



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Viceministerio  
de Salud Pública

# EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

## N° 21-2025

**QUETIAPINA 25  
mg, 100 mg, 200  
mg y 300 mg  
TABLETA**

Como monoterapia en pacientes niños y adolescentes con trastorno afectivo bipolar en fase aguda depresiva o maniaca

**Lima, mayo de 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**

**Ministerio de Salud. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas****Delia Florencia Dávila Vigil**

Directora General

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas - DIGEMID

**Edwin Quispe Quispe**

Director Ejecutivo

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

**Jenner Iván Solís Ricra**

Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos - EURM

**Equipo Técnico Evaluador:**

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. Quetiapina 25 mg, 100 mg, 200 mg y 300 mg tableta, como monoterapia en pacientes niños y adolescentes diagnosticados con trastorno afectivo bipolar en fase aguda depresiva o maniaca. Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 21-2025. Lima, Perú 2025

**Correspondencia:**

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: [eurm.digemid@minsa.gob.pe](mailto:eurm.digemid@minsa.gob.pe)

**© DIGEMID, Mayo 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>

## CONTENIDO

I.	INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PÚBLICA .....	5
1.1.	Antecedentes.....	5
1.2.	Descripción de la condición de salud de interés .....	5
1.2.1.	Descripción de la condición clínica.....	5
1.2.2.	Epidemiología .....	7
1.2.3.	Diagnostico.....	9
1.2.4.	Tratamiento .....	10
1.3.	Descripción de la tecnología de interés .....	12
1.4.	Farmacodinamia.....	12
1.5.	Farmacocinética .....	12
1.6.	Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras .....	13
1.7.	Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales - OMS.....	14
II.	PREGUNTA CLINICA .....	14
2.1.	Formulación PICO .....	14
III.	ESTRATEGIA DE BUSQUEDA Y SELECCIÓN DE LA INFORMACION (EVIDENCIA) .....	14
3.1.	Estrategia de búsqueda.....	14
3.2.	Criterios de inclusión .....	15
3.3.	Criterios de exclusión .....	15
3.4.	Estudios identificados y seleccionados.....	15
IV.	RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUIAS DE PRACTICA CLINICA .....	16
4.1.	Sumarios .....	16
4.2.	Guías de práctica clínica .....	17
V.	EVALUACIONES DE TECNOLOGIA SANITARIAS (ETS).....	18
VI.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD .....	18
6.1.	Revisiones sistemáticas y/o metaanálisis.....	18
6.2.	Ensayos controlados aleatorizados .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
6.3.	Estudios observacionales .....	19
VII.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD .....	19
7.1.	Revisiones sistemáticas y/o metaanálisis .....	19
Seguridad.....	.....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
7.2.	Ensayos controlados aleatorizados .....	19
Seguridad.....	.....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
7.3.	Estudios observacionales .....	19
7.4.	VigiAccess.....	19
7.5.	Eudravigilancia .....	19
VIII.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS .....	20
IX.	RESUMEN.....	23
X.	CONCLUSIONES.....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>



XI. ANEXOS.....25

**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 del Proceso para la elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de las enfermedades de salud mental al PNUME.**



## I. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PÚBLICA

### 1.1. Antecedentes

Solicitud presentada por la Dirección de Salud Mental a la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID), en relación a la utilización del medicamento **quetiapina 25 mg, 100 mg, 200 mg y 300 mg tableta** para la inclusión en la *Lista Complementaria de Medicamentos para el tratamiento de Enfermedades de salud mental al PNUME*, como monoterapia en pacientes niños y adolescentes con trastorno afectivo bipolar en fase aguda depresiva o maniaca.

**Tabla 1. Información sobre el medicamento solicitado**

<b>Denominación común Internacional:</b>	Quetiapina
<b>Formulación solicitada</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Quetiapina 25 mg</li><li>▪ Quetiapina 100 mg</li><li>▪ Quetiapina 200 mg</li><li>▪ Quetiapina 300 mg</li></ul>
<b>Registro Sanitario<sup>1</sup>:</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Quetiapina 25 mg: 25 RS vigentes</li><li>▪ Quetiapina 100 mg: 16 RS vigentes</li><li>▪ Quetiapina 200 mg: 23 RS vigentes</li><li>▪ Quetiapina 300 mg: 16 RS vigentes</li></ul>
<b>Alternativas en el PNUME<sup>2</sup>:</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Carbonato de litio 300 mg</li><li>▪ Carbamazepina 200 mg</li><li>▪ Valproato sódico 500 mg</li></ul>

### 1.2. Descripción de la condición de salud de interés

#### 1.2.1. Descripción de la condición clínica

El trastorno bipolar es una patología caracterizada por episodios recurrentes de estado de ánimo elevado o irritable y depresión, acompañado por cambios en el sueño y energía, asociado con síntomas cognitivos, físicos y de comportamiento<sup>3</sup>.

De acuerdo con los síntomas presentados se distinguen 2 tipos<sup>4</sup>:

- El trastorno bipolar tipo I, donde se alternan episodios de depresión y de manía (ánimo irritable, expansivo y elevado, autoestima inflada, disminución de la necesidad de sueño, aumento de locuacidad, aumento de sexualidad, pensamientos acelerados y distracción). Los síntomas maniacos son lo suficientemente severos como para requerir hospitalización.
- El trastorno bipolar tipo II, donde se alternan episodios de depresión e hipomanía. Los síntomas hipomaniacos no son lo suficientemente severos como para requerir hospitalización.

<sup>1</sup> SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso diciembre 2024.

<sup>2</sup> Resolución Ministerial N° 545-2019-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2018. Fecha de acceso diciembre 2024.

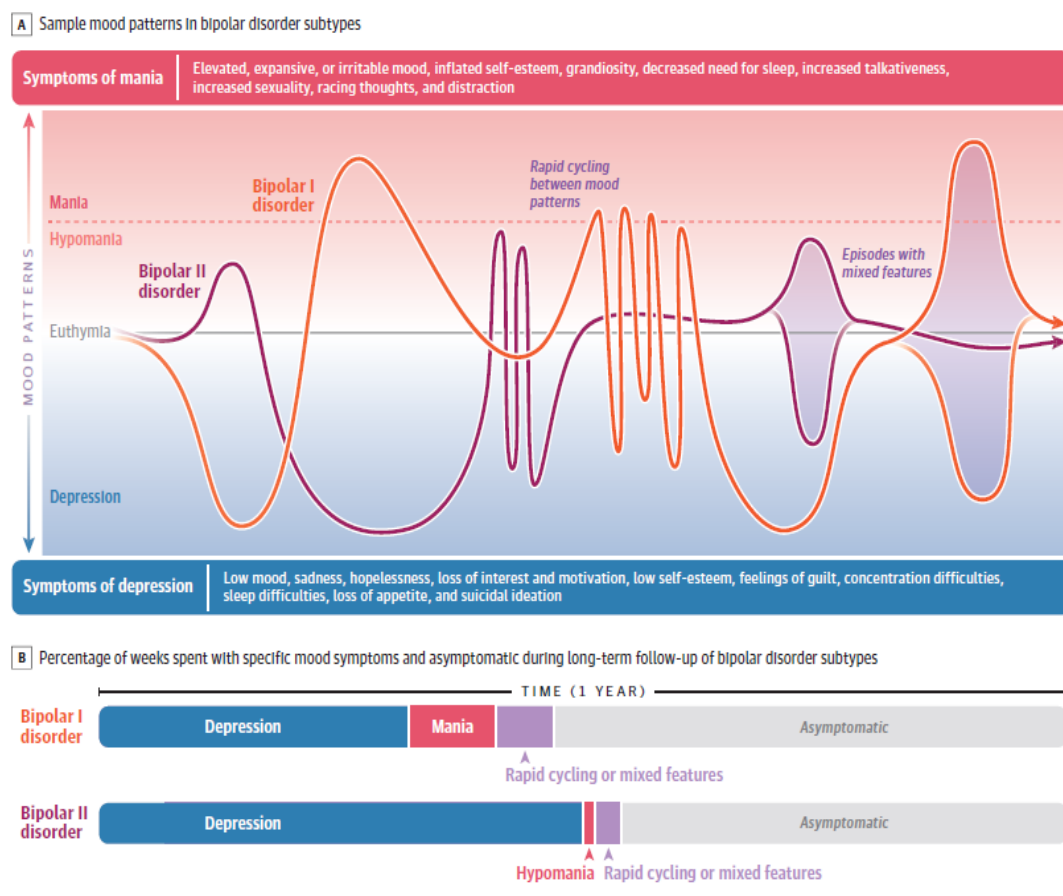
<sup>3</sup> Bauer M. Bipolar disorder. *Ann Intern Med.* 2022 Jul;175(7):ITC97-ITC112. doi: 10.7326/AITC202207190. Epub 2022 Jul 12. PMID: 35816713.

<sup>4</sup> Carvalho A, Firth J, Vieta E. Bipolar Disorder. *N Engl J Med.* 2020 Jul 2;383(1):58-66. doi: 10.1056/NEJMra1906193.

Según el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5 TR) la clasificación del trastorno bipolar consiste en los tipos: I, II, trastorno ciclotímico, otros trastornos bipolares especificados y el trastorno bipolar y afines no especificados. Por otro lado, la CIE-10 incluye a todos los trastornos bipolares dentro de trastornos del humor (afectivos) y hace la distinción de 3 apartados: trastorno bipolar, episodios maníacos aislados y la ciclotimia (como trastorno del humor persistente)<sup>5</sup>.

En cuanto a la patogénesis, se ha postulado la hipótesis del "encendido" sobre el desarrollo del trastorno bipolar, basado en la sensibilización gradual al estrés, en la cual el primer episodio de trastorno bipolar ocurre luego de la exposición ante un factor estresante, y posterior a ello, los siguientes eventos pueden ocurrir sin requerir del factor estresante. Los mecanismos subyacentes a esta hipótesis se fortalecen si la patología no es tratada, si se usan sustancias psicoactivas, sedentarismo o hábito de fumar. Se han observado en algunos estudios cambios progresivos en la estructura cerebral y la función celular, referidos como neuroprogresión, también se ha observado una asociación entre una mayor duración de la enfermedad y la reducción del grosor de las regiones cerebrales, tales como la corteza prefrontal, el cual juega un rol en la regulación del estrés. Se han propuesto algunos factores que promueven la neuroprogresión en el contexto de trastorno bipolar: mecanismos epigenéticos, desregulación de la función mitocondrial, vías de neuroplasticidad, inflamación y estrés oxidativo<sup>4</sup>.

**Figura 1. Patrones de humor en trastorno bipolar.**



<sup>5</sup> Nierenberg A et al. Diagnosis and Treatment of Bipolar Disorder: A Review. JAMA. 2023 Oct 10;330(14):1370-1380. doi: 10.1001/jama.2023.18588.

El concepto de niños y adolescentes que sufren trastorno bipolar no es nuevo. Sin embargo, mientras que las descripciones de casos de manía pediátrica han estado disponibles durante casi un siglo, es solo en aproximadamente las últimas dos décadas que se ha llevado a cabo una investigación rigurosa sobre este tema. Se han planteado preguntas sobre las razones de la mayor atención al trastorno bipolar pediátrico, y abundan las teorías conspirativas simplistas: una invención estadounidense, una invención nacida de la influencia de las grandes farmacéuticas, investigadores interesados que buscan crear un nicho.

### Síntomas maníacos e hipomaniacos

Los criterios sintomáticos del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, Cuarta Edición, Revisión del Texto (DSM-IV-TR) para el trastorno bipolar son los mismos para niños, adolescentes y adultos. Sin embargo, existen diferencias evolutivas en la presentación de la manía/hipomanía en la juventud. Los síntomas de manía son el sello distintivo del trastorno bipolar. Se requieren euforia o irritabilidad. Otros síntomas incluyen grandiosidad, distracción, disminución de la necesidad de dormir, aumento de la cantidad y/o velocidad del habla, aumento de la velocidad de los pensamientos o flujo rápido de las ideas expresadas, mayor participación en actividades placenteras de riesgo, aumento de la actividad motora o inquietud, y mayor productividad o actividad dirigida a un objetivo.

Dado que el comportamiento tonto, inquieto o impulsivo suele caracterizar la infancia y la adolescencia, es importante, especialmente para la hipomanía, poder distinguir el comportamiento infantil normal de los síntomas psiquiátricos. Para que se considere un síntoma patológico, la euforia debe ser inapropiada para el contexto y estar asociada a un cambio en el funcionamiento, al igual que la grandiosidad. Más allá de estas consideraciones generales, para un diagnóstico preciso es fundamental determinar si un síntoma dado es patológico en un niño en particular, en una situación o entorno particular. Tomemos como ejemplo a un niño con TDAH claramente definido, que suele tener insomnio significativo y que constantemente se comporta de forma absurda y algo desafiante. Si este niño, en un día determinado, se muestra hiperactivo, absurdo, distraído y desafiante con su profesor, esto no constituiría un cambio significativo en el estado de ánimo con respecto a su comportamiento basal. Pero, por ejemplo, un niño sin TDAH, que siempre es agradable y se porta bien, y que generalmente muestra una expresión afectiva moderada. Si este niño se presenta repentinamente hiperactivo, absurdo, distraído y desafiante durante varios días, es importante determinar si estos son síntomas de hipomanía o si se explican mejor por otros factores (p. ej., estrés, consumo de sustancias).

En cuanto al sueño, es fundamental distinguir entre el insomnio y la disminución de la necesidad de dormir. El primero se asocia con dificultad para despertar, mientras que el segundo puede, de hecho, caracterizarse por un despertar temprano y un estado de alerta intacto a pesar de dormir sustancialmente menos horas. Existen descripciones basadas en casos que muestran cómo los niños con manía difieren de los niños sanos y de los adultos con manía. Dado que la irritabilidad es un síntoma común a múltiples trastornos psiquiátricos (p. ej., TDM, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno negativista desafiante), un enfoque que se ha adoptado para optimizar la especificidad diagnóstica es requerir euforia o grandiosidad. Sin embargo, el DSM-IV-TR no lo exige, y de hecho estudios de diferentes grupos de investigación han cuestionado la necesidad de euforia o euforia. Los hallazgos del estudio COBY, por ejemplo, sugieren que en aproximadamente el 80% de los casos tanto la euforia como la irritabilidad están presentes durante los episodios sintomáticos más graves entre los jóvenes bipolares y, con pocas excepciones, el curso, la comorbilidad y la historia

psiquiátrica familiar de los jóvenes con manía/hipomanía exclusivamente irritable no difieren sustancialmente de los de los jóvenes con sólo euforia o aquellos con euforia e irritabilidad.

### Episodios maniacos e hipomaniacos

El diagnóstico de trastorno bipolar I se establece cuando un paciente ha tenido al menos un episodio maníaco claro o maníaco mixto (manía concurrente con depresión) a lo largo de su vida. Un episodio es un período durante el cual los síntomas representan un cambio notable con respecto al estado basal de la persona, ya sea un estado basal de salud o uno afectado por síntomas de una afección comórbida como la ansiedad o TDAH. Si se eliminara el requisito de los episodios, se plantearía la preocupación por un diagnóstico erróneo, especialmente en jóvenes con TDAH, que presenta múltiples síntomas superpuestos.

Para que se considere un episodio maníaco, los síntomas deben causar un deterioro funcional marcado y durar al menos una semana o requerir hospitalización. El diagnóstico de trastorno bipolar II se establece cuando un paciente ha tenido al menos un episodio hipomaniaco (síntomas similares, pero sin deterioro funcional importante, psicosis ni necesidad de hospitalización) y un episodio depresivo mayor a lo largo de su vida. Otros diagnósticos del espectro del trastorno bipolar están menos claramente definidos e incluyen la ciclotimia (numerosos intervalos breves depresivos e hipomaniacos sin recuperación prolongada durante  $\geq 1$  año) y el trastorno bipolar no especificado. Existe un amplio consenso en que los episodios son una de las características distintivas de la PA y que los fenotipos caracterizados por irritabilidad crónica y TDAH, sin episodios, a menudo no son compatibles con un diagnóstico del trastorno bipolar<sup>6</sup>.

#### 1.2.2. Epidemiología<sup>7</sup>

La prevalencia del trastorno bipolar entre los jóvenes varía según cómo y dónde se determine la muestra y los métodos utilizados para diagnosticarlo. Sin embargo, los diagnósticos se determinaron mediante códigos de facturación, que son de confiabilidad incierta y que pueden estar influenciados por factores externos como la "codificación ascendente" para garantizar que los niños reciban suficientes servicios de salud mental. Es decir, los médicos pueden diagnosticar trastorno bipolar pediátrico porque el tratamiento para este diagnóstico a menudo está sujeto a menos restricciones dentro de las organizaciones de atención administrada, mientras que diagnósticos como el trastorno de conducta a menudo tienen una asignación de recursos comparativamente menor o tienen límites de gasto bajos en relación con el trastorno bipolar.

Además, el cambio estimado probablemente fue inflado al contar múltiples visitas de los mismos pacientes, y el uso frecuente de los servicios de salud es común en el trastorno bipolar. Además, la proporción basal de visitas psiquiátricas para el trastorno bipolar pediátrico en 1994 - 1995 fue del 0,42%, lo que significa que menos de 1 de cada 200 niños y adolescentes que recibieron atención psiquiátrica tenían un diagnóstico de trastorno bipolar. Durante un período de tiempo similar, las tasas de altas hospitalarias de niños con un diagnóstico primario de trastorno bipolar aumentaron de 1,3 por 10.000 en 1996 a 7,3 por

<sup>6</sup> Goldstein BI, Birmaher B. Prevalence, clinical presentation and differential diagnosis of pediatric bipolar disorder. *Isr J Psychiatry Relat Sci.* 2012;49(1):3-14. PMID: 22652925; PMCID: PMC5027964.

<sup>7</sup> Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, Sharma V, Goldstein BI, Rej S, Beaulieu S, Alda M, MacQueen G, Milev RV, Ravindran A, O'Donovan C, McIntosh D, Lam RW, Vazquez G, Kapczinski F, McIntyre RS, Kozicky J, Kanba S, Lafer B, Suppes T, Calabrese JR, Vieta E, Malhi G, Post RM, Berk M. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2018 Mar;20(2):97-170. doi: 10.1111/bdi.12609. Epub 2018 Mar 14. PMID: 29536616; PMCID: PMC5947163.

10.000 en 2004. Por lo tanto, estos grandes aumentos relativos pueden verse acentuados por lo que algunos describirían como una tasa base inicial extremadamente baja, en particular a la luz del hecho de que el inicio en la infancia o la adolescencia es común entre los adultos con trastorno bipolar.

### 1.2.3. Diagnóstico<sup>7</sup>

El diagnóstico en niños y adolescentes debe hacerse basándose en el mismo conjunto de síntomas que se aplica a adultos. Cuando se define rigurosamente según los criterios del DSM-5, el curso de la enfermedad en la infancia y la adolescencia se caracteriza por altas tasas finales de recuperación sintomática, pero también altas tasas de recurrencia, incluso en el contexto del tratamiento naturalista. Si bien los conceptos de "sobrediagnóstico" y "sobretreatmento" en el trastorno bipolar pediátrico han recibido una atención sustancial, estudios poblacionales representativos demuestran que el trastorno bipolar en adolescentes se caracteriza por bajas tasas de tratamiento, junto con altas tasas de suicidio y comorbilidad. Por lo tanto, los riesgos de diagnosticar y tratar incorrectamente el trastorno bipolar en un niño o adolescente deben sopesarse cuidadosamente frente al riesgo de diagnosticar o tratar incorrectamente o no hacerlo, teniendo en cuenta que se ha demostrado que la duración del retraso en el tratamiento es un factor de riesgo independiente para un mal resultado en la edad adulta.

Distinguir la manía o hipomanía de inicio temprano de otros trastornos psiquiátricos es importante, ya que existe un alto nivel de superposición sintomática para múltiples afecciones, incluidas, entre otras, el TDAH, el trastorno negativista desafiante (TND), el trastorno de desregulación disruptiva del estado de ánimo (TDDA), el abuso de sustancias, los trastornos de la personalidad y el trastorno de ansiedad generalizada. Los episodios discretos de manía/hipomanía y los síntomas no superpuestos pueden facilitar un diagnóstico preciso. Cuando existe una comorbilidad, como el TDAH, los síntomas superpuestos (p. ej., distracción e hiperactividad) solo deben contar para el diagnóstico de manía o hipomanía si se intensifican durante intervalos de euforia o irritabilidad. En particular, el TDAH es una afección continua, mientras que el trastorno bipolar es episódico, y la disminución del sueño, la hipersexualidad, las alucinaciones o delirios y los pensamientos y acciones homicidas o suicidas ocurren con la manía infantil, pero son raros o ausentes en el TDAH sin complicaciones.

**Tabla 2. Diagnóstico diferencial**

Symptom	Bipolar mania hypomania	Attention deficit hyperactivity disorder	Oppositional defiant disorder
Elation	Episodic, prolonged, pathological (inappropriate to context or uncharacteristic), associated with change in functioning, "travels" with $\geq 3$ other manic symptoms	If present, not clearly episodic or pathological	If present, not clearly episodic or pathological
Irritability	Episodic, prolonged, pathological, associated with change in functioning, "travels" with $\geq 4$ other manic symptoms	Can be an associated feature, related to stimulant rebound, or due to a comorbid illness (eg, ODD)	Diagnostic criterion, lacks distinct prolonged episodes, does not "travel" with other manic symptoms
Sleep	Reduced need for sleep (ie, significantly less sleep than usual without increased daytime fatigue or somnolence); change must be mood-related	Insomnia (ie, difficulty falling asleep); can be an associated feature or associated with stimulants, but need for sleep is unchanged	Not a symptom or common characteristic; may defy bedtime rules or routine
Grandiosity	Distinct uncharacteristic increase in confidence or self-importance; change must be mood-related	Not a symptom or common characteristic	Defiance toward authority figures is common but not necessarily mood-related
Hyperactivity and distractibility	Episodic; if comorbid ADHD is diagnosed, then distinctly "worse than usual" change must be mood-related	Diagnostic criteria, nonepisodic	Not prominent or episodic

Es importante destacar que, si bien la irritabilidad crónica con arrebatos conductuales episódicos o ataques de ira se puede observar en múltiples trastornos psiquiátricos pediátricos (incluidos los trastornos emergentes de la personalidad, el abuso de sustancias, el TOD, los trastornos generalizados del desarrollo y los episodios depresivos mayores), dicha irritabilidad y explosividad no son suficientes para hacer un diagnóstico, incluso cuando son graves. El reciente diagnóstico DSM-5, que incluye la irritabilidad crónica como una característica definitoria, enumera el trastorno bipolar como un criterio de exclusión.

Una minoría significativa de niños o jóvenes con TDM eventualmente desarrollarán TB, con una tasa promedio reportada del 28%. Los factores de riesgo para el cambio a manía después de un episodio depresivo incluyen antecedentes familiares de trastornos del estado de ánimo, desregulación emocional y conductual, síntomas maníacos subumbral, ciclotimia, depresión atípica y psicosis. Un metaanálisis reciente sugirió que los predictores más potentes fueron los antecedentes familiares, una edad de inicio más temprana y la presencia de síntomas psicóticos. Hay una mayor prevalencia de TB entre los hijos de padres con trastorno bipolar. Aunque no hay una estrategia uniforme para controlar la depresión (o el TDAH, la ansiedad, etc.) en el hijo de un padre con TB, se recomienda tener mayor precaución al recetar medicamentos antidepresivos o estimulantes, ya que estos tienen el potencial de precipitar la manía/hipomanía. Se debe informar a los pacientes y a sus padres acerca del posible riesgo de cambio de trastorno y se debe instituir un seguimiento estrecho para detectar cambios maníacos/hipomaníacos emergentes del tratamiento.

#### 1.2.4. Tratamiento<sup>7</sup>

Los principios generales para el manejo de adultos con trastorno bipolar también aplican a niños y jóvenes. En jóvenes, se acentúan los temas de comorbilidad y tolerabilidad. El TDAH comórbido es más común en niños y adolescentes en comparación con adultos con trastorno bipolar. Además, los síntomas del TDAH a menudo no mejoran después de la estabilización del estado de ánimo y pueden requerir tratamiento concurrente para el TDAH. Asimismo, debido al elevado riesgo de aterosclerosis acelerada y enfermedad cardiovascular temprana en esta población, los factores de riesgo cardiovascular también

deben evaluarse regularmente e implementarse intervenciones. El manejo del estilo de vida, incluyendo atención a la dieta, consumo de sustancias, tabaquismo y actividad física, debe implementarse junto con cualquier intervención psicológica o farmacológica. En relación con esto, los niños y adolescentes son más susceptibles que los adultos a los efectos secundarios metabólicos de los medicamentos psiquiátricos, particularmente los antipsicóticos atípicos que se consideran tratamientos de primera línea. En conjunto, estas características distintivas subrayan la importancia de asegurar que la polifarmacia, como a menudo se requiere, sea juiciosa y se base en un equilibrio de factores que incluyen la carga de síntomas del estado de ánimo, el funcionamiento global y la salud física.

### **Manejo agudo de la manía**

#### ***Primera línea***

Se recomiendan como opciones de primera línea litio (nivel 1), risperidona (nivel 1), aripiprazol (nivel 2), asenapina (nivel 2), y quetiapina (nivel 2). La risperidona puede ser preferible al litio para jóvenes sin obesidad y jóvenes con TDAH.

#### ***Segunda línea***

Debido a problemas de seguridad y tolerabilidad, la olanzapina (nivel 2) y la ziprasidona (nivel 2) deben considerarse opciones de segunda línea. La terapia adyuvante con quetiapina (nivel 3) también se recomienda como tratamiento de segunda línea.

#### ***Tercera línea***

A pesar de las bajas tasas de respuesta en dos ECA, un largo historial de uso en adultos con trastorno bipolar, junto con hallazgos positivos en estudios abiertos, justifican considerar el divalproex como una opción de tercera línea para jóvenes que no responden o no toleran los fármacos de primera o segunda línea (nivel 4).

### **Manejo agudo de la depresión**

Los datos en muestras pediátricas son muy limitados y se ven complicados por las tasas de respuesta al placebo extremadamente altas en los ECA.

#### ***Primera línea***

Un ensayo clínico aleatorizado publicado recientemente reveló que la lurasidona fue superior al placebo (nivel 2) en la mejora de los síntomas depresivos en niños y adolescentes con depresión bipolar aguda; sin embargo, la experiencia clínica en esta población es comparativamente escasa. No obstante, dada su eficacia y la experiencia clínica en la depresión bipolar en adultos, se recomienda la lurasidona como tratamiento de primera línea.

#### ***Segunda línea***

Si bien el litio y la lamotrigina se recomendaron como fármacos de primera línea para la depresión bipolar en adultos, solo existen datos de ensayos abiertos para litio (nivel 4) y lamotrigina (nivel 4) en niños y jóvenes. A pesar de los limitados datos de ECA, existe una experiencia clínica sustancial con estos fármacos, ya que se utilizan ampliamente en la práctica clínica. Por este motivo, junto con la solidez de la evidencia en adultos, el litio y la

lamotrigina se recomiendan como fármacos de segunda línea, en lugar de fármacos de tercera línea.

### **Tercera línea**

Existe un ensayo clínico aleatorio positivo sobre la combinación de olanzapina y fluoxetina en jóvenes con depresión bipolar (nivel 1); sin embargo, las preocupaciones metabólicas con respecto a la olanzapina y la experiencia clínica limitada con la combinación de olanzapina y fluoxetina en jóvenes llevan a posicionar esta opción como tercera línea. A pesar de los hallazgos negativos en muestras pediátricas, la quetiapina (nivel 2 negativo), también se recomienda como tercera línea para esta población debido a la abundancia de evidencia de estudios en adultos combinada con una experiencia clínica sustancial.

### **1.3. Descripción de la tecnología de interés<sup>8</sup>**

- **Denominación Común Internacional (DCI) solicitada:** quetiapina
- **Grupo farmacoterapéutico:** antipsicóticos
- **Código ATC:** N05AH04

### **1.4. Farmacodinamia<sup>8</sup>**

#### **Mecanismo de acción**

Quetiapina es un agente antipsicótico atípico. Quetiapina y el metabolito plasmático humano activo, norquetiapina, interaccionan con un amplio rango de receptores de neurotransmisión. Quetiapina y norquetiapina muestran afinidad por los receptores cerebrales de serotonina (5HT<sub>2</sub>) y por los D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub> de dopamina. Se cree que esta combinación de antagonismo de receptores con una mayor selectividad relativa para los receptores 5HT<sub>2</sub> que para los D<sub>2</sub> contribuye a las propiedades antipsicóticas clínicas y a la baja incidencia de efectos secundarios extrapiramidales (SEP) de Seroquel en comparación con los antipsicóticos típicos. Quetiapina y norquetiapina no tienen una afinidad apreciable a los receptores de benzodiazepinas, pero si una alta afinidad a receptores histaminérgicos y alfa<sub>1</sub> adrenérgicos, afinidad moderada a receptores alfa<sub>2</sub> adrenérgicos y afinidad de moderada a alta a varios receptores muscarínicos. La inhibición del NET y la acción agonista parcial de norquetiapina en los receptores 5HT<sub>1A</sub> puede contribuir a la eficacia terapéutica de quetiapina como antidepresivo.

### **1.5. Farmacocinética<sup>8</sup>**

#### **Absorción**

Quetiapina, administrada oralmente, es adecuadamente absorbida y se metaboliza extensamente. La biodisponibilidad de quetiapina no está significativamente afectada por la administración con alimentos. Las concentraciones molares máximas en estado de equilibrio del metabolito activo norquetiapina son el 35% de las observadas para quetiapina. La farmacocinética de quetiapina y de norquetiapina es lineal en el rango posológico aprobado.

<sup>8</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Quetiapina TecniGen [Internet]. [citado 28 Feb 2025]. Disponible en [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/69806/69806\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/69806/69806_ft.pdf)

## Distribución

Se une en un 83% aproximadamente a las proteínas plasmáticas.

## Biotransformación

Quetiapina se metaboliza extensamente en el hígado, representando el compuesto original menos del 5% del material relacionado con el fármaco sin alterar en orina o heces tras la administración de quetiapina radiomarcada. Las investigaciones in vitro establecieron que CYP3A4 es el enzima principal responsable del metabolismo de quetiapina mediado por el citocromo P450. Norquetiapina se forma y elimina principalmente a través de CYP3A4.

Aproximadamente el 73% de la radiactividad se excreta en orina y el 21% en heces. Se detectó que quetiapina y varios de sus metabolitos (incluyendo norquetiapina) son inhibidores débiles de las actividades in vitro de los citocromos humanos P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4. Se observa la inhibición in vitro de CYP sólo a concentraciones de aproximadamente 5 a 50 veces mayores que las observadas en un rango de dosis en humanos de 300 a 800 mg/día. En base a estos resultados in vitro, no es probable que la co-administración de quetiapina con otros fármacos dé como resultado una inhibición clínicamente significativa del metabolismo de otro fármaco mediado por el citocromo P450. A partir de los estudios en animales, parece que quetiapina puede inducir enzimas del citocromo P450. Sin embargo, en un estudio específico de interacción en pacientes psicóticos, no se observó aumento en la actividad del citocromo P450 tras la administración de quetiapina.

## Eliminación

Las vidas medias de eliminación de quetiapina y norquetiapina son de aproximadamente 7 y 12 horas, respectivamente. La fracción de dosis molar promedio de quetiapina libre y del metabolito plasmático humano activo norquetiapina se excreta en la orina en una cantidad.

### 1.6. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras

AGENCIAS REGULADORAS	INDICACIONES APROBADAS
EMA (EUROPA) <sup>9</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>No se recomienda el uso de quetiapina en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la falta de datos que respalden su uso en este grupo de pacientes.</li></ul>
HEALTH CANADA <sup>10</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>No se recomienda su uso ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia.</li></ul>
FDA (ESTADOS UNIDOS) <sup>11</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>Tratamiento de la manía bipolar aguda en niños y adolescentes de entre 10 a 17 años.</li><li>No está aprobado para la depresión bipolar.</li></ul>

<sup>9</sup> European Medicines Agency (EMA). Quetiapine [Internet]. [citado 21 Feb 2025]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/search?f%5B0%5D=ema\\_search\\_categories%3A83&f%5B1%5D=ema\\_medicine\\_bundle%3Aema\\_medicine&f%5B2%5D=ema\\_med\\_status%3Aauthorised&landing\\_from=73303&search\\_api\\_fulltext=quetiapin&f%5B0%5D=ema\\_search\\_entity\\_is\\_document%3ADocument](https://www.ema.europa.eu/en/search?f%5B0%5D=ema_search_categories%3A83&f%5B1%5D=ema_medicine_bundle%3Aema_medicine&f%5B2%5D=ema_med_status%3Aauthorised&landing_from=73303&search_api_fulltext=quetiapin&f%5B0%5D=ema_search_entity_is_document%3ADocument)

<sup>10</sup> Government of Canada. Health Canada. Drug Product Database. Abbott-Quetiapine [Internet]. [actualizado jul. 2024, citado 28 Feb 2025]. Disponible en: [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00031371.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00031371.PDF)

<sup>11</sup> Dailymed. Quetiapine fumarate: FDA uses. [Internet]. [citado 28 Feb 2025]. Disponible en: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=5c6aeb85-3ac2-4448-b544-9a4c5f562ed3>

### 1.7. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales - OMS<sup>12</sup>

Quetiapina si está incluido en la 23rd (2023) Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS para el trastorno bipolar en adolescentes y adultos, sin embargo, es importante señalar que la lista no especifica su indicación para uso pediátrico.

## II. PREGUNTA CLINICA

En pacientes niños y adolescentes con trastorno afectivo bipolar (en fase aguda depresiva o maníaca), ¿la quetiapina es más segura y eficaz que carbonato de litio, valproato de sodio o carbamazepina?

### 2.1. Formulación PICO

<b>Población</b>	Pacientes niños y adolescentes con trastorno afectivo bipolar (en fase aguda depresiva o maníaca)
<b>Intervención</b>	Quetiapina 25 mg, 100 mg, 200 mg y 300 mg
<b>Comparador</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Carbonato de litio 300 mg tableta</li><li>▪ Valproato de sodio 500 mg tableta</li><li>▪ Carbamazepina 200 mg tableta</li></ul>
<b>Outcome (desenlace)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Control sintomático del trastorno bipolar (escala YMRS, MADRS)</li><li>▪ Efectos adversos</li><li>▪ Calidad de vida</li><li>▪ Adherencia</li></ul>

## III. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA Y SELECCIÓN DE LA INFORMACION (EVIDENCIA)

### 3.1. Estrategia de búsqueda

#### Tipos de estudio

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 Haynes<sup>13</sup> y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Evaluaciones de Tecnologías sanitarias (ETS)
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)

<sup>12</sup> World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines – 23rd List. 2023. [Internet]. [Fecha de consulta: Ene 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.02>

<sup>13</sup> Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. EvidBasedMed. 2016; 21(4):123-5.

- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

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

### Fuentes de información

De acceso libre:

- Bases de datos: The Cochrane Library, TripDataBase, Pubmed, The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), Organización Mundial de la Salud (OMS), Guía clínica The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), British Medical Journal (BMJ).
- 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 ECAs con o sin metaanálisis; revisiones sistemáticas de estudios observacionales con o sin metaanálisis.
- Seguridad: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECAs; revisiones sistemáticas de estudios observacionales (caso control / Cohortes) con o sin metaanálisis.

Tiempo de publicación: Sin restricciones

### 3.3. Criterios de exclusión

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

### 3.4. Estudios identificados y seleccionados

#### Sumarios

- Best practice
- Dynamed

- Uptodate

### Guías de práctica clínica

- Red Canadiense para el Tratamiento del Estado de Ánimo y la Ansiedad (CANMAT) y la Sociedad Internacional de Trastornos Bipolares (ISBD) – 2019
- Asociación Británica de Psicofarmacología – 2016
- Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención (NICE) – 2024

### Evaluaciones de tecnologías sanitarias

No se encontró

### Revisiones sistemáticas y/o metaanálisis

Se encontró 01

### Ensayos controlados aleatorizados

No se encontró

## IV. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUIAS DE PRACTICA CLINICA

### 4.1. Sumarios

#### Best Practice

No se encontró información que responda a la pregunta clínica.

#### Dynamed<sup>14</sup>

Para la manía bipolar aguda pediátrica, el sumario recomienda considerar un antipsicótico de nueva generación, como aripiprazol, asenapina, olanzapina o risperidona. También menciona a quetiapina dentro de los fármacos aprobados por la FDA.

Existe evidencia limitada de la quetiapina para la depresión bipolar pediátrica.

#### Uptodate<sup>15</sup>

El tratamiento agudo de la manía aguda pediátrica incluye el litio o antipsicóticos de segunda generación. La farmacoterapia inicial es un antipsicótico de segunda generación (aripiprazol, asenapina, olanzapina, quetiapina, resperidona o ziprasidona).

La evidencia de la eficacia de quetiapina está basada en los siguientes estudios:

<sup>14</sup> DynaMed [Internet]. Dynamed.com Bipolar Disorder in Children and Adolescents [citado 03 Mar 2025]. Disponible en: <https://www.dynamed.com/condition/bipolar-disorder-in-children-and-adolescents>

<sup>15</sup> Pediatric bipolar disorder and pharmacotherapy: General principles. [En línea]. Fecha de actualización: Feb 2025. [Internet]. [citado 28 Feb 2025]. URL Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/pediatric-bipolar-disorder-and-pharmacotherapy-general-principles?search=bipolar%20disorder&topicRef=15925&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/pediatric-bipolar-disorder-and-pharmacotherapy-general-principles?search=bipolar%20disorder&topicRef=15925&source=see_link)

- Un ensayo de tres semanas (277 jóvenes) encontró que la remisión ocurrió en más pacientes que recibieron quetiapina 400 mg o 600 mg, en comparación con placebo (45% y 52% versus 23%).
- Un ensayo de cuatro semanas comparó quetiapina (400 a 600 mg por día) con divalproex en 50 pacientes, y encontró que la remisión ocurrió en más pacientes tratados con quetiapina que con divalproex (60% versus 28%).
- Un ensayo de seis semanas con 109 jóvenes se comparó quetiapina (400 a 600 mg por día) con litio; la respuesta se produjo con mayor frecuencia con la quetiapina (72% frente a 49%).

En la depresión bipolar aguda pediátrica, el tratamiento de primera línea es con lurasidona o un antipsicótico alternativo de segunda generación (aripiprazol, olanzapina, quetiapina y risperidona) en combinación con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS)

#### 4.2. Guías de práctica clínica

##### Red Canadiense para el Tratamiento del Estado de Ánimo y la Ansiedad (CANMAT) y la Sociedad Internacional de Trastornos Bipolares (ISBD) - 2019<sup>16</sup>

Recomiendan para el manejo agudo de la manía como opciones de primera línea al litio y risperidona (nivel 1), aripiprazol, asenapina y quetiapina (nivel 2).

Los datos en pacientes con depresión bipolar aguda pediátrica son muy limitados y se ven complicados por las tasas de respuesta extremadamente altas en los ECA, por tanto, las recomendaciones se basan en mayor medida en la experiencia clínica y los estudios en adultos. La quetiapina se recomienda como tratamiento de tercera línea (pese a hallazgos negativos en muestras pediátricas) debido a la abundancia de evidencia de estudios en adultos en combinación a una experiencia clínica sustancial

##### Asociación Británica de Psicofarmacología – 2016<sup>17</sup>

Para la manía bipolar aguda, considere el aripiprazol como tratamiento de primera línea, ya que está autorizado para adolescentes (mayores de 13 años) con trastorno bipolar I. De lo contrario, consulte las recomendaciones para adultos; existe evidencia primaria que indica que la olanzapina, la quetiapina y la risperidona son eficaces en adolescentes.

Para la depresión bipolar aguda, considere los medicamentos y tratamientos psicológicos en gran medida por extrapolación de datos en adultos. Los fármacos para la depresión pueden inducir el cambio a manía con mayor frecuencia en niños y jóvenes que en adultos. Se debe considerar la necesidad de un tratamiento a largo plazo en los jóvenes debido al efecto

<sup>16</sup> Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, Sharma V, Goldstein BI, Rej S, Beaulieu S, Alda M, MacQueen G, Milev RV, Ravindran A, O'Donovan C, McIntosh D, Lam RW, Vazquez G, Kapczinski F, McIntyre RS, Kozicky J, Kanba S, Lafer B, Suppes T, Calabrese JR, Vieta E, Malhi G, Post RM, Berk M. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2018 Mar;20(2):97-170. doi: 10.1111/bdi.12609. Epub 2018 Mar 14. PMID: 29536616; PMCID: PMC5947163.

<sup>17</sup> Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, Aronson JK, Barnes T, Cipriani A, Coghill DR, Fazel S, Geddes JR, Grunze H, Holmes EA, Howes O, Hudson S, Hunt N, Jones I, Macmillan IC, McAllister-Williams H, Miklowitz DR, Morriss R, Munafò M, Paton C, Saharkian BJ, Saunders K, Sinclair J, Taylor D, Vieta E, Young AH. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol.* 2016 Jun;30(6):495-553. doi: 10.1177/0269881116636545. Epub 2016 Mar 15. PMID: 26979387; PMCID: PMC4922419.

potencialmente disruptivo que la recaída y la inestabilidad del estado de ánimo tienen en el desarrollo cognitivo y emocional.

### Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (NICE) - 2024<sup>18</sup>

En la manía aguda, hubo evidencia de baja calidad a muy baja calidad de que los beneficios superan los daños para los siguientes fármacos: aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona y ziprasidona.

En la depresión aguda, se obtuvo evidencia de muy baja calidad sobre algún beneficio de quetiapina o fluoxetina en combinación con olanzapina

## V. EVALUACIONES DE TECNOLOGIA SANITARIAS (ETS)

No se encontró ETS que respondan a la pregunta clínica.

## VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

### 6.1. Revisiones sistemáticas y/o metaanálisis

**Vita G. et al (2025)<sup>19</sup>**, realizaron una revisión sistemática y metaanálisis en red con el objetivo de comparar los antipsicóticos de segunda generación y los estabilizadores del ánimo en jóvenes con un episodio maniaco/mixto agudo de trastorno bipolar tipo I

#### Resultados

Se metaanalizaron 18 estudios (2844, edad media 11.74, 48% mujeres y duración media de 5.4 semanas) que compararon 6 antipsicóticos atípicos (aripiprazol, asenapina, olanzapina, quetiapina, risperidona y ziprasidona) y estabilizadores del ánimo (litio, oxcarbazepina, topiramato y valproato).

En el resultado primario de sintomatología maniaca, la quetiapina tuvo un mejor resultado que el valproato (DME -0.59; IC 95% -0.89 a -0.29; certeza de evidencia moderada) y el litio (DME -0.36; IC 95% -0.65 a -0.06; certeza de la evidencia baja). En la respuesta maniaca, la quetiapina fue superior al valproato (RR 1.62; IC 95% 1.88 a 3.54; certeza de la evidencia moderada) y el litio (RR 1.39; IC 95% 1.09 a 1.78; certeza de evidencia baja), pero no fue superior a risperidona (DME -0.59; IC 95% -0,93 a - 0,25).

La respuesta maniaca se definió principalmente como una disminución  $\geq 50\%$  en la escala de YMRS. La quetiapina fue superior al valproato (RR 1,62; IC 95% 1,88 a 3,54; certeza de evidencia moderada) y al litio (RR 1,39; IC 95% 1,09 a 1,78; certeza de evidencia baja), pero no fue superior a risperidona (RR 1,37; IC 95% 1,02 a 1,82; certeza de evidencia baja).

<sup>18</sup> National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Bipolar Disorder: The NICE Guideline on the Assessment and Management of Bipolar Disorder in Adults, Children and Young People in Primary and Secondary Care. London: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists; 2014 Sep. PMID: 29718639.

<sup>19</sup> Vita G, Nöhles VB, Ostuzzi G, Barbui C, Tedeschi F, Heuer FH, Keller A, DelBello MP, Welge JA, Blom TJ, Kowatch RA, Correll CU. Systematic Review and Network Meta-Analysis: Efficacy and Safety of Antipsychotics vs Antiepileptics or Lithium for Acute Mania in Children and Adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2025 Feb;64(2):143-157. doi: 10.1016/j.jaac.2024.07.920. Epub 2024 Aug 9. PMID: 39128561.

## 6.2. Ensayos controlados aleatorizados

No se encontraron estudios que respondan a la pregunta clínica.

## 6.3. Estudios observacionales

No se encontraron estudios que respondan a la pregunta clínica

## VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

### 7.1. Revisiones sistemáticas y/o metaanálisis

No se encontraron estudios que respondan a la pregunta clínica

### 7.2. Ensayos controlados aleatorizados

No se encontraron estudios que respondan a la pregunta clínica

### 7.3. Estudios observacionales

No se encontraron estudios que respondan a la pregunta clínica.

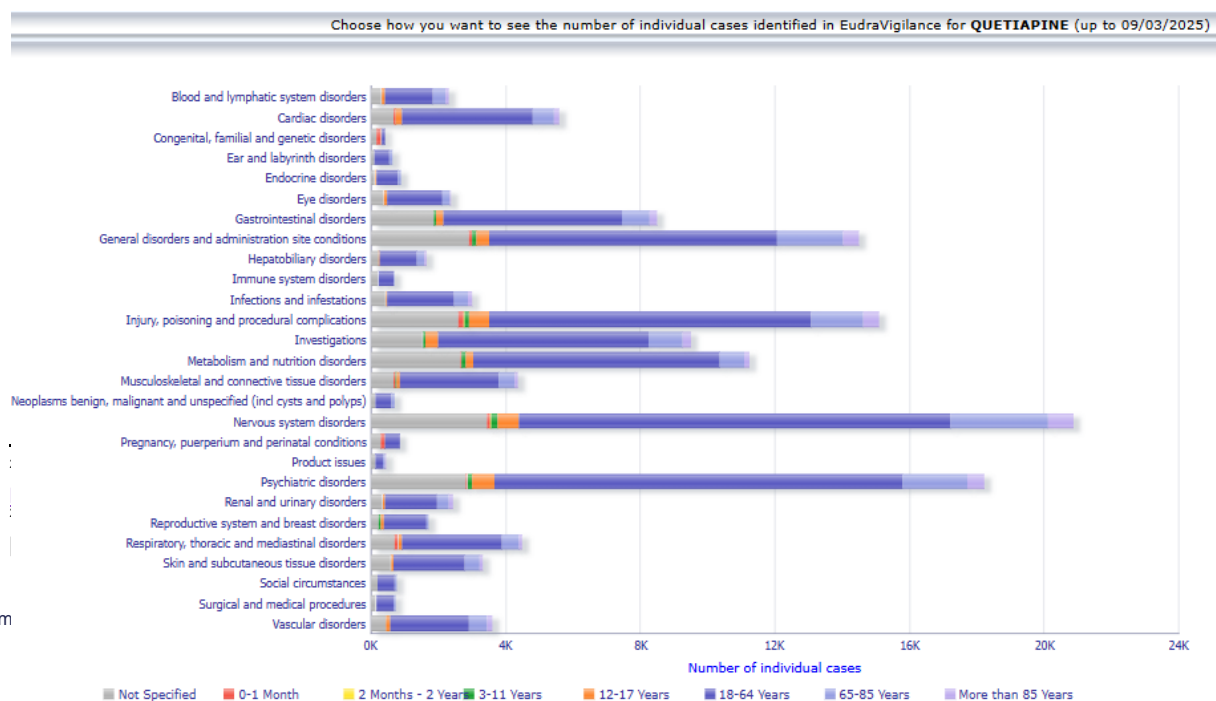
### 7.4. VigiaAccess<sup>20</sup>

En la base de datos de la Organización Mundial de Salud (OMS) indica que hasta la fecha se recuperaron un total de 103 456 registros de sospecha de reacciones adversas del medicamento quetiapina.

### 7.5. Eudravigilancia<sup>21</sup>

En la base de datos de la Agencia Europea de Medicamentos indica que hasta el 09 de marzo de 2025 se reportaron 55 278 casos de sospecha de reacciones adversas para el medicamento quetiapina.

**Figura 3. Reporte de sospecha de reacciones adversas**



## VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS

En esta sección se presentan los resultados de la estimación de los costos de adquisición de las tecnologías sanitarias bajo evaluación, tanto los referidos al costo de tratamiento por paciente, como el costo de tratamiento agregado que resulta de considerar el costo para todos los casos identificados por las IPRESS solicitantes de la evaluación.

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)<sup>22</sup>, la misma que se complementa con el catálogo de precios de MINSA y GORES (CATPREC)<sup>23</sup>. 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 DIGEMID<sup>24</sup>.

En la siguiente tabla se presentan los precios para cada una de las tecnologías bajo evaluación, es preciso destacar que el precio para quetiapina 25 mg fue el único que se obtuvo a través del CATPREC, el resto fueron obtenidas de CONOSCE.

**Tabla 3. Precios de las tecnologías sanitarias bajo evaluación**

Tecnología sanitaria	Presentación	Tipo	Precio	Año	Fuente	Detalles
Quetiapina	25 mg tableta	Alternativa interés	S/ 0.74	2024	CATPREC	Precio mediano
Quetiapina	100 mg tableta	Alternativa interés	S/ 0.22	2024	CONOSCE	Precio ponderado
Quetiapina	200 mg tableta	Alternativa interés	S/ 0.17	2024	CONOSCE	Precio medio
Quetiapina	300 mg tableta	Alternativa interés	S/ 0.56	2024	CONOSCE	Precio ponderado
Carbonato de litio	300 mg tableta	Alternativa comparadora	S/ 1.20	2024	CONOSCE	Precio promedio
Carbamazepina	200 mg tableta	Alternativa comparadora	S/ 0.15	2024	CONOSCE	Precio ponderado
Valproato de sodio	500 mg tableta	Alternativa comparadora	S/ 0.43	2024	CONOSCE	Precio promedio

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

<sup>22</sup> <https://bi.seace.gob.pe/pentaho/api/repos/%3Apublic%3Aportal%3Adatosabiertos.html/content?userid=public&password=key>

<sup>23</sup> <https://www.sis.gob.pe/ipresspublicas/guias.html>

<sup>24</sup> <https://opm-digemid.minsa.gob.pe>

**Tabla 4. Estimación de los costos de tratamiento por paciente**

	Tecnologías sanitarias	Posología	Unidad es por dosis	Unidad es totales	Precio unitario	Costo por paciente	Costo por paciente incremental			
							Total <sup>1/</sup>	Intervención 1	Intervención 2	Intervención 3
de interés	Quetiapina 25 mg	08 tableta cada 12 horas	16	5840	S/0.74	S/4,322	-	-	-	-
de interés	Quetiapina 100 mg	02 tabletas cada 12 horas	4	1460	S/0.22	S/321	-	-	-	-
de interés	Quetiapina 200 mg	01 tableta cada 12 horas	2	730	S/0.17	S/124	-	-	-	-
de interés	Quetiapina 300 mg	01 tableta cada 12 horas	2	730	S/0.56	S/409	-	-	-	-
comparador comparador comparador	Carbonato de litio 300 mg	01 tableta cada 12 horas	2	730	S/1.20	S/876	S/3,446	-S/555	-S/752	-S/467
	Carbamazepina 200 mg	01 tableta cada 12 horas	2	1460	S/0.15	S/219	S/4,103	S/102	-S/95	S/190
	Valproato de sodio 500 mg	cada 12 horas	2	730	S/0.43	S/314	S/4,008	S/7	-S/190	S/95

Como se observa en la tabla, el costo de adquisición para cubrir el tratamiento de un paciente con la alternativa de interés (quetiapina 25, 100, 200 o 300 mg) oscila entre S/. 124 y S/ 4,322, en contraste, el costo con las alternativas comparadoras oscila entre S/ 219 y S/ 876. Este resultado refleja que incorporar la alternativa de interés (quetiapina 25 mg) representará, en promedio, un gasto adicional de aproximadamente 9 veces más a lo que podría requerirse con alguna de las alternativas comparadoras. Respecto a las alternativas de interés quetiapina 100 mg, 200 mg o 300 mg, refleja que incorporar cualquiera de ellas, en promedio, representará una disminución de 32%, 74% y 13%, respectivamente, a lo que podría requerirse con alguna de las alternativas comparadoras.

**Tabla 5. Estimación de los costos de tratamiento agregados**

Tecnologías sanitarias	Número de casos	Costo por paciente	Costo agregado	Costo agregado incremental			
				Intervención n 1	Intervención n 2	Intervención n 3	Intervención n 4

	Tecnologías sanitarias	Número de casos	Costo por paciente	Costo agregado	Costo agregado incremental			
					Intervención n 1	Intervención n 2	Intervención n 3	Intervención n 4
Alternativa de interés 1	Quetiapina 25 mg	86,844	S/4,322	S/375,305,030	-	-	-	-
Alternativa de interés 2	Quetiapina 100 mg	86,844	S/321	S/27,894,293	-	-	-	-
Alternativa de interés 3	Quetiapina 200 mg	86,844	S/124	S/10,777,340	-	-	-	-
Alternativa de interés 4	Quetiapina 300 mg	86,844	S/409	S/35,501,827	-	-	-	-
Alternativa comparadora 1	Carbonato de litio	86,844	S/876	S/76,075,344	S/299,229,686	S/48,181,051	S/65,298,004	S/40,573,517
Alternativa comparadora 2	Carbamazepina	86,844	S/219	S/19,018,836	S/356,286,194	S/8,875,457	S/8,241,496	S/16,482,991
Alternativa comparadora 3	Valproato de sodio	86,844	S/314	S/27,260,332	S/348,044,699	S/633,961	S/16,482,991	S/8,241,496

Finalmente, en la tabla correspondiente a los costos agregados, se aprecia que, de tratarse a todos los casos identificados con la alternativa de interés (quetiapina 25 mg, 100 mg, 200 mg o 300 mg), se requerirá un costo de adquisición agregado que oscila entre S/ 10,777,340 y S/ 375,305,030, en contraste, si se empleasen las alternativas comparadoras este costo oscilaría entre S/ 19,018,836 y S/ 76,075,344.

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, respecto a quetiapina 25 mg, 9 veces más a lo que se requeriría en lugar de emplear alguna de las alternativas comparadoras, generándose así una mayor presión presupuestal. Respecto a quetiapina 100 mg, 200 mg o 300 mg, representa, en promedio, una disminución de 32%,74% o 13%, respectivamente, a lo que se requeriría en lugar de emplear alguna de las alternativas comparadoras, generándose así una menor presión presupuestal.

## IX. RESUMEN EJECUTIVO

1. La Dirección de Salud Mental solicita a la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) la inclusión de Quetiapina 25 mg, 100 mg, 200 mg y 300 mg tableta, no considerado en la lista complementaria como monoterapia en pacientes niños y adolescentes con trastorno afectivo bipolar en fase aguda depresiva o maniaca.
2. Según el informe, los casos estimados para el año 2024 es de 86 844 casos.
3. En el país, para quetiapina, existen 25 registros sanitarios vigentes para la presentación de 25 mg, 16 para la presentación de 100 mg, 23 para la presentación de 200 mg y 16 para la presentación de 300 mg tableta.
4. La Agencia de gobierno de Canadá (HEALTH CANADA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) no recomiendan el uso de quetiapina en niños y adolescentes en base a que no se ha establecido la seguridad y eficacia en esta población. Mientras, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) autorizan el uso de quetiapina en niños y adolescentes entre 10 a 17 años solo en la manía bipolar aguda.
5. Quetiapina 25 mg, 100 mg, 200 mg y 300 mg tableta se encuentra incluido en la 23rd lista modelo de medicamentos esenciales de la OMS (2023), sin embargo, no se especifica la indicación en población pediátrica.
6. Los sumarios Dynamed y UpToDate consideran a los nuevos antipsicóticos orales como opción de tratamiento para las fases agudas de la manía bipolar pediátrica, sin preferencias por un medicamento en específico. En depresión bipolar aguda pediátrica, solo el sumario UpToDate recomienda el tratamiento de primera línea con lurasidona y alternativamente otros antipsicóticos de segunda generación, sin preferencia específica por uno.
7. Todas las guías de práctica clínica de esta revisión hacen referencia al uso de antipsicóticos atípicos (dentro de ellos quetiapina) para el manejo agudo de la manía bipolar. Sin embargo, existe evidencia limitada para el uso en depresión bipolar aguda, considerando la decisión en base a extrapolación de estudios realizado en adultos.
8. Dentro de las revisiones comparativas de eficacia, se encontró 01 revisión sistemática con metaanálisis en red (Vita G. et al) donde se compara antipsicóticos de segunda generación y estabilizadores del ánimo en pacientes jóvenes con episodio maniaco/mixto agudo. En el resultado primario de sintomatología maniaca, la quetiapina tuvo un mejor resultado que el valproato (DME -0.59; IC 95% -0.89 a -

0.29; certeza de evidencia moderada) y el litio (DME -0.36; IC 95% -0.65 a -0.06; certeza de la evidencia baja), pero no fue superior a risperidona (DME -0.59; IC 95% -0,93 a - 0,25). En la respuesta maniaca, la quetiapina fue superior al valproato (RR 1.62; IC 95% 1.88 a 3.54; certeza de la evidencia moderada) y el litio (RR 1.39; IC 95% 1.09 a 1.78; certeza de evidencia baja). La respuesta maniaca se definió principalmente como una disminución  $\geq 50\%$  en la escala de YMRS. La quetiapina fue superior al valproato (RR 1,62; IC 95% 1,88 a 3,54; certeza de evidencia moderada) y al litio (RR 1,39; IC 95% 1,09 a 1,78; certeza de evidencia baja), pero no fue superior a risperidona (RR 1,37; IC 95% 1,02 a 1,82; certeza de evidencia baja).

9. En la base de datos de la Organización Mundial de Salud (OMS) indica que hasta la fecha se recuperaron un total de 103 456 registros de sospecha de reacciones adversas del medicamento quetiapina.
10. 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, respecto a quetiapina 25 mg, 9 veces más a lo que se requeriría en lugar de emplear alguna de las alternativas comparadoras, generándose así una mayor presión presupuestal. Respecto a quetiapina 100 mg, 200 mg o 300 mg, representa, en promedio, una disminución de 32%, 74% o 13%, respectivamente, a lo que se requeriría en lugar de emplear alguna de las alternativas comparadoras, generándose así una menor presión presupuestal.

## X. DECISION DEL EQUIPO TÉCNICO

En base a la búsqueda sistemática de la evidencia científica disponible respecto al producto farmacéutico quetiapina 25 mg, 100 mg, 200 mg y 300 mg en tableta para el tratamiento de pacientes niños y adolescentes con trastorno afectivo bipolar en fase aguda maniaca o depresiva, se identificó evidencia indirecta que responde a la pregunta clínica formulada, por lo tanto, el equipo técnico acuerda:

- Incluir el producto farmacéutico quetiapina 100 mg y 200 mg en tableta como monoterapia para el tratamiento de pacientes adolescentes (entre 10 y 17 años) con trastorno afectivo bipolar en fase aguda maniaca o depresiva
- No incluir el producto farmacéutico en niños (menores de 10 años).

**XI. ANEXOS**
**Anexo N°1. Estrategia de búsqueda de la información**

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
<b>MEDLINE PUBMED</b> <b>TRIP DATA BASE</b> <b>COCHRANE</b> <b>EPISTEMONIKOS</b>	<b>Árbol de búsqueda</b> <b>Resultados</b> ("quetiapin"[All Fields] OR "quetiapine fumarate"[Supplementary Concept] OR "quetiapine fumarate"[All Fields] OR "quetiapine"[All Fields] OR "quetiapine fumarate"[MeSH Terms] OR ("quetiapine"[All Fields] AND "fumarate"[All Fields]) OR "quetiapine s"[All Fields]) AND "bipolar disorder"[All Fields] AND ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields] OR "child s"[All Fields] OR "children s"[All Fields] OR "childrens"[All Fields] OR "childs"[All Fields] OR "kid"[All Fields] OR "pediatric*"[All Fields] OR "youn*"[All Fields])	<b>EFICACIA:</b> - Vita G. et al (2024)
<b>DYNAMED</b>	Bipolar disorder	01 sumario
<b>UPTODATE</b>	Bipolar major disorder in children	01 sumario
<b>Red Canadiense para el Tratamiento del Estado de Ánimo y la Ansiedad (CANMAT) y la Sociedad Internacional de Trastornos Bipolar (ISBD)</b>	Bipolar disorder	01 GPC (2019)
<b>Asociación británica de psicofarmacología</b>	Bipolar disorder	01 GPC (2016)
<b>Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (NICE)</b>	Bipolar disorder	01 GPC (2014)