



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA (ETS)

N° 01-2025

**ARIPIRAZOL 15
mg Tableta**

Para el tratamiento de pacientes niños y adolescentes con diagnóstico de esquizofrenia.

Lima, Febrero 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**Moisés Eliseo Mendocilla Risco**

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

Pedro Luis Yarasca Purilla

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

Jenner Iván Solís Ricra

Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos - EURM

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

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

Equipo Evaluador que desarrolla la ETS:

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

Fuente de financiación:

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

Conflicto de intereses:

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

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

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

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Aripiprazol 15mg tableta para el tratamiento de pacientes niños y adolescentes con diagnóstico de esquizofrenia. Evaluación de Tecnología Sanitaria. N° 01-2025. Lima, Perú 2025

Correspondencia:Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: eurm.digemid@minsa.gob.pe**© DIGEMID, Febrero 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 de salud de interés	5
1.2.1.	Descripción de la condición clínica'	5
1.2.2.	Diagnóstico'	6
1.2.3.	Fisiopatología'	6
1.2.4.	Datos epidemiológicos.....	7
1.2.5.	Tratamiento	7
1.3.	Descripción de la tecnología de interés.....	8
1.3.1.	Denominación Común Internacional y formulación solicitada.....	8
1.3.2.	Farmacodinamia	8
1.3.3.	Farmacocinética	8
1.3.4.	Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras	9
1.3.5.	Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales-OMS.....	9
1.3.6.	Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)	9
II.	PREGUNTA CLÍNICA.....	9
III.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)	10
3.1.	Estrategia de búsqueda Tipos de estudios:.....	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	11
4.1.	Sumarios	11
4.2.	Guías de Práctica Clínica.....	12
	NICE (2016)	12
	Estados Unidos (2013).....	13
	CANADA (2017)	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.....	18
VII.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD	18
7.1.	Estudio observacional.....	18
7.2.	Revisiones sistemáticas.....	18
7.3.	Ensayos clínicos controlados aleatorizados.....	19
7.4.	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.....	20
7.5.	VigiAccess	20
7.6.	Eudrovigilancia	20

7.7. Aviso de Seguridad.....	21
VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS.....	21
IX. RESUMEN EJECUTIVO.....	24
X. DECISIÓN DEL EQUIPO TECNICO	27
Anexo N°1. Estrategia de búsqueda de la información	28

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 a la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) 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 Esquizofrenia en niños y adolescentes. En la solicitud se reportan 86,844 casos de esquizofrenia

Denominación común Internacional:	Aripiprazol
Formulación solicitada	Aripiprazol 15mg tableta
Registro Sanitario¹:	13 registros sanitarios vigentes
Alternativas en el PNUME²:	Haloperidol, Clorpromazina, Risperidona, Olanzapina, clozapina

Fuente: Elaboración propia

1.2. Descripción de la condición de salud de interés

1.2.1. Descripción de la condición clínica^{3,4}

La esquizofrenia, es un trastorno del desarrollo neurológico que se manifiesta generalmente al final de la adolescencia o al principio de la edad adulta, puede causar una disfunción personal, social y ocupacional significativa, con una etiología multifactorial, consta de síntomas positivos y negativos de psicosis que afectan el desarrollo y el funcionamiento psicosocial y cognitivo. La etiología de este síndrome es poco conocida, pero el diagnóstico y el tratamiento tempranos son fundamentales para limitar la morbilidad del trastorno.

La esquizofrenia pediátrica consiste en la esquizofrenia de inicio temprano (antes de los 18 años) y la esquizofrenia de inicio en la infancia (antes de los 13 años). La adolescencia se ha establecido como un período crítico para la poda neuronal; por lo tanto, al aparecer más temprano los síntomas, puede haber una interrupción en el proceso normal de desarrollo neuronal, causando deterioros en la memoria, el pensamiento abstracto y la regulación emocional.

Los síntomas de la esquizofrenia suelen comenzar en la edad adulta temprana y pueden estar precedidos por un período prodrómico, con cambios en los pensamientos, el estado de ánimo y el comportamiento de la persona antes del inicio de los síntomas psicóticos.

Es importante señalar que no todos los niños que presentan síntomas psicóticos padecen esquizofrenia. Los síntomas psicóticos pueden ser comunes entre los niños con trastornos

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso 10. Dic 2024.

² 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.

³ Uptodate. Schizophrenia in children and adolescents: Treatment overview. Última revisión octubre 2024. Última actualización 22 abril 2024. Revisado noviembre 2024

⁴ Kendhari J, Shankar R, Young-Walker L. A Review of Childhood-Onset Schizophrenia. Focus (Am Psychiatr Publ). 2016 Jul;14(3):328-332. doi: 10.1176/appi.focus.20160007. Epub 2016 Jul 8. PMID: 31975813; PMCID: PMC6526799.

del estado de ánimo o antecedentes de trauma, así como entre los que consumen sustancias ilícitas.

También es imperativo descartar causas médicas de los síntomas psicóticos. A diferencia de los adultos, los niños tienen comportamientos normales de desarrollo que pueden malinterpretarse como psicóticos, como tener un amigo imaginario. La esquizofrenia de inicio en la infancia, al igual que la esquizofrenia entre los adultos, implica una combinación de síntomas positivos (fáciles de identificar) y negativos. Pueden presentar déficits cognitivos en las áreas de memoria, funcionamiento ejecutivo dificultades académicas, aislamiento, retraimiento social, conductas disruptivas y problemas con el habla y el lenguaje.

1.2.2. Diagnóstico^{5,6}

El diagnóstico de esquizofrenia en niños y adolescentes se realiza mediante evaluación clínica, utilizando los mismos criterios diagnósticos del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, Quinta Edición, Revisión del Texto (DSM-5-TR) de la Asociación Estadounidense de Psiquiatría que los utilizados para el trastorno de inicio en la edad adulta delirios persistentes (p. ej., delirios de grandiosidad, delirios de referencia, delirios persecutorios).

La historia clínica psiquiátrica y medica se puede hacer de la entrevista diagnóstica como el K-SADS-PL-5 el MINI Kid., y la severidad de la enfermedad se puede hacer utilizando escalas como Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) o la escala Positive and Negative Symptoms of Schizophrenia (PANSS), y el funcionamiento Psicosocial a través de la escala Personal and Social Performance (PSP).

Dos o más de los síntomas característicos que se indican a continuación están presentes durante una parte significativa de tiempo durante un período de un mes (o menos si se tratan con éxito): Delirios, alucinaciones discurso desorganizado, Comportamiento extremadamente desorganizado o catatónico. Síntomas negativos (es decir, aplanamiento afectivo, alogia o abulia).

1.2.3. Fisiopatología^{7,8}

La fisiopatología de la esquizofrenia no se entiende completamente, se sabe que una serie de anomalías cerebrales estructurales y funcionales subyacentes están asociadas con la enfermedad, se sabe que hay una reducción global del volumen cerebral del 5% al 10%, existe una comunicación neuronal deteriorada en personas que desarrollan esquizofrenia, cuyos estudios han demostrado una mayor pérdida de materia gris y alteraciones en las redes cerebrales funcionales a medida que las personas enferman, estos cambios cerebrales pueden estar relacionados con la neuroinflamación. Los marcadores

⁵ Uptodate. Schizophrenia in children and adolescents: Epidemiology, clinical features, assessment, and diagnosis. Última revisión octubre 2024. Última actualización 22 abril 2024. Revisado noviembre 2024

⁶ Rosa E. et al. Guía clínica Esquizofrenia en niños y adolescentes. México. Última actualización Nov 2020. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/599157/Esquizofrenia_en_Niños_y_Adolescentes.pdf

⁷ Kuswanto CN et al. Hallazgos en imágenes de tensor de difusión de cambios en la sustancia blanca en el primer episodio de esquizofrenia: una revisión sistemática. Clin Psychopharmacol Neurosci. 2012 Abr;10(1):13-24.

⁸ McCarley RW, Wible CG, Frumin M, et al. Anatomía de la esquizofrenia mediante resonancia magnética. Biol Psychiatry. 1 de mayo de 1999;45(9):1099-119

neuroinflamatorios están elevados en el tejido neuronal post mortem de pacientes con esquizofrenia⁹.

Hay pruebas sólidas de que los síntomas psicóticos están relacionados con un desequilibrio de los neurotransmisores. Muchos neurotransmisores desempeñan un papel, entre ellos la dopamina, la serotonina y el glutamato. Aunque faltan datos definitivos, hay apoyo a la teoría hiperdopaminérgica, que propone que la hiperactividad de las neuronas dopaminérgicas en el tracto mesolímbico es un desequilibrio clave¹⁰.

1.2.4. Datos epidemiológicos¹¹

La prevalencia mundial de la esquizofrenia de inicio temprano se ha estimado en estudios epidemiológicos en un 0,5 por ciento de la población. Estos estudios están limitados por las diferencias en las definiciones (p. ej., inicio temprano) entre los estudios, la variabilidad en el uso de instrumentos de diagnóstico estandarizados y estructurados, y por la precisión del diagnóstico.

La edad de aparición suele ser durante la adolescencia; la aparición en la infancia y en la vejez (más de 45 años) es menos común. A un poco más de hombres se les diagnostica esquizofrenia que a mujeres (del orden de 1,4:1), y las mujeres tienden a ser diagnosticadas más tarde en la vida que los hombres.

La esquizofrenia de inicio en la infancia parece ser mucho menos común, habiéndose estimado en un 0,04 por ciento en los Estados Unidos. Según los grupos etarios la prevalencia de trastornos psicóticos en el grupo de edad de 10 a 18 años es relativamente baja, en torno al 0,4 %.

Se estima que la esquizofrenia en Perú presentó una tasa de prevalencia de 0,6 % para esquizofrenia, y un estudio realizado en Perú, mostro una prevalencia de vida de episodio psicótico en Lima Metropolitana es de 1,3%.

1.2.5. Tratamiento¹²

Modalidades de tratamiento

La medicación antipsicótica es la piedra angular del tratamiento de la esquizofrenia y la primera línea de tratamiento para la esquizofrenia en jóvenes. Cuando es posible el tratamiento farmacológico se complementa con tratamiento psicosocial en todos los casos.

Tratamiento psicosocial:

Además de la terapia farmacológica, generalmente se ofrece psicoeducación, terapia cognitivo-conductual, ejercicios de mejora cognitiva y capacitación y apoyo en habilidades educativas y vocacionales a todos los niños y adolescentes con esquizofrenia; en los casos de déficit clínicamente significativas se recomienda brindar rehabilitación cognitiva y capacitación en habilidades sociales.

⁹ Cannon TD et al. Reducción progresiva del grosor cortical a medida que se desarrolla la psicosis: un estudio longitudinal multicéntrico de neuroimagen en jóvenes con riesgo clínico elevado. *Biol Psychiatry*. 15 de enero de 2015;77(2):147-57.

¹⁰ Laruelle M. Imágenes de la transmisión de dopamina en la esquizofrenia: una revisión y MA. *QJ Nucl Med*. 1998 Sep;42(3):211-21

¹¹ Uptodate. Schizophrenia in children and adolescents: Epidemiology, clinical features, assessment, and diagnosis. Última revisión octubre 2024

¹² Rosa E. et al. Guía clínica Esquizofrenia en niños y adolescentes. México. Última actualización Nov 2020. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/599157/Esquizofrenia_en_Niños_y_Adolescentes.pdf

Medicamentos antipsicóticos:

Estos incluyen medicamentos de primera y segunda generación. El mecanismo de acción de la mayoría de los medicamentos de primera y segunda generación es el bloqueo postsináptico de los receptores D2 de dopamina del cerebro. Los medicamentos antipsicóticos típicos de primera (clorpromazina, haloperidol, loxapina) y segunda generación (Risperidona, quetiapina, olanzapina, clozapina, aripiprazol entre otros)

Los ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que varios antipsicóticos de segunda generación (con excepción de la ziprasidona) reducen los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia en jóvenes en comparación con placebo, de igual modo los antipsicóticos de primera generación han demostrado directamente su eficacia para tratar los síntomas de la esquizofrenia en los jóvenes.

1.3. Descripción de la tecnología de interés¹³

1.3.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada

Formulación solicitada	ARIPIPRAZOL 15 mg Comprimidos
Grupo farmacoterapéutico	Grupo Terapéutico principal: PSICOLÉPTICOS. Subgrupo Terapéutico Farmacológico: ANTIPSICÓTICOS. Subgrupo Químico-Terapéutico Farmacológico: OTROS ANTIPSICÓTICOS
Código ATC	N05AX12

1.3.2. Farmacodinamia

Mecanismo de acción:

Se ha propuesto que la eficacia de aripiprazol en esquizofrenia y trastorno bipolar I está mediada a través de una combinación agonista parcial de los receptores D2 de la dopamina y 5HT1A de la serotonina y un antagonismo con los receptores 5HT2A de la serotonina. Aripiprazol presenta las propiedades de un antagonista en modelos animales de hiperactividad dopaminérgica y las propiedades de un agonista en modelos animales de hipoactividad dopaminérgica.

1.3.3. 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: Tiene un volumen de distribución de 4.9 L/kg. Su unión a proteínas plasmáticas es del 99%.

¹³ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha Técnica ARIPIPRAZOL CINFA 15 MG COMPRIMIDOS 15 mg comprimido. [Internet]. [consultado 20 Nov 2024]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima>

Biotransformación: Aripiprazol es metabolizado muy extensamente por el hígado, principalmente por tres vías de biotransformación: deshidrogenación, hidroxilación y N-dealquilación.

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.

1.3.4. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras

MEDICAMENTO	INDICACIONES APROBADAS		
	FDA ¹⁴	EMA ¹⁵	AEMPS ¹⁶
ARIPIPRAZOL 15 mg tableta	<ul style="list-style-type: none">– Esquizofrenia.– Tratamiento agudo de los episodios maníacos y mixtos asociados a trastorno bipolar I– Tratamiento adyuvante del trastorno depresivo mayor	<ul style="list-style-type: none">– Esquizofrenia– Trastorno bipolar I	<ul style="list-style-type: none">– Tratamiento de esquizofrenia– Tratamiento y prevención de los episodios maníacos moderados o severos en pacientes con trastorno bipolar I

En el Perú, de acuerdo al Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos, se han identificado 13 registrados sanitarios vigentes para el medicamento ARIPIPRAZOL 15 mg Tableta¹⁷

1.3.5. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales-OMS

El medicamento ARIPIPRAZOL se encuentra incluido en la 23va Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS 2023 (25 mg; 100 mg; 150 mg; 200 mg; 300 mg), sin embargo, no se encuentra en la concentración que se pretende evaluar en este informe de evaluación de tecnología sanitaria. Asimismo, no se encuentra incluido en la 9va Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para Niños 2023.

1.3.6. Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)

El medicamento Aripiprazol no se encuentra incluido en el PNUME¹⁸

II. PREGUNTA CLÍNICA

En niños y adolescentes con esquizofrenia ¿es el aripiprazol más eficaz y seguro que otros antipsicóticos atípicos o placebo para reducir los síntomas psicóticos y mejorar la tolerabilidad?

14 Food and Drug Administration (FDA). Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. ABILIFY® (aripiprazole) Tablets. [Internet]. [Actualizado Agos 2019, consultado 20 Nov 2024]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>

15 European Medicines Agency (EMA). [Internet]. ABILIFY. [Fecha de actualización: 08 abr 2022; consulta: 20 Nov 2024]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

16 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha Técnica ABILIFY 15 mg comprimido. [Internet]. [Actualización 04 jun 2004; consultado 20 Nov 2024]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima>

17 DIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. [Software]. [Consultado: 20 Nov 2024]

18 MINSa. RM 1361-2018/MINSa. Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para el Sector Salud. Lima, 2018.

Formulación PICO:

Población	Pacientes niños y adolescentes con esquizofrenia
Intervención	– Aripiprazol
Comparador	– Risperidona, haloperidol, sulpirida – Placebo
Outcome (Desenlace)	– Control y reducción de síntomas psicóticos (positivos y negativos) – Mayor tolerabilidad de eventos adversos – Calidad de vida

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 Haynes¹⁹ 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 o el idioma para ningún estudio.

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.

¹⁹ Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. EvidBasedMed. 2016;21(4):123-5.

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

3.4. Estudios identificados y seleccionados

Sumarios

- DYNAMED: Schizophrenia in children
- UPTODATE: Schizophrenia in children, epidemiology

Guías de práctica clínica

Se encontraron 3 guías de práctica clínica

- NICE 2016
- CANADA 2017
- AACAP 2013

Evaluación de tecnologías Sanitarias (ETS)

No se encontraron ETS que respondan a la pregunta clínica

Revisiones sistemáticas

02 revisión sistemática

Estudios comparativos de eficacia y seguridad

No se encontraron ECAs que respondan a la pregunta clínica

Estudios Clínicos

No se encontraron otros estudios que respondan a la pregunta clínica

IV. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

4.1. Sumarios

Los diferentes sumarios de práctica clínica, no realizan una recomendación específica sobre el uso de aripiprazol en primera línea en pacientes pediátricos y/o adolescentes para el tratamiento de la esquizofrenia. Los detalles se resumen en el siguiente cuadro:

BEST PRACTICE ²⁰	DYNAMED ²¹	UPTODATE ²²
<ul style="list-style-type: none"> - No se ha encontrado información respecto a la pregunta clínica de interés 	<ul style="list-style-type: none"> - No existe un algoritmo definitivo para el tratamiento de la esquizofrenia de inicio en la infancia, pero los algoritmos de tratamiento propuestos incluyen comenzar con un antipsicótico de segunda generación o risperidona. - Si hay eventos adversos cambiar a aripiprazol - Si no hay respuesta en 6 semanas cambiar a otro antipsicótico de 1ra o 2da generación 	<ul style="list-style-type: none"> - Recomienda comenzar el tratamiento farmacológico con un antipsicótico 2da generación (incluye aripiprazol) en niños y adolescentes con esquizofrenia. - Basamos esto en su menor tasa de síntomas extrapiramidales y discinesia tardía en comparación con los antipsicóticos 1ra generación teniendo en cuenta las características clínicas del individuo, las propiedades del antipsicótico y la respuesta previa al agente.

4.2. Guías de Práctica Clínica

NICE (2016)²³

El Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención da las siguientes pautas basadas en la evidencia concerniente al tratamiento de la psicosis y esquizofrenia en niños y jóvenes:

- Para el tratamiento del primer episodio psicótico en niños y adolescentes se debe de considerar la medicación antipsicótica conjuntamente con intervenciones psicológicas
- La elección de la medicación antipsicótica debe ser realizada por los padres o cuidadores.
- de niños más pequeños, o conjuntamente con el joven y sus padres o cuidadores y profesionales de la salud. Teniendo en cuenta trastornos metabólicos: aumento de peso, diabetes; trastornos extrapiramidales; Akatasia, discinesia, distonia; cardiovasculares: prolongación del QT; hormonales: incremento de la prolactina; y otros: incluido la experiencia subjetiva y desagradables
- El aripiprazol se recomienda como opción en la guía de evaluación de tecnología NICE

20 Best practice. Schizophrenia in children. [Internet]. [Consultado 24 nov 2024]. URL disponible en: <https://bestpractice.bmj.com/>.

21 Dynamed. Child Schizophrenia [Internet]. [Actualización 18 nov 2024; consultado: 24 Nov 2024]. URL disponible en: <http://www.dynamed.com/>

22 Uptodate. Schizophrenia in children and adolescents: Treatment overview. Última revisión octubre 2024. Última actualización 22 abril 2024. Revisado noviembre 2024

23 NICE. **Psychosis and schizophrenia in children and young people: recognition and management** Clinical guideline. CG155. Publicado 23 enero 2013. Última actualización 26 de octubre de 2016. revisado noviembre 2024

- para el tratamiento de la esquizofrenia en personas de 15 a 17 años para quienes está contraindicado la risperidona o para quienes no ha habido un adecuado control a la risperidona

Esta recomendación de la Guía NICE se basa en una evidencia de revisión por Jones J y colaboradores (2011)

Estados Unidos (2013)²⁴

El **Comité de Cuestiones de Calidad (CQI)** de la Academia Estadounidense de Psiquiatría Infantil y Adolescente (AACAP) en relación al Parámetro de práctica para la evaluación y Tratamiento de niños y adolescentes con Esquizofrenia, menciona que los agentes antipsicóticos es el tratamiento de primera línea para el espectro de la esquizofrenia en la juventud; los agentes de segunda generación se recomiendan que se utilicen en conjunto con intervenciones psicoterapéuticas.

Una de estas recomendaciones se basa en un ECA patrocinados por la industria que se ha demostrado la eficacia de aripiprazol (n= 302) y risperidona (N=257).

CANADA (2017)²⁵

La Directrices canadienses para el tratamiento farmacológico del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos en niños y jóvenes, se desarrollaron utilizando el proceso ADAPTE; el cual toma en cuenta las recomendaciones del NICE para dar su fuerza de recomendación las cuales se resumen a continuación:

- Remitir urgentemente a todos los niños y jóvenes con una primera presentación de síntomas psicóticos sostenidos (que duren 4 semanas o más) a un servicio de salud mental especializado. **Recomendación modificada de NICE (fuerte)**
- Para niños y jóvenes con un primer episodio de psicosis, ofrecer medicación antipsicótica junto con intervenciones psicológicas/psicosociales. **Recomendación modificada de NICE (fuerte)**
- La elección de la medicación antipsicótica y el modo de administración deben realizarla los padres o cuidadores de los niños más pequeños, o bien junto con el joven y sus padres o cuidadores, y los profesionales de la salud (No hay evidencia de diferencias de eficacia o superioridad clínica entre las distintas clases o generaciones de antipsicóticos). **Recomendación modificada de NICE (fuerte)**
- Se debe tener en cuenta lo siguiente: **trastornos metabólicos:** aumento de peso, diabetes; **trastornos extrapiramidales;** Akatasia, discinesia, distonia; **cardiovasculares:** prolongación del QT; **hormonales:** incremento de la prolactina; y otros: incluido la experiencia subjetiva y desagradables

En relación a los antipsicóticos de segunda generación (ASG) y los antipsicóticos de primera generación (AFG) se utilizan principalmente fuera de etiqueta para niños y jóvenes

²⁴ McClellan J, Stock S; American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) Committee on Quality Issues (CQI). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2013 Sep;52(9):976-90. doi: 10.1016/j.jaac.2013.02.008. PMID: 23972700.

²⁵ Abidi S, Mian I, Garcia-Ortega I, Lecomte T, Raedler T, Jackson K, Jackson K, Pringsheim T, Addington D. Canadian Guidelines for the Pharmacological Treatment of Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders in Children and Youth. Can J Psychiatry. 2017 Sep;62(9):635-647. doi: 10.1177/0706743717720197. Epub 2017 Aug 2. PMID: 28764561; PMCID: PMC5593251.

canadienses. El aripiprazol ha sido aprobado para el tratamiento de jóvenes menores de 18 años con esquizofrenia. El riesgo de efectos secundarios neurológicos de ASG como parkinsonismo, acatisia y otros efectos extrapiramidales es mayor con risperidona, olanzapina y aripiprazol.

V. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

No se ha encontrado evidencia de ETS en relación a Eficacia y seguridad del uso de aripiprazol en comparación con otros antipsicóticos para el tratamiento de esquizofrenia en niños y adolescentes

VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

Si bien, se ha encontrado evidencia sobre la eficacia de antipsicóticos segunda generación en el tratamiento de esquizofrenia de inicio temprano en niños y adolescentes, los estudios no hacen comparaciones cabeza-cabeza entre aripiprazol versus risperidona, olanzapina o clozapina, casi todos los análisis se hicieron de forma indirecta o se compararon con placebo.

6.1. Revisiones Sistemáticas

Krause et al. (2018)²⁶ realizaron un metaanálisis en red cuyo objetivo fue proporcionar un análisis exhaustivo de todos los ensayos controlados aleatorios de fármacos antipsicóticos en niños y adolescentes con múltiples resultados de eficacia y tolerabilidad. Cuya hipótesis fue que no habría grandes diferencias en términos de eficacia, pero sí diferencias considerables en cuanto a efectos secundarios como efectos extrapiramidales y aumento de peso.

Identificaron 54 referencias de 28 ECA ciegos únicos con 3003 participantes únicos publicados desde 1967 hasta marzo de 2017 a través de la búsqueda bibliográfica. De 2944 pacientes con género indicado, 1717 eran hombres (58%). La edad media de los participantes fue de 14,41 años con un rango de 7,7 a 18,3; la duración media de la enfermedad, 2,35 años. La duración media del ensayo fue de 6 semanas.

De los 28 ECA incluidos en este estudio, solo 3 estudios (Pagsberg 2017, Findling 2008, Savitz 2015) incluyeron aripiprazol en su grupo de intervención, a excepción del estudio Savitz 2015 que colocó al aripiprazol como grupo comparador.

El resultado primario evalúa la eficacia media por el cambio/criterio de valoración general desde el inicio en los síntomas de esquizofrenia por la escala síndrome positivo y negativo (PANSS) y la escala breve de calificación psiquiátrica (BPRS). El resultado secundario evalúa los síntomas positivos y negativos, respuesta, abandonos, calidad de vida, funcionamiento social, aumento de peso, sedación, prolactina, efectos secundarios extrapiramidales (SEP) y medicación antiparkinsoniana.

En el resultado se presenta un metaanálisis por pares y metaanálisis en red para los diferentes resultados. A continuación, se muestra el gráfico de red de comparaciones elegibles: donde las líneas delgadas son los únicos estudios directos que se realizó.

²⁶ Krause M, Zhu Y, Huhn M, Schneider-Thoma J, Bighelli I, Chaimani A, Leucht S. Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia: A network meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2018 Jun;28(6):659-674. doi: 10.1016/j.euroneuro.2018.03.008. Epub 2018 May 24. PMID: 29802039.

Resultados primarios:

Valoración general en los síntomas de esquizofrenia

En los metaanálisis (MA) simples por pares, olanzapina, risperidona, lurasidona, aripiprazol, quetiapina, paliperidona, y la asenapina fueron significativamente mejores que el placebo.

En el metaanálisis en red, aripiprazol mostro efectos significativos en comparación con placebo (SMD de -0.43 (-0.63,-0.24). La mejor eficacia la mostró la clozapina, con efectos significativos en comparación con todos los demás antipsicóticos.

En un análisis por grupos, cuando se comparó clozapina con aripiprazol. el primero mostró una mejoría en la reducción de los síntomas generales de esquizofrenia (SDM de -1.17 (-1.93, -0.41), cuando se comparó risperidona con aripiprazol no hubo diferencia significativa entre ambos fármacos con una tendencia a la mejora de los síntomas generales con risperidona (SDM de -0.18 (-0.51, 0.15), la comparación de haloperidol con aripiprazol no hubo diferencia entre ambos fármacos (SDM de 0.02 (-0.62, 0.65). La comparación de aripiprazol con otros antipsicóticos (quetiapina, paliperidona, loxapine, asenapine, ziprasidone) no llego a demostrar una diferencia estadísticamente significativa.

Resultados secundarios:

Síntomas positivos y negativos:

En el MA por pares el análisis por grupo, al evaluar aripiprazol con placebo hubo una mejoría en la reducción de los síntomas que fue estadísticamente significativo a favor de aripiprazol.

En los Metaanálisis en red (MAR) casi todos los fármacos antipsicóticos fueron más eficaces en comparación con el placebo, excepto el haloperidol y la ziprasidona. La clozapina fue significativamente más eficaz que todos los demás antipsicóticos, con SMD entre -0,71 en comparación con la olanzapina y en comparación con la ziprasidona a (SMD de -1,15, -0,44, -0,36).

Respuesta categórica al tratamiento

En el estudio del MR, quetiapina, paliperidona, lurasidona, olanzapina, aripiprazol, risperidona y molindona mostraron tasas de respuesta significativamente más altas en comparación con placebo (OR de 0,62, 0,75, 0,94, 0,97, 0,97, 1,24, 1,49).

Interrupción por cualquier causa

En comparaciones por pares, paliperidona, risperidona, olanzapina, ziprasidona y quetiapina tuvieron una mejor aceptación que placebo, basándose en un estudio cada uno. La risperidona fue significativamente más aceptable que la quetiapina y la olanzapina que el haloperidol, respectivamente.

En el estudio de mercado no farmacológico (NMA), paliperidona, risperidona y olanzapina provocaron significativamente menos abandonos en comparación con placebo (OR: 1,35, 1,16, 1,01). Hubo significativamente más abandonos con aripiprazol que con paliperidona, molindona, risperidona y olanzapina (OR: 1,74, 1,63, 1,55, 1,41).

Abandonos por ineficacia

En el estudio MAR, la tioridazina, la paliperidona, el haloperidol, la olanzapina, la risperidona, la molindona y la ziprasidona fueron significativamente mejores que el placebo (OR: -4,31, -2,26, -2,30, 1,96, 1,76, 1,51, 0,89). La tioridazina, la paliperidona y la olanzapina fueron significativamente mejores que la asenapina y el aripiprazol (OR: 3,85, 1,79, 1,49, -5,02, -2,97, -2,67, respectivamente). Además, la risperidona fue mejor que el aripiprazol (OR: -2,47).

Calidad de vida y funcionamiento social

Con respecto a la calidad de vida, hubo sólo cuatro estudios individuales controlados con placebo. Quetiapina y lurasidona fueron significativamente más eficaz para mejorar la calidad de vida que placebo, mientras que no hubo ningún efecto significativo para aripiprazol. Cuatro estudios midieron el funcionamiento social y solo tres de los estudios controlados con placebo mostraron una mejora significativa. Risperidona, aripiprazol y lurasidona mostraron una mejora significativamente mayor en el funcionamiento social en comparación con al placebo.

Conclusiones:

El metaanálisis en red demostró que la clozapina fue significativamente más eficaz que todos los demás antipsicóticos analizados. Casi todos los antipsicóticos fueron más eficaces en comparación con el placebo. En relación al antipsicótico aripiprazol no demostró mayor superioridad que otros antipsicóticos de su mismo grupo, en los resultados primarios y secundarios en comparaciones indirectas sin embargo fue superior al placebo en forma directa como indirecta. Cuando se comparó con haloperidol aripiprazol tampoco fue superior comparado con haloperidol.

En cuanto a las limitaciones de la RS y metanálisis es que en general no detallaron el procedimiento de la aleatorización en un 50 % de los estudios y procedimiento de asignación de la intervención en un 75%, hubo riesgo de sesgo alto en el cegamiento de los pacientes y el personal en el 18% de los estudios y un 11 % no estaba claro; de igual forma con los resultados faltantes e informes selectivos en un 19% y 11%.

En el estudio Findling 2008 que comparo aripiprazol y placebo, hubo 15 % de pérdidas al final del seguimiento que fue relativamente corto (8 semanas), el método de aleatorización y asignación y cegamiento de los participantes, se considera poco claro por no dar detalles del procedimiento.

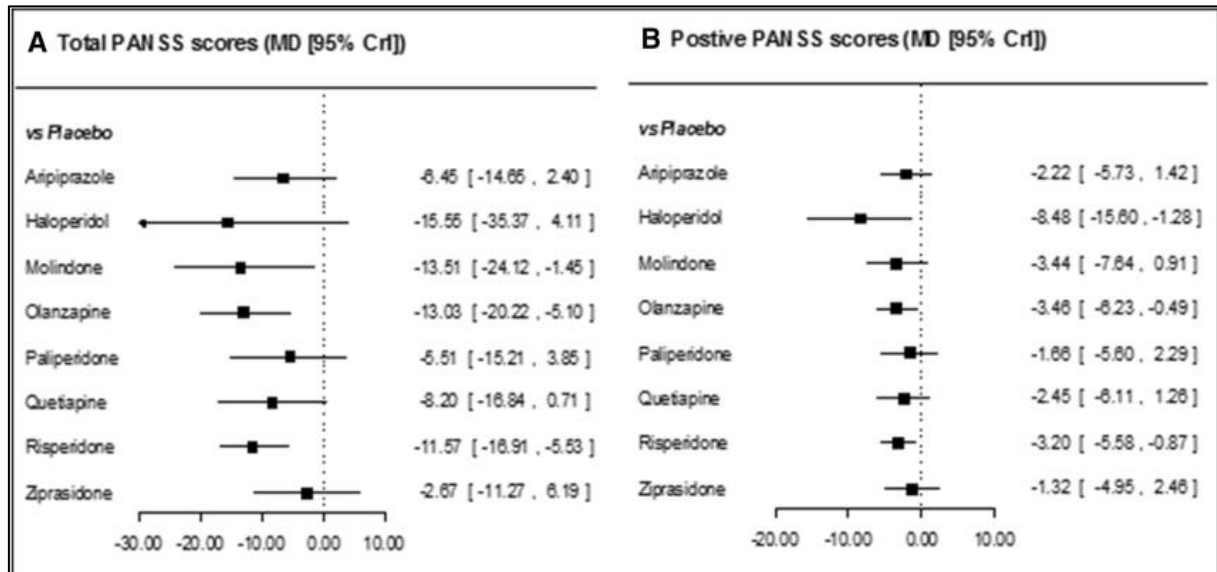
En el estudio de Pagsberg 2017, si bien hubo un adecuado método de aleatorización, asignación y cegamiento, sin embargo, hubo un periodo de seguimiento de 12 semanas (seguimiento corto). Y un pequeño número de participantes (112 pacientes).

Harvey et al. (2016)²⁷ realizaron una revisión sistemática y metaanálisis en red donde se buscó evaluar la eficacia relativa de los antipsicóticos para el tratamiento de síntomas positivos y negativos en la esquizofrenia de inicio temprano.

En total once estudios fueron incluidos en la síntesis de evidencia, que comprendían 1714 pacientes a través de ocho intervenciones activas (aripiprazol, haloperidol, molindona,

²⁷ Harvey RC, James AC, Shields GE. A Systematic Review and Network Meta-Analysis to Assess the Relative Efficacy of Antipsychotics for the Treatment of Positive and Negative Symptoms in Early-Onset Schizophrenia. CNS Drugs. 2016 Jan;30(1):27-39. doi: 10.1007/s40263-015-0308-1. PMID: 26801655.

olanzapina, paliperidona, quetiapina, risperidona y ziprasidona) y placebo. De los 11 ECA solo el estudio de Findling et al. (2008) comparo Aripiprazol de 10 y 30mg con placebo. Sin embargo, no hubo comparaciones directas entre aripiprazol con risperidona, haloperidol o



sulpirida.

Tabla N1: Forest plot de resultados de eficacia

Fuente: Extraído del estudio Harvey et al (2016)

Los resultados primarios de este meta-análisis fue los cambios respecto de las puntuaciones en las escalas positiva (PANSS) totales iniciales. Los resultados secundarios fueron los cambios medios desde el inicio hasta las seis semanas en las puntuaciones de las subescalas PANSS negativas y positivas: peso, interrupción del tratamiento por todas las causas y por eventos adversos.

Resultados de eficacia: PANSS totales

En la presente revisión se realizó un análisis de ocho medicamentos antipsicóticos; cuando se comparó con molindona, olanzapina y risperidona se asociaron con una reducción estadísticamente significativa en Puntuaciones totales de la PANSS a las 6 semanas frente a placebo.

Sin embargo, este resultado no hubo evidencia estadísticamente significativo de reducción del PANSS totales Cuando se comparó Aripiprazol vs placebo DM-6.45 (-14.66, 2.40). Cuando se comparó haloperidol con placebo no se encontró una asociación estadísticamente significativa (DM-15.55 (-35.37, 4.11))

Resultados de eficacia: PANSS positivos y PANSS negativos

Al realizar la evaluación de las subescalas de PANSS positivos y negativos, aripiprazol no demostró reducir las puntuaciones en dichas escalas: PANSS positivos; DM-6.45 (-5.73, 1.42); PANSS negativos; DM-1.37 (-5.84, 3.04). Todos los resultados se muestran en la tabla N1. Al evaluar otros medicamentos, haloperidol y risperidona redujeron los síntomas de sub escalas positivos al compararlo con placebo (DM-8.48 (-15.60, -1.28) y DM-3.20 (-5.58, -0.87) respectivamente. En las subescalas de PANSS negativos, ninguno de los

fármacos evaluados resultó en una reducción estadísticamente significativa cuando se compararon con placebo.

Conclusiones:

El aripiprazol si bien demostró una tendencia a la reducción en las diferentes escalas de medición cuando se comparó con placebo esto no fue estadísticamente. Además, no hubo estudios que comparara de manera directa el aripiprazol con los diferentes antipsicóticos. El haloperidol, la olanzapina y la risperidona mostraron una reducción estadísticamente significativa en las puntuaciones positivas de PANSS vs placebo mas no en las PANSS negativas.

Otra limitación del estudio es que hubo solo un estudio que comparo aripiprazol con placebo y no se comparó aripiprazol con otros antipsicóticos de primera y segunda generación de los 11 estudios incluidos en esta revisión sistemática.

6.2. Ensayos clínicos

Se consideraron los ensayos clínicos de Findling 2008 y Pagsberg 2017 reportados en las revisiones sistemáticas con metaanálisis de Krause col 2018 y Harvey col 2016, los cuales se describieron en la sección 6.1 de revisiones sistemáticas.

VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

7.1. Estudio observacional

No se ha encontrado evidencia de EO en relación a seguridad del uso de aripiprazol en comparación con otros antipsicóticos para el tratamiento de esquizofrenia de inicio temprano.

7.2. Revisiones sistemáticas

Krause et al. (2018)²⁸ realizaron una meta-análisis en Red cuyo objetivo fue proporcionar una exhaustiva evaluación de todos los ensayos controlados aleatorios de fármacos antipsicóticos en niños y adolescentes con múltiples resultados de eficacia y tolerabilidad.

En cuanto a los resultados secundarios se consideró la tasa de abandonos, calidad de vida, funcionamiento social, aumento de peso, sedación, prolactina, efectos secundarios extrapiramidales (EPS) y medicación antiparkinsoniana.

Resultados de seguridad

Discontinuación por todas las causas

En el MAR hubo evidencia que, la paliperidona, la risperidona y la olanzapina condujeron a un número significativamente menor de abandonos en comparación con el placebo (**OR de 1,35,**

²⁸ Krause M, Zhu Y, Huhn M, Schneider-Thoma J, Bighelli I, Chaimani A, Leucht S. Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia: A network meta-analysis. Eur Neuropsychopharmacol. 2018 Jun;28(6):659-674. doi: 10.1016/j.euroneuro.2018.03.008. Epub 2018 May 24. PMID: 29802039.

1,16, 1,01). Hubo significativamente más abandonos **para aripiprazol** en comparación con paliperidona, molindona, risperidona y olanzapina. **(OR de 1,74, 1,63, 1,55, 1,41)**

Aumento de peso

En comparaciones por pares, aripiprazol, asenapina, risperidona, paliperidona, quetiapina y olanzapina produjeron un aumento de peso significativamente mayor en comparación con el placebo. El aripiprazol fue mejor en comparación con la paliperidona y la quetiapina en un estudio único

En el MAR, aripiprazol, asenapina, risperidona, paliperidona, clozapina, quetiapina y olanzapina produjeron un aumento de peso significativamente mayor en comparación con el placebo (SMD: -0,90 (-0.97,2.74) placebo vs aripiprazol).

Incremento de prolactina

El aripiprazol fue significativamente superior en comparación con placebo, lurasidona, quetiapina, paliperidona, olanzapina, haloperidol y risperidona (DME de 0,34, 0,49, 0,71, 0,94, 1,04, 1,36, 1,78) para aumentar los niveles de prolactina.

Uso de medicación antiparkinsoniana/al menos un efecto extrapiramidal

En los metaanálisis por pares solo hubo dos efectos significativos, que mostraron que el uso de medicación antiparkinsoniana fue mayor para paliperidona en comparación con placebo (OR 3,39) y aripiprazol en comparación con quetiapina (OR 1,20). Las mismas dos comparaciones también fueron significativas en el NMA (OR de 3,39 y 1,40).

Sedación

En las comparaciones por pares, hubo nueve ensayos controlados con placebo que mostraron significativamente más sedación para risperidona, aripiprazol, loxapina, paliperidona y asenapina en comparación con el placebo. En un análisis comparativo indirecto aripiprazol mostro mayor sedación en el NMA: SMD -1.18 (-0.93,-039).

Conclusiones:

A partir de los resultados, se ha evidenciado que el aripiprazol tiene menor probabilidad de generar más abandonos que olanzapina y risperidona, menor riesgo de aumento de peso en comparación con paliperidona y quetiapina, mayor incremento de prolactina en relación a otros antipsicóticos. Los resultados también muestran un mayor uso de medicación antiparkinsoniana cuando se compara con quetiapina y mayor sedación cuando se comparó aripiprazol. Sin embargo, se necesitan estudios con un mayor número de pacientes y un mayor tiempo de seguimiento para valorar los resultados obtenidos. Asimismo, uno de los autores de los estudios tubo conflicto de intereses.

7.3. Ensayos clínicos controlados aleatorizados

No se ha encontrado evidencia de ECAs en relación a seguridad del uso de aripiprazol en comparación con otros antipsicóticos para el tratamiento de esquizofrenia en niños y adolescentes.

7.4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

A continuación, se describe las reacciones adversas frecuentes descritas en la ficha técnica de Aripiprazol 15 mg comprimidos²⁹

Terminología de la OMS	Reacción adversa frecuente
Trastornos endocrinos	Hiperprolactinemia
Trastorno del metabolismo y de la nutrición	Diabetes mellitus
Trastornos psiquiátricos	Insomnio, ansiedad, inquietud
Trastornos del Sistema nervioso	Acatisia, trastorno extrapiramidal, temblor, cefalea, sedación, somnolencia, mareo
Trastornos oculares	Visión borrosa
Trastornos gastrointestinal	Estreñimiento, dispepsia, náusea, hipersecreción salival, vómitos
Trastornos generales y alteraciones en lugar de administración	Fatiga

Fuente: Ficha técnica de la AEMS

7.5. VigiAccess³⁰

La base de datos VigiAccess de la Organización Mundial de Salud (OMS) nos brinda la siguiente información en relación a las reacciones adversas reportadas:

Medicamento	ARIPIPRAZOL
Tiempo de registros	Desde 2001 hasta 24 nov 2024
Registros totales de sospechas de reacciones adversas	82,763
Asociación de reacciones adversas más frecuentes	Trastornos del sistema nervioso (17% 26 869 casos), trastornos psiquiátricos (16% 23,929 casos), trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración (14% 21 767 casos)

Fuente: Elaboración propia

7.6. Eudrovigilancia³¹

La base de datos de Eudrovigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos indica que, hasta el 24 de noviembre de 2024, se reportaron 38,265 casos de sospecha de reacciones adversas para el medicamento ARIPIPRAZOL, siendo los Rams más reportados en el grupo en las edades de 18 a 64 años, divididos de la siguiente forma:

²⁹ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha Técnica ABILIFY 15 mg comprimido. [Internet]. [Actualización 04 jun 2004; consultado 25 Nov 2024]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima>
³⁰ WHO. VigiAccess. Uppsala Monitoring Centre. [Internet]. [Consultado 26 nov 2024]. Disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>
³¹ EMA. Base de datos Europea de Informes de presuntas reacciones adversas. EudroVigilance. [Internet] [Actualizado 26 nov 2024, consultado 26 nov 2024]. Disponibles en: <https://www.adrreports.eu/en/>

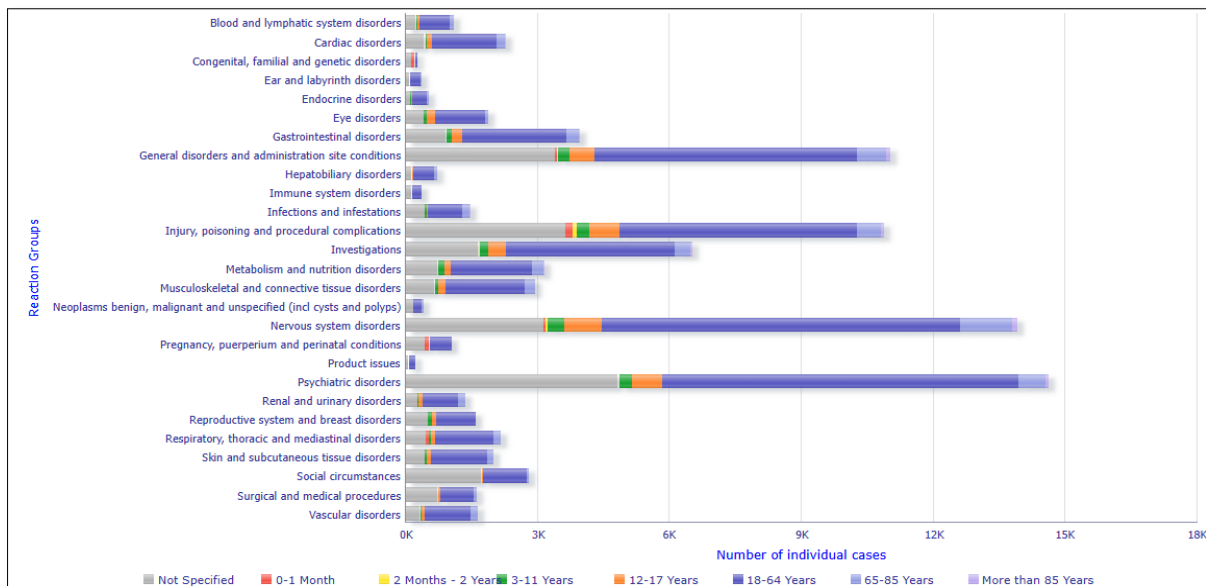


Tabla N2: Reacciones adversas dividido por órganos o sistema

Fuente: Base de datos Eudrovigilancia

7.7. Aviso de Seguridad³²

La Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA) informa sobre la ludopatía compulsiva, la adicción a la comida, las compras y las relaciones sexuales mientras se toman medicamentos antipsicóticos como el aripiprazol, y sus derivados, todas las formas genéricas disponibles: Abilify, Abilify Maintena y Aristada, y se informó que estos impulsos incontrolables cesarían cuando se retirara el medicamento o se redujera la dosis. Estos trastornos del control de impulsos son bastante raros, pero pueden llevar a problemas para el paciente y otras personas si no se reconocen.

Aunque el juego patológico o la adicción al juego figuran como uno de los efectos secundarios enumerados en la etiqueta actual de aripiprazol, esta descripción no refleja completamente la naturaleza del riesgo de pérdida del control de los impulsos que no hemos identificado. También notamos otros comportamientos compulsivos asociados con el aripiprazol, que incluyen: comer compulsivamente, ir de compras, actividad sexual. Estos comportamientos compulsivos pueden afectar a cualquier persona que tome el medicamento. Por lo tanto, estamos agregando nuevas advertencias sobre todos estos comportamientos compulsivos a la etiqueta de información del medicamento y a la guía para el paciente de todos los productos de aripiprazol.

Los pacientes y profesionales de la salud deben estar alertas sobre el riesgo de sufrir o detectar estos deseos incontrolables cuando se usa o se prescribe el aripiprazol.

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

³² Food and Drug Administration. FDA. La FDA advierte de nuevos problemas de control de impulsos en relación con el medicamento para tratar la salud mental aripiprazol (Abilify, Abilify Maintena, Aristada). Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/la-fda-advierte-de-nuevos-problemas-de-control-de-impulsos-en-relacion-con-el-medicamento-para>

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)³³ la misma que se complementa con el catálogo de precios de MINSA y GORES (CATPREC)³⁴. 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 DIGEMID³⁵.

En la siguiente tabla se presentan los precios para cada una de las tecnologías bajo evaluación, es preciso destacar que el precio para cada una de ellas se obtuvo a través de CONOSCE.

Tabla N3. 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
Haloperidol	10 mg TAB	Alternativa comparadora	S/0.45	2024	CONOSCE	Precio promedio
Risperidona	2 mg TAB	Alternativa comparadora	S/0.04	2024	CONOSCE	Precio mediana

Fuente: 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 N4. Estimación de los costos de tratamiento por paciente

Tecnologías sanitarias	Posología	Unidades totales	Costo por paciente			Costo por paciente incremental Alternativa 1	Costo por paciente incremental Alternativa 2
			Precio	Unitario	Total		
A	Preadolescente	2mg dosis inicial	1	S/0.22	S/67	-	-
		5mg diario	121	S/0.22	S/27	-	-

³³ Conosce. Disponible en: <https://bi.seace.gob.pe/pentaho/api/repos/%3Apublic%3Aportal%3Adatosabiertos.html/content?userid=public&password=key>

³⁴ CATPREC. Precios de operación aplicados a la producción-2024. Disponible en: <https://www.sis.gob.pe/ipresspublicas/guias.html>

³⁵ MINSA. Observaciones Peruano de productos farmacéuticos. Disponible en: <https://opm-digemid.minsa.gob.pe/#/consulta-producto>

Alternativa de interés 2		Adolescente	20mg diario	484		S/106			
			2mg dosis inicial	1		S/0.22			
			10mg diario	242		S/53	S/107		
			30mg diario	726		S/160			
Alternativa comparadora	Haloperidol 10mg	Preadolescente y adolescente	3mg diario	110	S/0.45	S/50	S/50	S/17	S/57
Alternativa comparadora	Risperidona 2mg	Preadolescente y adolescente	3mg diario	548	S/0.04	S/22	S/22	S/45	S/85

Fuente: Elaboración propia

El costo promedio de adquisición de Aripiprazol para el tratamiento de un paciente preadolescente es de S/ 67, mientras que para un paciente adolescente es de S/ 107. En contraste, el costo con las alternativas comparadoras oscila entre S/ 22 y S/ 50. Este resultado refleja que incorporar la alternativa de interés generará en promedio, un gasto adicional de aproximadamente 2 veces más a lo que podría requerirse con la alternativa comparadora. Asimismo, en el caso de pacientes adolescentes, se observa un aumento de 3 veces en el costo.

Finalmente, respecto a los costos agregados de tratamiento considerando Aripiprazol como alternativa de interés, en la siguiente tabla se aprecia que, de tratarse a todos los casos identificados con esta alternativa se requerirá un costo de adquisición agregado de S/ 5,798,574 para el tratamiento pediátrico, mientras que para el tratamiento adulto este costo asciende a S/ 9,266,255, si se emplease las alternativas comparadoras comprenderían entre S/ 1,903,620 y S/ 4,298,778.

Tabla N5. Estimación de los costos de tratamiento agregados.

Tecnologías sanitarias	Número de casos ^{1/}	Costo paciente por	Costo agregado	Costo agregado incremental 1	Costo agregado incremental 2
Alternativa de interés Aripiprazol 15mg Preadolescente	86,844	S/67	S/5,798,574	-	-

Alternativa de interés	Aripiprazol 15mg Adolescente	86,844	S/107	S/9,266,255		
Alternativa comparadora 1	Haloperidol 10mg	86,844	S/50	S/4,298,778	S/1,499,796	S/4,967,477
Alternativa comparadora 2	Risperidona 2mg	86,844	S/22	S/1,903,620	S/3,894,953	S/7,362,634

Fuente: Elaboración propia

En suma, los costos de adquisición de las alternativas bajo evaluación, el costo de tratamiento agregado que resulta de considerar todos los casos identificados por las IPRESS solicitante para pacientes preadolescentes y adolescentes, representa, en promedio, 2 y 3 veces más lo que se requeriría en lugar de emplear la alternativa comparadora respectivamente, generándose así una mayor presión presupuestal.

IX. 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 Esquizofrenia en niños y adolescentes. En la solicitud se informa 86,844 casos de esquizofrenia.
- Estudios epidemiológicos estiman la prevalencia mundial de la **esquizofrenia de inicio temprano** en un 0.5% de la población. Su aparición es poco común durante la infancia y adolescencia, presentándose ligeramente más en hombres que en mujeres (proporción de 1.4:1). En Perú, la prevalencia de esquizofrenia es del 0.6%, según un estudio nacional.
- La **medicación antipsicótica** (de primera o segunda generación) es la piedra angular del tratamiento de la esquizofrenia y la primera línea para niños y jóvenes. Este debe complementarse siempre que sea posible con **tratamiento psicosocial**, que incluye: psicoeducación, terapia cognitivo-conductual, ejercicios de mejora cognitiva, y capacitación y apoyo en habilidades educativas
- Las agencias reguladoras (FDA, EMA, AEMPS) han **autorizado el aripiprazol para el tratamiento de la esquizofrenia**. A nivel nacional, se han registrado 13 solicitudes de registro sanitario (RS) para **Aripiprazol 15 mg tabletas**. Si bien el aripiprazol está incluido en la 23ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS 2023 (en concentraciones de 25, 100, 150, 200 y 300 mg), la concentración

que se evalúa en este informe no figura en ella. Tampoco está incluido en la 9ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para Niños 2023

- En los sumarios (Dynamed, Uptodate) las recomendaciones terapéuticas hacen mención al uso de antipsicóticos de 1ra o 2da generación, si bien no hay un algoritmo definitivo para el tratamiento, dan una preferencia de comenzar con un antipsicótico de segunda generación que puede o no incluir aripiprazol. Sin embargo, es importante una evaluación de la respuesta terapéutica teniendo en cuenta la eficacia, tolerabilidad, efectos extrapiramidales, interacciones medicamentosas.
- Las Guías de práctica clínica que fueron analizadas e incluidas en esta ETS coinciden en recomendar varios enfoques de abordaje, que incluye terapia farmacológica con antipsicóticos e intervenciones psicológicas, y que la elección del tratamiento antipsicótico debe analizarse según preferencias, conjuntamente con los padres, cuidadores y profesional de salud, teniendo en cuenta sus características clínicas o trastornos presentados (metabólicos, cardíacos, hormonales). En la Guía NICE (2016) y de CANADA (2017); recomienda aripiprazol como opción terapéutica para el tratamiento de la esquizofrenia en personas de 15 a 17 años para quienes está contraindicado la risperidona o para quienes no habido un adecuado control con risperidona.
- Una revisión sistemática y metaanálisis de Krause et al. (2018) encontró que la mayoría de los antipsicóticos (incluido el **aripiprazol**) eran superiores al placebo, tanto en resultados directos como indirectos. Sin embargo, en el análisis indirecto del resultado primario, el aripiprazol **no demostró mayor superioridad** al compararse con clozapina, risperidona, olanzapina o quetiapina. Es importante señalar que, de los 28 ECAs incluidos, solo dos utilizaron aripiprazol como grupo de intervención. Además, la mayoría de los estudios presentaron un **riesgo de sesgo alto** en sus procedimientos de aleatorización, asignación y cegamiento.
- En relación a la seguridad en ese mismo estudio el análisis indirecto, aripiprazol presentó mayores tasas de abandono cuando se comparó con paliperidona, molindona, risperidona y olanzapina; mayor aumento de peso en comparación con placebo, pero menos que quetiapina y olanzapina; mayor incremento de prolactina en comparación con placebo, haloperidol y risperidona; mayor medicación antiparkinsoniana en comparación con quetiapina y mayor sedación cuando se comparó con placebo.
- En el estudio planteado por Harvey et al. (2016), los resultados primarios para reducción de PANSS totales; cuando se comparó aripiprazol vs placebo DM-6.45 (-14.66, 2.40) no hubo diferencia significativa. En las sub escalas PANSS negativo y positivos, aripiprazol tampoco demostró reducir las puntuaciones en esas escalas. Sin embargo, haloperidol y risperidona redujeron los síntomas de sub escalas positivas cuando se comparó con placebo. Hubo solo un estudio que incluyó aripiprazol en la RS. La calidad de la evidencia se considera de baja calidad.
- A la fecha la base de datos VigiAccess de la Organización Mundial de Salud (OMS) tiene registrado un total de sospechas de reacciones adversas de 82 763, siendo las más frecuentes los trastornos del sistema nervioso central (17%), trastornos psiquiátricos (16%) y trastornos generales en el lugar de administración (14%).

- En los resultados de evidencia de costos, se observó que los costos de tratamiento agregado de adquisición de la tecnología de interés (aripirazol), que resulta de considerar todos los casos identificados por las IPRESS solicitante para pacientes preadolescentes y adolescentes, representa, en promedio, 2 y 3 veces más lo que se requeriría en lugar de emplear la alternativa comparadora respectivamente, generándose así una mayor presión presupuestal.

X. DECISIÓN DEL EQUIPO TECNICO

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento **Aripiprazol 15 mg en tabletas para el tratamiento de la esquizofrenia en niños y adolescentes**, 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 la evidencia presentada no es suficiente para respaldar la 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 N°1. Estrategia de búsqueda de la información

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado
MEDLINE PUBMED	Árbol de búsqueda Resultados	2 RS Krause, 2018 Harvey, 2016
	((("schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields] OR "schizophrenias"[All Fields] OR "schizophrenia s"[All Fields] OR ("early"[All Fields] AND ("age of onset"[MeSH Terms] OR ("age"[All Fields] AND "onset"[All Fields]) OR "age of onset"[All Fields] OR "onset"[All Fields] OR "onsets"[All Fields] OR "onsetting"[All Fields]) AND ("schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields] OR "schizophrenias"[All Fields] OR "schizophrenia s"[All Fields])) OR ("schizophrenia, childhood"[MeSH Terms] OR ("schizophrenia"[All Fields] AND "childhood"[All Fields]) OR "childhood schizophrenia"[All Fields] OR "schizophrenia childhood"[All Fields])) AND ("aripiprazole"[MeSH Terms] OR "aripiprazole"[All Fields] OR "aripiprazol"[All Fields] OR "aripiprazole s"[All Fields]) AND ((("atypic"[All Fields] OR "atypical"[All Fields] OR "atypicalities"[All Fields] OR "atypicality"[All Fields] OR "atypically"[All Fields] OR "atypicals"[All Fields] OR "atypism"[All Fields] OR "atypisms"[All Fields]) AND ("antipsychotic agents"[Pharmacological Action] OR "antipsychotic agents"[MeSH Terms] OR ("antipsychotic"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "antipsychotic agents"[All Fields] OR "antipsychotic"[All Fields] OR "antipsychotics"[All Fields] OR "antipsychotic s"[All Fields] OR "antipsychotically"[All Fields]))) OR ("risperidon"[All Fields] OR "risperidone"[MeSH Terms] OR "risperidone"[All Fields] OR "risperidone s"[All Fields]) OR ("clozapine"[MeSH Terms] OR "clozapine"[All Fields] OR "clozapin"[All Fields] OR "clozapine s"[All Fields]) OR ("olanzapine"[MeSH Terms] OR "olanzapine"[All Fields] OR "olanzapin"[All Fields] OR "olanzapine s"[All Fields]))	
TRIPDATABASE	(((((Schizophrenia, Childhood) AND (aripiprazole)) AND (antipsychotic agents)) OR (haloperidol)) OR (clorpromacina))	3 GPC NICE, 2016 AACAP, 2013 CANADA, 2017
DYNAMED	"Schizophrenia,Childhod"	01
UPTODATE	Schizophrenia, Childhood"	01