



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

N° 17-2025

ARIPIPAZOL
15 mg Tableta

Tratamiento de pacientes pediátricos y adolescentes 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

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

Director 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. Aripiprazol 15mg tableta para el tratamiento de pacientes pediátricos y adolescentes diagnosticados con trastorno bipolar en fase de mantenimiento. Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 17-2025. 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
1.3.	Descripción de la de la tecnología de interés.....	6
1.3.1.	Farmacodinamia.....	7
1.3.2.	Farmacocinética.....	7
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)	10
1.3.5.	Precalificación por la Organización Mundial de la Salud (OMS).....	10
II.	PREGUNTA CLÍNICA	10
III.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)	10
3.1.	Estrategia de búsqueda.....	10
3.2.	Criterios de inclusión	11
3.3.	Criterios de exclusión	11
3.4.	Estudios identificados y seleccionados.....	11
IV.	RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	12
4.1.	Sumarios	12
4.2.	Guías de Práctica Clínica	12
4.2.1.	Organización Mundial de la Salud (2023)	12
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) 13	
V.	EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS.....	14
VI.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD	14
6.1.	Revisiones Sistemáticas.....	14
6.2.	Ensayos Clínicos u otros estudios.....	14
VII.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD	14
7.1.	Revisiones Sistemáticas.....	14
7.2.	Ensayos Clínicos u otros estudios.....	14
7.3.	Eudravigilance.....	14
VIII.	DATOS DE CONSUMO.....	15
IX.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS	15
X.	RESUMEN EJECUTIVO	18
XI.	DECISIÓN DEL EQUIPO TÉCNICO	19
	ANEXO.....	20
	Anexo N°1. Estrategia de búsqueda de la información.....	20
	Estrategia/Término de búsqueda	20
	Resultado.....	20

Árbol de búsqueda	20
MEDLINE PUBMED	20
Eficacia/efectividad:.....	20
No se encontró evidencia científica disponible que responda a la pregunta de investigación de interés: PICO.....	20
Seguridad:	20
No se encontró evidencia científica disponible que responda a la pregunta de investigación de interés: PICO.....	20
Anexo N°2. Motivos de exclusión durante la fase de lectura a texto completo	21

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 del medicamento Aripiprazol 15 mg tableta a la *Lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades de salud mental al PNUME*, para el tratamiento de pacientes pediátricos y adolescentes diagnosticados con trastorno bipolar en fase de mantenimiento. En la solicitud se reportan 452 casos anuales de trastorno bipolar (hipomanía).

1.2. 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 hipomaníaco actual o pasado y un episodio depresivo mayor actual o pasado. Los episodios hipomaníacos 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

Hasta la mitad de las personas con TB, la enfermedad comienza antes de los 13 años (TB de inicio muy temprano) o entre los 13 y los 18 años (TB de inicio temprano). El TB de inicio temprano, en comparación con el de inicio tardío, se asocia con un mayor riesgo de suicidio, mayor gravedad de la depresión y la manía, mayor número de episodios, mayores niveles de ansiedad comórbida y consumo de sustancias, ciclos ultradianos, menos días de eutímico y un mayor riesgo de evolución crónica de la enfermedad. Además, las familias de jóvenes con TB están sometidas a una gran presión, lo que puede empeorar la evolución del TB pediátrico²

Diagnosticar el TB en niños y adolescentes puede ser un desafío, ya que la presentación de los síntomas puede diferir de aquellos en adultos. Además, los cambios de humor son una parte normal de la niñez y adolescencia, lo que dificulta la evaluación cuidadosa de los síntomas a lo largo del tiempo. Además, el trastorno bipolar pediátrico (TBP) a menudo coexiste con comorbilidades del desarrollo neurológico tales como trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH), trastorno negativista desafiante (TND), trastorno de conducta (TC), trastornos de ansiedad, discapacidades de aprendizaje y, con menos frecuencia, trastornos del espectro autista (TEA). También se ha debatido si el TB y la forma clásica adulta del TB representan la misma enfermedad, aunque la evidencia de hallazgos

¹ Best Practice. Bipolar disorder in adults [actualizado Set 2024; citado 10 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://bestpractice.bmj.com/>

² 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>

neuroológicos, se superponen en comorbilidades, y estudios longitudinales parecen sugerir una continuidad entre las formas juvenil y adulta del TB³

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 discapacidad⁴. 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 ocupacional⁵.

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 bipolar⁶ en el mismo periodo. Así mismo, de acuerdo al 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 ATC:	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.

³ Vita G, Nöhles VB, Ostuzzi G, Barbui C, Tedeschi F, Heuer FH, et al. Revisión sistemática y metaanálisis en red: Eficacia y seguridad de los antipsicóticos frente a los antiepilépticos o el litio para la manía aguda en niños y adolescentes. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry [Internet]. 2025;64(2):143–57. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaac.2024.07.920>

⁴ World Health Organization Guidelines. Mental Health Gap Action Programme (mhGAP) guideline for mental, neurological and substance use disorders. [actualizado 2023; citado 10 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/374250/9789240084278-eng.pdf?sequence=1>

⁵ 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>

⁶ Ministerio de Salud del Perú (MINSA). Más de 23 mil peruanos sufren Trastorno Bipolar [Internet]. [citado 10 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/27095-masde-23-mil-peruanos-sufren-trastorno-bipolar>

⁷ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso 10 Mar 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 10 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/4387054-633-2023-minsa>

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. Farmacocinética

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 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)

⁹ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica aripiprazol comprimidos recubiertos [Internet]. [actualizado Nov 2020, citado 10 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

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

AGENCIAS REGULADORAS	INDICACIONES APROBADAS
EMA ¹⁰	El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea, recomienda la aprobación del uso de Aripiprazol en la UE, para:
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - AEMPS (España) ¹¹	<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. Trastorno 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 síntomas maníacos de moderados a graves del trastorno bipolar I en adolescentes de 13 años y mayores. Para población pediátrica (menores de 13 años), no precisa indicación alguna.
HEALTH CANADA ¹²	Niños y adolescentes: <ul style="list-style-type: none">• Tratamiento, esquizofrenia (15-17 años de edad) o con un episodio maníaco o mixto de trastorno bipolar I (13-17 años de edad).• Tratamiento de la esquizofrenia en adolescentes de 15 a 17 años de edad.• Tratamiento agudo de episodios maníacos o mixtos en el trastorno bipolar I como monoterapia en pacientes adolescentes de 13 a 17 años de edad.• Tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM) en pacientes menores de 18 años.• Tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I en poblaciones pediátricas y adolescentes no se han evaluado sistemáticamente. 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.• Geriatria (≥ 65 años de edad): no está indicado en pacientes

¹⁰ European Medicines Agency (EMA). [Internet]. [fecha de consulta: 10 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>

¹¹ Agencia española de medicamentos y productos sanitarios- EAMPS. Ficha técnica aripiprazol 15 mg comprimidos [Internet]. [actualizado May 2021, fecha de consulta: 10 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>

¹² Canada. Government of Canada. Product Monograph Aripiprazole Tablets. [Internet]. [actualizado Feb 2021, fecha de consulta: 10 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/dispatch-repartition>

AGENCIAS REGULADORAS	INDICACIONES APROBADAS
	de edad avanzada con demencia.
Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency – MHRA (UK)¹⁶	<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.
FDA¹³	<p>Niños:</p> <ul style="list-style-type: none">• Trastorno del espectro autista - Agitación psicomotora (6 a 17 años)• Trastorno bipolar I, tratamiento agudo de episodios maníacos o mixtos; en combinación con litio o valproato; adyuvante (10 a 17 años)• Trastorno bipolar I, tratamiento agudo de episodios maníacos o mixtos; monoterapia (10 a 17 años)• Síndrome de Gilles de la Tourette (6 a 18 años) Esquizofrenia (13 a 17 años) <p>Adultos:</p> <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 propia a partir de indicaciones autorizadas por las Agencias Reguladoras de Medicamentos para Aripiprazol.

Las agencias reguladoras de medicamentos consultadas, como EMA, AEMPS, Health Canadá y MHRA, han aprobado el uso de aripiprazol como monoterapia para el tratamiento agudo de episodios maníacos o mixtos en el trastorno bipolar I, dirigido a adolescentes de entre 13 y 17 años. Por su parte, la FDA extiende esta autorización a pacientes adolescentes de 10 a 17 años.

¹³ Food and Drug Administration. Aripiprazole: FDA uses. [Internet]. [Actualizado: Ene 2021; 11 de marzo 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)¹⁴

El medicamento Aripiprazol 15 mg comprimido no se encuentra incluido en la 9na Lista Modelo de medicamentos esenciales para niños.

1.3.5. Precalificación por la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹⁵

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

II. PREGUNTA CLÍNICA

En pacientes pediátricos y adolescentes con trastorno bipolar en fase de mantenimiento, ¿El aripiprazol es más eficaz y seguro que las alternativas del PNUME?

Tabla N° 3. PICO

Formulación PICO:	
Población	Pacientes pediátricos, adolescentes 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 Haynes¹⁶ 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)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

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

¹⁴ World Health Organization (WHO). WHO model list of essential medicines – 23rd List. 2023. [Internet]. [citado 11 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/371090/WHO-MHP-HPS-EML-2023.02-eng.pdf>

¹⁵ World Health Organization (WHO). Prequalification of Medical Products. Medicines (Finished Pharmaceutical Products/Biotherapeutic products) – Prequalification [Internet]. Who.int. [citado 11 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://extranet.who.int/prequal/medicines/prequalified-lists>

¹⁶ 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

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: No se ha identificado revisiones sistemáticas y meta-análisis que responda a la pregunta clínica de interés.

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

DynaMed¹⁷

En pacientes con trastorno bipolar en niños y adolescentes, para el tratamiento de mantenimiento, recomienda:

- Revisar la efectividad del tratamiento para los síntomas agudos y considere un manejo a largo plazo con asesoramiento individual o familiar estructurado.
- Considere intervenciones psicosociales para niños con trastorno bipolar.
- Abordar las comorbilidades.
- Ofrecer un seguimiento regular que incluya monitoreo de medicación, evaluación de la presencia de ideación o conductas suicidas y un examen físico anual que consiste en una evaluación del peso corporal del índice de masa corporal, evaluación cardiovascular y metabólica, pruebas de función hepática y, en pacientes que reciben litio, pruebas de función renal y tiroidea.

La recomendación del sumario no especifica el uso Aripiprazol para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar en niños y adolescentes.

UpToDate

En la farmacoterapia de mantenimiento para el trastorno bipolar pediátrico, sugiere:

Tras la resolución del episodio bipolar agudo, recomiendan la farmacoterapia de mantenimiento para prevenir las recurrencias (Grado 1A). "Generalmente, utilizamos el mismo régimen que resultó eficaz para el tratamiento agudo", siempre que sea bien tolerado. La duración mínima del tratamiento de mantenimiento suele ser de uno a dos años.

4.2. Guías de Práctica Clínica

4.2.1. Organización Mundial de la Salud (2023)¹⁸

La Guía 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 adolescente con trastorno bipolar, recomienda:

¹⁷ DynaMed. Bipolar Disorder in Children and Adolescents. [actualizado 19 Feb 2024; citado 13 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://www.dynamed.com/>

¹⁸ World Health Organization Guidelines. Mental Health Gap Action Programme (mhGAP) guideline for mental, neurological and substance use disorders. [actualizado 2023; citado 13 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/374250/9789240084278-eng.pdf?sequence=1>

Tabla N° 4. Recomendaciones de la OMS (2023)

Condición clínica	Intervenciones farmacológicas
Trastorno bipolar en adolescentes	Los medicamentos psicotrópicos (medicamentos antipsicóticos, a saber, aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona; y estabilizadores del estado de ánimo, a saber, litio) deben considerarse bajo supervisión especializada para adolescentes con trastorno bipolar (episodio maníaco actual), equilibrando cuidadosamente la eficacia, los efectos secundarios y las preferencias individuales.
	Fuerza de recomendación: Condicional.
	Certeza de la evidencia: Muy bajo.

Fuente: elaborado con base en la información de Guidelines Mental Health Gap Action Programme, OMS, 2023.

4.2.2. Guía del Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (NICE) (2023)¹⁹

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

Tabla N° 5. Recomendaciones de la OMS (2023)

Condición clínica	Recomendación: Intervenciones
Trastorno bipolar en niños y jóvenes largo plazo	<ul style="list-style-type: none">Después de la revisión multidisciplinaria, considere una intervención psicológica individual o familiar estructurada para el manejo del trastorno bipolar en jóvenes a largo plazo.

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

La recomendación de NICE no precisa la farmacoterapia con Aripiprazol para el tratamiento del trastorno bipolar en niños y jóvenes largo plazo.

4.2.3. Red Canadiense para el Tratamiento del Estado de Ánimo y la Ansiedad (CANMAT) (2023)²⁰

Las Guías 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 pacientes con trastorno bipolar. En el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar en niños y adolescentes, recomienda:

¹⁹ National institute for Health and Care Excellence (NICE). Clinical guideline. Bipolar disorder: assessment and management. [actualizado 21 Dic 2023; citado 13 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg185/chapter/Recommendations#managing-bipolar-disorder-in-adults-in-the-longer-term-in-%20secondary-care>

²⁰ 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 16 Oct 2023; citado 13 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.focus.20230009>

Tabla 6. Manejo del trastorno bipolar en niños y adolescentes

Tratamiento terapéutico de mantenimiento	Medicamento
Primera línea	<ul style="list-style-type: none">• Aripiprazol.• Litio.• Divalproex
Segunda línea	No recomienda ninguna opción de mantenimiento.
Tercera línea	<ul style="list-style-type: none">• Asenapina.• Quetiapina.• Risperidona.• ziprasidona

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

V. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

No se ha encontrado ETS que evalúe la eficacia, efectividad y seguridad en respuesta a la pregunta de investigación de interés (PICO).

VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

6.1. Revisiones Sistemáticas

No se ha encontrado evidencia comparativa disponible que evalúe la eficacia, efectividad y seguridad en respuesta a la pregunta de investigación de interés (PICO).

6.2. Ensayos Clínicos u otros estudios

No se ha encontrado evidencia comparativa disponible que evalúe la eficacia, efectividad y seguridad en respuesta a la pregunta de investigación de interés (PICO).

VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

7.1. Revisiones Sistemáticas

No se ha encontrado evidencia comparativa disponible que evalúe la eficacia, efectividad y seguridad en respuesta a la pregunta de investigación de interés (PICO).

7.2. Ensayos Clínicos u otros estudios

No se ha encontrado evidencia comparativa disponible que evalúe la eficacia, efectividad y seguridad en respuesta a la pregunta de investigación de interés (PICO).

7.3. Eudravigilance²¹

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.

²¹ 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/>

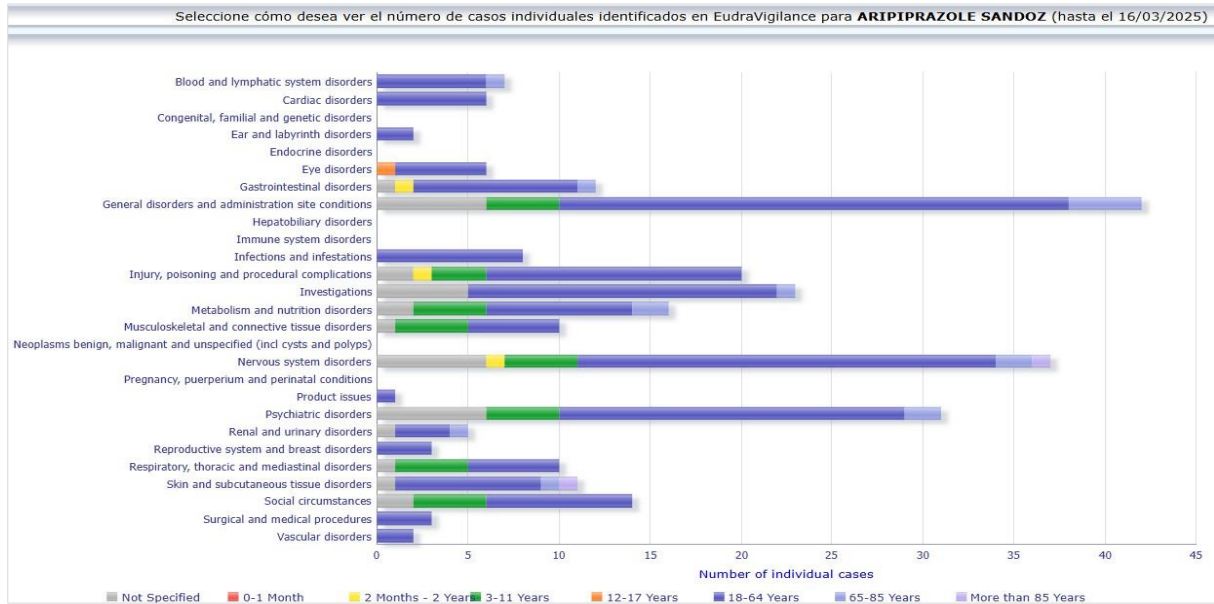


Figura N° 1. Casos de sospecha de reacciones adversas para Aripiprazol
Fuente: Extraído de adrreports.eu/en/ (Aripiprazol).

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 SISMED²², durante los años 2022-2024, fueron:

Tabla N° 7. Consumo de los medicamentos psicoterapéuticos incluidos en el PNUME

Código de producto	Medicamento	FF.	MINSA		
			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 (LM)	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 PNUME; FF: Forma farmacéutica; LM: Liberación modificada.

Elaboración propia.

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

²² DIGEMID-MINSA. Sistema Integrado de Suministro de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios. Stock, consumo y disponibilidad histórica. [Internet] [citado marzo 2025]. Disponible en: https://apps.salud.minsa.gob.pe/portal_sismed/

datos de compras públicas del OSCE (CONOSCE)²³, la misma que se complementa con el catálogo de precios del SIS (CATPREC)²⁴. 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 DIGEMID²⁵.

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.

Tabla 8. 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 9. Estimación de los costos de tratamiento por paciente.

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

²³ Sistema Electrónico de Contrataciones del estado (SEACE). CONOSCE. Datos de contrataciones [Internet] [Actualizado Mar 2025, citado abril de 2025]. Disponible: <https://bi.seace.gob.pe/pentaho/api/repos/%3Apublic%3Aportal%3Adatosabierto.html/content?user=public&password=key>

²⁴ Ministerio de Salud. Sistema Integral de Salud. [Internet] [citado 20 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://www.sis.gob.pe/ipresspublicas/guias.html>

²⁵ Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Observatorio peruano de productos farmacéuticos. [Internet] [Actualizado marzo de 2025, fecha de consulta: 20 de marzo de 2025]. <https://opm-digemid.minsa.gob.pe>

Tecnologías sanitarias		Posología ^{1/}	Unidades por dosis	Unidades totales	Precio unitario	Costo por paciente		Costo por paciente incremental ^{3/}
						Unidad	Total ^{2/}	
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 20 marzo de 2025]. Disponible en <https://online.lexi.com>, a partir del cual se determinó las unidades.
 Lexidrugs: Carbonato de Litio [Citado el 20 marzo de 2025]. Disponible en <https://online.lexi.com>, a partir del cual se determinó las unidades.

Lexidrugs: Valproato de Sodio. [Citado el 20 marzo de 2025]. Disponible en <https://online.lexi.com>, a partir del cual se determinó las unidades.

Lexidrugs: Carbamazepina. [Citado el 20 marzo de 2025]. Disponible en <https://online.lexi.com> a partir del cual se determinó las unidades.

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 10. 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 atienda 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 del medicamento Aripiprazol 15 mg tableta a la Lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades de salud mental al PNUME, para el tratamiento de pacientes pediátricos y adolescentes diagnosticados con trastorno bipolar en fase de mantenimiento. En la solicitud se reportan 452 casos anuales de trastorno bipolar (hipomanía).
- El trastorno bipolar (TB), también conocido como trastorno maníaco depresivo, es una afección crónica del estado de ánimo que se caracteriza por episodios recurrentes de manía, hipomanía y depresión. Se clasifican dos subtipos principales: trastorno bipolar I y trastorno bipolar II.
- En niños y adolescentes, el diagnóstico de TB puede ser complejo debido a que los síntomas se manifiestan de manera distinta en comparación con los adultos. Además, el trastorno bipolar pediátrico (TBP) suele estar acompañado de comorbilidades del desarrollo neurológico. A nivel global, el trastorno bipolar afecta aproximadamente al 1% de la población y es un factor significativo en la carga de enfermedades. Las personas que lo padecen experimentan episodios recurrentes de alteraciones del estado de ánimo que pueden impactar de forma negativa en sus relaciones sociales y desempeño laboral. Según estimaciones, su prevalencia mundial oscila entre el 2% y el 2,5%.
- 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.
- En el Perú, de acuerdo al Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos, se identificó 12 registros sanitarios para Aripiprazol 15 mg tableta.
- Las agencias reguladoras de medicamentos consultadas, como EMA, AEMPS, Health Canadá y MHRA, han aprobado el uso de aripiprazol como monoterapia para el tratamiento agudo de episodios maníacos o mixtos en el trastorno bipolar I en adolescentes entre 13 y 17 años. Por su parte, la FDA amplió esta autorización a pacientes adolescentes de 10 a 17 años.
- Aripiprazol 15 mg tableta no se encuentra incluido en la 9na Lista Modelo de medicamentos esenciales para niños, ni es un medicamento precalificado por esta institución.

- Los sumarios sobre farmacoterapia de mantenimiento para el trastorno bipolar en niños y adolescentes indican lo siguiente: DynaMed no especifica el uso de aripiprazol, mientras que UpToDate sugiere emplear el mismo régimen que demostró eficacia en el tratamiento agudo.
- La guía del Programa de Acción para la Brecha en Salud Mental (mhGAP) de la OMS (2023) recomienda el uso de medicamentos antipsicóticos (aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona) y estabilizadores del estado de ánimo (litio) para el tratamiento de mantenimiento en adolescentes con trastorno bipolar. Aunque la certeza de la evidencia es muy baja (basada en estudios que compararon placebo con diferentes antipsicóticos, incluido el litio), Por su parte, la Red Canadiense para el Tratamiento del Estado de Ánimo y la Ansiedad (CANMAT, 2023) establece recomendaciones más específicas para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar en niños y adolescentes: Primera línea: aripiprazol, litio o divalproex, segunda línea: No se precisa ninguna opción de mantenimiento y tercera línea: asenapina, quetiapina, risperidona o ziprasidona
- Respecto a la evidencia comparativa en eficacia/efectividad y seguridad, no se ha identificado evidencia disponible que responda a la pregunta de investigación de interés (pregunta clínica: PICO).
- Según la base de datos de la OMS (VigiAccess), hasta diciembre de 2024 se registraron 75 casos sospechosos de reacciones adversas relacionadas con el uso de Aripiprazol. Entre las principales se destacan los trastornos psiquiátricos, lesiones, intoxicaciones, complicaciones asociadas a procedimientos médicos, alteraciones metabólicas y nutricionales, así como circunstancias sociales.
- En la base de datos del SISMED, en el año 2024, se registró un consumo de Aripiprazol 15 mg tableta 657 255 unidades. Así mismo, en el mismo periodo el precio de Aripiprazol 15 mg tableta fue S/ 0.22 (Según CONOSCE).

XI. DECISIÓN DEL EQUIPO TÉCNICO

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento **Aripiprazol (15 mg en tabletas) para el tratamiento de pacientes pediátricos y adolescentes diagnosticados con trastorno bipolar en fase de mantenimiento**, el equipo técnico responsable de elaborar la Lista Complementaria de Medicamentos para el Tratamiento de Enfermedades de Salud Mental al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), determina que no se encontró evidencia que respalde su inclusión a la Lista. Por lo tanto, decide **no incluir Aripiprazol 15mg tableta a la lista complementaria de medicamentos de Medicamentos para el Tratamiento de Enfermedades de salud mental al PNUME**

ANEXO

Anexo N°1. Estrategia de búsqueda de la información

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado
	Árbol de búsqueda	
MEDLINE PUBMED	("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 ("adolescent"[All Fields] OR "young"[All Fields] AND ("child"[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])	<p>Eficacia/efectividad:</p> <p>No se encontró evidencia científica disponible que responda a la pregunta de investigación de interés: PICO.</p> <p>Seguridad:</p> <p>No se encontró evidencia científica disponible que responda a la pregunta de investigación de interés: PICO.</p>

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 MAR	Systematic Review and Network Meta-Analysis: Efficacy and Safety of Antipsychotics vs Antiepileptics or Lithium for Acute Mania in Children and Adolescents PMID: 39128561 DOI: 10.1016/j.jaac.2024.07.920	Giovanni Vita, 2025	Diferente población
2	RS y MAR	Systematic Review and Network Meta-Analysis: Efficacy and Safety of Antipsychotics vs Antiepileptics or Lithium for Acute Mania in Children and Adolescents. PMID: 39128561 DOI: 10.1016/j.jaac.2024.07.920	Vita G, Nöhles VB, 2024	Distinto intervención/población
3	RS y MAR	A systematic review and network meta-analysis on comparative efficacy, acceptability, and safety of treatments in acute bipolar mania in youths PMID: 38211745 DOI: 10.1016/j.jad.2024.01.067	Selma Tural Hesapcioglu, 2024	Diferente población
4	RS y MAR	Pharmacological treatment for bipolar mania: a systematic review and network meta-analysis of double-blind randomized controlled trials PMID: PMC9054678 DOI: 10.1038/s41380-021-01334-4	Taro Kishi, 2022	Diferente población (El estudio abordó adulto con manía bipolar aguda)
5	RS y MAR	Mood stabilizers and/or antipsychotics for bipolar disorder in the maintenance phase: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials PMID: PMC8550938 DOI: 10.1038/s41380-020-00946-6	Taro Kishi, 2021	Diferente población (Entre los criterios de exclusión fueron: Estudios con pacientes niños o adolescentes con TB.)
6	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 (La revisión incluyó estudios con brazos en terapia combinada).
7	RS y MAR	Systematic Review and Network Meta-analysis: Efficacy and Safety of Second-Generation Antipsychotics in Youths with Bipolar Depression. PMID: 34420839 DOI: 10.1016/j.jaac.2021.03.021.	Melissa P DelBello, 2021	Distinto intervención y comparador (La revisión comparó placebo con lurasidona, quetiapina y la combinación olanzapina-fluoxetina (OFC)).

N°	Tipo de estudio	Estudio excluido	Primer autor y año de publicación	Motivo de exclusión
8	RS, MA Y MR	Placebo-controlled pharmacological trials in child and adolescents with bipolar disorder manic episode (BPD-ME): Systematic review, meta-analysis and a meta-regression on placebo response URL: https://klinikpsikiyatri.org/jvi.aspx?un=KPD-45822&volume=23&issue=3	Remzi Ogulcan Ciray, 2020	Diferente comparador.
9	RS y MA	Maintenance Pharmacological Treatment of Juvenile Bipolar Disorder: Review and Meta-Analyses. PMID: PMC6672626 PMID: 31211354, DOI: 10.1093/ijnp/pyz034	Caitlin S Yee, 2019	Diferente intervención (Los estudios incluidos tenían brazos en monoterapia y terapia combinada; terapias distintas a la PICO; un estudio comparó Aripiprazol frente a placebo).
10	RS	Efficacy, safety and tolerability of aripiprazole in bipolar disorder: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2017.06.023	Dian-Jeng, 2017	Diferente población (La revisión incluyó ECAS en fase aguda y mantenimiento; diferentes comparadores a la PICO de interés; sólo incluyó una ECA que comparaba aripiprazol vs litio; no obstante, en una población adulta y en fase aguda)
11	RS y ME	Maintenance therapy with second generation antipsychotics for bipolar disorder - A systematic review and meta-analysis. PMID: 28222360 DOI: 10.1016/j.jad.2017.02.012	Leif Lindström, 2017	Diferente población (La revisión incluyó estudios en poblaciones adultos mayores de 18 años; los estudios incluidos que abordaron Aripiprazol tuvieron un brazo control terapias combinadas o placebo).
12	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 (La revisión comparó aripiprazol vs placebo; aripiprazol vs otros antipsicóticos (terapia combinada))
13	RS y MAR	Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments in the maintenance treatment of bipolar disorder: a systematic review and network meta-analysis PMID: 26360999 DOI: 10.1016/S2215-0366(14)70314-1	Tomofumi Miura, 2014	Diferente población (La revisión, excluyó los estudios centrados en niños o adolescentes bipolares).
14	MA	Efficacy of second generation antipsychotics in treating acute mixed episodes in bipolar disorder: a meta-	J Affect Disord, 2013	Diferente intervención/comparador

N°	Tipo de estudio	Estudio excluido	Primer autor y año de publicación	Motivo de exclusión
		analysis of placebo-controlled trials DOI: 10.1016/j.jad.2013.04.032		
15	RS	Efficacy and safety of aripiprazole in the treatment of bipolar disorder: a systematic review MID: 19635147 PMCID: PMC2724509 DOI: 10.1186/1744-859X-8-16	Konstantinos N Fountoulakis, 2009	Diferentes intervenciones/comparadores (La revisión, incluye ECAs con intervenciones, comparadores y poblaciones ajenos a la PICO)
16	ECA	Aripiprazole for the treatment of pediatric bipolar I disorder: a 30-week, randomized, placebo-controlled study PMID: 23437959 DOI: 10.1111/bdi.12042	Robert L Findling, 2013	Diferente comparador
17	ECA	A 40-week double-blind aripiprazole versus lithium follow-up of a 12-week acute phase study (total 52 weeks) in bipolar I disorder DOI: 10.1016/j.jad.2011.11.043	Rif S El-Mallakh, 2012	Diferente población (El estudio fue en una población adulta y en fase aguda)
18	EC	Aripiprazole adjunct treatment in bipolar I or II disorder, depressed state: a 2-year clinical study PMID: 25536100 DOI: 10.1097/NMD.0000000000000234	Rao N Malempati, 2015	Diferente intervención (El estudio tiene como brazo de intervención la terapia combinada)
29	ECA	Double-blind, randomized, placebo-controlled long-term maintenance study of aripiprazole in children with bipolar disorder DOI: 10.4088/JCP.11m07104	Robert L Findling, 2012	Diferente comparador
20	ECA	A double-blind, randomized, placebo-controlled long-term study of aripiprazole in children with bipolar disorder PMID: 22152402 DOI: 10.4088/JCP.11m07104	Robert L Findling, 2011	Diferente comparador
21	ECA	Aripiprazole monotherapy in the treatment of acute bipolar I mania: a randomized, double-blind, placebo- and lithium-controlled study PMID: 18835043 DOI: 10.1016/j.jad.2008.05.014	P E Keck, 2009	Diferente población (La población y la condición clínica fue adulta y trastorno bipolar agudo, respectivamente)
22	ECA	A randomized, double-blind, placebo-controlled 26-week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder PMID: 16669728 DOI: 10.4088/jcp. v67n0414	Paul E Keck Jr, 2006	Diferente comparador

RS: Revisión sistemática; **MAR:** Metaanálisis en red; **MA:** Metaanálisis; **MR:** Meta-regresión; **EC:** Estudio clínico.
Fuente. Elaboración propia, a partir de la lectura a texto completo de los potenciales estudios.