacológico de primera línea y a largo plazo para el trastorno bipolar.• Si el litio es ineficaz, se tolera mal o no es adecuado (por ejemplo, porque la persona no acepta los controles sanguíneos rutinarios), considere un antipsicótico:<ul style="list-style-type: none">– Asenapina.– Aripiprazol.– Olanzapina.– Quetiapina– Risperidona• Si un antipsicótico alternativo no es eficaz, considere una combinación de valproato con:<ul style="list-style-type: none">○ Un antipsicótico o○ Litio.• No inicie el tratamiento con valproato por primera vez en personas (hombres o mujeres) menores de 55 años, a menos que dos especialistas acuerden y documenten de forma independiente que no existe otro tratamiento eficaz y tolerado, o que existan razones convincentes para que no existan riesgos reproductivos.• Si una mujer o niña en edad fértil ya está tomando valproato, recomiéndele que deje de tomar el medicamento gradualmente bajo supervisión médica debido al riesgo de malformaciones fetales y resultados adversos del desarrollo neurológico después de cualquier exposición durante el embarazo

Las recomendaciones no precisan la calidad de la evidencia, ni la fuerza de recomendación.

Fuente: elaborado con base en la información en NICE, 2023.

4.2.3. Red Canadiense para el Tratamiento del Estado de Ánimo y la Ansiedad (CANMAT) (2023)²⁴

Las directrices de 2018 de la Red Canadiense para el Tratamiento del Estado de Ánimo y la Ansiedad (CANMAT) y la Sociedad Internacional de Trastornos Bipolares (ISBD) para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con trastorno bipolar, recomienda seguir la jerarquía que se indica en la Figura 1, a menos que la preferencia del paciente u otras consideraciones, como la respuesta previa/falta de respuesta, la tolerabilidad o la polaridad predominante, justifiquen otras opciones.

<https://www.nice.org.uk/guidance/cg185/chapter/Recommendations#managing-bipolar-disorder-in-adults-in-the-longer-term-in-secondary-care>

²⁴ Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD). guidelines for the management of patients with bipolar disorder. [actualizado 14 Mar 2018; citado 27 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bdi.12609>

Figura 1. Clasificación jerárquica de los tratamientos de primera y segunda línea recomendados para el tratamiento de mantenimiento en el trastorno bipolar.

	Level of evidence by phase of treatment					Considerations for treatment selection			
	Maintenance			Acute		Acute		Maintenance	
	Prevention of any mood episode	Prevention of depression	Prevention of mania	Depression	Mania	Safety concerns	Tolerability concerns	Safety concerns	Tolerability concerns
First-line treatments									
Lithium	●	●	●	●	●	+	+	++	++
Quetiapine	●	●	●	●	●	+	++	++	++
Divalproex	●	●	●	●	●	-	+	++ [†]	+
Lamotrigine	●	●	●	●	■	++	-	-	-
Asenapine	●	●	●	n.d.	●	-	+	-	+
Quetiapine + Li/DVP	●	●	●	●	●	+	++	+++ [‡]	++
Aripiprazole + Li/DVP	●	n.d. [‡]	●	●	●	+	+	++ [†]	++
Aripiprazole	●	n.d. [‡]	●	■	●	-	+	-	+
Aripiprazole OM	●	n.d. [‡]	●	n.d.	n.d.	-	+	-	+
Second-line treatments									
Olanzapine	●	●	●	● ^b	●	+	++	+++	++
Risperidone LAI	●	n.d. [‡]	●	n.d.	n.d.	-	+	+	++
Risperidone LAI (adj)	●	●	●	n.d.	n.d.	+	++	+++	++
Carbamazepine	●	●	●	●	●	++	++	+	++
Paliperidone (>6 mg)	●	n.d. [‡]	●	n.d.	●	-	+	+	++
Lurasidone + Li/DVP	● ^d	● ^d	●	●	n.d.	+	++	++ [†]	++/-
Ziprasidone + Li/DVP	●	n.d. [‡]	●	■	■	++	++	++ [†]	+

DVP, divalproex; LAI, long-acting injectable; Li, lithium, OM, once monthly.
 ●, level 1 evidence; ●, level 2 evidence; ●, level 3 evidence; ●, level 4 evidence; ■, level 1 negative evidence; ■, level 2 negative evidence; ■, level 3 negative evidence; ■, level 4 negative evidence; n.d., no data; -, limited impact on treatment selection; +, minor impact on treatment selection; ++, moderate impact on treatment selection; +++, significant impact on treatment selection.
[†]Did not separate from placebo in those with index mania; no studies available in index depression.
^bDid not separate on core symptoms of depression.
[‡]Divalproex and carbamazepine should be used with caution in women of child bearing age.
^dTrend for superiority on the primary efficacy measure, hence the lower rating.
^eEffective in those with an index episode of depression.

Fuente: Tomado de CANMAT, 2023.

V. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

No se identificaron ETS que responda a la pregunta de investigación (pregunta clínica: PICO).

VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

6.1. Revisiones Sistemáticas

Kushi T. et al (2021)²⁵. Realizaron una revisión sistemática (RS) y un metaanálisis en red (MAR) de ensayos controlados aleatorizados, a fin de analizar la eficacia, la tolerabilidad y la

²⁵ Kishi T, Ikuta T, Matsuda Y, Sakuma K, Okuya M, Mishima K, et al. Mood stabilizers and/or antipsychotics for bipolar disorder in the maintenance phase: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2021;26(8):4146–57. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41380-020-00946-6>

seguridad de los antipsicóticos y/o estabilizadores del ánimo para pacientes con trastorno bipolar en fase de mantenimiento.

Los estudios de la RS y MAR fueron seleccionados de acuerdo a los siguientes criterios: (1) ensayos controlados aleatorizados (ECA) de antipsicóticos o estabilizadores del ánimo con una duración mínima de 12 semanas; (2) estudios que incluyeron pacientes adultos con cualquier subtipo de trastorno bipolar en la fase de mantenimiento; (3) estudios que incluyeron pacientes con cualquier síntoma del estado de ánimo en el momento del reclutamiento; (4) estudios abiertos con cualquier nivel de enmascaramiento; y (5) estudios con o sin diseño de enriquecimiento. Los criterios de exclusión fueron: (1) estudios con niños/adolescentes con trastorno bipolar; (2) estudios de continuación que asignaron aleatoriamente a pacientes con síntomas agudos a grupos de tratamiento; (3) estudios de monoterapia o terapia combinada de antidepresivos con estabilizadores del ánimo o antipsicóticos.

Tratamiento, los regímenes de tratamiento fueron los siguientes:

- Estabilizadores del ánimo
- Antipsicóticos

El criterio de valoración principal fue la tasa de recurrencia/recaída de cualquier episodio del estado de ánimo. Los criterios de valoración secundarios fueron la tasa de recurrencia/recaída de episodios depresivos, la tasa de recurrencia/recaída de episodios maníacos/hipomaníacos/mixtos, interrupción por cualquier causa, suicidios consumados.

Método estadístico, se realizaron un Metaanálisis en red (MAR) bayesiano basado en modelos de efectos aleatorios utilizando el paquete net meta. Se calcularon el riesgo relativo (RR) y el intervalo de confianza del 95% (IC95%). También se calculó la desviación estándar de heterogeneidad para todos los resultados. Se calcularon las razones de probabilidades y sus IC95% para la tasa de mortalidad y la tasa de suicidio consumado. Se evaluaron la heterogeneidad de la red mediante τ^2 con el paquete net meta. Se realizó una evaluación estadística de la consistencia mediante la prueba de diseño por tratamiento (globalmente) y el método de división de nodos o la prueba de separación de evidencia directa e indirecta (localmente). También realizaron análisis de sensibilidad para los resultados primarios y secundarios en el primer NMA. Además, se evaluaron la calidad metodológica de los artículos incluidos según los criterios Cochrane de riesgo de sesgo. Se utilizaron gráficos de embudo para explorar el posible sesgo de publicación. Por último, incorporamos los resultados en la aplicación Confidence in Network Meta-Analysis (CINeMA) para evaluar la credibilidad de los hallazgos de cada NMA. CINeMA clasifica la confianza en los resultados de cada comparación de tratamientos como alta, moderada, baja o muy baja.

Resultados

Se identificaron e incluyeron en este estudio 41 estudios, que incluyeron un total de 9821 pacientes, con una duración media del estudio de $70,5 \pm 36,6$ semanas. El porcentaje de mujeres fue del 54,1% y la edad media fue de 40,7 años. Veintitrés estudios incluyeron solo pacientes con trastorno bipolar I (BDI). Solo cuatro estudios incluyeron solo pacientes que tuvieron episodios depresivos en el reclutamiento. Dieciséis estudios incluyeron pacientes con trastorno bipolar (TB) de ciclado rápido y 25 estudios utilizaron diseños de enriquecimiento. Los análisis detallados de la calidad metodológica de los estudios, basados en los criterios Cochrane de riesgo de sesgo

Recurrencia/recaída de cualquier episodio del estado de ánimo (29 estudios, 6890 pacientes)

En los resultados del metaanálisis en red, Aripiprazol fue similar a Carbamazepina (0.905 (0.473, 1.730)), Litio (0.991 (0.600, 1.638)) y Valproato (0.976 (0.563, 1.691)) (Tabla N° 1).

Tabla N° 1. Comparaciones para recurrencia/recaída de cualquier episodio del estado de ánimo de estabilizadores del estado de ánimo y/o antipsicóticos para el trastorno bipolar en la fase de mantenimiento.

AOM	0.838 (0.438, 1.604)	0.978 (0.506, 1.888)	1.776 (0.630, 5.007)	1.980 (0.882, 4.443)	0.759 (0.409, 1.406)	0.679 (0.420, 1.096)	0.831 (0.524, 1.319)	1.267 (0.574, 2.794)	0.987 (0.557, 1.749)	1.037 (0.635, 1.692)	0.621 (0.350, 1.104)	0.986 (0.597, 1.628)	0.814 (0.486, 1.363)	0.818 (0.490, 1.366)	0.519 (0.335, 0.803)
	ARI	1.166 (0.587, 2.319)	2.118 (0.737, 6.086)	2.362 (1.028, 5.428)	0.905 (0.473, 1.730)	0.810 (0.482, 1.360)	0.991 (0.600, 1.638)	1.511 (0.669, 3.415)	1.178 (0.643, 2.157)	1.237 (0.729, 2.098)	0.741 (0.404, 1.361)	1.176 (0.685, 2.017)	0.971 (0.559, 1.687)	0.976 (0.563, 1.691)	0.619 (0.383, 0.999)
		ARI + LAM	1.816 (0.631, 5.226)	2.025 (0.875, 4.688)	0.776 (0.405, 1.485)	0.694 (0.442, 1.090)	0.850 (0.514, 1.407)	1.295 (0.573, 2.930)	1.010 (0.550, 1.853)	1.060 (0.620, 1.814)	0.635 (0.343, 1.179)	1.008 (0.582, 1.744)	0.832 (0.474, 1.461)	0.837 (0.481, 1.454)	0.530 (0.324, 0.868)
			ARI + VAL	1.115 (0.350, 3.558)	0.427 (0.154, 1.183)	0.382 (0.147, 0.995)	0.468 (0.184, 1.190)	0.713 (0.230, 2.214)	0.556 (0.212, 1.455)	0.584 (0.223, 1.525)	0.350 (0.127, 0.962)	0.555 (0.211, 1.461)	0.458 (0.172, 1.219)	0.461 (0.187, 1.134)	0.292 (0.114, 0.748)
				ASE	0.383 (0.171, 0.859)	0.343 (0.169, 0.696)	0.420 (0.209, 0.842)	0.640 (0.248, 1.649)	0.499 (0.230, 1.081)	0.523 (0.256, 1.071)	0.314 (0.144, 0.682)	0.498 (0.241, 1.026)	0.411 (0.197, 0.856)	0.413 (0.199, 0.858)	0.262 (0.133, 0.517)
					CAR	0.895 (0.561, 1.427)	1.095 (0.728, 1.649)	1.670 (0.780, 3.576)	1.301 (0.762, 2.221)	1.366 (0.850, 2.197)	0.819 (0.461, 1.454)	1.299 (0.796, 2.121)	1.073 (0.643, 1.791)	1.078 (0.671, 1.734)	0.684 (0.442, 1.057)
		0.694 (0.442, 1.090)				LAM	1.224 (0.978, 1.533)	1.866 (0.945, 3.685)	1.454 (0.968, 2.184)	1.527 (1.141, 2.044)	0.915 (0.600, 1.396)	1.452 (1.063, 1.984)	1.199 (0.856, 1.679)	1.205 (0.875, 1.659)	0.764 (0.628, 0.930)
					1.095 (0.728, 1.649)	1.101 (0.809, 1.499)	LIT	1.524 (0.802, 2.897)	1.188 (0.842, 1.676)	1.247 (0.980, 1.587)	0.748 (0.500, 1.118)	1.186 (0.905, 1.553)	0.979 (0.719, 1.333)	0.984 (0.773, 1.253)	0.624 (0.537, 0.725)
							1.524 (0.802, 2.897)	LIT + OXC	0.779 (0.376, 1.615)	0.818 (0.412, 1.625)	0.491 (0.230, 1.047)	0.778 (0.388, 1.562)	0.642 (0.315, 1.310)	0.646 (0.325, 1.283)	0.409 (0.212, 0.792)
							1.102 (0.761, 1.595)		LIT + VAL	1.050 (0.692, 1.592)	0.630 (0.372, 1.064)	0.999 (0.647, 1.540)	0.824 (0.522, 1.303)	0.829 (0.591, 1.163)	0.525 (0.363, 0.760)
							1.295 (0.877, 1.913)			OLA	0.599 (0.388, 0.926)	0.951 (0.685, 1.320)	0.785 (0.566, 1.089)	0.789 (0.566, 1.100)	0.500 (0.400, 0.625)
											PAL	1.586 (1.013, 2.482)	1.310 (0.824, 2.082)	1.317 (0.831, 2.085)	0.835 (0.575, 1.212)

							1.159 (0.792, 1.696)					QUE	0.826 (0.571, 1.194)	0.830 (0.583, 1.181)	0.526 (0.411, 0.674)
											0.613 (0.382, 0.983)		RISLAI	1.005 (0.687, 1.472)	0.637 (0.484, 0.839)
			0.461 (0.187, 1.134)				1.007 (0.781, 1.299)		0.776 (0.543, 1.111)					VAL	0.634 (0.485, 0.829)
0.519 (0.335, 0.803)	0.619 (0.383, 0.999)			0.262 (0.133, 0.517)		0.795 (0.647, 0.976)	0.618 (0.525, 0.728)			0.521 (0.400, 0.680)	0.835 (0.575, 1.212)	0.508 (0.393, 0.657)	0.613 (0.462, 0.813)	0.628 (0.396, 0.997)	PLA

Los resultados del metaanálisis por pares se presentan en la mitad inferior izquierda y los resultados del metaanálisis en red en la mitad superior derecha. El resultado en negrita indica significación estadística.

AOM aripiprazol una vez al mes, ARI aripiprazol, ASE asenapina, CAR carbamazepina, LAM lamotrigina, LIT litio, OLA olanzapina, OXC oxcarbazepina, PAL paliperidona, PLA placebo, QUE quetiapina, RISLAI risperidona inyectable de acción prolongada, VAL valproato.

Fuente: Tomado de Kishi T, Ikuta T, Matsuda Y, Sakuma K, Okuya M, Mishima K, et al. 2021

Recurrencia/recaída de episodios depresivos (25 estudios, 6438 pacientes)

En los resultados del metaanálisis en red, Aripiprazol fue similar a Carbamazepina 0.330 (0.063, 1.716), Litio 1.138 (0.517, 2.508) y Valproato 1.062 (0.456, 2.474) (Tabla N° 2).

Tabla N° 2. Comparaciones para recurrencia/recaída de episodios depresivos de estabilizadores del estado de ánimo y/o antipsicóticos para el trastorno bipolar en la fase de mantenimiento.

AOM	1.178 (0.440, 3.153)	1.849 (0.782, 4.368)	3.879 (0.935, 16.087)	2.758 (0.837, 9.091)	0.389 (0.080, 1.892)	1.487 (0.761, 2.905)	2.258 (1.006, 5.065)	1.341 (0.706, 2.546)	3.606 (0.915, 14.208)	1.431 (0.675, 3.034)	1.430 (0.728, 2.808)	0.809 (0.367, 1.786)	2.212 (1.127, 4.342)	0.824 (0.394, 1.722)	1.251 (0.616, 2.541)	1.061 (0.573, 1.962)
	ARI	1.569 (0.591, 4.164)	3.293 (0.738, 14.690)	2.341 (0.652, 8.412)	0.330 (0.063, 1.716)	1.262 (0.560, 2.847)	1.917 (0.756, 4.860)	1.138 (0.517, 2.508)	3.061 (0.720, 13.008)	1.215 (0.503, 2.935)	1.214 (0.536, 2.749)	0.687 (0.275, 1.717)	1.878 (0.829, 4.252)	0.699 (0.293, 1.669)	1.062 (0.456, 2.474)	0.900 (0.417, 1.942)
		ARI +L AM	2.098 (0.513, 8.587)	1.492 (0.456, 4.882)	0.210 (0.044, 1.010)	0.804 (0.469, 1.379)	1.221 (0.604, 2.468)	0.725 (0.395, 1.333)	1.951 (0.503, 7.572)	0.774 (0.375, 1.599)	0.773 (0.401, 1.493)	0.438 (0.201, 0.955)	1.196 (0.620, 2.311)	0.446 (0.216, 0.920)	0.677 (0.342, 1.338)	0.574 (0.315, 1.046)
			ARI +V AL	0.711 (0.138, 3.666)	0.100 (0.015, 0.689)	0.383 (0.104, 1.409)	0.582 (0.147, 2.310)	0.346 (0.097, 1.235)	0.930 (0.160, 5.392)	0.369 (0.102, 1.338)	0.369 (0.100, 1.363)	0.209 (0.053, 0.826)	0.570 (0.154, 2.109)	0.212 (0.055, 0.815)	0.322 (0.094, 1.107)	0.273 (0.076, 0.986)

				ASE	0.141 (0.024, 0.837)	0.539 (0.188, 1.550)	0.819 (0.260, 2.582)	0.486 (0.172, 1.373)	1.308 (0.265, 6.450)	0.519 (0.171, 1.574)	0.518 (0.180, 1.495)	0.293 (0.094, 0.915)	0.802 (0.278, 2.313)	0.299 (0.099, 0.898)	0.454 (0.154, 1.337)	0.385 (0.138, 1.069)
				CAR		3.826 (0.876, 16.715)	5.810 (1.243, 27.161)	3.450 (0.812, 14.667)	9.279 (1.405, 61.283)	3.683 (0.821, 16.524)	3.679 (0.838, 16.158)	2.082 (0.446, 9.725)	5.692 (1.295, 25.011)	2.120 (0.467, 9.627)	3.219 (0.732, 14.160)	2.729 (0.635, 11.735)
		0.804 (0.469, 1.379)		LAM			1.518 (0.966, 2.386)	0.902 (0.680, 1.196)	2.425 (0.699, 8.418)	0.963 (0.593, 1.563)	0.962 (0.660, 1.402)	0.544 (0.309, 0.957)	1.488 (1.020, 2.170)	0.554 (0.342, 0.899)	0.841 (0.554, 1.277)	0.713 (0.547, 0.930)
				LA M+ VA L		1.518 (0.966, 2.386)		0.594 (0.349, 1.012)	1.597 (0.425, 6.003)	0.634 (0.327, 1.230)	0.633 (0.351, 1.141)	0.358 (0.174, 0.739)	0.980 (0.544, 1.765)	0.365 (0.188, 0.708)	0.554 (0.300, 1.025)	0.470 (0.278, 0.793)
					3.450 (0.812, 14.667)	0.832 (0.591, 1.171)		LIT	2.690 (0.800, 9.039)	1.067 (0.716, 1.590)	1.066 (0.783, 1.452)	0.604 (0.355, 1.026)	1.650 (1.208, 2.252)	0.615 (0.395, 0.956)	0.933 (0.680, 1.280)	0.791 (0.660, 0.948)
								LIT+O	2.690 (0.800, 9.039)	1.067 (0.716, 1.590)	1.066 (0.783, 1.452)	0.604 (0.355, 1.026)	1.650 (1.208, 2.252)	0.615 (0.395, 0.956)	0.933 (0.680, 1.280)	0.791 (0.660, 0.948)
								XC	0.397 (0.111, 1.422)	0.396 (0.114, 1.385)	0.224 (0.060, 0.842)	0.613 (0.175, 2.144)	0.229 (0.063, 0.830)	0.347 (0.099, 1.214)	0.294 (0.086, 1.002)	
								LIT+V	0.897 (0.587, 1.372)		0.999 (0.606, 1.647)	0.565 (0.292, 1.093)	1.546 (0.936, 2.552)	0.576 (0.319, 1.039)	0.874 (0.603, 1.268)	0.741 (0.481, 1.142)
												0.566 (0.320, 1.001)	1.547 (1.049, 2.282)	0.576 (0.365, 0.910)	0.875 (0.567, 1.350)	0.742 (0.562, 0.979)
												2.734	1.018	1.546	1.311	
												PAL	1.546 (0.835, 4.834)	0.535 (0.50, 1.937)	0.840 (0.84, 2.846)	0.796 (0.79, 2.157)
													0.373	0.566	0.480	
													QUE	0.228 (0.228, 0.609)	0.366 (0.366, 0.874)	0.364 (0.364, 0.633)

				ASE	0.101 (0.010, 0.989)	0.234 (0.088, 0.626)	0.384 (0.094, 1.569)	0.386 (0.149, 0.999)	0.692 (0.164, 2.913)	0.525 (0.190, 1.452)	0.601 (0.228, 1.583)	0.352 (0.129, 0.964)	0.375 (0.143, 0.983)	0.566 (0.211, 1.514)	0.326 (0.123, 0.864)	0.208 (0.082, 0.529)
				CAR	2.324 (0.283, 19.091)	3.811 (0.369, 39.358)	3.833 (0.480, 30.597)	6.874 (0.662, 71.350)	5.210 (0.631, 42.996)	5.967 (0.733, 48.550)	3.496 (0.419, 29.163)	3.729 (0.458, 30.365)	5.618 (0.681, 46.321)	3.234 (0.399, 26.198)	2.069 (0.257, 16.663)	
		0.576 (0.322, 1.031)			LAM	1.640 (0.599, 4.494)	1.649 (1.166, 2.333)	2.957 (0.954, 9.170)	2.242 (1.355, 3.709)	2.567 (1.712, 3.850)	1.504 (0.915, 2.472)	1.604 (1.082, 2.379)	2.417 (1.545, 3.780)	1.391 (0.920, 2.105)	0.890 (0.650, 1.219)	
					LA M+ VA L	1.640 (0.599, 4.494)	1.006 (0.346, 2.920)	1.803 (0.396, 8.208)	1.367 (0.443, 4.218)	1.565 (0.528, 4.639)	0.917 (0.298, 2.822)	0.978 (0.332, 2.887)	1.474 (0.489, 4.440)	0.848 (0.285, 2.523)	0.543 (0.189, 1.560)	
					3.833 (0.480, 30.597)	1.891 (1.147, 3.117)	LIT	1.793 (0.611, 5.265)	1.359 (0.935, 1.975)	1.557 (1.173, 2.065)	0.912 (0.593, 1.403)	0.973 (0.729, 1.299)	1.465 (1.013, 2.120)	0.843 (0.657, 1.083)	0.540 (0.445, 0.655)	
					1.793 (0.611, 5.265)	LIT +O XC	0.758 (0.242, 2.370)	0.868 (0.285, 2.644)	0.509 (0.159, 1.622)	0.543 (0.178, 1.655)	0.817 (0.262, 2.552)	0.470 (0.156, 1.421)	0.301 (0.101, 0.899)			
					1.333 (0.900, 1.975)	LIT +V AL	1.145 (0.721, 1.820)	0.671 (0.382, 1.178)	0.716 (0.449, 1.140)	1.078 (0.642, 1.810)	0.621 (0.433, 0.889)	0.397 (0.263, 0.599)				
					1.690 (1.120, 2.550)	OLA	0.586 (0.367, 0.936)	0.625 (0.439, 0.891)	0.941 (0.631, 1.404)	0.542 (0.376, 0.781)	0.347 (0.265, 0.453)					
					1.067 (0.677, 1.681)	PAL	1.607 (0.975, 2.649)	0.925 (0.570, 1.500)	0.592 (0.403, 0.870)							
					0.928 (0.644, 1.337)	QUE	1.506 (1.010, 2.247)	0.867 (0.601, 1.251)	0.555 (0.435, 0.707)							

				ASE	0.458 (0.251, 0.837)	0.547 (0.315, 0.949)	0.516 (0.255, 1.042)	0.538 (0.316, 0.914)	0.482 (0.190, 1.225)	0.618 (0.336, 1.138)	0.656 (0.378, 1.139)	0.503 (0.273, 0.930)	0.685 (0.390, 1.201)	0.572 (0.325, 1.009)	0.564 (0.323, 0.986)	0.450 (0.270, 0.750)
				CAR	1.194 (0.828, 1.722)	1.126 (0.637, 1.992)	1.174 (0.883, 1.560)	1.052 (0.464, 2.385)	1.350 (0.888, 2.052)	1.432 (0.998, 2.056)	1.099 (0.690, 1.750)	1.495 (1.021, 2.188)	1.250 (0.839, 1.862)	1.231 (0.872, 1.738)	0.983 (0.714, 1.352)	
		0.915 (0.645, 1.298)		LAM	0.944 (0.610, 1.460)	0.983 (0.781, 1.238)	0.882 (0.396, 1.963)	1.131 (0.774, 1.653)	1.200 (0.902, 1.597)	0.921 (0.620, 1.369)	1.252 (0.921, 1.703)	1.047 (0.761, 1.441)	1.032 (0.771, 1.380)	0.823 (0.670, 1.011)		
				LA M+ VA L	0.944 (0.610, 1.460)	1.042 (0.636, 1.707)	0.934 (0.375, 2.326)	1.199 (0.672, 2.138)	1.272 (0.755, 2.143)	0.976 (0.541, 1.760)	1.327 (0.778, 2.263)	1.109 (0.646, 1.906)	1.093 (0.647, 1.847)	0.872 (0.538, 1.414)		
				LIT	1.174 (0.883, 1.560)	0.995 (0.713, 1.388)	0.897 (0.416, 1.930)	1.150 (0.846, 1.564)	1.220 (0.977, 1.524)	0.937 (0.648, 1.353)	1.274 (0.989, 1.640)	1.065 (0.805, 1.407)	1.049 (0.864, 1.274)	0.837 (0.725, 0.966)		
				LIT +O XC	0.897 (0.416, 1.930)	1.283 (0.562, 2.931)	1.361 (0.613, 3.025)	1.045 (0.446, 2.445)	1.420 (0.633, 3.185)	1.188 (0.525, 2.686)	1.170 (0.530, 2.581)	0.934 (0.428, 2.037)				
				LIT +V AL	1.089 (0.779, 1.522)	1.089 (0.779, 1.522)	1.061 (0.729, 1.544)	0.814 (0.506, 1.309)	1.107 (0.747, 1.642)	0.926 (0.614, 1.395)	0.912 (0.672, 1.238)	0.728 (0.522, 1.015)				
				OLA	1.261 (0.891, 1.786)	0.767 (0.516, 1.141)	1.044 (0.769, 1.417)	0.872 (0.653, 1.166)	0.860 (0.646, 1.144)	0.686 (0.558, 0.843)						
				PAL	1.360 (0.901, 2.052)	1.137 (0.748, 1.727)	1.120 (0.746, 1.682)	0.894 (0.637, 1.254)								
				QUE	1.346 (0.945, 1.722)	0.836 (0.824, 1.123)	0.657 (0.520, 0.830)									

				CAR	1.692 (0.093, 30.695)	2.085 (0.261, 16.683)	2.266 (0.036, 141.189)	1.214 (0.060, 24.670)	0.483 (0.009, 26.736)	1.626 (0.053, 49.576)	1.373 (0.040, 46.726)	2.461 (0.122, 49.665)	1.420 (0.127, 15.836)
		0.972 (0.019, 49.259)		LAM		1.233 (0.164, 9.280)	1.339 (0.023, 78.878)	0.717 (0.046, 11.236)	0.285 (0.007, 11.610)	0.961 (0.041, 22.376)	0.812 (0.033, 20.136)	1.454 (0.081, 26.172)	0.839 (0.131, 5.358)
				2.085 (0.261, 16.683)	0.744 (0.046, 12.002)	LIT	1.086 (0.031, 38.621)	0.582 (0.066, 5.143)	0.232 (0.007, 7.174)	0.780 (0.052, 11.741)	0.658 (0.038, 11.371)	1.180 (0.135, 10.325)	0.681 (0.201, 2.310)
						1.000 (0.020, 50.846)	LIT+VAL	0.536 (0.008, 34.405)	0.213 (0.002, 29.309)	0.718 (0.008, 62.091)	0.606 (0.006, 56.753)	1.086 (0.031, 38.621)	0.627 (0.015, 26.243)
						0.336 (0.014, 8.305)		OLA	0.398 (0.009, 18.601)	1.340 (0.050, 36.107)	1.132 (0.057, 22.347)	2.028 (0.099, 41.421)	1.170 (0.141, 9.729)
								PAL	3.366 (0.054, 208.159)	2.843 (0.045, 181.417)	5.095 (0.095, 274.486)	2.941 (0.119, 72.762)	
						1.110 (0.022, 56.070)		QUE		0.845 (0.021, 33.717)	1.514 (0.050, 45.847)	0.874 (0.065, 11.664)	
								1.008 (0.020, 51.157)			RISLAI	1.792 (0.054, 59.704)	1.034 (0.074, 14.509)
						1.217 (0.125, 11.814)	1.000 (0.020, 50.846)				VAL	0.577 (0.054, 6.149)	
1.008 (0.020, 51.152)	1.064 (0.021, 54.261)		1.008 (0.020, 51.188)		1.008 (0.141, 7.200)	0.737 (0.197, 2.764)		0.790 (0.049, 12.683)	2.941 (0.119, 72.762)	1.005 (0.063, 16.103)	0.993 (0.062, 15.959)	0.504 (0.010, 25.598)	PLA

Los resultados del metaanálisis por pares se presentan en la mitad inferior izquierda y los resultados del metaanálisis en red en la mitad superior derecha. El resultado en negrita indica significación estadística.

AOM aripiprazol una vez al mes, ARI aripiprazol, ASE asenapina, CAR carbamazepina, LAM lamotrigina, LIT litio, OLA olanzapina, OXC oxcarbazepina, PAL paliperidona, PLA placebo, QUE quetiapina, RISLAI risperidona inyectable de acción prolongada, VAL valproato.

Fuente: Tomado de Kishi T, Ikuta T, Matsuda Y, Sakuma K, Okuya M, Mishima K, et al. 2021

6.2. Ensayos Clínicos u otros estudios

No se ha identificado evidencia directa y comparativa disponible en eficacia/efectividad que responda a la pregunta de investigación de interés (pregunta clínica: PICO).

VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

7.1. Revisiones Sistemáticas

Kushi T. et al (2021)²⁶. Esta revisión sistemática reportó la tasa de interrupción debido a eventos adversos (síntomas extrapiramidales, ansiedad, boca seca, aumento de peso).

El método, los criterios de inclusión y exclusión, los regímenes de tratamiento y el método estadístico están descritos en el punto 6.1.

Interrupción por eventos adversos (21 estudios, 6107 pacientes)

En los resultados del metaanálisis en red, Aripiprazol fue similar a Carbamazepina 2.302 (0.207, 25.582), Litio 2.853 (0.325, 25.028) y Valproato 5.716 (0.501, 65.229) (**Tabla N° 1**).

Tabla N° 1. Comparaciones para Interrupción por cualesquiera eventos adversos de estabilizadores del estado de ánimo y/o antipsicóticos para el trastorno bipolar en la fase de mantenimiento.

AOM	1.096 (0.055, 21.942)	8.156 (0.641, 103.804)	19.292 (2.011 , 185.045)	2.524 (0.230, 27.735)	12.682 (1.150 , 139.826)	3.128 (0.361, 27.105)	1.870 (0.116, 30.054)	1.917 (0.178, 20.606)	3.859 (0.427, 34.848)	5.751 (0.470, 70.337)	6.026 (0.686, 52.963)	3.914 (0.355, 43.216)	6.266 (0.555, 70.732)	7.000 (0.847, 57.876)		
	ARI	7.439 (0.578, 95.679)	17.595 (1.813 , 170.784)	2.302 (0.207, 25.582)	11.568 (1.037 , 128.960)	2.853 (0.325, 25.028)	1.705 (0.105, 27.677)	1.749 (0.161, 19.009)	3.520 (0.385, 32.175)	5.246 (0.424, 64.845)	5.496 (0.618, 48.906)	3.570 (0.320, 39.857)	5.716 (0.501, 65.229)	6.385 (0.762, 53.464)		
	ARI+ LA M	2.366 (0.463, 12.078)	0.309 (0.054, 1.769)	1.555 (0.670, 3.612)	0.384 (0.095, 1.554)	0.229 (0.024, 2.149)	0.235 (0.042, 1.303)	0.473 (0.109, 2.063)	0.705 (0.100, 4.974)	0.739 (0.168, 3.246)	0.480 (0.081, 2.856)	0.768 (0.130, 4.557)	0.858 (0.208, 3.541)			
			ASE	0.131 (0.033 , 0.525)	0.657 (0.163, 2.655)	0.162 (0.064 , 0.408)	0.097 (0.013 , 0.698)	0.099 (0.026 , 0.384)	0.200 (0.073 , 0.552)	0.298 (0.062, 1.429)	0.312 (0.120 , 0.811)	0.203 (0.050 , 0.821)	0.325 (0.077, 1.365)	0.363 (0.162 , 0.812)		
				CAR	5.025 (1.092 , 23.120)	1.239 (0.438, 3.508)	0.741 (0.097, 5.658)	0.760 (0.181, 3.190)	1.529 (0.486, 4.807)	2.279 (0.393, 13.217)	2.388 (0.726, 7.854)	1.551 (0.332, 7.246)	2.483 (0.546, 11.292)	2.773 (0.894, 8.609)		
		1.555 (0.670, 3.612)			LAM	0.247 (0.081 , 0.753)	0.147 (0.019, 1.172)	0.151 (0.034 , 0.672)	0.304 (0.091, 1.018)	0.453 (0.078, 2.642)	0.475 (0.141, 1.604)	0.309 (0.064, 1.486)	0.494 (0.103, 2.370)	0.552 (0.177, 1.725)		
						LIT	1.239 (0.438, 3.508)	0.213 (0.060 , 0.757)	0.598 (0.104, 3.428)	0.613 (0.228, 1.647)	1.234 (0.765, 1.991)	1.839 (0.446, 7.583)	1.927 (1.080 , 3.437)	1.251 (0.401, 3.903)	2.003 (0.666, 6.023)	2.238 (1.430 , 3.502)

²⁶ Kishi T, Ikuta T, Matsuda Y, Sakuma K, Okuya M, Mishima K, et al. Mood stabilizers and/or antipsychotics for bipolar disorder in the maintenance phase: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Mol Psychiatry [Internet]. 2021;26(8):4146–57. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41380-020-00946-6>

					0.598 (0.104 , 3.428)	LIT+ OX C	1.026 (0.138, 7.629)	2.064 (0.337 , 12.627)	3.076 (0.325 , 29.160)	3.223 (0.512 , 20.296)	2.094 (0.260 , 16.832)	3.352 (0.425 , 26.417)	3.744 (0.617 , 22.721)
					0.545 (0.196 , 1.519)	LIT+ VAL		2.013 (0.671 , 6.033)	2.999 (0.533 , 16.874)	3.143 (1.000 , 9.877)	2.041 (0.452 , 9.210)	3.268 (1.088 , 9.817)	3.651 (1.234 , 10.801)
					1.360 (0.819 , 2.260)			OLA (0.340 , 6.540)	1.562 (0.754 , 3.235)	1.014 (0.335 , 3.071)	1.624 (0.489 , 5.392)	1.814 (0.979 , 3.361)	
										PAL (0.249 , 4.415)	0.681 (0.117 , 3.973)	1.090 (0.181 , 6.554)	1.217 (0.317 , 4.668)
					1.586 (0.742 , 3.387)					QUE (0.191 , 2.210)	0.650 (0.300 , 3.606)	1.040 (0.696 , 1.937)	1.162 (0.696 , 1.937)
								1.008 (0.284 , 3.581)			RISLA (0.329 , 7.794)	1.601 (0.571 , 5.605)	1.788 (0.571 , 5.605)
					2.003 (0.666 , 6.023)		2.750 (0.853, 8.862)					VAL (0.340 , 3.666)	1.117 (0.340 , 3.666)
7.000 (0.847 , 57.876)	6.385 (0.762 , 53.464)	0.363 (0.162 , 0.812)	0.898 (0.236, 3.412)	2.179 (1.322 , 3.592)				4.426 (1.057 , 18.541)	1.217 (0.317 , 4.668)	1.111 (0.645 , 1.912)	1.981 (0.476 , 8.256)		PLA

Los resultados del metaanálisis por pares se presentan en la mitad inferior izquierda y los resultados del metaanálisis en red en la mitad superior derecha. El resultado en negrita indica significación estadística.

AOM aripiprazol una vez al mes, ARI aripiprazol, ASE asenapina, CAR carbamazepina, LAM lamotrigina, LIT litio, OLA olanzapina, OXC oxcarbazepina, PAL paliperidona, PLA placebo, QUE quetiapina, RISLA risperidona inyectable de acción prolongada, VAL valproato.

Fuente: Tomado de Kishi T, Ikuta T, Matsuda Y, Sakuma K, Okuya M, Mishima K, et al. 2021

Síntomas extrapiramidales/uso de agente anticolinérgico (14 estudios, 4778 pacientes)

En los resultados del metaanálisis en red, Aripiprazol se asoció con una mayor incidencia de síntomas extrapiramidales/uso de anticolinérgicos en comparación con la carbamazepina 16.130 (1.193, 218.045); y, fue similar a Litio 2.266 (0.264, 19.424), Valproato 2.458 (0.281, 21.497 (Tabla N° 2).

1.156 (0.658, 2.033)	1.161 (0.495, 2.722)		0.667 (0.109, 4.092)	1.046 (0.566, 1.934)	1.092 (0.589, 2.024)	0.638 (0.416, 0.979)	1.298 (0.661, 2.550)	0.527 (0.289, 0.959)	PLA
----------------------------	----------------------------	--	----------------------------	----------------------------	----------------------------	---	----------------------------	---	-----

Los resultados del metaanálisis por pares se presentan en la mitad inferior izquierda y los resultados del metaanálisis en red en la mitad superior derecha. El resultado en negrita indica significación estadística.

AOM aripiprazol una vez al mes, ARI aripiprazol, ASE asenapina, CAR carbamazepina, LAM lamotrigina, LIT litio, OLA olanzapina, OXC oxcarbazepina, PAL paliperidona, PLA placebo, QUE quetiapina, RISLAI risperidona inyectable de acción prolongada, VAL valproato.

Fuente: Tomado de Kishi T, Ikuta T, Matsuda Y, Sakuma K, Okuya M, Mishima K, et al. 2021

Boca seca (7 estudios, 2117 pacientes)

En los resultados del metaanálisis en red, Aripiprazol fue similar a Carbamazepina 6.021 (0.569, 63.669), Litio 3.234 (0.336, 31.122), Valproato 8.187 (0.833, 80.463) (**Tabla N° 4**).

Tabla N° 4. Comparaciones para boca seca de estabilizadores del estado de ánimo y/o antipsicóticos para el trastorno bipolar en la fase de mantenimiento.

ARI	6.468 (0.076, 546.864)	6.021 (0.569, 63.669)	3.234 (0.336, 31.122)	2.675 (0.130, 55.009)	13.112 (0.547, 314.442)	1.829 (0.172, 19.470)	8.187 (0.833, 80.463)	6.468 (0.797, 52.510)
	ASE	0.931 (0.016, 53.958)	0.500 (0.009, 27.459)	0.414 (0.005, 36.459)	2.027 (0.021, 198.522)	0.283 (0.005, 16.456)	1.266 (0.023, 70.351)	1.000 (0.020, 50.009)
		CAR	0.537 (0.278, 1.039)	0.444 (0.039, 5.076)	2.178 (0.158, 30.039)	0.304 (0.065, 1.423)	1.360 (0.501, 3.691)	1.074 (0.363, 3.178)
			LIT	0.827 (0.079, 8.629)	4.054 (0.320, 51.408)	0.566 (0.140, 2.285)	2.532 (1.196, 5.359)	2.000 (0.845, 4.731)
				OLA	4.901 (0.193, 124.549)	0.684 (0.059, 7.863)	3.061 (0.288, 32.580)	2.418 (0.273, 21.409)
					PAL	0.139 (0.010, 1.936)	0.625 (0.048, 8.068)	0.493 (0.045, 5.382)
						QUE	4.476 (1.071, 18.707)	3.536 (1.178, 10.615)
			2.532 (1.196, 5.359)				VAL	0.790 (0.316, 1.972)
6.468 (0.797, 52.510)	1.000 (0.020, 50.009)		2.000 (0.845, 4.731)	2.418 (0.273, 21.409)	0.493 (0.045, 5.382)	3.536 (1.178, 10.615)	0.790 (0.316, 1.972)	PLA

Los resultados del metaanálisis por pares se presentan en la mitad inferior izquierda y los resultados del metaanálisis en red en la mitad superior derecha. El resultado en negrita indica significación estadística.

AOM aripiprazol una vez al mes, ARI aripiprazol, ASE asenapina, CAR carbamazepina, LAM lamotrigina, LIT litio, OLA olanzapina, OXC oxcarbazepina, PAL paliperidona, PLA placebo, QUE quetiapina, RISLAI risperidona inyectable de acción prolongada, VAL valproato.

Fuente: Tomado de Kishi T, Ikuta T, Matsuda Y, Sakuma K, Okuya M, Mishima K, et al. 2021

Aumento de peso (13 estudios, 3558 pacientes)

En los resultados del metaanálisis en red, Aripiprazol fue similar a Litio 3.155 (0.087, 114.400), Valproato 1.929 (0.044, 85.123) (**Tabla N° 5**).

Tabla N° 5. Comparaciones para boca seca de estabilizadores del estado de ánimo y/o antipsicóticos para el trastorno bipolar en la fase de mantenimiento.

AOM	0.333 (0.006, 17.786)	0.531 (0.005, 51.527)	1.218 (0.025, 59.377)	1.050 (0.034, 32.362)	0.376 (0.004, 37.510)	1.102 (0.044, 27.805)	1.143 (0.024, 55.031)	0.699 (0.015, 32.819)	0.588 (0.022, 15.919)	0.642 (0.017, 24.293)	1.353 (0.090, 20.344)
ARI		1.595 (0.015, 175.107)	3.660 (0.065, 206.067)	3.155 (0.087, 114.400)	1.131 (0.010, 127.383)	3.312 (0.111, 99.236)	3.435 (0.062, 191.062)	2.100 (0.039, 114.057)	1.767 (0.055, 56.616)	1.929 (0.044, 85.123)	4.067 (0.221, 74.873)
ARI+VAL			2.294 (0.023, 233.061)	1.978 (0.060, 65.733)	0.709 (0.007, 74.769)	2.076 (0.045, 96.467)	2.154 (0.021, 216.437)	1.317 (0.013, 129.593)	1.108 (0.019, 65.027)	1.209 (0.075, 19.511)	2.550 (0.064, 101.728)
ASE				0.862 (0.026, 28.219)	0.309 (0.003, 32.217)	0.905 (0.034, 24.335)	0.939 (0.018, 47.660)	0.574 (0.012, 28.434)	0.483 (0.017, 13.914)	0.527 (0.013, 21.113)	1.111 (0.069, 18.017)
LIT				0.359 (0.017, 7.720)		1.050 (0.126, 8.779)	1.089 (0.034, 35.146)	0.666 (0.021, 20.901)	0.560 (0.039, 8.060)	0.611 (0.073, 5.152)	1.289 (0.158, 10.521)
LIT+OXC				0.359 (0.017, 7.720)		2.927 (0.070, 122.303)	3.036 (0.029, 313.093)	1.856 (0.018, 187.504)	1.562 (0.027, 91.067)	1.705 (0.041, 71.536)	3.594 (0.087, 148.117)
OLA				0.724 (0.046, 11.479)			1.037 (0.039, 27.478)	0.634 (0.025, 16.314)	0.534 (0.059, 4.866)	0.582 (0.041, 8.213)	1.228 (0.213, 7.090)
PAL								0.611 (0.012, 29.919)	0.514 (0.018, 14.611)	0.562 (0.014, 22.200)	1.184 (0.074, 18.863)
QUE								0.841 (0.030, 23.222)	0.919 (0.024, 35.375)	1.936 (0.126, 29.797)	
RISLAI					0.294 (0.018, 4.681)					1.092 (0.056, 21.389)	2.301 (0.351, 15.085)
VAL		1.209 (0.075, 19.511)		0.691 (0.076, 6.288)							2.108 (0.187, 23.708)
PLA	1.353 (0.090, 20.344)	4.067 (0.221, 74.873)		1.111 (0.069, 18.017)	1.714 (0.105, 27.983)		0.874 (0.114, 6.693)	1.184 (0.074, 18.863)	1.936 (0.126, 29.797)	1.539 (0.218, 10.879)	2.801 (0.178, 44.089)

Los resultados del metaanálisis por pares se presentan en la mitad inferior izquierda y los resultados del metaanálisis en red en la mitad superior derecha. El resultado en **negrita** indica significación estadística.

AOM aripiprazol una vez al mes, ARI aripiprazol, ASE asenapina, CAR carbamazepina, LAM lamotrigina, LIT litio, OLA olanzapina, OXC oxcarbazepina, PAL paliperidona, PLA placebo, QUE quetiapina, RISLAI risperidona inyectable de acción prolongada, VAL valproato.

Fuente: Tomado de Kishi T, Ikuta T, Matsuda Y, Sakuma K, Okuya M, Mishima K, et al. 2021

7.2. Ensayos controlados aleatorizados u otros estudios

No se ha identificado evidencia comparativa disponible en seguridad que responda a la pregunta clínica de interés (PICO).

7.3. Eudravigilance²⁷

En la base de datos de Eudravigilance de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) indica que hasta diciembre de 2024 se reportaron 75 casos de sospecha de reacciones adversas para Aripiprazol, divididos de la siguiente manera.

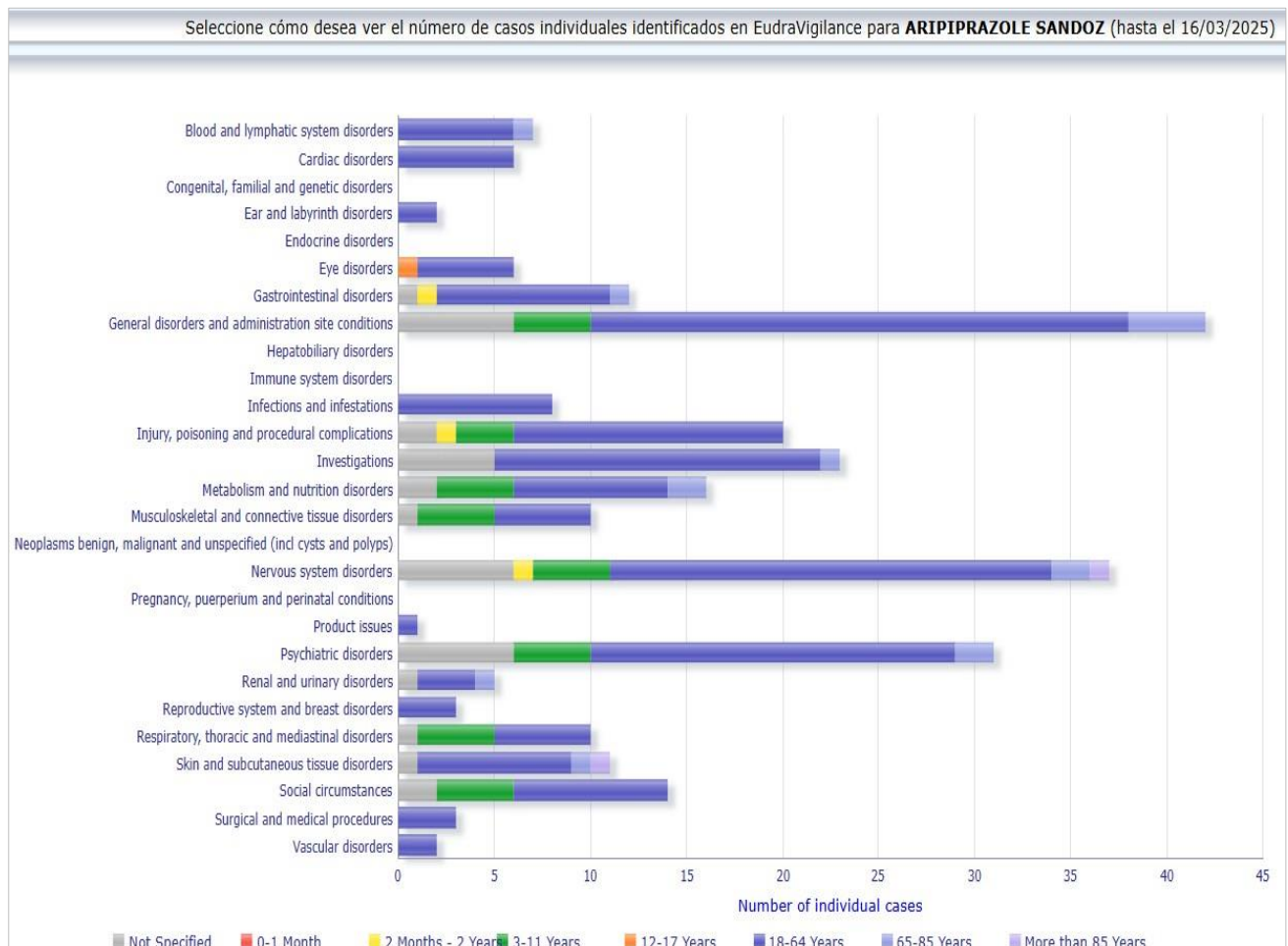


Figura N°. 2. casos de sospecha de reacciones adversas para Aripiprazol.

Fuente: Extraído de [adrreports.eu](https://www.adrreports.eu) (Aripiprazol)

²⁷ EMA. Base de datos Europea de Informes de presuntas reacciones adversas. EudraVigilance. [Internet] [Actualizado 2025, fecha de consulta: Mar de 2025]. Disponibles en: <https://www.adrreports.eu/en/>

VIII. DATOS DE CONSUMO

El consumo de los medicamentos psicoterapéuticos incluidos en el PNUME, reportados por los establecimientos de salud del Ministerio de Salud a través del SISMED²⁸, durante los años 2022 - 2024, fueron:

Tabla N° 8. Consumo Aripiprazol SISMED-MINSA

MINSA					
Código de producto	Medicamento	FF.	Unidades consumidas (Promedio)		
			Año		
			2022	2023	2024
04439	Litio carbonato 300 mg	Tableta	1 238 710	1 393 020	1 612 716
40803	Valproato sódico 500 mg	Tableta (de liberación modificada)	5 339 803	9 139 172	12 938 638
18035	Aripiprazol 15 mg*	Tableta	386 613	627 314	657 255
50031	Aripiprazol 5 mg*	Tableta		9 648	30 203

*Medicamento no incluido en el PNUME. FF.: Forma farmacéutica.

Fuente: Elaboración propia en base al SISMED-MINSA.

IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS

Los precios de referencia que se emplean en la estimación se determinan priorizando el uso de información pública y de acceso libre. La fuente de información principal es la base de datos de compras públicas del OSCE (CONOSCE)²⁹, la misma que se complementa con el catálogo de precios del SIS (CATPREC)³⁰. Ahora bien, en aquellos casos en donde no se encuentre información pública se empleará la información disponible en el observatorio de precios de productos farmacéuticos de la DIGEMID³¹.

En la siguiente tabla se presentan los precios para cada una de las tecnologías bajo evaluación. Es preciso destacar que el precio para Aripiprazol 15mg tableta y las alternativas comparadoras se obtuvo a través de CONOSCE, con excepción del valproato sódico que fue a través de CATPREC

²⁸ DIGEMID-MINSA. Sistema Integrado de Suministro de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios. Stock, consumo y disponibilidad histórica. [Internet] [citado Mar 2025]. Disponible en: https://apps.salud.minsa.gob.pe/portal_sismed/

²⁹ Sistema Electrónico de Contrataciones del estado (SEACE). CONOSCE. Datos de contrataciones [Internet] [Actualizado Mar 2025, citado Abr 2025]. Disponible: <https://bi.seace.gob.pe/pentaho/api/repos/%3Apublic%3Aportal%3Adatosabierto.html/content?userid=public&password=key>

³⁰ Ministerio de Salud. Sistema Integral de Salud. [Internet] [citado 3 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://www.sis.gob.pe/presspublicas/quias.html>

³¹ Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Observatorio peruano de productos farmacéuticos. [Internet] [Actualizado marzo de 2025, fecha de consulta: 3 de marzo de 2025]. <https://opm-digemid.minsa.gob.pe>

Tabla N° 9. Precios de las tecnologías sanitarias bajo evaluación.

Tecnología sanitaria	Presentación	Tipo	Precio	Año	Fuente	Detalles
Aripiprazol	15 mg TAB	Alternativa de interés	S/0.22	2024	CONOSCE	Promedio Ponderado
Carbonato de Litio	300 mg TAB	Alternativa comparadora	S/1.20	2024	CONOSCE	Precio promedio
Carbamazepina	200 mg TAB	Alternativa comparadora	S/0.15	2024	CONOSCE	Promedio Ponderado
Valproato Sódico (Liberación Modificada)	500 mg TAB	Alternativa comparadora	S/0.28	2024	CATPREC	Promedio Ponderado

Elaboración propia.

En la siguiente tabla se presenta la estimación del costo de adquisición de las alternativas bajo evaluación en el tratamiento de un paciente.

Tabla N° 10. Estimación de los costos de tratamiento por paciente.

Tecnologías sanitarias		Posología ^{a/}	Unidades por dosis	Unidades totales	Precio unitario	Costo por paciente		Costo por paciente incrementado ^{3/}
						Unidad	Total ^{2/}	
Alternativa de interés	Aripiprazol 15mg	10 mg diario	2/3	244	S/0.22	54	S/107	-
		30 mg diario	2	730		161		
Alternativa comparadora 1	Carbonato De Litio 300mg	600 mg diario	2	730	S/1.20	876	S/1,095	-S/988
		900 mg diario	3	1,095		1314		
Alternativa comparadora 2	Carbamazepina 200mg	100 mg diario	0.5	183	S/0.15	27	S/68	S/39
		400 mg diario	2	730		110		
Alternativa comparadora 3	Valproato Sódico (Liberación Modificada) 500mg	500 mg diario	1	365	S/0.28	102	S/128	-S/21
		750 mg diario	1.5	548		153		

 1/ Lexidrugs: Aripiprazol [Citado el 4 marzo 2025]. Disponible en <https://online.lexi.com>, a partir del cual se determinó las unidades.

 Lexidrugs: Carbonato de Litio [Citado el 4 marzo 2025]. Disponible en <https://online.lexi.com>, a partir del cual se determinó las unidades.

 Lexidrugs: Valproato de Sodio. [Citado el 4 marzo 2025]. Disponible en <https://online.lexi.com>, a partir del cual se determinó las unidades.

 Lexidrugs: Carbamazepina. [Citado el 4 marzo 2025]. Disponible en <https://online.lexi.com> a partir del cual se determinó las unidades.

Tecnologías sanitarias	Posología ^{1/}	Unidades por dosis	Unidades totales	Precio unitario	Costo por paciente		Costo por paciente incremental ^{3/}
					Unidad	Total ^{2/}	

2/ Para el caso de la alternativa de interés se presenta el costo promedio por paciente, para el resto es el costo total.

3/ Esta columna representa cuánto más se gastará en un paciente empleando la alternativa de interés, respecto a cada uno de los comparadores.

Elaboración propia

Como se observa en la tabla, el costo promedio de adquisición para cubrir el tratamiento de un paciente con la alternativa de interés asciende a S/ 107, en contraste, el costo con las alternativas comparadoras oscila entre S/ 68 y S/ 1,095. Este resultado refleja que incorporar la alternativa de interés (Aripiprazol 15 mg) representará, en promedio, una disminución en el gasto de aproximadamente 75% a lo que podría requerirse con alguna de las alternativas comparadoras.

Tabla N° 11. Estimación de los costos de tratamiento agregados.

Tecnologías sanitarias		Número de casos ^{1/}	Costo por paciente	Costo agregado	Costo agregado incremental ^{2/}
Alternativa de interés	Aripiprazol 15mg	452	S/107	S/48,394	-
Alternativa comparadora 1	Carbonato De Litio 300mg	452	S/1,095	S/494,940	-S/446,546
Alternativa comparadora 2	Carbamazepina 200mg	452	S/68	S/30,934	S/17,460
Alternativa comparadora 3	Valproato Sódico (Liberación Modificada) 500mg	452	S/128	S/57,743	-S/9,349

1/ El número de casos fue provisto por la institución solicitante, a través de los canales correspondientes

2/ Esta columna representa cuánto más se requeriría gastar en el caso se atiendan a todos los casos identificados con la alternativa de interés, respecto a cada uno de los comparadores.

Elaboración propia.

Finalmente, en la tabla correspondiente a los costos agregados, se aprecia que, de tratarse a todos los casos identificados con la alternativa de interés, se requerirá un costo de adquisición agregado de S/48,394, en contraste, si se empleasen las alternativas comparadoras este costo oscilaría entre S/ 30,934 y S/ 494,940.

En suma, los costos de adquisición de las alternativas bajo evaluación, tanto los referidos al costo de tratamiento para un paciente, como el costo de tratamiento agregado que resulta de considerar todos los casos identificados por las IPRESS solicitante, representa, en promedio, una reducción de 75% a lo que se requeriría en lugar de emplear alguna de las alternativas comparadoras, generándose así una menor presión presupuestal.

X. RESUMEN EJECUTIVO

La Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP) solicita la inclusión de Aripiprazol 15 mg tableta a la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades de salud mental al Petitorio Nacional Único de Medicamentos

Esenciales (PNUME), para el tratamiento de trastorno bipolar en fase de mantenimiento en pacientes adultos. La solicitud reporta 452 casos anuales de trastorno bipolar (hipomanía).

El trastorno bipolar (TB), anteriormente denominado trastorno maníaco depresivo, es un trastorno episódico del estado de ánimo caracterizado por episodios maníacos o hipomaníacos y depresivos. Se reconocen dos subtipos: trastorno bipolar I y trastorno bipolar II. La prevalencia mundial del trastorno bipolar se estima entre el 2% y el 2,5%. Se han reportado tasas ligeramente más altas de trastorno bipolar en países desarrollados con ingresos más altos. Según, representantes del Ministerio de Salud del país (MINSA) subrayaron que hay más de 23 mil peruanos sufrieron trastorno bipolar durante el 2018; asimismo, se atendió a 8,924 personas por episodio de manía o trastorno bipolar en el mismo periodo.

Aripiprazol presenta in vitro una alta afinidad por los receptores D2 y D3 dopaminérgicos, 5HT1A y 5HT2A serotoninérgicos y una moderada afinidad por los receptores D4 dopaminérgicos, 5HT2C y 5HT7, α -1 adrenérgicos y H1 de la histamina. Aripiprazol presenta también una moderada afinidad por el lugar de recaptación de serotonina, pero no se aprecia afinidad por los receptores muscarínicos.

Las agencias reguladoras EMA, AEMPS, HEALTH CANADA y MHRA han autorizado el uso de Aripiprazol para la prevención de un nuevo episodio maníaco en adultos que experimentaron predominantemente episodios maníacos y cuyos episodios maníacos respondieron al tratamiento con aripiprazol. FDA, por su lado, autorizó explícitamente el uso de Aripiprazol en monoterapia de mantenimiento para el tratamiento del trastorno bipolar I.

En el Perú, de acuerdo con el Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos, se identificó 12 registros sanitario para Aripiprazol 15 mg tableta.

Aripiprazol 15 mg tableta. no se encuentra incluido en la 23rd Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS, ni es medicamento precalificado por esta organización.

El sumario Best Practice recomienda, tras la estabilización del episodio agudo en adultos con trastorno bipolar I, el uso de estabilizadores de ánimo (litio, valproato semisódico, lamotrigina) y/o antipsicóticos (aripiprazol, entre otros) como opciones primarias. En contraste, DynaMed no recomienda específicamente aripiprazol para el tratamiento de mantenimiento a largo plazo (después de 3-6 meses de estabilización) en pacientes con trastorno bipolar I. Por su parte, UpToDate sugiere como primera línea para el mantenimiento el mismo régimen de farmacoterapia aguda (litio). En segunda línea, propone valproato, lamotrigina o quetiapina (para quienes no responden o no toleran el litio), y en tercera línea, recomienda aripiprazol u olanzapina (para quienes no responden o no toleran las terapias de segunda línea).

La directriz del Programa de Acción para la Brecha en Salud Mental de la OMS (2023), para el tratamiento de mantenimiento en adultos con trastorno bipolar, recomienda el uso de estabilizadores del ánimo (Carbamazepina, litio, ácido valproico [valproato sódico]) o los antipsicóticos orales (aripiprazol, olanzapina, quetiapina). NICE, para el tratamiento de trastorno bipolar en adultos a largo plazo, recomienda usar el litio como tratamiento farmacológico de primera línea; si el litio es ineficaz, se tolera mal o no es adecuado se debe considerar el uso de antipsicóticos (Aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona, asenapina). CANMAT y (ISBD) (2023), para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con trastorno bipolar, recomienda seguir la siguiente jerarquía a menos que la preferencia del paciente u otras consideraciones, como la respuesta previa/falta de respuesta, la tolerabilidad o la polaridad predominante, justifiquen otras opciones:

litio>quetiapina>divalproex>lamotrigina>aripiprazol>olanzapina>riepeidona>carbamazepina.

Kushi T. et al (2021), realizaron una revisión sistemática y un metaanálisis en red de ensayos controlados aleatorizados, a fin de analizar el riesgo-beneficio de cada medicamento (Estabilizadores del estado de ánimo y/o antipsicóticos) para pacientes con trastorno bipolar (TB) en la fase de mantenimiento. El resultado primario fue la tasa de recurrencia/recaída de cualquier episodio del estado de ánimo. Los criterios de valoración secundarios fueron la tasa de recurrencia/recaída de episodios depresivos, la tasa de recurrencia/recaída de episodios maníacos/hipomaníacos/mixtos, interrupción por cualquier causa, suicidios consumados. Se incluyeron estudio 41 estudios (9821 pacientes, con una duración media del estudio de 70,5 ± 36,6 semanas.

- En cuanto a los resultados de eficacia, se observó que la recurrencia/recaída de cualquier episodio del estado de ánimo, incluyendo episodios depresivos y episodios maníacos/hipomaníacos/mixtos; e interrupción por cualquier causa aripiprazol fue similar a carbamazepina, litio, valproato.
- En relación con la seguridad, la interrupción por eventos adversos, ansiedad/uso de ansiolíticos, boca seca, aumento de peso y, síntomas extrapiramidales/uso de agente anticolinérgico aripiprazol fue similar a carbamazepina, litio, valproato. Respecto a los síntomas extrapiramidales/uso de agente anticolinérgico aripiprazol fue similar a litio y valproato; no obstante, se asoció con una mayor incidencia en comparación con la carbamazepina.

Según la base de datos de la Agencia Europea de Medicamentos (Eudravigilance) hasta diciembre de 2024 se reportaron 75 casos de sospecha de reacciones adversas para Aripiprazol, entre los que se pueden destacar trastorno a: sistema nervioso, psiquiátricos, Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos y, circunstancias sociales.

Según la base de datos del SISMED, entre el 2022-2024, el consumo de Aripiprazol fue 657 255 (unidades). Según CONOSCE el 2024 el precio de Aripiprazol, carbonato de litio, carbamazepina y valproato sódico (Liberación modificada) fue S/ 0.20, 1.20, 0.15 y 0.28, respectivamente; así mismo, el costo promedio de adquisición para cubrir el tratamiento de un paciente con la alternativa de interés asciende a S/ 107, en contraste, el costo con las alternativas comparadoras oscila entre S/ 68 y S/ 1,095. Finalmente, de tratarse a todos los casos identificados con la alternativa de interés, se requerirá un costo de adquisición agregado de S/48,394, en contraste, si se empleasen las alternativas comparadoras este costo oscilaría entre S/ 30,934 y S/ 494,940.

XI. DECISIÓN DEL EQUIPO TÉCNICO

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica, el Equipo Técnico responsable de elaborar la Lista Complementaria de Medicamentos para el Tratamiento de Enfermedades de Salud Mental, decide **incluir Aripiprazol 15mg tableta en la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades de salud mental al PNUME para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de trastorno bipolar en fase de mantenimiento con baja tolerancia a otros tratamientos (Carbonato de litio, Valproato de sodio y Carbamazepina, bajo las siguientes consideraciones de uso:**

- Prescripción por médico especialista de acuerdo a guías técnicas o guías de práctica clínica aprobadas por el ministerio de salud o los institutos nacionales especializados en salud mental



- Promover la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (SRAM) al uso de olanzapina en el marco del sistema peruano de farmacovigilancia y tecnovigilancia.

ANEXO
Anexo N°1. Estrategia de búsqueda de la información

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
	Árbol de búsqueda Resultados	
Árbol de búsqueda Resultados	("Bipolar Disorder"[All Fields] OR "BD"[All Fields] OR "Psychoses"[All Fields] OR "Manic Depressive"[All Fields] OR "Bipolar Affective Psychosis"[All Fields] OR "Bipolar Mood Disorders"[All Fields] OR "Disorder, Bipolar Mood"[All Fields] OR "Manic-Depressive Psychosis"[All Fields] OR "Bipolar Disorders"[All Fields] OR "Mood Disorder, Bipolar"[All Fields] OR "Bipolar Affective"[All Fields] OR "Manic-Depressive"[All Fields] OR "Type 1 Bipolar Disorder"[All Fields] OR "Bipolar Disorder Type 1"[All Fields] OR "Bipolar"[All Fields]) AND ("Maintenance treatment"[All Fields] OR "maintenance phase"[All Fields] AND ("aripiprazole"[All Fields] OR "Abilify"[All Fields] OR "antipsychotics"[All Fields] OR "mood stabilizers"[All Fields] OR "Lithium"[All Fields] OR "Lithium Carbonate"[All Fields]] OR "Valproate Sodium"[All Fields] OR] OR "Valproate "[All Fields] OR] OR "Sodium Valproate"[All Fields] OR "Carbamazepine"[All Fields] OR] OR "Carbamazepine Sulfate "[All Fields] OR] OR "Carbamazepine Hydrochloride"[All Fields] OR "longitudinal studies"[All Fields] OR "prospective studies"[All Fields] OR "retrospective studies"[All Fields] OR "cohort"[All Fields] OR "prospective"[All Fields] OR "longitudinal"[All Fields] OR "retrospective"[All Fields] OR "Controlled Clinical Trial"[All Fields] OR "clinical trial"[All Fields] OR "Randomized controlled trial"[All Fields] OR "Random* "[All Fields] OR "Controlled Trial"[All Fields] OR "Control Trial*"[All Fields]) AND ("Systematic Review"[All Fields] OR "Meta-Analysis"[All Fields] OR "Meta-Analys*"[All Fields] OR "Metaanalysis"[All Fields] OR "Metanalysis"[All Fields]).	<u>Eficacia:</u> MAR: Kushi T. et al (2021) <u>Seguridad:</u> MAR: Kushi T. et al (2021)

Anexo N°2. Motivos de exclusión durante la fase de lectura a texto completo

N°	Tipo de estudio	Estudio excluido	Primer autor y año de publicación	Motivo de exclusión
1	RS y MA	Effects of a conventional mood stabilizer alone or in combination with second-generation antipsychotics on recurrence rate and discontinuation rate in bipolar I disorder in the maintenance phase: A systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. PMID: 33561884 DOI: 10.1111/bdi.13053	Taro Kishi, 2021	Diferente intervención
2	RS	A systematic review and meta-analysis of treatments for rapid cycling bipolar disorder PMID: 35778967 PMCID: PMC9796364 DOI: 10.1111/acps.13471	Rebecca Strawbridge, 2022	Diferente intervención y/o comparador
3	MAR	Comparative cardiovascular safety of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) among Chinese senile depression patients: A network meta-analysis of randomized controlled trials. PMCID: PMC6708706 DOI: 10.1097/MD.00000000000015786	Shengyu Guo, 2019	Diferente condición clínica, población e intervención
4	Estudio multicentro	Aripiprazole once-monthly as maintenance treatment for bipolar I disorder: a 52-week, multicenter, open-label study. PMCID: PMC6162003 DOI: 10.1186/s40345-018-0122-z	Joseph R, 2018	Diferente intervención (aripiprazol-inyectable).
5	MA	A meta-analysis of efficacy and safety of aripiprazole in adult and pediatric bipolar disorder in randomized controlled trials and observational studies. PMID: 26674213 DOI: 10.1016/j.jad.2015.11.033	Martina Meduri, 2016	Diferente comparador

RS: Revisión sistemática; **MAR:** Metaanálisis en red; **MA:** Metaanálisis.