



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

N° 14-2025

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

Como monoterapia en pacientes adultos con trastorno afectivo bipolar en fase aguda depresiva o maniaca.

Lima, Abril 2025

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



DIGEMID

Moisés Eliseo Mendocilla Risco

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

Pedro Luis Yarasca Purilla

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

Jenner Iván Solís Ricra

Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos - EURM

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

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

Equipo Evaluador que desarrolla la ETS:

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

Fuente de financiación:

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

Conflicto de intereses:

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

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

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

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Quetiapina 25mg, 100mg, 200mg y 300mg tableta como monoterapia en pacientes adultos diagnosticados con trastorno afectivo bipolar en fase aguda depresiva o maniaca. Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 14-2025. 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>

CONTENIDO

I.	INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PÚBLICA	5
I.1.	Antecedentes.....	5
I.2.	Descripción de la condición de salud de interés	5
I.2.1.	Descripción de la condición clínica	5
I.2.2.	Epidemiología	7
I.2.3.	Diagnostico.....	7
I.2.4.	Tratamiento	8
I.3.	Descripción de la tecnología de interés	12
I.4.	Farmacodinamia ¹³	13
I.5.	Farmacocinética ¹³	13
I.6.	Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras	14
I.7.	Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales - OMS.....	14
II.	PREGUNTA CLINICA	15
III.	ESTRATEGIA DE BUSQUEDA Y SELECCIÓN DE LA INFORMACION (EVIDENCIA)	15
III.1.	Estrategia de búsqueda.....	15
III.2.	Criterios de inclusión	16
III.3.	Criterios de exclusión	16
III.4.	Estudios identificados y seleccionados.....	16
IV.	RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUIAS DE PRACTICA CLINICA	17
IV.1.	Sumarios	17
IV.2.	Guías de práctica clínica	18
V.	EVALUACIONES DE TECNOLOGIA SANITARIAS (ETS).....	19
VI.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD	19
VI.1.	Revisiones sistemáticas y/o metaanálisis.....	19
VI.3.	Estudios observacionales	25
VII.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD	25
VII.1.	Revisiones sistemáticas y/o metaanálisis.....	25
VII.2.	Ensayos controlados aleatorizados	26
VII.3.	Estudios observacionales	27
VII.4.	VigiAcess.....	28
VII.5.	Eudravigilancia	28
VIII.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS	28
IX.	RESUMEN EJECUTIVO.....	32
X.	DECISIÓN DEL EQUIPO TÉCNICO	33
XI.	ANEXOS.....	34



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

I.1. Antecedentes

La Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP) solicita la inclusión del medicamento quetiapina 25 mg, 100 mg, 200 mg y 300 mg tableta a la Lista *complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades de salud mental al PNUME*, como monoterapia en pacientes adultos con trastorno afectivo bipolar en fase aguda depresiva o maniaca.

Tabla 1. Información sobre el medicamento solicitado

Denominación común Internacional:	Quetiapina
Formulación solicitada	<ul style="list-style-type: none">▪ Quetiapina 25 mg▪ Quetiapina 100 mg▪ Quetiapina 200 mg▪ Quetiapina 300 mg
Registro Sanitario¹:	<ul style="list-style-type: none">▪ Quetiapina 25 mg: 25 RS vigentes▪ Quetiapina 100 mg: 16 RS vigentes▪ Quetiapina 200 mg: 23 RS vigentes▪ Quetiapina 300 mg: 16 RS vigentes
Alternativas en el PNUME²:	<ul style="list-style-type: none">▪ Carbonato de litio 300 mg▪ Carbamazepina 200 mg▪ Valproato sódico 500 mg

I.2. Descripción de la condición de salud de interés

I.2.1. Descripción de la condición clínica

El trastorno bipolar es una patología caracterizada por episodios recurrentes de estado de ánimo elevado o irritable y depresión, acompañado por cambios en el sueño y energía, asociado con síntomas cognitivos, físicos y de comportamiento³.

De acuerdo con los síntomas presentados se distinguen 2 tipos⁴:

- El trastorno bipolar tipo I, donde se alternan episodios de depresión y de manía (ánimo irritable, expansivo y elevado, autoestima inflada, disminución de la necesidad de sueño, aumento de locuacidad, aumento de sexualidad, pensamientos acelerados y distracción). Los síntomas maniacos son lo suficientemente severos como para requerir hospitalización.

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso diciembre 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 Bauer M. Bipolar disorder. *Ann Intern Med.* 2022 Jul;175(7):ITC97-ITC112. doi: 10.7326/AITC202207190. Epub 2022 Jul 12. PMID: 35816713.

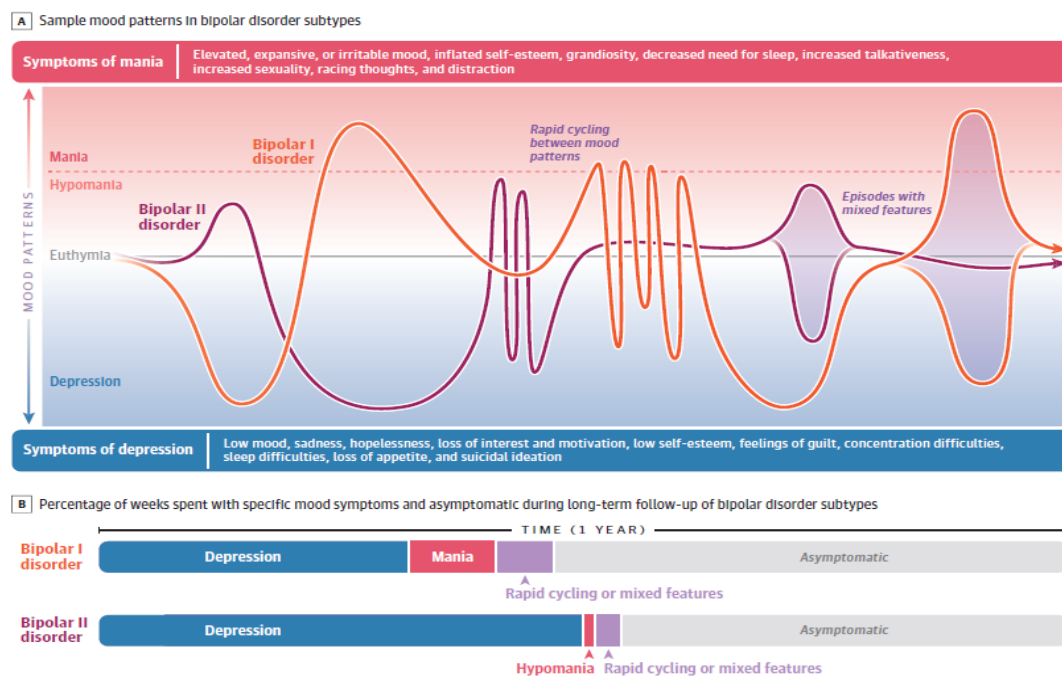
⁴ Carvalho A, Firth J, Vieta E. Bipolar Disorder. *N Engl J Med.* 2020 Jul 2;383(1):58-66. doi: 10.1056/NEJMra1906193.

- El trastorno bipolar tipo II, donde se alternan episodios de depresión e hipomanía. Los síntomas hipomaniacos no son lo suficientemente severos como para requerir hospitalización.

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

En cuanto a la patogénesis, se ha postulado la hipótesis del "encendido" sobre el desarrollo del trastorno bipolar, basado en la sensibilización gradual al estrés, en la cual el primer episodio de trastorno bipolar ocurre luego de la exposición ante un factor estresante, y posterior a ello, los siguientes eventos pueden ocurrir sin requerir del factor estresante. Los mecanismos subyacentes a esta hipótesis se fortalecen si la patología no es tratada, si se usan sustancias psicoactivas, sedentarismo o hábito de fumar. Se han observado en algunos estudios cambios progresivos en la estructura cerebral y la función celular, referidos como neuroprogresión, también se ha observado una asociación entre una mayor duración de la enfermedad y la reducción del grosor de las regiones cerebrales, tales como la corteza prefrontal, el cual juega un rol en la regulación del estrés. Se han propuesto algunos factores que promueven la neuroprogresión en el contexto de trastorno bipolar: mecanismos epigenéticos, desregulación de la función mitocondrial, vías de neuroplasticidad, inflamación y estrés oxidativo⁴.

Figura 1. Patrones de humor en trastorno bipolar.



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

I.2.2. Epidemiología

De acuerdo con un estudio epidemiológico reciente, basado en la encuesta mundial de salud mental (WMH), la prevalencia del trastorno bipolar a lo largo de la vida es de 2.5% para los hombres y 2.3% para las mujeres, donde se observan tasas de prevalencia ligeramente altas en países de altos ingresos. El riesgo de morbilidad a la edad de 75 años fue 6.3 casos por cada 100 varones y 6.2 casos por cada 100 mujeres; la razón de prevalencias del riesgo de morbilidad a lo largo de la vida fue de 2.5 y 2.8 para hombres y mujeres, respectivamente⁶.

En EE. UU. a través la Encuesta Nacional de Comorbilidad (NCS), estimaron una prevalencia de trastorno bipolar de 2.8% en adultos, cuya prevalencia entre varones y mujeres fue similar⁷.

En el caso de Perú, en un estudio que presentó los datos del Estudio Mundial de Salud Mental (EMSM), la prevalencia de vida calculada del trastorno bipolar tipo I y II fue de 1.9%; el grupo etario que tuvo mayor prevalencia de vida fue el de 18 – 29 años con un 2.4%⁸. Según el Registro Único de Información en Salud (REUNIS) los casos atendidos de trastorno bipolar fueron 9 870 durante el año 2023 a nivel nacional⁹.

La presentación ocurre típicamente durante la adolescencia o adultez temprana. El tiempo entre el primer episodio depresivo y el diagnóstico clínico del trastorno bipolar es aproximadamente 9 años, por lo que su reconocimiento temprano y óptimo tratamiento son importantes dado que la respuesta es alta en los estadios tempranos¹⁰.

I.2.3. Diagnóstico¹¹

Los criterios del DSM-5 para la depresión bipolar no han cambiado con respecto al DSM-IV. La depresión se caracteriza por un mínimo de 2 semanas de estado de ánimo deprimido y/o anhedonia y al menos otros cuatro síntomas que incluyen cambios en el sueño, apetito/peso, energía, actividad psicomotora, concentración, contenido del pensamiento (culpa e inutilidad) e intención suicida. Para muchos pacientes con trastorno bipolar, la polaridad depresiva suele ser más generalizada y más debilitante que los estados maníacos, con estimaciones de que el estado de ánimo deprimido representa hasta dos tercios del tiempo que se pasa mal, incluso con tratamiento. Los síntomas depresivos subsindrómicos, que persisten a pesar del tratamiento, son particularmente comunes y una fuente importante de deterioro funcional en estos pacientes. Deben tratarse agresivamente.

⁶ McGrath J *et al.* Age of onset and cumulative risk of mental disorders: a cross-national analysis of population surveys from 29 countries. *Lancet Psychiatry*. 2023 Sep;10(9):668-681. doi: 10.1016/S2215-0366(23)00193-1. Epub 2023 Jul 30.

⁷ Harvard Medical School. National Comorbidity Survey (NCS). [Citado el 14 Ene 2025]. Disponible en: <https://www.hcp.med.harvard.edu/ncs/index.php>

⁸ Fiestas F, Piazza M. Prevalencia de vida y edad de inicio de trastornos mentales en el Perú urbano: Resultados del estudio mundial de salud mental, 2005. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2014;31(1):39-47.

⁹ MINSa. Repositorio Único Nacional de Información en Salud (REUNIS). Morbilidad general a Nivel Nacional. [Internet] [actualizado 23 oct 2024, citado 14 ene 2025]. Disponible en: https://www.minsa.gob.pe/reunis/data/morbilidad_HIS.asp

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

¹¹ Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, Sharma V, Goldstein BI, Rej S, Beaulieu S, Alda M, MacQueen G, Milev RV, Ravindran A, O'Donovan C, McIntosh D, Lam RW, Vazquez G, Kapczinski F, McIntyre RS, Kozicky J, Kanba S, Lafer B, Suppes T, Calabrese JR, Vieta E, Malhi G, Post RM, Berk M. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2018 Mar;20(2):97-170. doi: 10.1111/bdi.12609. Epub 2018 Mar 14. PMID: 29536616; PMCID: PMC5947163.

El DSM-5 incluye varios especificadores que pueden acompañar a los episodios depresivos: angustia ansiosa, características mixtas, ciclos rápidos, características melancólicas, características atípicas, características psicóticas congruentes o incongruentes con el estado de ánimo, inicio periparto y patrón estacional.

El DSM-5 modificó el criterio A para la manía, que ahora requiere un período definido de estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable, y un aumento anormal y persistente de la actividad o la energía durante la mayor parte del día, casi todos los días durante al menos una semana (o menos tiempo si es necesaria la hospitalización). Además, el diagnóstico de un episodio maníaco requiere al menos tres (o cuatro si el estado de ánimo es solo irritable) de los siguientes síntomas: autoestima inflada o grandiosidad, disminución de la necesidad de dormir, mayor locuacidad de lo habitual o presión al hablar, fuga de ideas o experiencia subjetiva de que los pensamientos son acelerados, distracción, aumento de la actividad dirigida a objetivos o agitación psicomotora, o participación excesiva en actividades con un alto potencial de consecuencias dolorosas. La alteración del estado de ánimo debe provocar un deterioro marcado del funcionamiento, requerir hospitalización o estar acompañada de características psicóticas.

A diferencia del DSM-IV, el DSM-5 permite un diagnóstico de trastorno bipolar tipo I en pacientes con depresión mayor cuya manía surge durante el tratamiento (por ejemplo, durante la medicación o la terapia electroconvulsiva) y persiste a un nivel completamente sindrómico más allá del efecto fisiológico del tratamiento.

El DSM-5 ha eliminado el especificador categórico de "episodio mixto", sustituyéndolo por el más dimensional de "características mixtas". El DSM-5 también incluye otros especificadores que pueden acompañar a un episodio maníaco: angustia ansiosa, ciclación rápida, características psicóticas congruentes o incongruentes con el estado de ánimo, catatonia, inicio periparto y patrón estacional.

I.2.4. Tratamiento

Depresión bipolar aguda

Pese al devastador impacto de la depresión bipolar en la vida, ha habido escasez de conocimiento sobre su etiología subyacente y el desarrollo de estrategias terapéuticas, especialmente en su fase aguda (depresión bipolar aguda). Actualmente, solo disponemos de tres agentes aprobados: olanzapina/fluoxetina, quetiapina (liberación inmediata o prolongada) y lurasidona (en monoterapia o como adyuvante al litio o al valproato).

Hay varias medidas del efecto del tratamiento que se pueden utilizar para evaluar la importancia clínica, pero quizás la más intuitiva desde el punto de vista clínico se denomina número necesario a tratar (NNT). Al considerar los efectos adversos, se utiliza el término número necesario para dañar (NNH). El NNT es un recuento de cuántas personas necesitan ser tratadas para que una persona se beneficie, mientras que el NNH es una medida de cuántas personas necesitan ser tratadas para que una persona tenga un efecto adverso particular.

Olanzapina/fluoxetina

El primer tratamiento aprobado para la depresión bipolar aguda es la combinación de olanzapina con fluoxetina (OFC). El estudio inicial asignó aleatoriamente a pacientes con depresión bipolar a recibir OFC (6 y 25, 6 y 50, o 12 y 50 mg/día [$n = 86$]), olanzapina en

monoterapia ($n = 370$) o placebo ($n = 377$) durante 8 semanas. El OFC (dosis diaria media de 7,4 y 39,3) es superior al placebo en cuanto a la tasa de respuesta (56,1% frente a 30,4%, $NNT = 4$) y la tasa de remisión (48,8% frente a 24,5%, $NNT = 5$).

La monoterapia con olanzapina (dosis media de 9,7 mg/día) también es superior al placebo en la tasa de respuesta (39,0% frente a 30,4%, $NNT = 12$) y la tasa de remisión (32,8% frente a 24,5%, $NNT = 12$). Posteriormente, un estudio de replicación reveló una eficacia antidepressiva similar para la olanzapina (5 - 20 mg/día, $n = 343$) en un ensayo controlado con placebo de 6 semanas ($n = 171$), el NNT para la respuesta (52,5% frente a 43,3%) y la tasa de remisión (38,5% frente a 29,2%) en este estudio es 11.

La OFC se asocia con un aumento de peso significativo y una desregulación metabólica en pacientes con depresión bipolar. La proporción de pacientes con un aumento de peso potencialmente significativo desde el punto de vista clínico ($\geq 7\%$) durante el tratamiento con OFC es mayor que en el grupo placebo (17,4% frente a 2,7%, $NNH = 7$). Además, la OFC se asocia con un aumento del apetito que afecta al 12,8% de los pacientes frente al 5% de los pacientes que reciben placebo ($NNH = 13$). Además, se ha demostrado que los pacientes tratados con OFC con depresión bipolar experimentan diarrea clínicamente relevante (18,6% vs. 6,6%, $NNH = 9$), temblor (9,3% vs. 2,4%, $NNH = 15$), astenia (12,8% vs. 3,2%, $NNH = 11$) y sequedad de boca (16,3% vs. 6,1%, $NNH = 10$) en comparación con placebo.

Quetiapina

La quetiapina cuenta con la mayor base de evidencia entre los tres tratamientos aprobados para la depresión bipolar. Cinco ensayos controlados con placebo, con más de 1800 pacientes con depresión bipolar, demostraron su eficacia.

El estudio inicial asignó aleatoriamente a pacientes con depresión bipolar para recibir placebo ($n = 181$), quetiapina 300 mg ($n = 181$) o 600 mg/día ($n = 180$) durante 8 semanas. Ambas dosis de quetiapina resultaron en una mayor tasa de respuesta (57,9% frente a 36,1%, $NNT = 5$) y tasa de remisión (52,9% frente a 28,4%, $NNT = 4$) que el placebo. Dos estudios posteriores utilizaron variaciones en el mismo diseño con la adición de litio o paroxetina como control activo. Los resultados para los grupos de quetiapina y placebo son similares a los resultados del estudio anterior, pero ninguno de los grupos de control activo difirió del placebo.

Se ha demostrado que la sedación/somnolencia ocurre en aproximadamente la mitad de los pacientes inscritos en estudios de depresión bipolar a corto plazo en comparación con placebo (56,2% frente a 14,4%, $NNH = 3$) y es el evento adverso que con mayor frecuencia llevó a la interrupción prematura del tratamiento. La quetiapina también se asocia con aumento de peso en pacientes con depresión bipolar (8,4% frente a 1,9%, $NNH = 16$). Además, se ha demostrado que los pacientes con depresión bipolar tratados con quetiapina tienen sequedad de boca clínicamente relevante (42,5% frente a 11,1%, $NNH = 4$), mareos (16,8% frente a 8,0%, $NNH = 12$), estreñimiento (9,9% frente a 4,5%, $NNH = 19$), síndrome extrapiramidal (8,6% frente a 3,3%, $NNH = 19$) y fatiga (9,6% frente a 6,0%, $NNH = 28$) en comparación con placebo.

Lurasidona

El Programa para Evaluar el Impacto Antidepressivo de Lurasidona (PREVAIL) evaluó la eficacia de lurasidona en la depresión bipolar. PREVAIL 1 reclutó a 348 pacientes con depresión bipolar I tratados con litio o valproato, quienes fueron aleatorizados para recibir

lurasidona adyuvante 20-120 mg/día ($n = 183$) versus placebo ($n = 165$) durante 6 semanas. En comparación con placebo, lurasidona es superior en respuesta (57,0% vs. 42,2%, NNT = 7) y tasas de remisión (50,3% vs. 35,4%, NNT = 7). El estudio PREVAIL 2 incluyó a 505 pacientes con depresión bipolar I asignados aleatoriamente a 6 semanas de monoterapia con lurasidona (20 – 60 mg/día [$n = 166$] o 80 – 120 mg/día [$n = 169$]) o placebo ($n = 170$). Una vez más, en comparación con placebo, la lurasidona se asocia con tasas superiores de respuesta (52,0% frente a 30,2%, NNT = 5) y remisión (40,9% frente a 24,7%, NNT = 7).

Los efectos adversos son ligeramente más frecuentes con dosis más altas (80 - 120 mg/día) que con dosis más bajas (20 - 60 mg/día) de lurasidona en monoterapia en comparación con placebo: náuseas (dosis más alta: 10,8% frente a 2,4%, NNH = 12; dosis más baja: 7,9% frente a 2,4%, NNH = 18), acatisia (dosis más alta: 17,4% frente a 7,7%, NNH = 11; dosis más baja: 10,4% frente a 7,7%, NNH = 39), somnolencia (dosis más alta: 13,8% frente a 6,5 %, NNH = 14; dosis más baja: 7,3% frente a 6,5%, NNH = 130), síndrome extrapiramidal (dosis más alta: 9,0% frente a 2,4%, NNH = 16 y dosis más baja: 4,9%). vs. 2,4%, NNH = 40) y vómitos (dosis más alta: 6,0% vs. 1,8%, NNH = 24 y dosis más baja: 2,4% vs. 1,8%, NNH = 154).

La lurasidona mostró una baja propensión a aumentar de peso en estudios de depresión bipolar (monoterapia: 2,4% frente a 0,7%, NNH = 58; adyuvante de litio o valproato: 3,1% frente a 0,3%, NNH = 36)¹².

Manía bipolar aguda

Se han investigado diversas estrategias para la manía, como el litio, el divalproex, otros anticonvulsivos, los antipsicóticos típicos y atípicos, y otros agentes y terapias. Estos tratamientos se han evaluado según los criterios de solidez de la evidencia de eficacia, así como de seguridad y tolerabilidad.

Tabla 2. Clasificación jerárquica de los tratamientos de primera y segunda línea recomendados para el manejo de la manía aguda

	Level of evidence by phase of treatment					Considerations for treatment selection				
	Maintenance				Acute depression	Acute		Maintenance		Risk of depressive switch
	Acute mania	Prevention of any mood episode	Prevention of mania	Prevention of depression		Safety concerns	Tolerability concerns	Safety concerns	Tolerability concerns	
First-line treatments: Monotherapies										
Lithium	●	●	●	●	●	+	+	++	++	-
Quetiapine	●	●	●	●	●	+	++	++	++	-
Divalproex	●	●	●	●	n.d.	-	+	++ ^c	+	-
Asenapine	●	●	●	●	n.d.	-	+	-	+	-
Aripiprazole	●	●	●	n.d. ^a	■	-	+	-	+	-
Paliperidone (>6 mg)	●	●	●	n.d. ^a	n.d.	-	+	+	++	-
Risperidone	●	●	●	n.d.	n.d.	-	+	+	++	-
Cariprazine	●	n.d.	n.d.	n.d.	●	-	+	-	-	-
First-line treatments: Combination therapies										
Quetiapine + Li/DVP	●	●	●	●	● ^c	+	++	+++ ^c	++	-
Aripiprazole + Li/DVP	●	●	●	n.d. ^b	●	+	+	++ ^c	++	-
Risperidone + Li/DVP	●	●	●	n.d.	●	+	++	+++ ^c	++	-
Asenapine + Li/DVP	●	●	●	n.d.	●	+	+	++ ^c	+	-
Second-line treatments: Combination therapies										
Olanzapine	●	●	●	●	● ^d	+	++	+++	++	-
Carbamazepine	●	●	●	●	●	++	+	+++	++	-
Olanzapine + Li/DVP	●	●	●	●	n.d.	+	++	+++ ^c	++	-
Lithium + DVP	●	●	●	n.d.	n.d.	+	++	++	++	-
Ziprasidone	●	●	●	n.d.	■	++	++	++	+	-
Haloperidol	●	n.d.	●	■	n.d.	+	++	+++	++	++
ECT	●	●	●	●	●	+	++	+	++	-

¹² Shen YC. Treatment of acute bipolar depression. Tzu Chi Med J. 2018 Jul-Sep;30(3):141-147. doi: 10.4103/tcmj.tcmj_71_18. PMID: 30069121; PMCID: PMC6047324.

Los fármacos de primera y segunda línea se enumeran jerárquicamente, considerando no solo su eficacia para la manía aguda, sino también su eficacia para prevenir la manía o la depresión, tratar la depresión bipolar aguda, la seguridad/tolerabilidad y el riesgo de cambio de tratamiento. Esta recomendación jerárquica implica que los fármacos que figuran más arriba en la tabla deben considerarse primero antes de pasar al siguiente, a menos que otros factores, como antecedentes de falta de respuesta o las preferencias del paciente, impidan dicha estrategia en un paciente determinado.

Dentro de las opciones se encuentra la monoterapia y luego la terapia combinada de primera línea, esto no significa que todos los agentes de monoterapia deban probarse primero antes de considerar la terapia combinada para la manía aguda. Se sugiere que el clínico tratante tome una decisión sobre si tratar a un paciente determinado con monoterapia o terapia combinada. Esa decisión generalmente se basa en la rapidez de la respuesta necesaria (p. ej., los tratamientos combinados tienden a funcionar más rápido), si el paciente tenía antecedentes de respuesta parcial a la monoterapia, la gravedad de la manía, las preocupaciones sobre la tolerabilidad con la terapia combinada y la disposición del paciente a tomar la terapia combinada. Una vez que se toma la decisión de tratar al paciente con monoterapia o terapia combinada, se podría seguir la jerarquía relacionada con la monoterapia o la terapia combinada. También sugerimos que los clínicos evalúen la eficacia y la tolerabilidad al final de las semanas 1 y 2 y modifiquen las opciones de tratamiento en consecuencia.

Antes de iniciar el tratamiento farmacológico para un episodio maníaco, es fundamental descartar síntomas secundarios a drogas de abuso, medicamentos, otros tratamientos o una afección médica o neurológica general (aunque, incluso en estos casos, el tratamiento sintomático puede aplicarse a corto plazo). Se deben tomar medidas para descartar cualquier otro factor que pueda perpetuar los síntomas, como la medicación prescrita, el consumo o abuso de drogas ilegales o un trastorno endocrino. A cualquier paciente que presente manía y haya estado tomando antidepresivos se le debe suspender la medicación. Si existe un diagnóstico previo de trastorno bipolar, es apropiado comenzar inmediatamente el tratamiento con agentes antimaniacos. Si esta es la primera vez que aparecen los síntomas maníacos, se recomienda a los médicos confirmar el diagnóstico de trastorno bipolar mediante el seguimiento de los pacientes durante un período tras la suspensión de los antidepresivos y obtener información adicional para confirmar si los síntomas persisten y si es necesario el tratamiento antimaniaco. También se debe apoyar a los pacientes para que suspendan el consumo de estimulantes, como la cafeína y el alcohol. Se deben evaluar las terapias actuales y previas, incluyendo la idoneidad de los medicamentos, la dosis y los niveles séricos mínimos (cuando corresponda), así como la respuesta previa; esto debe utilizarse para orientar las opciones terapéuticas posteriores. Se debe prestar atención al manejo de los síntomas de abstinencia que puedan presentarse en pacientes maníacos con antecedentes de abuso de sustancias.

Cuando los síntomas de manía hayan remitido, se deben aplicar estrategias conductuales y educativas para promover la adherencia continua a la medicación, reducir los síntomas residuales, ayudar a identificar signos tempranos de recaída y apoyar la recuperación funcional.

Monoterapia de primera línea

Aproximadamente el 50 % de los pacientes responderá a la monoterapia con una mejoría significativa de los síntomas maníacos en un plazo de 3 a 4 semanas. Litio (nivel 1), quetiapina (nivel 1), divalproex (nivel 1), asenapina (nivel 1), aripiprazol (nivel 1),

paliperidona (nivel 1 para dosis >6 mg), risperidona (nivel 1) y cariprazina (nivel 1) se recomiendan como opciones de tratamiento de primera línea. En general, estos agentes muestran una eficacia comparable (d de Cohen: 0,32-0,66; magnitud del efecto pequeña a mediana).

El litio debe considerarse primero para la manía aguda, a menos que existan razones específicas para no hacerlo, como características mixtas, consumo de sustancias concomitantes o falta de respuesta previa al litio.

La carbamazepina, la olanzapina, la ziprasidona y el haloperidol también tienen evidencia de nivel 1 de eficacia, pero se rebajan a opciones de segunda línea debido a los riesgos de seguridad y tolerabilidad con estos agentes.

Terapia combinada de primera línea

También se recomienda la terapia combinada con los antipsicóticos atípicos quetiapina (nivel 1), aripiprazol (nivel 2), risperidona (nivel 1) o asenapina (nivel 2) y litio o divalproex como opciones de tratamiento de primera línea con mayor eficacia que la monoterapia con litio o divalproex solos, especialmente en aquellos con un índice de gravedad más alto.

En general, se prefiere la terapia combinada a la monoterapia con estabilizadores del estado de ánimo porque los ensayos clínicos sugieren que, en promedio, alrededor de un 20 % más de pacientes responderán a la terapia combinada. También hay cierta evidencia que sugiere el beneficio de la terapia combinada en comparación con la monoterapia con antipsicóticos atípicos, aunque hay menos ensayos. Específicamente, el litio más quetiapina mostró superioridad a la quetiapina sola. Si bien también hay evidencia de nivel 1 para la terapia combinada con olanzapina sobre la monoterapia con olanzapina, esta se rebaja a segunda línea debido a preocupaciones de tolerabilidad/seguridad con la olanzapina.

La decisión de tratar con uno o una combinación de los fármacos de primera línea disponibles debe basarse en el uso actual y previo de medicamentos, siendo preferible el tratamiento con eficacia demostrada para el control de los síntomas. También deben considerarse los factores de seguridad y tolerabilidad de cada medicamento, así como las características clínicas que predicen una mejor respuesta. En general, la terapia combinada se asocia con más eventos adversos que la monoterapia. Siempre que sea posible, se deben discutir las opciones con el paciente o su cuidador y considerar sus preferencias antes de seleccionar el tratamiento.

Si los síntomas no se controlan con monoterapia o terapia combinada con agentes de primera línea, se debe optimizar la dosis, identificar y abordar los problemas de incumplimiento terapéutico y considerar el posible consumo de sustancias antes de añadir o cambiar de terapia. Dado que casi todos los agentes antimaníacos se separan del placebo en una semana, se espera cierta respuesta terapéutica con agentes antimaníacos en una o dos semanas. Si no se observa respuesta en dos semanas con dosis terapéuticas de agentes antimaníacos y se descartan otros factores que contribuyan a la falta de respuesta, se deben considerar estrategias de cambio o adición¹¹.

I.3. Descripción de la tecnología de interés¹³

- **Denominación Común Internacional (DCI) solicitada:** quetiapina

¹³ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Quetiapina TecniGen [Internet]. [citado 28 Feb 2025]. Disponible en https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/69806/69806_ft.pdf

- **Grupo farmacoterapéutico:** antipsicóticos
- **Código ATC:** N05AH04

I.4. Farmacodinamia¹³

Mecanismo de acción

Quetiapina es un agente antipsicótico atípico. Quetiapina y el metabolito plasmático humano activo, norquetiapina, interaccionan con un amplio rango de receptores de neurotransmisión. Quetiapina y norquetiapina muestran afinidad por los receptores cerebrales de serotonina (5HT₂) y por los D₁ y D₂ de dopamina. Se cree que esta combinación de antagonismo de receptores con una mayor selectividad relativa para los receptores 5HT₂ que para los D₂ contribuye a las propiedades antipsicóticas clínicas y a la baja incidencia de efectos secundarios extrapiramidales (SEP) de Seroquel en comparación con los antipsicóticos típicos. Quetiapina y norquetiapina no tienen una afinidad apreciable a los receptores de benzodiacepinas, pero sí una alta afinidad a receptores histaminérgicos y alfa₁ adrenérgicos, afinidad moderada a receptores alfa₂ adrenérgicos y afinidad de moderada a alta a varios receptores muscarínicos. La inhibición del NET y la acción agonista parcial de norquetiapina en los receptores 5HT_{1A} puede contribuir a la eficacia terapéutica de quetiapina como antidepresivo.

I.5. Farmacocinética¹³

Absorción

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

Distribución

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

Biotransformación

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

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

citocromo P450. Sin embargo, en un estudio específico de interacción en pacientes psicóticos, no se observó aumento en la actividad del citocromo P450 tras la administración de quetiapina.

Eliminación

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

I.6. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras

AGENCIAS REGULADORAS	INDICACIONES APROBADAS
EMA (EUROPA) ¹⁴	Tratamiento agudo de trastorno bipolar: <ul style="list-style-type: none">▪ Episodios maníacos de moderados a graves▪ Episodios depresivos mayores▪ Prevención de la recurrencia de episodios maníacos o depresivos en pacientes que previamente han respondido al tratamiento con quetiapina.
HEALTH CANADA ¹⁵	<ul style="list-style-type: none">▪ Tratamiento agudo de los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar▪ Tratamiento agudo de los episodios depresivos asociados al trastorno bipolar I y II
FDA (ESTADOS UNIDOS) ¹⁶	<ul style="list-style-type: none">• Tratamiento agudo de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar I, como monoterapia o complemento al litio o divalproato.• Monoterapia para el tratamiento agudo de episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar.• Como mantenimiento del trastorno bipolar I, como complemento de litio o divalproato.

I.7. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales - OMS¹⁷

Quetiapina se encuentra incluido en la 23rd (2023) Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS.

¹⁴ European Medicines Agency (EMA). Quetiapine [Internet]. [citado 21 Feb 2025]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/search?f%5B0%5D=ema_search_categories%3A83&f%5B1%5D=ema_medicine_bundle%3Aema_medicine&f%5B2%5D=ema_med_status%3Aauthorised&landing_from=73303&search_api_fulltext=quetiapin&f%5B0%5D=ema_search_entity_is_document%3ADocument

¹⁵ Government of Canada. Health Canada. Drug Product Database. Abbott-Quetiapine [Internet]. [actualizado jul. 2024, citado 28 Feb 2025]. Disponible en: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00031371.PDF

¹⁶ Dailymed. Quetiapine fumarate: FDA uses. [Internet]. [citado 28 Feb 2025]. Disponible en: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=5c6aeb85-3ac2-4448-b544-9a4c5f562ed3>

¹⁷ World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines – 23rd List. 2023. [Internet]. [Fecha de consulta: Ene 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.02>

II. PREGUNTA CLINICA

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

II.1. Formulación PICO

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

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

III.1. Estrategia de búsqueda

Tipos de estudio

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes¹⁸ 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 e idioma para ningún estudio.

Fuentes de información

De acceso libre:

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

- Bases de datos: The Cochrane Library, TripDataBase, Pubmed, The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), Organización Mundial de la Salud (OMS), Guía clínica The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), British Medical Journal (BMJ).
- Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Regulatoras 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

III.2. Criterios de inclusión

Estudios que respondan a la pregunta de investigación.

Diseño de estudios:

- Eficacia: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECAs con o sin metaanálisis; revisiones sistemáticas de estudios observacionales con o sin metaanálisis.
- Seguridad: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECAs; revisiones sistemáticas de estudios observacionales (caso control / Cohortes) con o sin metaanálisis.

Tiempo de publicación: Sin restricciones

III.3. Criterios de exclusión

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

III.4. Estudios identificados y seleccionados

Sumarios

- Best practice
- Dynamed
- Uptodate

Guías de práctica clínica

- Red Canadiense para el Tratamiento del Estado de Ánimo y la Ansiedad (CANMAT) y la Sociedad Internacional de Trastornos Bipolares (ISBD) – 2019

- Asociación Británica de Psicofarmacología – 2016
- Colegio Internacional de Neuropsicofarmacología (CINP) – 2017
- Sociedad Japonesa de los Trastornos del Estado de Ánimo (JSMD) – 2024

Evaluaciones de tecnologías sanitarias

No se encontró

Revisiones sistemáticas y/o metaanálisis

Se encontró 03 revisiones sistemáticas con metaanálisis

Ensayos controlados aleatorizados

Se encontró 01 ensayo controlado aleatorizado

Estudios observacionales

No se encontraron

IV. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUIAS DE PRACTICA CLINICA

IV.1. Sumarios

Best Practice

No se encontró información que responda a la pregunta clínica

Dynamed¹⁹

Se recomienda la monoterapia con un estabilizador del ánimo o un antipsicótico de nueva generación en pacientes con depresión y manía bipolar aguda, considerando a la quetiapina dentro de las opciones de primera línea, con preferencias por sobre lamotrigina y litio si el paciente presenta síntomas psicóticos.

Uptodate²⁰

Para los pacientes con depresión bipolar aguda sin tratamiento con un fármaco antimaníaco sugieren iniciar con quetiapina o lurasidona. Se prefiere quetiapina porque se ha estudiado más que la lurasidona en esta población.

En el apartado de manía bipolar aguda no se menciona el tratamiento con quetiapina.

¹⁹ DynaMed [Internet]. Dynamed.com Bipolar Disorder [citado 03 Mar 2025]. Disponible en: <https://www.dynamed.com/condition/bipolar-disorder>

²⁰ Bipolar major depression in adults: Choosing treatment. [En línea]. Fecha de actualización: Feb 2025. [Internet]. [citado 28 Feb 2025]. URL Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/bipolar-major-depression-in-adults-choosing-treatment?search=depresion%20bipolar%20aguda&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&displ_ay_rank=1

IV.2. Guías de práctica clínica

Red Canadiense para el Tratamiento del Estado de Ánimo y la Ansiedad (CANMAT) y la Sociedad Internacional de Trastornos Bipolares (ISBD) - 2019²¹

La quetiapina se encuentra dentro de las opciones de primera línea para la manía aguda (nivel 1).

La jerarquización de las opciones de tratamiento no solo tiene en cuenta la eficacia para los episodios agudos de la manía, sino también su eficacia para la prevención de la manía o la depresión, tratamiento de la depresión bipolar aguda, la seguridad/tolerabilidad y el riesgo de cambio de tratamiento emergente.

Para el manejo de la depresión bipolar aguda se recomiendan quetiapina, litio, lamotrigina o lurasidona con evidencia de eficacia como monoterapia.

Asociación Británica de Psicofarmacología – 2016²²

Episodio maniaco agudo: En pacientes que no están recibiendo tratamiento a largo plazo para el trastorno bipolar, la quetiapina se encuentra dentro de los fármacos que han demostrado eficacia en la reducción a corto plazo de los síntomas (junto a haloperidol, olanzapina y risperidona).

Episodio depresivo agudo: En pacientes que no están recibiendo tratamiento a largo plazo para el trastorno bipolar se debe considerar la posibilidad de usar quetiapina, lurasidona u olanzapina.

Colegio Internacional de Neuropsicofarmacología (CINP) - 2017²³

En pacientes con manía aguda se recomienda quetiapina, paliperidona, risperidona o valproato como monoterapia de primera línea siempre y cuando se haya suspendido el tratamiento previo con antidepresivos (si es que lo hubiera) y considerar historial de características psicóticas.

En pacientes con depresión bipolar aguda se recomienda comenzar el tratamiento con quetiapina o lurasidona.

²¹ Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, Sharma V, Goldstein BI, Rej S, Beaulieu S, Alda M, MacQueen G, Milev RV, Ravindran A, O'Donovan C, McIntosh D, Lam RW, Vazquez G, Kapczinski F, McIntyre RS, Kozicky J, Kanba S, Lafer B, Suppes T, Calabrese JR, Vieta E, Malhi G, Post RM, Berk M. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2018 Mar;20(2):97-170. doi: 10.1111/bdi.12609. Epub 2018 Mar 14. PMID: 29536616; PMCID: PMC5947163.

²² Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, Aronson JK, Barnes T, Cipriani A, Coghill DR, Fazel S, Geddes JR, Grunze H, Holmes EA, Howes O, Hudson S, Hunt N, Jones I, Macmillan IC, McAllister-Williams H, Miklowitz DR, Morriss R, Munafò M, Paton C, Saharkian BJ, Saunders K, Sinclair J, Taylor D, Vieta E, Young AH. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol.* 2016 Jun;30(6):495-553. doi: 10.1177/0269881116636545. Epub 2016 Mar 15. PMID: 26979387; PMCID: PMC4922419.

²³ Fountoulakis KN, Grunze H, Vieta E, Young A, Yatham L, Blier P, Kasper S, Moeller HJ. The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 3: The Clinical Guidelines. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2017 Feb 1;20(2):180-195. doi: 10.1093/ijnp/pyw109. PMID: 27941079; PMCID: PMC5408976.

Sociedad Japonesa de Trastornos del Estado de Ánimo (JSMD) - 2024²⁴

Se recomienda los antipsicóticos de segunda generación por encima de los estabilizadores de ánimo en pacientes con episodio maniaco agudo.

La guía no hizo recomendaciones sobre el tratamiento de la depresión bipolar aguda porque no encontró diferencias significativas en la eficacia, seguridad, aceptabilidad y tolerabilidad entre los antipsicóticos de segunda generación y los estabilizadores del ánimo.

V. EVALUACIONES DE TECNOLOGIA SANITARIAS (ETS)

No se encontró ETS que respondan a la pregunta clínica.

VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

VI.1. Revisiones sistemáticas y/o metaanálisis

Ogasawara M. et al (2022)²⁵, realizaron una revisión sistemática con metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados con el objetivo de comparar antipsicóticos y estabilizadores del ánimo para la depresión bipolar aguda. Se identificaron 3 estudios que comparaban quetiapina con litio.

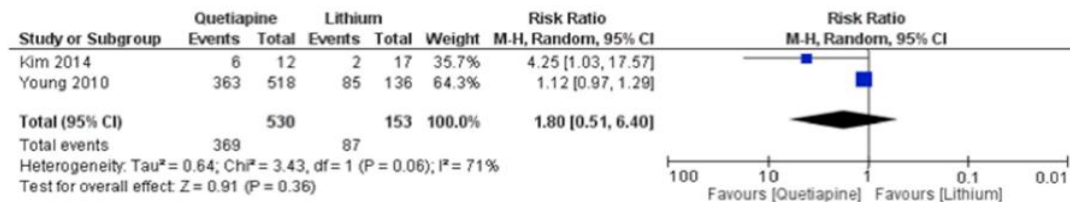
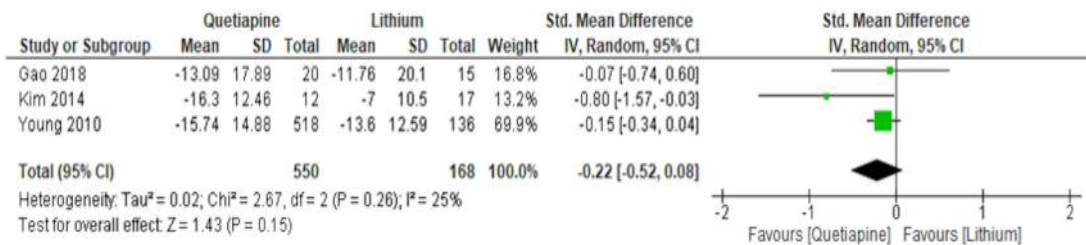
Resultados

Todos los estudios compararon quetiapina con litio. De los tres estudios resultantes, dos asignaron quetiapina o litio después del período de lavado de la medicación previa, mientras que uno los asignó durante el período de lavado de hasta 4 semanas. Ninguno de los estudios proporcionó detalles de la medicación previa antes de tomar la medicación del estudio. En el grupo de quetiapina, la dosis (300 mg/día o 600 mg/día) y la duración (8 o 16 semanas) variaron. En el grupo de litio, la dosis inicial (es decir, 300 mg/día o 600 mg/día) y la concentración objetivo de litio ($\geq 0,6$ mEq/L, 0,6–1,2 mEq/L o 0,8–1,2 mEq/L) variaron

No se observaron diferencias significativas en las tasas de remisión de los episodios depresivos (RR 1,80, IC del 95%: 0,51 a 6,40, $P = 0,36$; 683 participantes, dos estudios) ni en las puntuaciones de cambio de los síntomas depresivos (DME: -0,22, IC del 95 %: -0,52 a 0,08, $P = 0,15$; 718 participantes, tres estudios) entre los grupos de quetiapina y litio. Sin embargo la certeza de la evidencia fue muy baja.

²⁴ Kato T, Ogasawara K, Motomura K, Kato M, Tanaka T, Takaesu Y, Nio S, Kishi T, So M, Nemoto K, Suzuki E, Watanabe K, Matsuo K; JSMD Bipolar Disorder Guidelines Revision Working Group; JSMD Bipolar Disorder Committee; JSMD Guidelines Committee. Practice Guidelines for Bipolar Disorder by the JSMD (Japanese Society of Mood Disorders). *Psychiatry Clin Neurosci*. 2024 Nov;78(11):633-645. doi: 10.1111/pcn.13724. Epub 2024 Aug 28. PMID: 39194164; PMCID: PMC11804931.

²⁵ Ogasawara M, Takeshima M, Esaki Y, Kaneko Y, Utsumi T, Aoki Y, Watanabe N, Suzuki M, Takaesu Y. Comparison of the efficacy and safety of quetiapine and lithium for bipolar depression: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2022 Dec;42(4):410-420. doi: 10.1002/npr2.12283. Epub 2022 Jul 20. PMID: 35858678; PMCID: PMC9773747.

Figura 1. Tasas de remisión de episodios depresivos

Figura 2. Cambios en los síntomas depresivos

Figura 3. Evaluación del riesgo de sesgo

	Young 2010	Kim 2014	Gao 2018	
	+	?	?	Random sequence generation (selection bias)
	+	?	?	Allocation concealment (selection bias)
	+	-	-	Blinding of participants and personnel (performance bias)
	+	-	+	Blinding of outcome assessment (detection bias)
	+	-	-	Incomplete outcome data (attrition bias)
	+	?	+	Selective reporting (reporting bias)
	?	?	?	Other bias

Tabla 3. Perfil de evidencia GRADE

Evaluación de certeza							Resumen de los resultados				Importancia	
No de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	No de pacientes		Efecto			Certeza
							QUETIAPINA	LITIO	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
REMISION DE EPISODIOS DEPRESIVOS												
2	ensayos aleatorios	serio	serio	no es serio	serio	ninguno	9/545 (1.7%)	1/154 (0.6%)	RR 2.35 (0.40 a 13.65)	9 más por 1000 (de 4 menos a 82 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
CAMBIOS EN LOS SINTOMAS DEPRESIVOS												
3	ensayos aleatorios	serio	no es serio	no es serio	muy serio	ninguno	550	168	-	0 (0 a 0)	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE

Kishi T. et al (2021)²⁶, realizaron una revisión sistemática con metaanálisis en red de ensayos controlados aleatorizados para comparar la eficacia, aceptabilidad, tolerabilidad y seguridad de las intervenciones farmacológicas en adultos con manía bipolar aguda.

Resultados

Los resultados primarios de eficacia y aceptabilidad fueron la respuesta al tratamiento y la interrupción por cualquier causa, respectivamente. Se incluyeron 72 ECAs doble ciego (16442 varones, edad media: 39 años, duración media del estudio: 3.96 semanas). A continuación, se presentan los resultados de las comparaciones directas entre quetiapina y los comparadores de interés:

Desenlace/ Quetiapina versus	Litio	Valproato	Carbamazepina
Respuesta al tratamiento	RR 0.935 (0.784 – 1.116)	RR 1.090 (0.861 – 1.380)	RR 1.226 (0.872 – 1.722)
Interrupción por cualquier causa	RR 1.357 (1.016 – 1.812)	RR 0.894 (0.665 – 1.202)	RR 1.114 (0.774 – 1.604)

No se encontró diferencias significativas en las comparaciones directas de quetiapina con litio, valproato y carbamazepina con respecto al desenlace de respuesta al tratamiento. Mientas que, en los resultados de interrupción por cualquier causa hubo significancia estadística a favor de quetiapina en comparación a litio.

Limitaciones

El 70.8% de los estudios incluidos tuvo una evaluación por ROB con carácter de general a moderado. La heterogeneidad global fue baja para los resultados primarios.

Cipriani A. et al (2011)²⁷, realizaron una revisión sistemática con metaanálisis en red de 68 ensayos controlados aleatorizados con el objetivo de evaluar los efectos de los fármacos antimaniacos en la manía bipolar aguda.

Se incluyeron todos los ensayos aleatorizados doble ciego que compararon un fármaco antimaníaco activo a dosis terapéutica con otro fármaco antimaníaco activo o con placebo como tratamiento oral para adultos con manía aguda. Los participantes fueron hombres y mujeres, mayores de 18 años, con diagnóstico principal de trastorno bipolar I (episodio maníaco o mixto) según criterios diagnósticos estandarizados.

Medidas de resultados

El tratamiento agudo se definió como un tratamiento de 3 semanas en los análisis de eficacia y aceptabilidad. Puntuaciones de cambio medio en la escala YMRS y las tasas de abandono (interrupción del tratamiento) se eligieron como resultados principales para representar, respectivamente, las estimaciones más sensatas y sensibles de la eficacia y la aceptabilidad del tratamiento agudo. La interrupción del tratamiento (aceptabilidad) se definió como el número de pacientes que abandonaron el estudio prematuramente por

²⁶ Kishi T, Ikuta T, Matsuda Y, Sakuma K, Okuya M, Nomura I, Hatano M, Iwata N. Pharmacological treatment for bipolar mania: a systematic review and network meta-analysis of double-blind randomized controlled trials. *Mol Psychiatry*. 2022 Feb;27(2):1136-1144. doi: 10.1038/s41380-021-01334-4. Epub 2021 Oct 12. PMID: 34642461; PMCID: PMC9054678.

²⁷ Cipriani A, Barbui C, Salanti G, Rendell J, Brown R, Stockton S, Purgato M, Spinelli LM, Goodwin GM, Geddes JR. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2011 Oct 8;378(9799):1306-15. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60873-8. Epub 2011 Aug 16. PMID: 21851976.

cualquier motivo durante las primeras 3 semanas de tratamiento, del total de pacientes asignados aleatoriamente a cada grupo de tratamiento. Como análisis secundario, también se estimó la proporción de pacientes que respondieron al tratamiento.

Resultados

Se incluyó un total de 68 ensayos en el metaanálisis de tratamientos múltiples. Se analizaron 14 tratamientos: aripiprazol, asenapina, carbamazepina, valproato, gabapentina, haloperidol, lamotrigina, litio, olanzapina, paliperidona, quetiapina, risperidona, topiramato, ziprasidona y placebo. En total, 16 073 pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de los 14 tratamientos antimaniacos o a placebo y fueron incluidos en el metaanálisis de tratamientos múltiples. 15 673 pacientes contribuyeron al análisis de eficacia como resultado continuo (63 estudios) y 15 626 al análisis de aceptabilidad (65 estudios).

Desenlace/ Quetiapina versus	Litio	Valproato	Carbamazepina
Eficacia	DME -0.01 (-0.18 a 0.17)	DME -0.17 (-0.38 a 0.05)	DME -0.01 (-0.30 a 0.26)
Tasa de abandono	OR 1.63 (1.06 – 2.54)	OR 0.88 (0.53 – 1.46)	OR 0.88 (0.46 – 1.70)

VI.2. Ensayos controlados aleatorizados

Huafang L. et al (2008)²⁸, realizaron un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y de grupos paralelos con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de quetiapina en comparación con litio en pacientes con manía bipolar aguda. El estudio se llevó a cabo en China entre setiembre de 2005 y agosto de 2006.

Participantes

Los pacientes elegibles fueron adultos de entre 18 y 65 años hospitalizados en una unidad psiquiátrica con un episodio maniaco agudo de trastorno bipolar definido por los criterios CCMD-3, lo que hace referencia a trastorno bipolar con estado actual de manía sin síntomas psicóticos. Se excluyeron a los pacientes que presentaron un episodio de índice maniaco que se consideró consecuencia fisiológica directa de una afección médica, un tratamiento o una sustancia de abuso. También se excluyó a los pacientes que cumplían criterios para hipomanía/manía o depresión no mayor/depresión, o episodio mixto.

Se aleatorizó a los pacientes a recibir quetiapina o litio. El tratamiento con quetiapina comenzó el día 1 con una dosis de 100 a 200 mg/día y se aumentó a 200 a 600 mg por día el día 4. Los días 5 a 28, la dosis de quetiapina se ajustó, a criterio del investigador, hasta un máximo de 800 mg por día. El tratamiento con litio comenzó el día 1 con una dosis de 250-500 mg por día, que se aumentó a 500-2000 mg por día el día 4. Desde el día 5 al 28, la dosis se ajustó a juicio del investigador (hasta una dosis máxima de 2000 mg por día) para lograr el control de los síntomas, minimizar los efectos adversos y alcanzar la concentración sérica mínima de litio objetivo de 0,6-1,2 mmol/L. La concentración sérica de litio se midió los días 4, 7, 14, 21 y 28 (o en la visita final).

²⁸ Li H, Ma C, Wang G, Zhu X, Peng M, Gu N. Response and remission rates in Chinese patients with bipolar mania treated for 4 weeks with either quetiapine or lithium: a randomized and double-blind study. *Curr Med Res Opin.* 2008 Jan;24(1):1-10. doi: 10.1185/030079908x253933. PMID: 18028587.

Resultados

La gravedad de la enfermedad y la psicopatología se midieron utilizando la escala YMRS, PANSS y la MADRS. La respuesta se definió como el logro de una disminución del $\geq 50\%$ desde el inicio en la puntuación total de YMRS.

En total, se seleccionaron 184 pacientes y 155 fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con quetiapina o litio. De los 155 pacientes reclutados, 154 pacientes (77 pacientes tratados con quetiapina y 77 pacientes tratados con litio) fueron analizados para la eficacia en un conjunto de análisis por intención a tratar (ITT). Cuatro pacientes en el grupo de quetiapina y 16 pacientes en el grupo de litio fueron excluidos de la población por protocolo (PP) debido al uso de medicación concomitante prohibida y un nivel sérico medio de litio $<0,6$ mmol/L en cada grupo, respectivamente. Para los pacientes excluidos de la población PP, 4 (25%) pacientes tratados con litio abandonaron antes del día 28 debido a la revocación del consentimiento (3 pacientes) y a una eficacia inadecuada (1 paciente). Los dos grupos eran muy similares en número y en características demográficas y de la enfermedad al inicio. Todos los pacientes de cada grupo de tratamiento eran chinos.

Las tasas de respuesta fueron significativamente mayores con quetiapina en comparación al litio en el día 28 (77,9% frente a 59,7%; $p = 0,0132$). Aproximadamente la mitad (53%) de los pacientes tratados con monoterapia con quetiapina que tuvieron una respuesta el día 14 mantuvieron su respuesta hasta el día 28. El día 28, la proporción de pacientes que experimentaron remisión fue significativamente mayor con quetiapina en comparación con litio (70,1% frente a 48,1%; $p = 0,0071$).

Figura 4. Tasas de respuesta en los días 1, 7, 14, 21 y 28 en pacientes que recibieron monoterapia con quetiapina o litio.

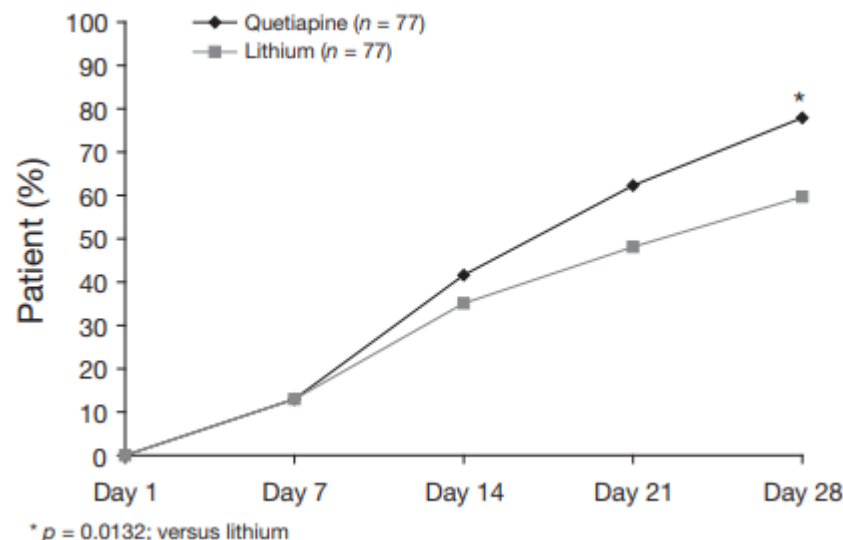


Figura 5. Tasas de remisión ≤ 12 con o sin puntuación MADRS ≤ 8 y puntuación total de YMRS ≤ 8 en el día 28 en pacientes que recibieron quetiapina o litio en monoterapia

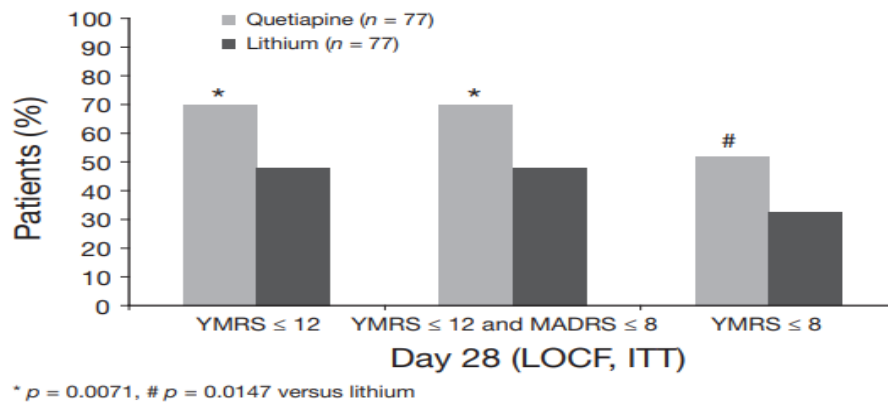


Figura 6. Tasa de respuesta y tasas de remisión (YMRS total) ≤ 12 con o sin puntuación total MADRS ≤ 8 y puntuación total YMRS ≤ 8 en el día 28 en pacientes que recibieron quetiapina o litio en monoterapia

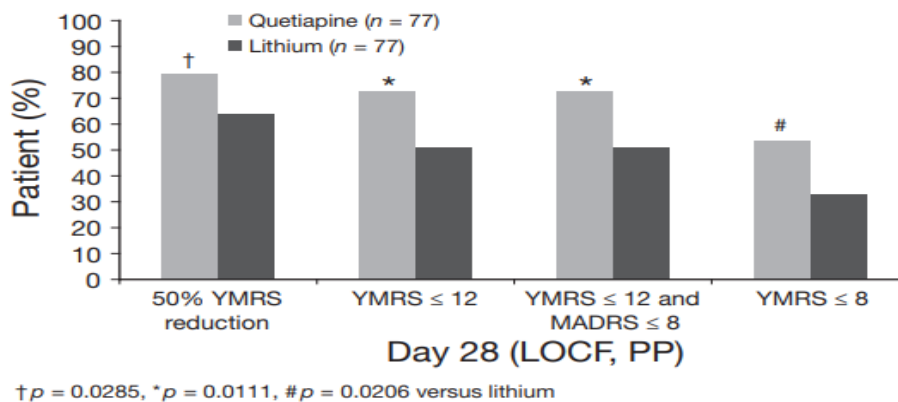


Tabla 4. Evaluación del riesgo de sesgo

DOMINIOS	RESULTADOS
SESGO DE SELECCIÓN	
Generación aleatoria de la secuencia	El estudio menciona que es aleatorizado, sin embargo no especifica la manera por la cual se realizó la aleatorización
Ocultamiento de la asignación	No se menciona
SESGO DE REALIZACIÓN	
Cegamiento de los investigadores y participantes	Si se menciona
SESGO DE DETECCIÓN	
Cegamiento de los evaluadores de resultados	No se menciona
SESGO DE DESGASTE	
Datos de resultados incompletos	Se perdió menos del 10% de los participantes. Todos los pacientes aleatorizados fueron evaluados por intención a tratar
SESGO DE NOTIFICACION	
Notificación selectiva de los resultados	No se cuenta con material suplementario ni protocolo del estudio

DESENLACES	ECA	DOMINIOS							
		SESGO DE SELECCIÓN		SESGO DE REALIZACIÓN		SESGO DE DETECCIÓN	SESGO DE DESGASTE	SESGO DE NOTIFICACION	OTROS SESGOS
		Generación de la secuencia aleatoria	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes	Cegamiento del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlase	Datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de los resultados	Otros
Tasa de respuesta	Li Huafang (2008)	●	●	●	●	●	●	●	●
Tasa de remisión	Li Huafang (2008)	●	●	●	●	●	●	●	●

VI.3. Estudios observacionales

No se encontraron estudios que respondan a la pregunta clínica

VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

VII.1. Revisiones sistemáticas y/o metaanálisis

Ogasawara M. et al (2022), realizaron una revisión sistemática con metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados con el objetivo de comparar antipsicóticos y estabilizadores del ánimo para la depresión bipolar aguda. Se identificaron 3 estudios que comparaban quetiapina con litio.

Seguridad

No se encontraron diferencias significativas en los efectos adversos graves (OR: 1,63, IC 95 %: 0,51-5,20, $P = 0,41$; 734 participantes, tres estudios), abandonos debido a efectos adversos (RR 1,19, IC 95 %: 0,76-1,87, $P = 0,45$; 734 participantes, tres estudios) y abandonos por cualquier razón (RR 0,95; IC 95 %: 0,74-1,22; $P = 0,70$; 740 participantes, tres estudios). Ningún paciente se suicidó.

Figura 7. Efectos adversos

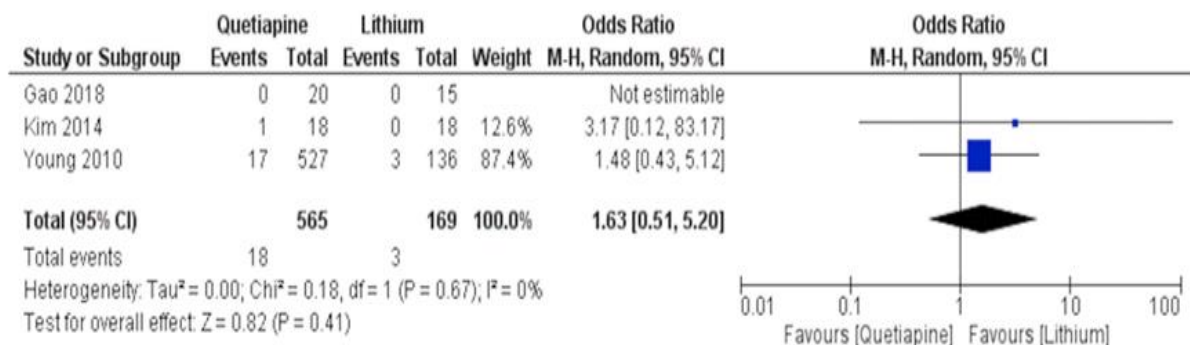
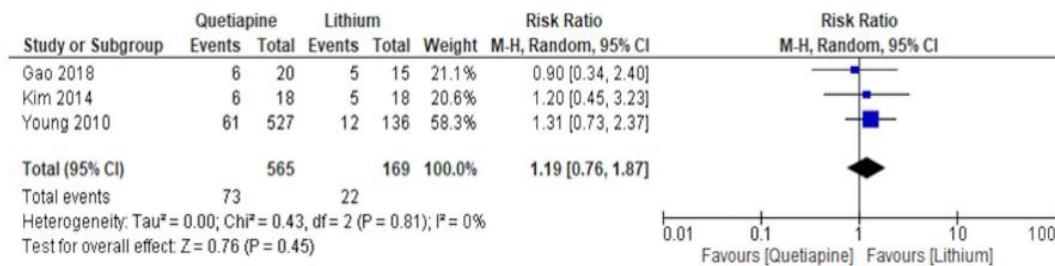
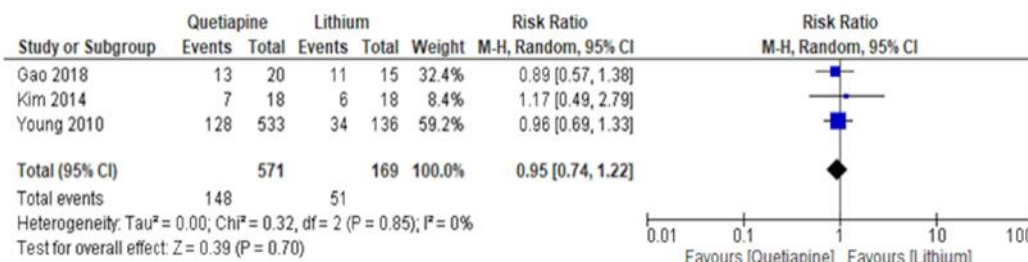


Figura 8. Abandono debido a efectos adversos

Figura 9. Abandono por cualquier motivo


VII.2. Ensayos controlados aleatorizados

Huafang L. et al (2008), realizaron un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y de grupos paralelos con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de quetiapina en comparación con litio en pacientes con manía bipolar aguda. El estudio se llevó a cabo en China entre setiembre de 2005 y agosto de 2006.

Seguridad

Las proporciones de pacientes con al menos 1 efecto adverso durante el estudio en el grupo tratado con quetiapina fueron mayores que en el grupo tratado con litio (78,2% y 68,8% respectivamente). Los más comunes ($\geq 5\%$) experimentados por los pacientes que recibieron quetiapina fueron estreñimiento (34,6%), mareos (15,4%), diarrea (10,3%), aumento de la TGP (9,0%), palpitaciones (9,0%), aumento de la TGO (7,7%), dolor faringolaríngeo (6,4%), infección del tracto respiratorio superior (6,4%) y sequedad de boca (5,1%). En los pacientes que recibieron litio, los efectos adversos más comunes fueron náuseas (16,9%), estreñimiento (13,0%), vómitos (13,0%), nasofaringitis (11,7%), mareos (6,5%), diarrea (6,5%) e infección del tracto respiratorio superior (6,5%).

Solo 1 paciente experimentó un efecto adverso grave (depresión de la médula ósea) y 3 pacientes tuvieron efectos adversos (prurito, vómitos, nivel de conciencia disminuido y mareos) que llevaron a la retirada, todos dentro del grupo de litio. Las tasas de efectos adversos relacionadas con SEP (disonía, acatisia, temblor y trastorno extrapiramidal) fueron similares en los grupos tratados con quetiapina (5,1%) y litio (6,5%). No se informaron intentos de suicidio, ideas o planes de suicidio ni depresión como efecto adverso en ninguno de los grupos.

No hubo diferencias significativas en ambos grupos con respecto al pulso o presión arterial. Proporciones similares de pacientes en cada grupo tuvieron cambios en las evaluaciones

generales del EKG de normales al inicio a anormales en la visita final: 9 (18%) pacientes tratados con quetiapina y 11 (19,3%) pacientes tratados con litio. Los informes anormales del EkG más comunes incluyeron taquicardia, bradicardia y bloqueo menor de la conducción en el grupo de quetiapina o en el grupo de litio. Tres pacientes en el grupo de litio tuvieron un nivel alto de glucosa en sangre al final (inicial): 7,30 (no probado) mmol/L, 10,41 (4,57) mmol/L y 7,89 (4,98) mmol/L así como tres pacientes del grupo de quetiapina tenían 8,00 (6,5) mmol/L, 10,90 (5,3) mmol/L y 8,33 (6,18) mmol/L que se consideraron potencialmente clínicamente significativos. A estos seis pacientes no se les había diagnosticado diabetes antes de la aleatorización. Un paciente del grupo de litio tenía un recuento bajo de neutrófilos ($0,013 \times 10^9/L$) con un recuento bajo de glóbulos blancos ($0,883 \times 10^9/L$) el día 28 que se informó como un efecto adverso grave con diagnóstico de supresión de médula ósea.

En el día 28, los pacientes tratados con quetiapina habían ganado un promedio de 1,45 kg y los pacientes tratados con litio habían ganado un promedio de 0,25 kg. La proporción de pacientes con un aumento de peso del 7 % o más en el día 28 (casos observados) fue mayor en el grupo de quetiapina que en el grupo de litio (9,9 % y 6,5 %, respectivamente). En un paciente tratado con litio se observó depresión emergente (definida como la aparición de una puntuación MADRS de al menos 18, lo que representa un aumento con respecto al valor inicial de al menos 4, en dos visitas consecutivas posteriores al valor inicial o en la visita final). Ninguno de los grupos presentó depresión emergente y depresión informada como un efecto adverso.

Tabla 5. Efectos adversos más comunes

System organ class	Quetiapine (n = 78)		Lithium (n = 77)	
	n	(%)	n	(%)
Gastrointestinal disorders	36	(46.2)	29	(37.7)
Nervous system disorders	16	(20.5)	14	(18.2)
Infections and infestations	12	(15.4)	16	(20.8)
Cardiac disorders	11	(14.1)	3	(3.9)
Investigations	11	(14.1)	7	(9.1)
General disorders and administration site conditions	7	(9.0)	2	(2.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5	(6.4)	1	(1.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	5	(6.4)	5	(6.5)
Eye disorders	3	(3.8)	1	(1.3)
Psychiatric disorders	3	(3.8)	5	(6.5)
Metabolism and nutrition disorders	2	(2.6)	3	(3.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2	(2.6)	2	(2.6)
Renal and urinary disorders	2	(2.6)	0	0
Reproductive system and breast disorders	2	(2.6)	0	0
Vascular disorders	2	(2.6)	1	(1.3)
Blood and lymphatic system disorders	0	(0.0)	2	(2.6)
Hepatobiliary disorders	0	(0.0)	1	(1.3)
Injury, poisoning and procedural complications	0	(0.0)	1	(1.3)

VII.3. Estudios observacionales

No se encontraron estudios que respondan a la pregunta clínica.

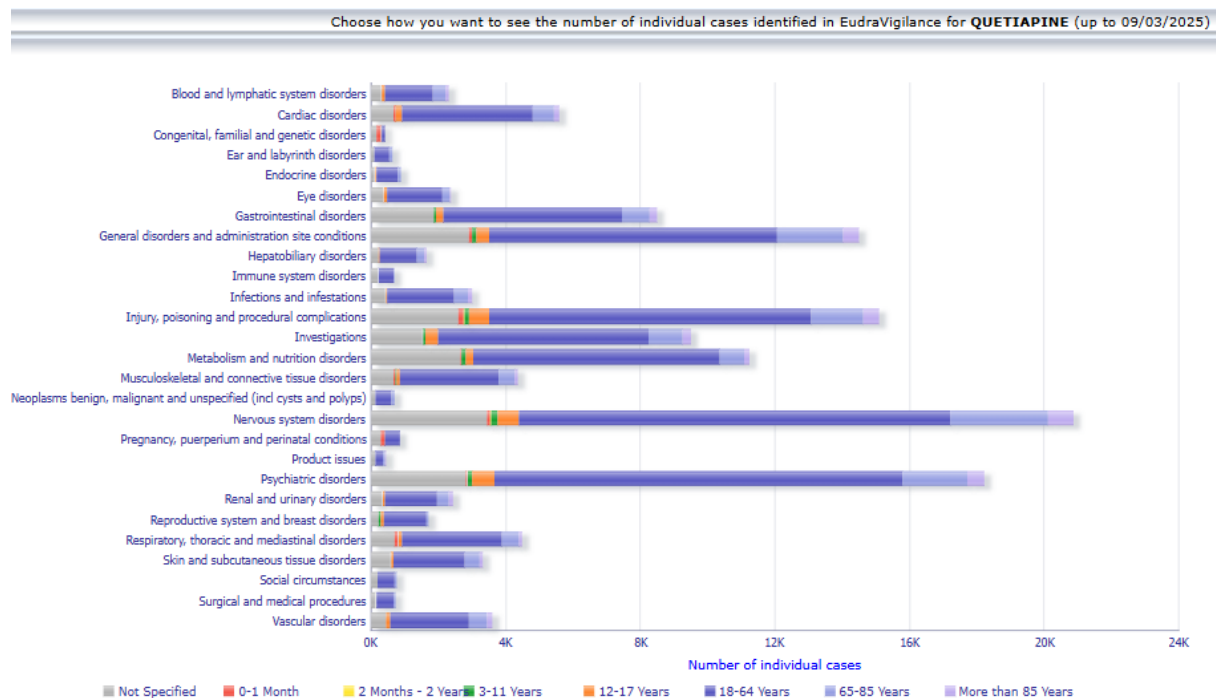
VII.4. VigiAccess²⁹

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

VII.5. Eudravigilancia³⁰

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

Figura 3. Reporte de sospecha de reacciones adversas



VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS

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

Los precios de referencia que se emplean en la estimación se determinan priorizando el uso de información pública y de acceso libre. La fuente de información principal es la base de

²⁹ WHO. Uppsala Monitoring Centre. Quetiapine. En: VigiAccess [Internet]. [Fecha de consulta: 11 Mar 2025]. Disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>

³⁰ EMA. EudraVigilance. Quetiapine. En: Base de datos Europea de Informes de presuntas reacciones adversas. [Internet]. [Fecha de consulta: Mar 2025]. Disponible en: <https://www.adrreports.eu>

datos de compras públicas del OSCE (CONOSCE)³¹, la misma que se complementa con el catálogo de precios de MINSA y GORES (CATPREC)³². 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 DIGEMID³³.

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

Tabla 6. Precios de las tecnologías sanitarias bajo evaluación

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

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

³¹ <https://bi.seace.gob.pe/pentaho/api/repos/%3Apublic%3Aportal%3Adatosabiertos.html/content?userid=public&password=key>

³² <https://www.sis.gob.pe/ipresspublicas/guias.html>

³³ <https://opm-digemid.minsa.gob.pe>

Tabla 7. Estimación de los costos de tratamiento por paciente

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

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

Tabla 8. Estimación de los costos de tratamiento agregados

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

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

En suma, los costos de adquisición de las alternativas bajo evaluación, tanto los referidos al costo de tratamiento para un paciente, como el costo de tratamiento agregado que resulta de considerar todos los casos identificados por las IPRESS solicitante, representa, en promedio, respecto a quetiapina 25 mg, 9 veces más a lo que se requeriría en lugar de emplear alguna de las alternativas comparadoras, generándose así una mayor presión presupuestal. Respecto a quetiapina 100 mg, 200 mg o 300 mg, representa, en promedio, una disminución de 32%,74% o 13%, respectivamente, a lo que se requeriría en lugar de emplear alguna de las alternativas comparadoras, generándose así una menor presión presupuestal.

IX. RESUMEN EJECUTIVO

1. La Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP) solicita la inclusión del medicamento quetiapina 25 mg, 100 mg, 200 mg y 300 mg tableta a la Lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades de salud mental al PNUME, como monoterapia en pacientes adultos con trastorno afectivo bipolar en fase aguda depresiva o maniaca, los casos estimados para el año 2024 es de 86 844 casos.
2. En el país, para quetiapina, existen 25 registros sanitarios vigentes para la presentación de 25 mg, 16 para la presentación de 100 mg, 23 para la presentación de 200 mg y 16 para la presentación de 300 mg tableta. La Agencia de gobierno de Canadá (HEALTH CANADA), la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) autorizan el uso de quetiapina en fases agudas del trastorno bipolar.
3. Quetiapina 25 mg, 100 mg, 200 mg y 300 mg tableta se encuentra incluido en la 23rd lista modelo de medicamentos esenciales de la OMS (2023).
4. Los sumarios Dynamed y UpToDate consideran el uso de quetiapina como una opción de tratamiento de primera línea para el manejo de las fases agudas del trastorno bipolar. De manera similar, las guías de práctica clínica consultadas en esta revisión también hacen referencia al empleo de antipsicóticos atípicos (incluyendo la quetiapina) para el abordaje agudo de esta condición.
5. En la búsqueda de evidencia comparativa sobre la eficacia de quetiapina, se identificaron cuatro estudios clave: una revisión sistemática con metaanálisis (Ogasawara M. et al), dos revisiones sistemáticas con metaanálisis en red (Kishi T. et al y Cipriani A. et al), y un ensayo controlado aleatorizado (Huafang L. et al).

Ogasawara M. et al: Este estudio no encontró diferencias estadísticamente significativas entre quetiapina y litio. Esto aplica tanto a las tasas de remisión de episodios depresivos (RR 1,80, IC del 95%: 0,51 a 6,40, P=0,36) como a las puntuaciones de cambio de los síntomas depresivos (DME: -0,22, IC del 95 %: -0,52 a 0,08, P=0,15). Ambos resultados se evaluaron con una muy baja certeza de la evidencia, según la herramienta GRADE.

Kishi T. et al: Este metaanálisis en red mostró una significancia estadística a favor de quetiapina sobre litio, pero solo en el desenlace de interrupción por cualquier causa (RR 1,357; IC 95% 1,16 a 1,812).

Cipriani A. et al: En esta revisión sistemática con metaanálisis en red, se observaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de abandono (OR 1,63; IC 95% 1,06 a 2,54), siendo favorable a quetiapina en comparación con litio.

Huafang L. et al: Este ensayo controlado aleatorizado reportó que las tasas de respuesta fueron significativamente mayores con quetiapina en comparación con litio en el día 28 (77,9% frente a 59,7%; p=0,0132). Además, la proporción de pacientes que experimentaron remisión también fue significativamente mayor con quetiapina (70,1% frente a 48,1%; p=0,0071). Es importante señalar que este estudio presentó un riesgo de sesgo moderado.

6. Al analizar la seguridad de quetiapina en comparación con litio, se han encontrado los siguientes resultados en las revisiones comparativas:

El estudio de **Ogasawara M. et al.** no reveló diferencias estadísticamente significativas en varios desenlaces de seguridad:

- Efectos adversos graves: (OR: 1,63, IC 95 %: 0,51-5,20, P=0,41)
- Abandonos debido a efectos adversos: (RR 1,19, IC 95 %: 0,76-1,87, P=0,45)

Por otro lado, el estudio de **Huafang L. et al.** Presentó algunas diferencias en los perfiles de seguridad:

- Las proporciones de pacientes que experimentaron **al menos un efecto adverso** fueron mayores en el grupo de **quetiapina** (78,2%) en comparación con el grupo de **litio** (68,8%).
 - Las tasas de efectos adversos relacionados con síntomas extrapiramidales (SEP) fueron similares en ambos grupos.
 - No se observaron diferencias significativas en los cambios en la presión arterial, efectos adversos cardiovasculares o trastornos metabólicos relacionados con la glucosa.
 - Sin embargo, los pacientes que recibieron quetiapina mostraron un mayor aumento de peso en comparación con aquellos que recibieron litio.
7. Los costos de adquisición de las alternativas bajo evaluación, tanto los referidos al costo de tratamiento para un paciente, como el costo de tratamiento agregado que resulta de considerar todos los casos identificados por las IPRESS solicitante, representa, en promedio, respecto a quetiapina 25 mg, 9 veces más a lo que se requeriría en lugar de emplear alguna de las alternativas comparadoras, generándose así una mayor presión presupuestal. Respecto a quetiapina 100 mg, 200 mg o 300 mg, representa, en promedio, una disminución de 32%,74% o 13%, respectivamente, a lo que se requeriría en lugar de emplear alguna de las alternativas comparadoras, generándose así una menor presión presupuestal.

X. DECISIÓN DEL EQUIPO TÉCNICO

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica, el Equipo Técnico responsable de elaborar la Lista Complementaria de Medicamentos para el Tratamiento de Enfermedades de Salud Mental, decide **incluir Quetiapina (200mg tableta) en la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades de salud mental al PNUME, para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de trastorno afectivo bipolar en fase aguda maniaca o depresiva**, bajo las siguientes consideraciones de uso:

- Prescripción por médico especialista de acuerdo a guías técnicas o guías de práctica clínica aprobadas por el ministerio de salud o los institutos nacionales especializados en salud mental
- Promover la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (SRAM) al uso de olanzapina en el marco del sistema peruano de farmacovigilancia y tecnovigilancia.

XI. ANEXOS

Anexo N°1. Estrategia de búsqueda de la información

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
MEDLINE PUBMED TRIP DATA BASE COCHRANE EPISTEMONIKOS	Árbol de búsqueda Resultados ("bipolar disorder"[All Fields] AND ("quetiapin"[All Fields] OR "quetiapine fumarate"[MeSH Terms] OR "quetiapine"[All Fields] AND "fumarate"[All Fields]) OR "quetiapine fumarate"[All Fields] OR "quetiapine"[All Fields] OR "quetiapine s"[All Fields]) AND ("lithium"[MeSH Terms] OR "lithium"[All Fields] OR "lithium s"[All Fields] OR "lithiums"[All Fields]))	<u>EFICACIA Y SEGURIDAD:</u> - Ogasawara M. et al (2022) - Kishi T. et al (2021) - Cipriani A. et al (2011) - Huafang L. et al (2008)
DYNAMED	Bipolar disorder	01 sumario
UPTODATE	Bipolar major disorder in adults	01 sumario
Red Canadiense para el Tratamiento del Estado de Ánimo y la Ansiedad (CANMAT) y la Sociedad Internacional de Trastornos Bipolar (ISBD)	Bipolar disorder	01 GPC (2019)
Asociación británica de psicofarmacología	Bipolar disorder	01 GPC (2016)
Colegio Nacional de Neuropsicofarmacología (CINP)	Bipolar disorder	01 GPC (2017)
Sociedad Japonesa de Trastornos del Estado de Ánimo (JSMD)	Bipolar disorder	01 GPC (2024)