

**INFORME TÉCNICO SEMTS-DAUS-DIGEMID/MINSA**

Proceso:	Elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para El Tratamiento de Enfermedades de Salud Mental al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para Tratamiento de Enfermedades de Salud Mental al PNUME

I. Datos de la solicitud

Medicamento solicitado:	Aripiprazol Olanzapina Quetiapina
Indicación específica:	Tratamiento del trastorno bipolar
Institución que lo solicita:	ESSALUD Hospital Hermilio Valdizán

II. Datos del medicamento

Denominación Común Internacional:	Aripiprazol 15 mg tableta Olanzapina 10 mg tableta Quetiapina 200 mg tableta
Formulación propuesta para inclusión	Aripiprazol 15 mg tableta Olanzapina 10 mg tableta Quetiapina 200 mg tableta
Verificación de Registro Sanitario¹:	Aripiprazol 15 mg tableta 05 RS Olanzapina 10 mg tableta 08 RS Quetiapina 200 mg tabletas 02 RS
Alternativas en el PNUME²:	Litio 300 mg Valproato de sodio 500 mg Carbamazepina 200 mg Haloperidol 10 mg tableta Risperidona 2mg tableta Clozapina 100 mg tableta

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó en base a la Pirámide de Haynes y se consultó las siguientes 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, Uppsala Monitoring, 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, Newport.

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Junio 2015.

² Resolución Ministerial N° 599-2012-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2012. Fecha de acceso Junio 2015.

III. Información que soporta la relevancia para la salud pública

Trastorno Bipolar

Es una enfermedad mental crónica a veces recurrente, marcada por períodos alternos de elevación anormal del estado de ánimo y depresión, asociada con un cambio o deterioro en el estado funcional. El curso a largo plazo de la enfermedad se caracteriza por el predominio de depresión, aunque se requiere un historial de al menos un episodio maníaco, hipomaniaco, o mixto para el diagnóstico de trastorno bipolar. El diagnóstico erróneo que se comete con más frecuencia del trastorno bipolar, es con el trastorno depresivo mayor unipolar.³

Información epidemiológica⁴

En los EE.UU La prevalencia de trastorno bipolar tipo I se estima entre 0,5% y 1,0%, afectando a hombres y mujeres por igual y la prevalencia de trastorno bipolar tipo II se estima entre el 0,5% y el 1,1%, siendo las mujeres más propensas que los hombres a ser afectadas. Alrededor del 10% de todos los pacientes que acuden a un centro de atención primaria están en riesgo de trastorno bipolar, mientras que en el 25% de todos ellos es difícil de tratar la depresión y son propensos a tener un trastorno bipolar no diagnosticado. Una encuesta reciente encontró que en los Estados Unidos el 69% de los pacientes con trastorno bipolar fueron mal diagnosticados, más frecuentemente con depresión unipolar. El 35% de los pacientes eran sintomáticos por un tiempo > a 10 años antes de ser diagnosticado con precisión, siendo las mujeres significativamente más propensas que los hombres a ser mal diagnosticados.

El Instituto Nacional para la excelencia y el cuidado la salud NICE estima la prevalencia de trastorno bipolar I en el 1% de la población adulta, mientras que el trastorno bipolar II en aproximadamente el 0,4% de los adultos.

Los pacientes con trastorno bipolar son sintomáticos casi la mitad de su vida, con predominio de sintomatología depresiva en su experiencia subjetiva. Se han estimado que hasta el 50% de todas las personas con trastorno bipolar tiene al menos 1 intento de suicidio en su vida y entre el 10% y 15% de los pacientes no tratados con trastorno bipolar cometen suicidio. Las tasas más altas de las tendencias suicidas se producen durante la fase aguda depresiva del trastorno bipolar.

Fisiopatología

Hallazgos estructurales utilizando imágenes de resonancia magnética (MRI) incluyen el aumento de las hiper intensidades de la sustancia blanca peri ventricular, que puede correlacionarse con la respuesta mejorada a la terapia de litio, así como cambios en los volúmenes totales de las regiones cerebrales. A pesar de que varias regiones del cerebro han sido implicadas como anormales mediante MRI en el trastorno bipolar, la corteza prefrontal es de mayor interés. Estudios con resonancia magnética del procesamiento emocional en el trastorno bipolar apoyan la existencia de alteraciones en la capacidad de los pacientes para identificar y generar información relevante y experiencias emocionales sobre una base neurofisiológica. Los patrones irregulares de procesamiento cortical prefrontal y la conectividad con las respuestas subcorticales, en comparación con los individuos sanos, pueden explicar las dificultades comunes con la regulación de la expresión emocional y el comportamiento observado clínicamente en pacientes con trastorno bipolar. La espectroscopia de resonancia magnética (MRS) permite la identificación de la información neuroquímica dentro de regiones específicas del cerebro, y los estudios han demostrado alteración en los sustratos de N-acetil, aspartato, colina,

³ BMJ Best Practice. Bipolar disorder in adults. Última actualización: Mar 04, 2015

⁴ BMJ Best Practice. Bipolar disorder in adults. Última actualización: Mar 04, 2015

mioinositol, glutamato y otros sustratos críticos implicados en la regulación del estado de ánimo.

Clasificación⁵

- Trastorno bipolar I : se presenta con al menos 1 episodio de manía
- Trastorno bipolar II : se presenta con al menos 1 episodio de depresión y 1 episodio hipomaniaco (no manía)
- Ciclotimia: Cuando se presenta ≥ 4 episodios en 12 meses, intercalados con períodos de remisión parcial o total durante al menos 2 meses o un cambio a episodio de polaridad opuesta.
- Trastorno bipolar con características mixtas: requiere ≥ 3 síntomas opuestas episodios depresivos, hipomaniacos o maniacos

IV. Tratamiento

El tratamiento del trastorno bipolar requiere de un plan individualizado, a largo plazo que incluya medicación de mantenimiento (s), terapias psicosociales complementarios, y una cuidadosa monitorización de las complicaciones derivadas del tratamiento.⁶

Las recomendaciones para el manejo del trastorno bipolar son complejas debido a la naturaleza recurrente de la enfermedad, con episodios de diferente polaridad del estado de ánimo (depresión frente maniaco o hipomaniaco), así como presentaciones más complejas de estados mixtos: ciclo rápido, trastorno bipolar psicótico, y trastorno bipolar resistente al tratamiento.⁷

El mejor enfoque del tratamiento debe tener en cuenta además de la resolución de los episodios agudos la necesidad de diseñar de forma simultánea una estrategia individualizada que puede prevenir episodios futuros, o que resulte en la reducción de la frecuencia de los episodios y la mejora en el funcionamiento y la calidad de vida.⁸

Los fundamentos del manejo del trastorno bipolar incluyen el diagnóstico, el acceso a los servicios, la seguridad del paciente y de otras personas, así como los esfuerzos de atención mejoradas (alianza terapéutica, educación del paciente y su familia, adherencia al tratamiento, manejo de alteraciones funcionales).⁹

El manejo fármaco terapéutico de la manía aguda de acuerdo a las clases de fármacos incluye:

- Litio
- Anticonvulsivantes
- Antipsicóticos
- Benzodiazepinas

Los pilares del tratamiento son litio, anticonvulsivantes y antipsicóticos usados en monoterapia o como farmacoterapia de combinación (por ejemplo, litio más un antipsicótico) en función de la gravedad de síntomas. Las benzodiazepinas se usan principalmente como tratamiento adyuvante para el insomnio, agitación o ansiedad.¹⁰

- Los medicamentos antipsicóticos se usaron en los cuadros con predominancia de síntomas psicóticos, como la esquizofrenia, actualmente los antipsicóticos vienen usando en el tratamiento del Trastorno Bipolar. Se han clasificado tradicionalmente en dos categorías: Convencionales o de primera generación, caracterizados por una especial afinidad por los receptores dopaminérgicos D2 y por un estrecho margen terapéutico entre el efecto antipsicótico y el efecto adverso motor, concretamente síntomas extrapiramidales y discinesia tardía.

⁵ DynaMed. Bipolar disorder. Updated 2015 Sep 22

⁶ BMJ Best Practice. Bipolar disorder in adults. Última actualización: Mar 04, 2015

⁷ BMJ Best Practice. Bipolar disorder in adults. Última actualización: Mar 04, 2015

⁸ BMJ Best Practice. Bipolar disorder in adults. Última actualización: Mar 04, 2015

⁹ BMJ Best Practice. Bipolar disorder in adults. Última actualización: Mar 04, 2015

¹⁰ Stovall J, Paul S, Solomon D. Bipolar disorder in adults: Pharmacotherapy for acute mania and hypomania. Feb 2016

- Atípicos o de segunda generación, caracterizados por un perfil receptorial más heterogéneo y mejor tolerabilidad. Bloquean no sólo los receptores dopaminérgicos sino también serotoninérgicos. Concretamente, el antagonismo del receptor serotoninérgico 5-HT₂ tiene propiedades antidepresivas. En otras ocasiones estos fármacos pueden ser agonistas parciales 5-HT_{1A} o bloqueantes 1 y 2 adrenérgicos, adrenérgicos, colinérgicos muscarínicos o histamínicos.

Esta clasificación ha sido objetada debido a que ciertos fármacos convencionales presentan menos incidencia de síntomas extrapiramidales y que algunos atípicos presentan problemas de tolerancia de otra índole pero no menos importantes (p. ej. metabólicos). Finalmente tampoco es exacta la separación según el perfil receptorial, dado que el amisulpiride, considerado fármaco de segunda generación, presenta una afinidad específica por el receptor D₂.

Hay menos opciones de tratamiento aprobado para la depresión bipolar aguda.

Medicamentos a Evaluar

Quetiapina, Aripiprazol y Olanzapina

Constituyen los antipsicóticos atípicos o de segunda generación. Se desconocen los mecanismos exactos específicos que confieren "atipicidad" a estos fármacos. Se sabe que hay un margen más amplio entre las dosis de fármaco que fijan un número suficiente de receptores de dopamina para tratar la psicosis y las dosis que producen síntomas extrapiramidales. La psicosis suele mejorar cuando el 65% de los receptores estriatales D₂ están ocupados; pero si el 80% de los receptores están bloqueados aumenta considerablemente el riesgo de síntomas extrapiramidales. La dosis de los antipsicóticos atípicos que es responsable del aumento en la ocupación de los receptores es significativamente mayor que en el haloperidol. Es la llamada "ventana de fijación terapéutica" de la dopamina D₂.

Debido a la mayor heterogeneidad de afinidad receptorial y al mejor perfil de tolerancia, los antipsicóticos son más utilizados en el TB. Su uso extendido ha puesto de manifiesto la importancia de los efectos adversos metabólicos, cardiovasculares y de aumento de la prolactina, lo que implica una cuidadosa monitorización de la tolerancia y el conocimiento del perfil específico de cada fármaco.

Características farmacocinética y farmacodinámicas

En el siguiente cuadro se describe el mecanismo de acción la farmacocinética y farmacodinamia de Quetiapina, Aripiprazol y Olanzapina.

Características	Olanzapina	Quetiapina	Aripiprazol
Mecanismo de acción	Es desconocido para el tratamiento de episodios maníacos agudos o mixtos asociados con el trastorno bipolar I ¹¹	El mecanismo de acción es desconocido. Se ha propuesto que está mediadas a través de una combinación antagonista de los receptores de dopamina tipo 2 (D ₂) y serotonina de tipo 2 (5HT ₂) ¹²	El mecanismo de acción es desconocido. Se sostiene que podría ser mediado a través de una combinación de actividad agonista parcial de receptores D ₂ y 5-HT _{1A} y actividad antagonista en los receptores 5-HT _{2A} ¹³
Farmacodinamia	Alta afinidad de unión a los receptores de serotonina: 5HT _{2A} / 2C, 5HT ₆ , dopamina D ₁₋₄ , histamina H ₁ y los receptores alfa ₁	Antagonista de los receptores de serotonina: 5HT _{1A} y 5HT ₂ , dopamina D ₁ y D ₂ , histamina H ₁ y de los receptores adrenérgicos alfa ₁ y alfa ₂ .	Alta afinidad por los receptores de dopamina D ₂ y D ₃ , serotonina 5-HT _{1A} y 5-HT _{2A} . Afinidad moderada por los receptores la dopamina D ₄ , serotonina 5-HT _{2C}

¹¹ FDA. Olanzapine Tablet. Revised: 8/2015

¹² FDA. Quetiapine fumarate Tablet. Updated January 27, 2016

¹³ FDA. Aripiprazole Tablet. Rev January 2016



	adrenérgicos. Antagonista de afinidad moderada por receptores de serotonina 5HT ₃ y muscarínicos M1-5 Se une débilmente a GABA _A , BZD, y receptores beta adrenérgicos ¹⁴	No tiene afinidad apreciable por los receptores muscarínicos colinérgicos y benzodiazepina ¹⁵	y 5-HT ₇ , adrenérgicos alfa 1- y histamina H1 y una afinidad moderada por el sitio de recaptación de serotonina. No tiene ninguna afinidad apreciable por los receptores muscarínicos colinérgicos ¹⁶
Farmacocinética	Absorción : buena y no es afectado por los alimentos Distribución Vd: 1.000 L Metabolismo hepático: a través de CYP1A2 y CYP2D6 Excreción Fecal: 30%; Renal: 57% La vida media de eliminación 30 h (rango entre 21 y por 54 horas) ¹⁷	Absorción • T _{máx} oral; 1.5 horas • Biodisponibilidad Oral: rápida. Los alimentos afectan marginalmente Distribución • Unión a proteínas: 83% • Vd: 10 L / kg] Metabolismo • hepática: extensa; • M. activo : norquetiapina y quetiapina 7-hidroxi Excreción • Fecal: aproximadamente 20% • Renal: aproximadamente el 73% La vida media de eliminación quetiapina: 6 a 7 horas • norquetiapina: 12 horas ¹⁸	Absorción • T _{máx} , oral: 3 a 5 horas; • Biodisponibilidad oral: 87% • Efecto de los alimentos: no significativo Distribución: Vd: 404 L • Unión a proteínas: albúmina: superior al 99% Metabolismo • hepático • dehidro-aripiprazol: activo Excreción • Fecal: 55% • Renal: 25% • La vida media de eliminación ⁷⁵ horas; metabolito activo, dehidro-aripiprazol: 94 horas ¹⁹
Dosis	Adultos oral: Iniciar con 10 o 15 mg una vez al día Con litio o valproato Iniciar con 10 mg una vez al día ²⁰	Adultos oral - En monoterapia o como complemento de litio o divalproex 400 a 800 mg / día ²¹	Adultos oral: La dosis recomendada es de 15 mg / día, en monoterapia o terapia adyuvante con litio o valproato puede aumentarse a 30 mg / día según la respuesta clínica. ²²

Recomendaciones para su uso

- Sumarios

UpToDate,

Desorden Bipolar con manía aguda o hipomanía²³

- Las clases de fármacos comúnmente utilizados para tratar la manía aguda o hipomanía incluyen litio, anticonvulsivos, antipsicóticos, y las benzodiazepinas.
- Para los pacientes con episodios maníacos graves, se aconseja iniciar el tratamiento con litio o valproato más un antipsicótico, en lugar de monoterapia (Grado 2B).
- Para los pacientes resistentes con manía severa que no responden a una combinación de medicamentos (litio o valproato más un antipsicótico), sugerimos probar la combinación de medicamentos adicionales en lugar de la terapia electroconvulsiva (TEC) (Grado 2B). El litio se puede cambiar a valproato (o viceversa), y el antipsicótico

¹⁴ FDA. Olanzapine Tablet. Revised: 8/2015

¹⁵ FDA. Quetiapine fumarate Tablet. Updated January 27, 2016

¹⁶ FDA. Aripiprazole Tablet. Rev January 2016

¹⁷ Micromedex. Olanzapine. Acceso a la página 18-03-2016

¹⁸ Micromedex. Quetiapine. Acceso a la página 18-03-2016

¹⁹ Micromedex. Aripiprazole. Acceso a la página 18-03-2016

²⁰ FDA. Olanzapine Tablet. Revised: 8/2015

²¹ FDA. Quetiapine fumarate Tablet. Updated January 27, 2016

²² FDA. Aripiprazole Tablet. Rev January 2016

²³ Stovall J, Paul S, Solomon D. Bipolar disorder in adults: Pharmacotherapy for acute mania and hypomania. Feb 2016

se cambia a otro antipsicótico entre los siguientes aripiprazol, haloperidol, olanzapina, quetiapina, o risperidona.

- Para los pacientes refractarios tratamiento con manía severa que no responden a cuatro o seis combinaciones de medicamentos, se recomienda la TEC en lugar probar adicionales combinaciones de medicamentos (Grado 2C).
- Para los pacientes con hipomanía aguda, leve o moderada, es aconsejable iniciar el tratamiento con risperidona u olanzapina en monoterapia en lugar de otras drogas (Grado 2B). Sin embargo, alternativas razonables incluyen aripiprazol, carbamazepina, haloperidol, litio, quetiapina, valproato, o ziprasidona. Además de la eficacia y la tolerabilidad, la elección depende de la respuesta a los medicamentos en el pasado, comorbilidad, medicaciones concurrentes, los síntomas específicos, y el costo.
- Para los pacientes con hipomanía o manía leve a moderada que no responde a tres o cinco medicamentos debería probarse con aripiprazol, carbamazepina, haloperidol, litio, olanzapina, quetiapina, risperidona, valproato, y ziprasidona, se sugiere la combinación de litio o valproato con un antipsicótico (que no sea la ziprasidona) en lugar de probar monoterapia adicionales (Grado 2C). Otra opción es usar litio más valproato.

Dynamed²⁴

- En pacientes que presentaban manía aguda o hipomanía
 - Considerar hospitalización debido al riesgo de daño a sí mismo o a los demás
 - En pacientes que actualmente no están bajo tratamiento con medicamentos antimaníacos, se debe iniciar tratamiento con medicamentos antipsicóticos (si la manía es grave o presenta trastornos de conducta), valproato (evitar en mujeres en edad fértil), o litio (sólo si los síntomas no son severos). Los antipsicóticos preferidos son olanzapina, quetiapina o risperidona. Se debe considerar el uso a corto plazo de las benzodiazepinas (lorazepam) más medicamentos antimaníacos en el manejo inicial de trastornos del comportamiento o agitación aguda
 - En pacientes que actualmente toman medicamentos antimaníacos comprobar la dosis para aumentarla o considerar la adición de litio o valproato (evitar en mujeres en edad fértil). Si el paciente está tomando litio o valproato, considere aumentar gradualmente la dosis y la adición de antipsicóticos. Si el paciente está tomando carbamazepina, no aumente la dosis, pero considerar la adición de un antipsicótico, dependiendo de la dosis actual de la carbamazepina y la gravedad de los síntomas (interacciones con carbamazepina son comunes)
- En pacientes con episodios agudos o mixtos (mezcla de una alternancia rápida [dentro de pocas horas] de los síntomas de manía / hipomanía y depresión)
 - Considerar tratar a los pacientes como si presentaran un episodio maníaco agudo, y evitar la prescripción de antidepresivos
 - Monitorear a los pacientes al menos semanalmente, en particular el riesgo de suicidio
- El uso de la terapia electroconvulsiva (TEC) en casos de manía severa y episodios depresivos graves para conseguir una mejora rápida y de corto plazo de los síntomas graves después de haber usado otras opciones de tratamiento que han demostrado ser ineficaz y / o cuando la condición se considera potencialmente peligrosa para la vida en pacientes como enfermedad depresiva severa, catatonia, episodio maníaco prolongado o severo
- Mantenimiento
 - Considerar a litio, valproato (evitar en mujeres en edad fértil), o lamotrigina; después de la consideración de los efectos secundarios a largo plazo, olanzapina también puede considerarse
 - Si el paciente tiene recaídas frecuentes, o si los síntomas continúan causando un deterioro funcional, considerar el cambio a monoterapia alternativa o adición de segundo agente profiláctico (litio, olanzapina, valproato),

²⁴ DynaMed. Bipolar disorder. Updated 2015 Sep 22

- El tratamiento farmacológico a largo plazo debe continuar durante ≥ 2 años después de un episodio y hasta 5 años si el paciente tiene factores de riesgo de recaída.
- En los adultos mayores, tenga en cuenta el efecto de los medicamentos sobre las condiciones comunes asociadas con las personas de edad
- El litio debe considerarse el tratamiento de primera línea durante el embarazo a pesar de la teratogénesis potencial, debiéndose monitorizar los niveles séricos cuidadosamente

BestPractice²⁵

- En pacientes que presentaban manía leve o hipomanía. Monoterapia con litio, Valproato, risperidona, paliperidona, aripiprazol o asenapina con buen nivel de evidencia (A). También se puede usar carbamazepina, olanzapine, quetiapine, ziprasidona con un nivel de evidencia de mediana calidad (B)
 - Para moderada a severa manía, se pueden intentar las mismas monoterapias, aunque la práctica más común es la combinación de un estabilizador del humor, tal como litio más un antipsicótico atípico. La decisión va a depender de la gravedad de la enfermedad del paciente. Los pacientes prefieren monoterapia, pero la mayoría de los expertos y la experiencia clínica sugiere que una combinación es más eficaz.
 - Los pacientes maníacos que están más gravemente enfermos, suicida, catatónico, o que no responden a varios medicamentos deben ser considerados candidatos para el tratamiento con clozapina o bien la terapia electroconvulsiva (TEC). Tratamientos-off label También pueden ser considerados para estos pacientes con oxcarbazepina, tamoxifeno, tiagabina, gabapentina, lamotrigina, y verapamilo han sido reportados en muchas guías de tratamiento basadas en la evidencia.
 - Los pacientes con un episodio agudo Mixto. El manejo es muy similar al enfoque utilizado en el tratamiento de un paciente de forma aguda maníaca. Muchas pautas de tratamiento están a favor de hacer frente a los síntomas maníacos con la reducción gradual cualquier medicamento antidepressivo. El litio es particularmente adecuado para el tratamiento del trastorno bipolar estado mixto.
- Guías de Práctica Clínica

En la base de datos de The National Guideline Clearinghouse²⁶ se ha encontrado en resumen de las recomendaciones para el tratamiento del desorden bipolar de las siguientes GPC:

Guía de Instituto Nacional para la excelencia en el cuidado de la salud NICE Aripiprazole for treating moderate to severe manic episodes in adolescents with bipolar I disorder, recomienda a aripiprazol como una opción para el tratamiento de adolescentes con trastorno bipolar I con episodios maníacos de moderados a graves, dentro de su autorización de comercialización (es decir, hasta 12 semanas de tratamiento para los episodios maníacos moderados a graves en el trastorno bipolar I en los adolescentes de 13 años y mayores).

- Guía de Instituto Nacional para la excelencia en el cuidado de la salud (NICE) "El trastorno bipolar: la evaluación y manejo del trastorno bipolar en adultos, niños y jóvenes en la atención primaria y secundaria²⁷, en esta guía se han establecido las siguientes recomendaciones sobre las intervenciones farmacológicas:
 - Si una persona desarrolla manía o hipomanía y está tomando un antidepressivo como monoterapia considerar la posibilidad de suspender el antidepressivo y ofrecer un antipsicótico como se establece en la siguiente recomendación, independientemente de si el antidepressivo se suspenda.

²⁵ BMJ Best Practice. Bipolar disorder in adults. Última actualización: Mar 04, 2015

²⁶ The National Guideline Clearinghouse. Aripiprazole for treating moderate to severe manic episodes in adolescents with bipolar I disorder. London (UK): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2013 Jul. 44 p. (Technology appraisal guidance; no. 292).

²⁷The National Guideline Clearinghouse. Bipolar disorder: the assessment and management of bipolar disorder in adults, children and young people in primary and secondary care. London (UK): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2014 Sep. 58 p. (Clinical guideline; no. 185).

- Si una persona desarrolla manía o hipomanía y no está tomando un antipsicótico o estabilizador estado de ánimo, ofrecer haloperidol, olanzapina, quetiapina o risperidona, teniendo en cuenta la preferencia de la persona y el contexto clínico (incluyendo la comorbilidad física, la respuesta previa al tratamiento y efectos adversos).
Si el primer antipsicótico no es bien tolerado en cualquier dosis (incluyendo la ganancia de peso rápida) o ineficaz a la dosis máxima autorizada, ofrecer un antipsicótico alternativo de los medicamentos mencionados anteriormente, teniendo en cuenta las, la preferencia de la persona y el contexto clínico (incluyendo la comorbilidad física, la respuesta previa al tratamiento y los efectos secundarios).
- Si un antipsicótico alternativo no es suficientemente eficaz a la dosis máxima autorizada, considerar la adición de litio.
- Si la adición de litio es ineficaz, o si el litio no es adecuado (por ejemplo, porque la persona no está de acuerdo con el seguimiento rutinario de sangre), considerar la adición de valproato en su lugar.
- Si una persona desarrolla manía o hipomanía y está tomando un antidepresivo (en combinación con un estabilizador del estado de ánimo), considerar la suspensión del antidepresivo.
- Si la persona ya está tomando litio, comprobar sus niveles plasmáticos para optimizar el tratamiento). Considerar la adición de haloperidol, olanzapina, quetiapina o risperidona, dependiendo de la preferencia de los pacientes y la respuesta previa al tratamiento.
- Si el paciente ya está tomando valproato u otro estabilizador del ánimo como tratamiento profiláctico, considere la posibilidad de aumentar la dosis, hasta el nivel máximo si es necesario, dependiendo de la respuesta clínica. Si no hay mejoría, considerar la adición de haloperidol, olanzapina, quetiapina o risperidona, dependiendo de la preferencia de la persona y la respuesta previa al tratamiento.
- Si la presentación clínica es de un estado afectivo mixto, que se caracteriza por ambos síntomas maniacos y depresivos, siga las recomendaciones anteriores para el tratamiento de la manía, y vigilar de cerca la aparición de depresión.
- La GPC del Ministerio de salud de Singapur " Trastorno bipolar"²⁸ recomienda lo siguiente:
 - Tratamiento agudo
 - Haloperidol puede utilizarse para el tratamiento de la manía aguda. (Grado A, Nivel 1+)
 - Aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona o ziprasidona se pueden usar para el tratamiento de la manía aguda. (Grado A, Nivel 1+)
 - La farmacoterapia de combinación de un estabilizador del estado de ánimo con un antipsicótico puede ser utilizado para los pacientes que muestran una respuesta inadecuada a la monoterapia con estabilizadores del ánimo. (Grado A, Nivel 1+)
 - Monoterapia de litio se puede utilizar para el tratamiento de la manía aguda. (Grado A, Nivel 1+)
 - Monoterapia con valproato sodio se puede utilizar para el tratamiento de la manía aguda. (Grado A, Nivel 1+)
 - Monoterapia con carbamazepina puede ser utilizado para el tratamiento de la manía aguda. (Grado A, Nivel 1+)
 - La lamotrigina no debe ser utilizada para el tratamiento de la manía aguda, ya que carece de eficacia en esta área. (Grado A, Nivel 1+)
 - Clonazepam o lorazepam (intramuscular [IM] u oral) se pueden usar en el tratamiento agudo en la manía con agitación. (Grado A, Nivel 1+)

²⁸ The National Guideline Clearinghouse (2014). Singapore Ministry of Health. Bipolar disorder. Singapore: Singapore Ministry of Health; 2011 Nov. 68 p.

- Haloperidol (IM u oral), olanzapina (IM u oral), quetiapina (oral) o aripiprazol (IM) se puede utilizar en el tratamiento agudo en la manía agitación. (Grado A, Nivel 1+)
- Si los antidepresivos son utilizado en combinación con estabilizadores del estado de ánimo como tratamiento de primera línea para el tratamiento agudo de la depresión bipolar, debe utilizarse con precaución debido a la conflictiva evidencia sobre su eficacia. (Grado A, Nivel 1+)
- Mantenimiento
 - La lamotrigina se puede utilizar para la profilaxis en pacientes que se han estabilizado inicialmente con lamotrigina. (Grado A, Nivel 1+)
 - Litio, valproato, olanzapina se pueden utilizar como terapia de mantenimiento para prevenir la recurrencia de cualquiera de los estadios de la enfermedad en pacientes con trastorno bipolar. (Grado A, Nivel 1+)
 - Aripiprazol se puede utilizar como terapia de mantenimiento en pacientes bipolares con reciente episodio maníaco o mixto. (Grado A, Nivel 1+)
 - Quetiapina, en combinación con litio o valproato, se puede utilizar como terapia de mantenimiento en pacientes con trastorno bipolar I. (Grado A, Nivel 1+)
 - Para reducir al mínimo el riesgo de cambio de manía y / o ciclos rápidos, los pacientes cuyos síntomas depresivos han remitido durante al menos 8 semanas a partir de un episodio depresivo grave, pueden tener medicación antidepresiva de forma gradual durante varias semanas, mientras que para el mantenimiento deben usar medicamentos estabilizadores del estado de ánimo. (Grado A, Nivel 1+)
 - Los pacientes no deben continuar de forma rutinaria con el tratamiento antidepresivo para el largo plazo, ya que ofrecen un mínimo o ningún beneficio significativo o efectos en la prevención de episodios depresivos o mejores tasas de remisión. (Grado A, Nivel 1+)
 - Los medicamentos de mantenimiento para el trastorno bipolar, no deben interrumpirse, por el alto riesgo de recaída. (Grado A, Nivel 1+)
 - Si se prevé la suspensión de medicamentos de mantenimiento, debe realizarse una disminución gradual de la dosis durante varias semanas. (Grado A, Nivel 1+)
 - Litio y valproato se pueden utilizar como terapia de mantenimiento para los pacientes con trastorno bipolar de ciclo rápido. (Grado A, Nivel 1+)
 - Los pacientes con trastorno bipolar de ciclo rápido se debe interrumpir de forma rutinaria el tratamiento antidepresivo después de alcanzar la remisión, ya que no ofrece un beneficio clínico significativo en la prevención de las recaídas. (Grado B, nivel 2 ++)

V. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

- Comparación de tratamientos para manía aguda en el trastorno bipolar

- Aripiprazol vs Litio y Aripiprazol vs Haloperidol

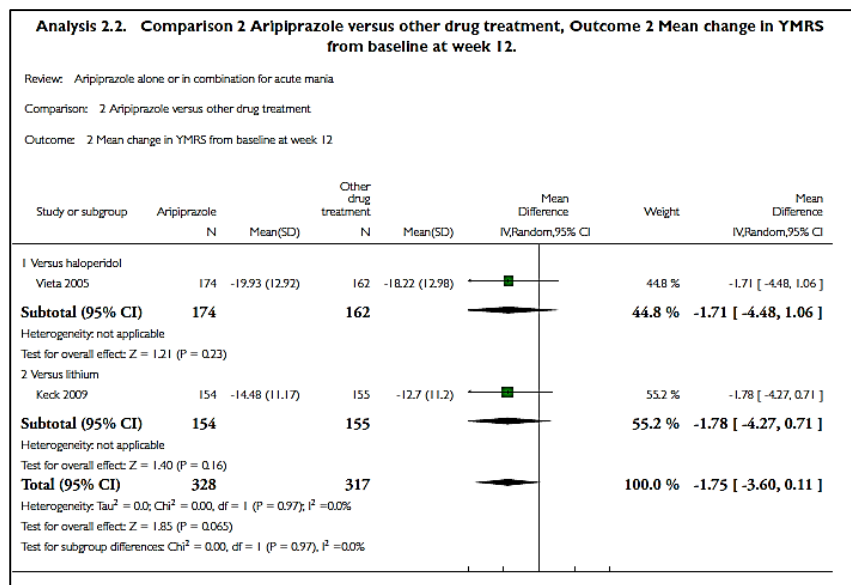
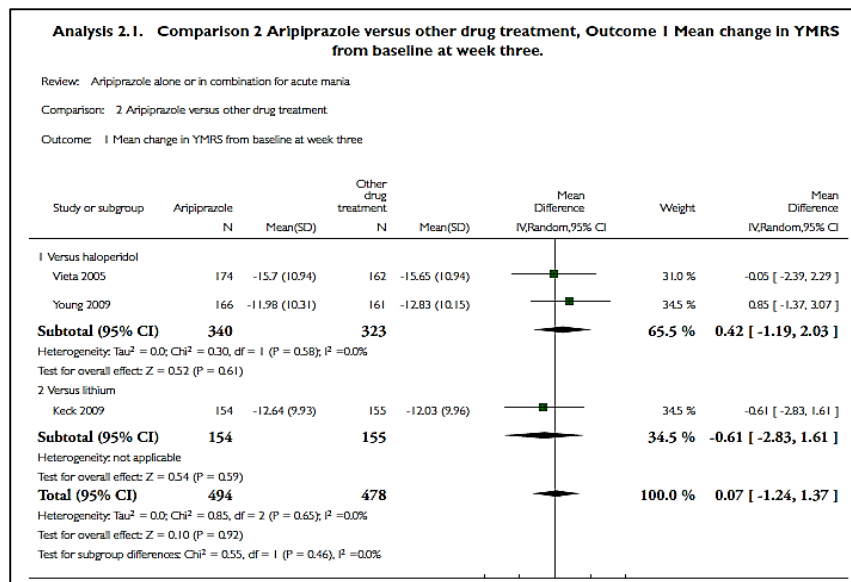
Brown R et al, (2013)²⁹ realizaron una revisión sistemática con la finalidad de evaluar la eficacia y la tolerabilidad de aripiprazol como monoterapia o en combinación con otros fármacos antimaníacos. Para esta revisión se incluyeron estudios que comparaban aripiprazol con placebo y con otros tratamientos farmacológicos para el alivio de los síntomas agudos de episodios maníacos o mixtos. Otros objetivos que se plantearon fueron determinación global las tasas de mortalidad y efectos adversos. Se realizaron búsquedas en las principales bases de datos. Las medidas de resultados primarias fueron cambios en los síntomas maniacos en la escala YRMRS (en la semana 3), respuesta al tratamiento, remisión, aceptabilidad del tratamiento y aparición de efectos

²⁹ Brown R, Taylor MJ, Geddes J. Aripiprazole alone or in combination for acute mania. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 12.

secundarios tales como eventos adversos extrapiramidales (EPS), complicaciones cardíacas y efectos secundarios metabólicos. Los resultados fueron los siguientes

- Tres estudios compararon aripiprazol con fármacos antimaniacos (litio [Young 2009], haloperidol [Keck 2009] [Vieta 2005])
- En la semana 3 no se observó diferencia estadística entre aripiprazol y los fármacos de comparación (haloperidol y litio) en relación al promedio de cambio en los síntomas maníacos desde el basal. (Tres estudios, n = 972; DM 0,07; IC del 95%: -1,24 a 1,37; p = 0,92)
- A las 12 semanas no se observó diferencia estadística entre aripiprazol y otros tratamientos (litio y haloperidol); (dos estudios, N = 645; DM-1.75, IC del 95%: -3,60 a 0,11; p = 0,06)
- En relación a la respuesta al tratamiento no se observó diferencia estadística entre aripiprazol y los fármacos de comparación (haloperidol y litio) tres estudios, N = 990, RR 1.12, IC 95% 0.77 a 1.63; p = 0.54;
- Para la remisión de la enfermedad no se pudo realizar el metanálisis porque solo estuvieron disponibles los datos de un solo estudio.

A continuación se muestran los forest plot con los resultados obtenidos a las 3 y 12 semanas de seguimiento (Brown R et al, 2013)



• Quetiapina vs Litio

Ketter Tet al, (2016)³⁰ realizaron una revisión de la eficacia y tolerabilidad comparativa de Quetiapina y Litio. Para esta revisión se seleccionaron ensayos clínicos controlados y estudios observacionales con datos de la vida real que incluían quetiapina y litio como monoterapia o como terapia de combinación. Los resultados fueron los siguientes

- Los ensayos disponibles muestran una eficacia comparable de quetiapina y litio como monoterapia en manía aguda.
- La terapia de combinación incluyendo quetiapina y litio fue generalmente más eficaz que cualquier agente solo en manía aguda y mantenimiento bipolar
- Los datos de seguridad para quetiapina y litio fueron consistentes con los perfiles establecidos de los dos tratamientos.

A continuación se muestran los estudios incluidos que evaluaron quetiapina y litio para el tratamiento de manía en la fase aguda (Ketter T et al, 2016)

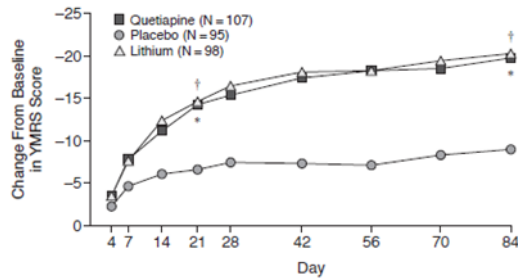
Study name, publication details	Patient population	Treatments	Efficacy Outcomes
	Diagnosis, patient #, study design, duration	Treatments arm, doses	
ACUTE- QUETIAPINE AND LITHIUM WITHOUT ONE ANOTHER (MONOTHERAPY)			
Bowden CL, et al J clin Psychiatry 2005;66:111-21	<ul style="list-style-type: none"> • BPI, current episode manic and > 1 prior manic/mixed episode • Aged >18 years • N= 302 • Double blind parallel group placebo-controlled • 12 -week 	Treatments arms: <ul style="list-style-type: none"> • QTP up to 800 mg/day • Li 06-1.4 mEq/L • Placebo QTP initiated at 100mg/day to day 4(400 mg)adjusted to 600 mg/day on day 5 and to 800 mg/day on day6(at invstigator's discretion	Primary rating scale Change from baseline to day 21 and day 84 in <ul style="list-style-type: none"> • YMRS total: QTP up to 800 mg – 14.62 and -20.28, Li - 15.20 and -20.76, PBO-6.71 and -9.00(p<0.001 vs PBO, NS for QTP vs Li Secondary rating scales <ul style="list-style-type: none"> • Response at day 21 and day 84 (>50% reduction from baseline in YMRS total score):QTP up to 800 mg 53.3 % y 72%, Li 53.1% y 75.5 %, PBO 27.4% Y 41.1% (P<0.001 for QTP or Li vs PBO) • Remission at day 21 and day 84 (YMRS total score < 12): QTP up to 800 mg 46.7 and 69.2%, Li 49% and 72.4% PBO 22.1% and 33.7% (p<0.001 for QTP or Li vs PBO)
Li H. et al, Curr Med Res Opin 2008;24:1-10	<ul style="list-style-type: none"> • N=135 • BPI, acute manic episode, with / without psychoric symptoms • Aged 18-65 years • 4- week • Double-blind, Li-controlled, parallel-group 	<ul style="list-style-type: none"> • QTP up to 800 mg/day • Li 0.6-1.2 mmol/L QTP initiated at 100 -200 mg/day on day 1, increased to 200-600 mg/day on day 4, and to max of 800 mg/day from day 5	Primary rating scales Change from baseline to day 28 in <ul style="list-style-type: none"> • YMRS total: QTP up to 800 mg – 18.2, Li -15.9 , (p>0.05 for QTP and Li vs baseline) • MADRS total: QTP up to 800 mg – 3.5, Li -2.6 , (p>0.05 for QTP and Li vs baseline) • PANSS total: QTP up to 800 mg – 13.5, Li -10.3 , (p>0.05 for QTP and Li vs baseline) Secondary rating scales Response, remisión rates <ul style="list-style-type: none"> • Response at day 28 (>50% reduction from baseline in YMRS total score): QTP up to 800 mg 77.9 % , Li 59.7 % (P=0.013 for QTP vs Li • Remission at day 28 (YMRS total score < 12): QTP up to 800 mg 70.1%, Li 48.1% (p<0.007 for QTP vs Li) • Remission at day 28 and day 84 (YMRS total score < 12 + MADRS total score < 8): QTP up to 800 mg 70.1%, Li 48.1 % (p<0.007 for QTP vs Li) • Remission at day 28 (YMRS total score < 8): QTP up to 800 mg 51.9%, Li 32.5% (p=0.015 for QTP vs Li)

En las siguientes figuras se muestran los resultados sobre los cambios en la escala de YMRS y las tasa de respuesta obtenidas en el estudio de Bowden and et al.³¹

³⁰ Ketter T, Miller S, Dell’Osso B, Wang P. Treatment of bipolar disorder: Review of evidence regarding Quetiapine and lithium. Journal of Affective Disorders 191(2016)256–273

³¹ Bowden Ch, Grunze H, Mullen J, Brecher M, Björn Paulsson B. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of Quetiapine or Lithium as Monotherapy for Mania in Bipolar Disorder. J Clin Psychiatry 2005;66:111–121

Figure 2. Change From Baseline in YMRS Scores Over Time (LOCF, ITT population)^a



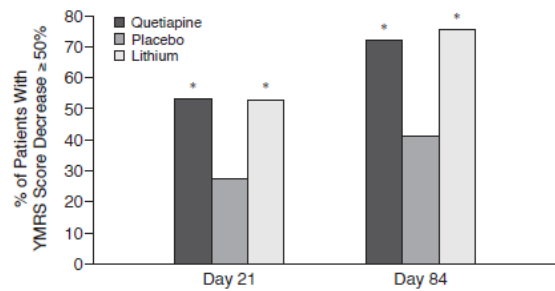
^aValues are least squares mean.

*Quetiapine versus placebo, $p < .001$.

†Lithium versus placebo, $p < .001$.

Abbreviations: ITT = intent-to-treat, LOCF = last observation carried forward, YMRS = Young Mania Rating Scale.

Figure 4. YMRS Response Rates at Days 21 and 84 (LOCF, ITT population)



* $p < .001$ versus placebo.

Abbreviations: ITT = intent-to-treat, LOCF = last observation carried forward, YMRS = Young Mania Rating Scale.

- Olanzapina en comparación con otros fármacos antimaniacos

El Grupo de Trabajo de Evaluación de Medicamentos "The Therapeutics Initiative" de Canada³² realizó una revisión sistemática (2008), con la finalidad de dar respuesta a las siguientes preguntas de investigación

- ¿En ensayos controlados aleatorios doble ciego (ECADCs) la monoterapia con olanzapina oral en el tratamiento de los episodios maníacos o mixtos agudos en pacientes con trastorno bipolar tipo I proporciona ventajas terapéuticas en comparación con otros fármacos anti-maníacos o placebo?
- ¿En ECADCs olanzapina oral en combinación con otros medicamentos anti-maníacos en el tratamiento de los episodios maníacos o mixtos agudos en pacientes con trastorno bipolar tipo I proporcionan ventaja terapéutica sobre los fármacos que se mencionan a continuación?
 - Terapia de combinación olanzapina con otro fármaco frente a la monoterapia con olanzapina.
 - Terapia de combinación de olanzapina con otro fármaco en comparación con otro fármaco en monoterapia
 - La terapia de combinación Olanzapina con un fármaco vs la terapia de combinación de olanzapina con otro fármaco

Los criterios de inclusión de la RS fueron: ECADCs que comparen olanzapina en monoterapia o en combinación con otros medicamentos comparadores apropiados, en pacientes adultos con trastorno bipolar I (episodio maníaco o mixto). El efecto terapéutico se evaluó de acuerdo con la siguiente jerarquía de medidas de resultado de salud: mortalidad por cualquier causa, eventos adversos graves no mortales, estado de salud general y calidad de vida, remisión o respuesta de los síntomas maníacos, disminución de los síntomas de depresión, retiros debido a adversas eventos y otros eventos adversos tales como trastornos del movimiento, efectos cardiovasculares, aumento de peso, sedación y los valores de laboratorio anormales. En la estrategia de búsqueda se consultaron las bases de datos que incluyeron: MEDLINE (1966 a febrero de 2007), EMBASE (1988-febrero 2007), y la base de datos Cochrane (número 4, 2006).

Los resultados fueron los siguientes:

- Se identificaron ocho ECADCs que compararon olanzapina en monoterapia con litio (2), valproato (2), con haloperidol (1), con risperidona (1) y con placebo (2). Para la terapia de combinación se encontró un estudio que comparó olanzapina + litio frente a las siguientes combinaciones: olanzapina + valproato, litio + placebo, valproato + placebo.

³² The Therapeutics Initiative organización independiente de la Universidad de British Columbia, que evalúa la efectividad de los medicamentos y proporciona educación a los proveedores de atención médica en Columbia Británica sobre el uso de medicamentos. <http://www.ti.ubc.ca/about-us/>

- Olanzapina vs Litio.- Los dos estudios incluidos que evaluaron esta comparación (Berk et al, y F1D-GH-LOBV) fueron de una duración 4 semanas en el tratamiento de manía aguda. La duración recomendada de la terapia para un episodio agudo es de 8-12 semanas. En el estudio de Berk et al, se asignaron al azar 30 pacientes a olanzapina a una dosis fija de 10 mg / día (N = 15) o a 400 mg de litio b.i.d. (N = 15) y en el estudio F1D-GH-LOBV se asignó al azar a 69 pacientes chinos a olanzapina (dosis flexibles 5-20mg / día) y 71 pacientes de litio (600 a 1800 mg al / día).
 - En el estudio de Berk et al, la dosis y los niveles en sangre de litio fueron inferiores a los recomendados en la monografía del producto. No se informó sobre la mortalidad y los eventos adversos graves. Las calificaciones sobre la calidad de vida, y los retiros debido a eventos adversos no fueron significativamente diferentes entre los grupos de tratamiento. El estudio no mostró diferencias significativas en la eficacia, medida por la puntuación total obtenida mediante la escala de valoración para manía; las puntuaciones en la escala de mejora CGI y la puntuación en la escala breve de valoración psiquiátrica (BPRS). No se informó sobre las calificaciones en la escala YMRS. No se informaron eventos adversos.
 - El estudio F1D-GH-LOBV5 informó que no hubo muertes ni eventos adversos graves. No se informó la puntuación de calidad de vida. Los retiros totales y debido a eventos adversos no fueron significativamente diferentes entre los grupos de tratamiento. Este estudio mostró una mejoría estadísticamente significativa en la Impresión Clínica Global versión bipolar (CGI-BP), puntuación de la gravedad general, a favor del grupo de olanzapina por -0.61 puntos, la importancia clínica de esta diferencia estadísticamente significativa no se conoce. El cambio medio desde el estado basal medido en la escala YMRS se mejoró significativamente en el grupo de olanzapina en 4,5 puntos; la tasa de respuesta (> 50% en la puntuación YMRS desde el estado basal) se mejoró significativamente en el grupo de olanzapina con una RRA = 13,7% y NNT = 7. La puntuación en la escala Breve de Valoración Psiquiatría (BPRS) mejoró significativamente en el grupo de olanzapina en un -2.1 puntos.
- Olanzapina en comparación con valproato, haloperidol, risperidona y la terapia combinada
 - Las tasas de abstinencia (del 27% al 69%) de los pacientes asignados al azar en los ensayos que comparaban olanzapina en monoterapia con valproato, haloperidol y la risperidona, así como el estudio de terapia de combinación (69%), invalidó los resultados del estudio. La información de los resultados de la última observación realizada (LOCF) no compensa el seguimiento incompleto al paciente. Es necesario una modificación del diseño del estudio para producir resultados científicamente válidos por el cual los pacientes son seguidos después de su retiro de la terapia activa, durante todo el período de estudio.
 - Se encontró tasas globales de retiro del grupo de tratamiento significativamente más bajas con olanzapina que van desde 6,7% a 66,7% en comparación con el grupo de control activo que van desde 20% a 71,4% (Olanzapina 213/665 [32%]), comparadores 257/655 [39,2%], $p = 0,005$, RRA = 6,8% y NNT = 15).
 - No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el retiro debido a la falta de eficacia o debido a eventos adversos. Sin embargo, este resultado no pudo interpretarse como un beneficio o daño, debido a la falta de información adicional necesaria para la interpretación.
- Los autores de esta revisión establecieron la siguiente conclusión:
Para la monoterapia la evidencia es insuficiente para sostener que olanzapina proporciona una ventaja terapéutica frente litio, valproato, haloperidol o risperidona o. Olanzapina se asoció con tasas de retiro total más bajo en comparación con comparadores activos. Sin embargo, este resultado no podía interpretarse como un beneficio o daño, debido a la falta de información adicional necesaria para la interpretación.
Olanzapina se asoció con una tasa de retiro menor en comparación con placebo.

Para terapia de combinación la evidencia es insuficiente para sostener que la terapia combinada con olanzapina proporciona una ventaja terapéutica frente a valproato o litio como monoterapia.

- Estabilizadores del ánimo vs antipsicóticos de segunda generación

El network metaanálisis de Yildiz et al. (2015)³³, que se realizó con la finalidad de actualizar y recuperar todos los tratamientos antimaniacos y establecer jerarquías de eficacia y aceptabilidad de estos tratamientos. En este metanálisis multi tratamientos (MTM) la búsqueda la literatura en las bases de datos fue sin restricciones de idioma y hasta el 15 de enero de 2014. Se seleccionaron los estudios de corto plazo, aleatorizados, en los que se usaron medicamentos antimaniacos como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con trastorno bipolar I con manía. La variable de respuesta primaria como medida de eficacia fue la mejora en los síntomas de la manía evaluada mediante la diferencia de medias estandarizada (SMD) de los cambios en la puntuación total obtenida en las escalas YMRS y MRS desde el inicio hasta el final del estudio y como medida de riesgo se empleó la discontinuación por todas las causas. Se emplearon variables continuas y categóricas. Se establecieron jerarquías mediante el ranking de probabilidades acumulativas bajo la superficie (SUCRA) en base a los tamaños del efecto para todos los resultados y las estimaciones puntuales que fueron expresadas como SMD o OR con su respectivo intervalo de credibilidad (IRC). Los resultados fueron los siguientes:

- En total 14256 pacientes con manía fueron asignados al azar a uno de los 18 tratamientos activos o placebo dando lugar a 95 comparaciones directas.
- En la Evaluación de la eficacia el metaanálisis indica una mejora en los síntomas maníacos de 13 medicamentos: aripiprazol, asenapina, carbamazepina, cariprazina, haloperidol, litio, olanzapina, paliperidona, quetiapina, risperidona, tamoxifeno, valproato y ziprasidona en comparación a placebo
- Una falta de eficacia para otros 5 medicamentos: oxcarbazepina, lamotrigina, licarbazepina, topiramato y verapamilo
- Entre tratamientos las mejoras en las calificaciones de los síntomas maníacos fueron comparables para todos los fármacos excepto para risperidona vs aripiprazol (0,27 ICr 0,01-0,54) y vs valproato (0,33, ICr 0,06-0,58), ambas comparaciones favorecieron de manera significativa a risperidona.
- La jerarquía de los 13 medicamentos establecidos fue:
 - Tamoxifeno
 - Risperidona
 - El haloperidol
 - Olanzapina
 - Cariprazina
 - Litio
 - Carbamazepina
 - Paliperidona
 - Aripiprazol
 - Asenapina
 - Quetiapina
 - Ziprasidona
- Valproato (vs divalproex)
- Cuando se validó la eficacia de los mismos 13 agentes considerando las estimaciones del tamaño del efecto para las tasas de respuesta categórica (OR) y sus correspondientes valores NNT, no se detectaron diferencias significativas entre los medicamentos.

³³ Yildiz A, Nikodem M, Vieta E, Correll C and Baldessarini R. A network meta-analysis on comparative efficacy and all-cause discontinuation of antimanic treatments in acute bipolar mania. *Psychological Medicine* (2015), 45, 299–317

En las siguientes figuras se muestran los resultados de este network metaanalysis (Yildiz et al 2015).

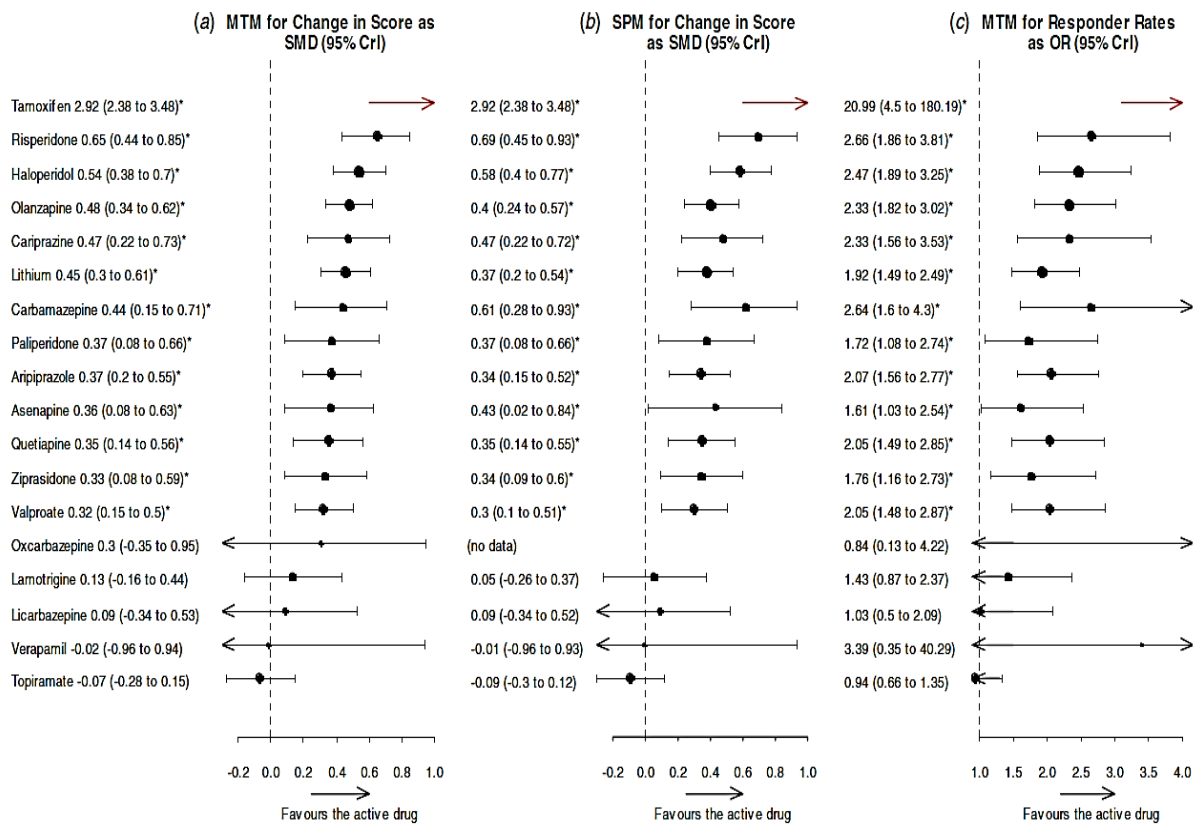


Fig. 3. Forest plots for efficacy of antimanic drugs compared with placebo. Treatments are ranked by the point estimates on the primary outcome. (a) Standardized mean differences [SMD, with 95% CrI (horizontal bars)] in reduction of mania symptom ratings between 18 candidate antimanic agents *v.* placebo, based on the multiple treatment meta-analysis (MTM); (b) the same measures analyzed by the standard pair-wise meta-analysis (SPM) with a Bayesian approach; (c) differences in drug–placebo response rates for the same antimanic agents as odds ratio (OR) with 95% CrI (horizontal bars), based on MTM. Vertical lines at SMD=0.0 and OR=1.0 indicates no drug *v.* placebo difference. (*) Indicates significantly superior effect compared to placebo.

Tarr G et al,³⁴ realizaron una Revisión sistemática y metaanálisis con el objetivo comparar la eficacia y aceptabilidad de los estabilizadores del humor (MS) y antipsicóticos para el tratamiento de manía aguda. Para esta revisión se seleccionaron estudios clínicos aleatorizados doble ciego que compararon MS vs antipsicóticos de segunda generación (SGA) en el tratamiento de pacientes con manía aguda. La medida de respuesta fue el Cambio en la calificación en la escala de manía, las tasas de respuesta y las tasas de abandono usando Manager versión 5.0. Los resultados fueron los siguientes:

- Nueve estudios con un total de 1631 pacientes que compararon estabilizadores del ánimo (MS) litio o valproato con antipsicóticos de segunda generación (ASG). Los resultados fueron los siguientes
- Se observaron ventajas estadísticamente significativas en favor de la SGA sobre los MS para el promedio de las diferencia estandarizada (DME) del cambio en las puntuaciones de manía (-0,22; IC del 95%: -0,33 a -0,11 p <0.0001), para la tasa de riesgo de respuesta (7% IC 95%: 1% a 13%; p = 0,02), y la diferencia de riesgo de abandono (-5% 95% CI-10% a 1%; p = 0,02). Este cambio en DME para puntuaciones de manía es equivalente a una 2,5-3 puntos de diferencia en la Young Mania Rating Scale score de

³⁴ Tarr G, Glue P, Herbison P. Comparative efficacy and acceptability of mood stabilizer and second generation antipsychotic monotherapy for acute mania — A systematic review and meta-analysis 2011

Manía YMRS. Se observaron tendencias similares para SMD al comparar los subgrupos de los estudios de litio y valproato contra ASG.

- Los autores del presente estudio señalo las siguientes limitaciones: Más de la mitad de los estudios incluidos incluyen olanzapina y la aplicabilidad de estos hallazgos, especialmente a los fármacos antipsicóticos primera generación, requiere confirmación. Este análisis no pudo evaluar la eficacia relativa de la combinación de MS / SGA vs monoterapias individuales.

A continuación se muestran los forest plots de los resultados de este estudio (Tarr G et al 2011) donde se puede observar que la diferencias estadísticamente significativas a favor de olanzapina son muy pequeñas y no se reporta la importancia clínica de esta diferencias.

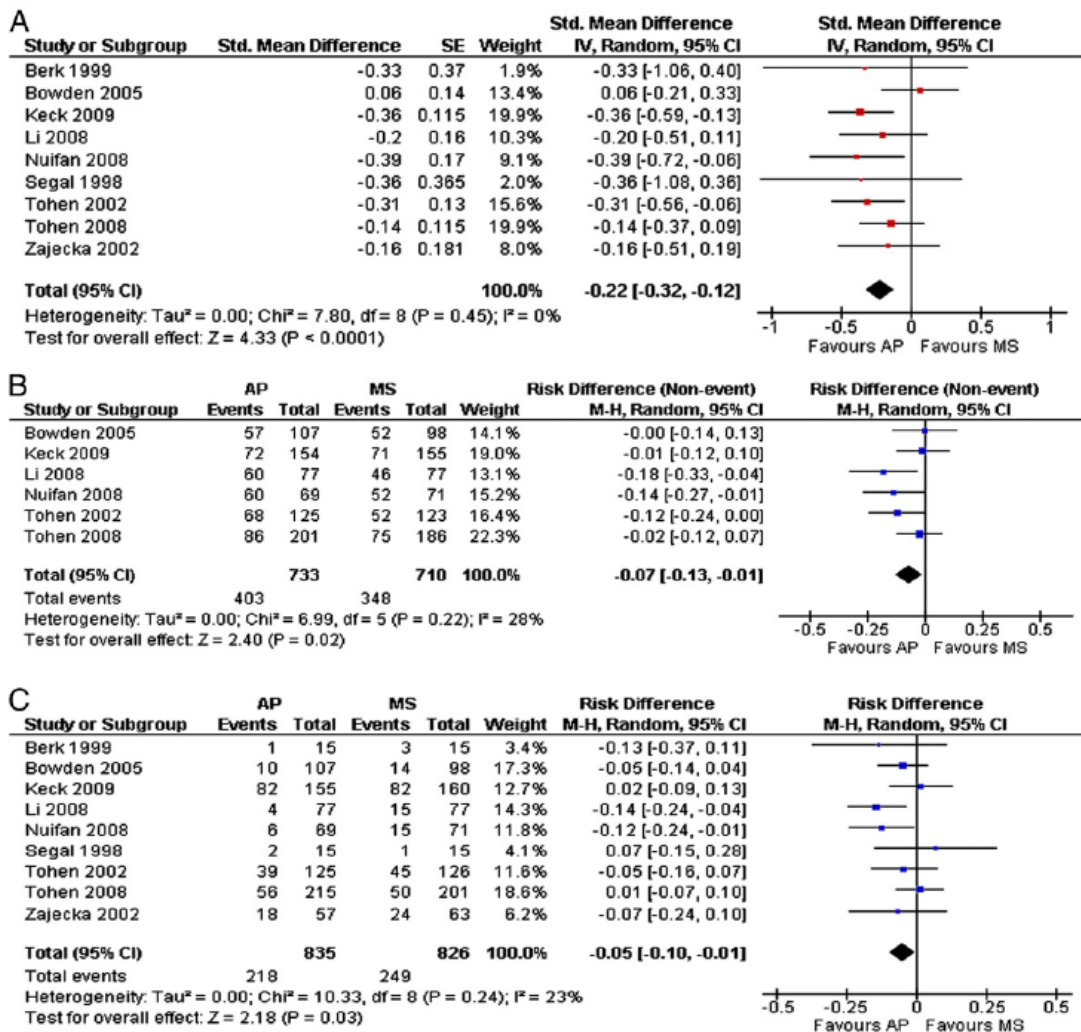


Fig. 2. Forest plots of (A) standardized mean difference for change in mania rating scale scores; (B) risk difference for treatment responders; and (C) risk difference for dropouts; in acute monotherapy trials of SGAs versus APs in acute mania.

Table 2

Exploratory subanalyses: effects of type of mood stabilizer, type of SGA, and patient type on SMD of mania rating scale change score.

Subanalyses (number of studies)	SMD	95% CI	p	Heterogeneity
Lithium alone vs SGA (n=6)	-0.23	-0.40, -0.07	0.005	$\chi^2 = 6.68, p = 0.25$
Valproate vs SGA (n=3)	-0.20	-0.36, -0.05	0.009	$\chi^2 = 1.03, p = 0.6$
Olanzapine vs MS (n=5)	-0.24	-0.38, -0.10	0.0006	$\chi^2 = 2.08, p = 0.72$
Other SGAs vs MS (n=4)	-0.19	-0.41, 0.03	0.09	$\chi^2 = 5.58, p = 0.13$
Mixed mania SGA vs MS (n=4)	-0.25	-0.38, -0.13	<0.0001	$\chi^2 = 2.29, p = 0.51$
Non-mixed mania SGA vs MS (n=5)	-0.18	-0.37, 0.01	0.07	$\chi^2 = 4.87, p = 0.30$

- Terapia de mantenimiento para manía en el trastorno bipolar

- Estabilizadores del ánimo (litio o valproato) vs olanzapina, quetiapina y aripiprazol

Miura et al y Severus et al, (2014) realizaron meta-análisis y meta-análisis en red (network metanalysis) y observaron superioridad de litio en la terapia de mantenimiento del desorden bipolar. Sin embargo, ningún ensayo controlado aleatorio (ECA) había demostrado de manera concluyente el beneficio de litio sobre otros fármacos, y no se habían realizado estudios que comparan valproato versus olanzapina, valproato vs. quetiapina u olanzapina vs quetiapina directamente. En el estudio de cohorte realizado por Hayes et al, (2016)³⁵ con datos de la vida real se ha tratado de comparar a litio vs valproato, vs olanzapina vs quetiapine como terapia de mantenimiento en el trastorno bipolar. Este estudio fue prospectivo de los datos recogidos en atención primaria desde el 1 de enero de 1995 al 31 de diciembre de 2013 de la base de datos "The Health Improvement Network (THIN)" de Reino Unido. Esta base de datos contiene la información de los pacientes que acuden a las consultas de rutina y son emitidos por los profesionales clínicos en forma anónima. El objetivo del estudio fue comparar las tasas de interrupción de la medicación o la adición de otro medicamento psicotrópico en los pacientes prescritos con litio, valproato, olanzapina o quetiapina en monoterapia de mantenimiento para el trastorno bipolar. Este resultado como medida de la eficacia y tolerabilidad de los medicamentos en estudio. Se realizaron análisis de regresión de Cox para la comparación de las tasas interrupción del fármaco de estudio o complemento de otro medicamento psicotrópico en los cuatro grupos de tratamiento. Los análisis se ajustaron por sexo, edad, origen étnico y el año calendario. El Tiempo hasta el fracaso del tratamiento fue resumido en las curvas de Kaplan-Meier. El modelo de riesgos proporcionales (Hazar Ratio) se probó formalmente con el análisis de Schoenfeld. Se estimó una puntuación mediante propensity score (PS) para cada individuo utilizando variables definidas a priori, basado en evidencia existente. El PS se calculó mediante regresión logística multinomial utilizando las covariables que representan factores que influyen en la elección de prescripción tales como los factores de riesgo de efectos adversos con una determinada medicación del estudio entre otros factores considerándoles como variables independientes, y el tratamiento con los medicamentos como la variable dependiente.

Los resultados fueron los siguientes:

- Un total de 14.396 pacientes presentaron diagnóstico de trastorno bipolar. De estos 5.089 fueron prescritos con uno de los fármacos del estudio, en el inicio de la cohorte de seguimiento: el litio se prescribió a 1.505 personas, valproato a 1173, olanzapina a 1.366 y quetiapina a 1.075 personas. Los pacientes prescritos con litio tendían a ser mayores de edad que los otros grupos, con datos de más años de seguimiento y un menor número de contactos con los profesionales clínicos, presentando menores

³⁵ Hayes J, Marston L, Walters K, Geddes J, King M, Osborn D. Lithium vs. valproate vs. olanzapine vs. quetiapine as maintenance monotherapy for bipolar disorder: a population-based UK cohort study using electronic health records. World Psychiatry 2016;15:53-58)

probabilidades de tener un historial previo de depresión y menos probable que sea un caso de incidencia.

- En los análisis no ajustados, la tasa global de fracaso del tratamiento se incrementó para valproato, olanzapina y quetiapina en comparación con litio. El fracaso del tratamiento se produjo en el 75% de las personas prescritas con litio con un seguimiento de 2,05 años (IC 95%: 1.63- 2.51), en comparación con 0,76 años (IC 95%: 0,64-0,84) para los que se les prescribió quetiapina, 0,98 años (IC del 95%: 0,84 -1.18) para aquellos que se les prescribió valproato y 1,13 años para los que se le prescribió olanzapina (IC del 95%: 1,00 a 1,31).
- La media del tiempo para falla al tratamiento en el grupo de monoterapia con litio fue de 0,28 años (IC del 95%: 0,23 a 0,35), en comparación con 0,17 años (IC del 95%: 0,14 a 0,21) en el grupo de quetiapina, 0,22 años (IC 95%: ,19-0,27) en el grupo de valproato y 0,24 años (IC del 95%: 0,21 a 0,28) en el grupo de olanzapina. Las diferencias entre tratamientos se hicieron más evidentes cuanto mayor fue el tiempo del tratamiento.

A continuación se muestra la curva de Kplan Meyer que evalúa el tiempo para el fracaso al tratamiento (Hayes et al, 2016)

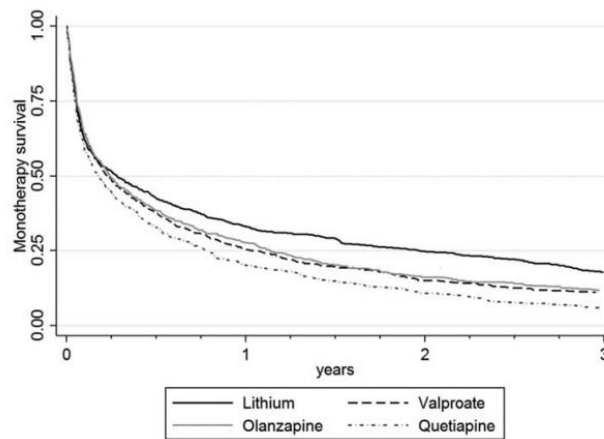


Figure 1 Time to treatment failure (stopped treatment or add-on of mood stabilizer, antipsychotic, antidepressant or benzodiazepine) (unadjusted)

- La superioridad de litio se mantuvo después del ajuste para el agrupamiento por edad, sexo, año calendario, y origen étnico. También se mantuvo después de ajustar por PS, la edad y el año calendario, y después de contrastar por PS. Olanzapina presentó una proporción menos elevada de riesgo (HR) (CI 1,16, 95%: 1.05 a 1.28). En la siguiente tabla se muestran el análisis con los resultados ajustados en los que se puede observar que la eficacia de litio se mantiene (Hayes et al, 2016)

Table 2 Rates of treatment failure by drug

	N events	Person years at risk	Rate per 100 person years at risk	Treatment failure, hazard ratio (95% CI)			
				Unadjusted	Model 1	Model 2	Model 3
Lithium	1,151	1,570	73.3 (65.5-81.8)	1	1	1	1
Valproate	909	777	116.9 (102.9-132.4)	1.25 (1.14- 1.37)	1.22 (1.11-1.34)	1.19 (1.09-1.31)	1.20 (1.10-1.32)
Olanzapine	977	893	109.4 (96.3-123.7)	1.19 (1.08-1.30)	1.19 (1.08-1.30)	1.16 (1.05-1.28)	1.17 (1.07-1.29)
Quetiapine	814	457	177.9 (157.9-199.8)	1.48 (1.35-1.62)	1.31 (1.19-1.44)	1.30 (1.18-1.44)	1.32 (1.20-1.45)

Model 1: adjusted for clustering by primary general practitioner (GP) practice, age, gender and calendar year

Model 2: adjusted for propensity score, clustering by GP practice, age and calendar year

Model 3: propensity score matched (pairwise matching with lithium) adjusted for clustering by GP practice, age and calendar year

- Comparado a olanzapina, quetiapina presentó mayor tasa de fracaso en el tratamiento con monoterapia en el modelo ajustado por PS. (HR 1,12, IC del 95%: 1.2 a 1.23)
- En comparación con el valproato, olanzapina y quetiapina presentaron tasas similares de fracaso del tratamiento (HR 0,97, IC del 95%: 0,89 a 1,06 y HR CI 1,09, 95%: 0.99-1.19, respectivamente).
- La suposición de riesgos proporcionales se mantuvo para todos los análisis. Antes del pareo de los resultados, las puntuaciones PS presentaban mayor diferencia para el litio (mediana 0,45, rango intercuartil, IQR 0,25 a 0,61) en relación a quetiapina (Mediana de 0,14, IQR 0,08-,25). Después de comparar, la mediana PS fue de 0,21 (0,13 a 0,30 RIC) para el litio y 0,14 para la quetiapina (IQR 0,08 a 0,25).
- Los individuos prescritos con litio o valproato fueron más propensos a requerir complementos de antipsicótico (19,53% y 18,41%, respectivamente) que los prescrito con olanzapina o quetiapina (10,25% y 9,02%, respectivamente). Por el contrario, los individuos olanzapina y la quetiapina prescritos fueron más propensos a requerir estabilizador del ánimo (14,07% y 12,56%, respectivamente) en comparación con el litio y el valproato (6,71% y 5,20%, respectivamente).
- Los análisis complementarios producen resultados similares a los análisis primarios. Si el fracaso del tratamiento se limitó a suspender el fármaco de estudio o complemento de un estabilizador del estado de ánimo o medicación con antipsicóticos, los HR ajustados por PS fueron elevados para todos los fármacos comparados al litio (Tabla 3). Lo mismo puede decirse si los pacientes en quienes el tratamiento falló en los primeros tres meses de seguimiento y fueron excluidos del análisis.

Table 3 Supplementary analyses using propensity score adjusted model

	Treatment failure, hazard ratio (95% CI)		
	Excluding benzodiazepine add-on	Excluding benzodiazepine and antidepressant add-on	Excluding failures in the first three months of treatment
Lithium	1	1	1
Valproate	1.25 (1.14-1.37)	1.18 (1.08-1.29)	1.22 (1.06-1.40)
Olanzapine	1.10 (1.00-1.22)	1.17 (1.07-1.28)	1.26 (1.09-1.45)
Quetiapine	1.25 (1.13-1.38)	1.13 (1.03-1.25)	1.20 (1.04-1.40)

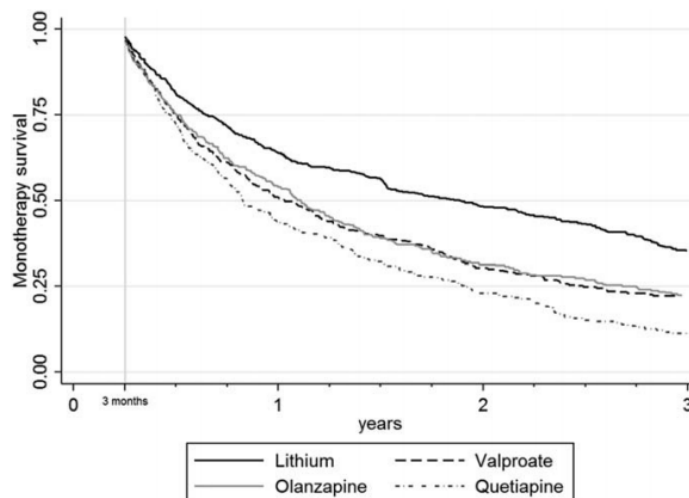


Figure 2 Time to treatment failure (excluding failures in the first three months of treatment) (unadjusted)

En la revisión realizada por Ketter T and et al, (2016)³⁶ sobre la eficacia y tolerabilidad comparativa de quetiapina y litio, se encontraron estudios que evaluaron la eficacia litio + antipsicóticos y quetiapina + antipsicóticos como terapia de mantenimiento. Los datos de estudios randomizados abiertos de la terapia de combinación sugieren comparable eficacia para quetiapina y litio en el tratamiento y prevención de síntomas maníaca y depresiva.

A continuación se muestra las características y los resultados de los estudios que compararon quetiapina y litio como terapia de combinación

Study name, publication details	Patient population	Treatments	Efficacy Outcomes
	Diagnosis, patient #, study design, duration	Treatments arm, doses	
Maintenance treatment- Quetiapine and lithium without one another			
Bobo WV, et al, J Affect Disord 2014;161:-35 (bipolar CHOICE)	<ul style="list-style-type: none"> • BPI or BP II, mildly symptomatic (CGI-BP > 3) requiring change in pharmacotherapy • N= 482 • Aged 18-68 years • Randomized, multicenter, comparative, effectiveness • 6 months • Patients grouped according to those prescribed (any use) o not prescribed (no use benzodiazepines) 	QTP Li	<p>Primary, secondary rating scales</p> <p>Change from baseline to Month 6 in</p> <p>BISS total : no use -29.3 any use -25.0 (p<0.0001 vs baseline for both groups, p=0.03 between groups)</p> <p>BISS mania: no use -4.9 any use -4.3 (p<0.0001 vs baseline for both groups, NS between groups)</p> <p>BISS depression: no use -9.3 any use -8.0 (p<0.0001 vs baseline for both groups, NS between groups)</p> <p>BISS anxiety : no use -7.4 any use -6.4 (p<0.0001 vs baseline for both groups, p=0.03 between groups)</p> <p>BISS irritability : no use -8.5 any use -6.6 (p<0.0001 vs baseline for both groups, p=0.03 between groups)</p> <p>CGI-BP: no use -1.6, any use -1.4. (p<0.0001 vs baseline for both groups, p=0.03 between groups)</p> <p>CGI-E1: no use -1.7, any use -1.2. (p<0.0001 vs baseline for both groups, NS between groups)</p>
Nierenberg A. Presented at ASCP. June 2014 (Nierenberg, 204) (bipolar CHOICE)	<ul style="list-style-type: none"> • BPI or BP II, mildly symptomatic (CGI-BP > 3) requiring change in pharmacotherapy • Aged 18-68 years • N= 482 • Randomized, multicenter, comparative, effectiveness • 6 months 	QTP + APT Li +APT	<p>Primary, secondary outcomes</p> <ul style="list-style-type: none"> • CGI-E1: (Co-primary) NS for QTP +APT vs Li APT • NCA (co-primary); NS for QTP + APT vs Li + APT • Symptoms, CV risk, functioning, QoL, suicidal edeation, behavior: NS for QTP + APT vs Li+ APT

- Olanzapina vs Litio, Olanzapina vs valproato

Cipriani et al 2009³⁷ realizaron una revisión sistemática para evaluar los efectos de olanzapina, como monoterapia o como tratamiento adyuvante, en la prevención de episodios maníacos, depresivos y mixtos en pacientes con trastorno afectivo bipolar. Las comparaciones que se realizaron en la revisión incluyen a las siguientes:

- Olanzapina como monoterapia o como terapia coadyuvante frente litio
- Olanzapina como monoterapia o como terapia coadyuvante frente valproato
- Olanzapina como monoterapia o como terapia coadyuvante frente otros fármacos

Los resultados fueron los siguientes:

³⁶ Ketter T, Miller S, Dell’Osso B, Wang P. Treatment of bipolar disorder: Review of evidence regarding Quetiapine and lithium. Journal of Affective Disorders 191(2016)256–273

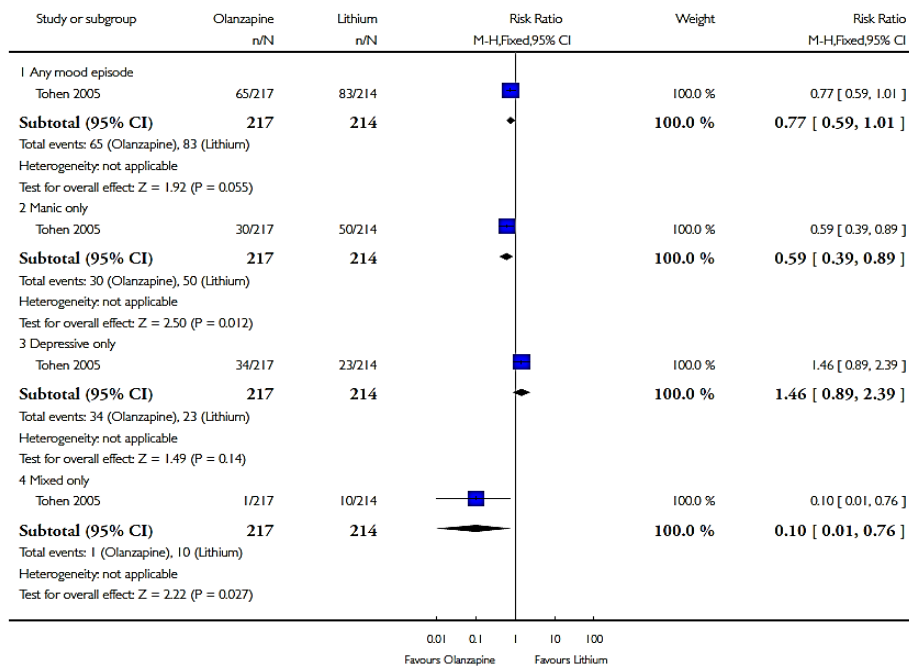
³⁷ Cipriani A, Rendell JM, Geddes J. Olanzapine in long-term treatment for bipolar disorder. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 1.

- De 572 referencias recuperadas mediante las búsquedas electrónicas, cinco ECA con 1165 participantes que evaluaron olanzapina para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar fueron incluidos en la revisión sistemática.
- De esto cinco estudios 2 estudios evaluaron fármacos estabilizadores de ánimo: Tohen (2005) que comparó olanzapina con litio y Altamura (2004) que comparó Olanzapina con valproato
- La variable de respuesta primaria fue definida como la eficacia de olanzapina para prevenir o atenuar adicionalmente episodios de trastorno afectivo medido por abandono del estudio debido a la recaída del episodio afectivo
- Olanzapina frente a Litio .- Los resultados para la variable de respuesta primaria fueron los siguientes:
 - Se observó un diferencia estadísticamente significativa muy marginal a favor de olanzapina para prevenir recidiva sintomática de cualquier episodio afectivo (puntuación > o = a 15 en la YMRS y /o HDRS) con un RR = 0,77; IC del 95% 0.59 a la 1,01, p = 0,06. En términos de recurrencia sindrómica se observó una diferencia estadísticamente significativa siendo olanzapina más eficaz que litio en la prevención de recaídas para cualquier episodio afectivo con un RR= 0,73; IC del 95%: 0,54 a 0.99, p = 0.04.
 - En la prevención de recaída en los síntomas de manía se observó una diferencia estadísticamente significativa siendo olanzapina más eficaz que el litio (puntuación > o = 15 en la YMRS) con un RR= 0,59; IC del 95%: 0,39 - 0,89, p = 0,01. En cuanto a la recurrencia sindrómica, se observó diferencias estadísticamente significativas siendo olanzapina más eficaz que litio para prevenir recaída de episodio maníaco con un RR = 0,47, IC del 95%: 0,30 - 0,73, p = 0,0009;

En el siguiente fire plot se pueden observar estos resultados

Analysis 2.1. Comparison 2 Maintenance treatment - Olanzapine versus Lithium, Outcome 1 Symptomatic relapse.

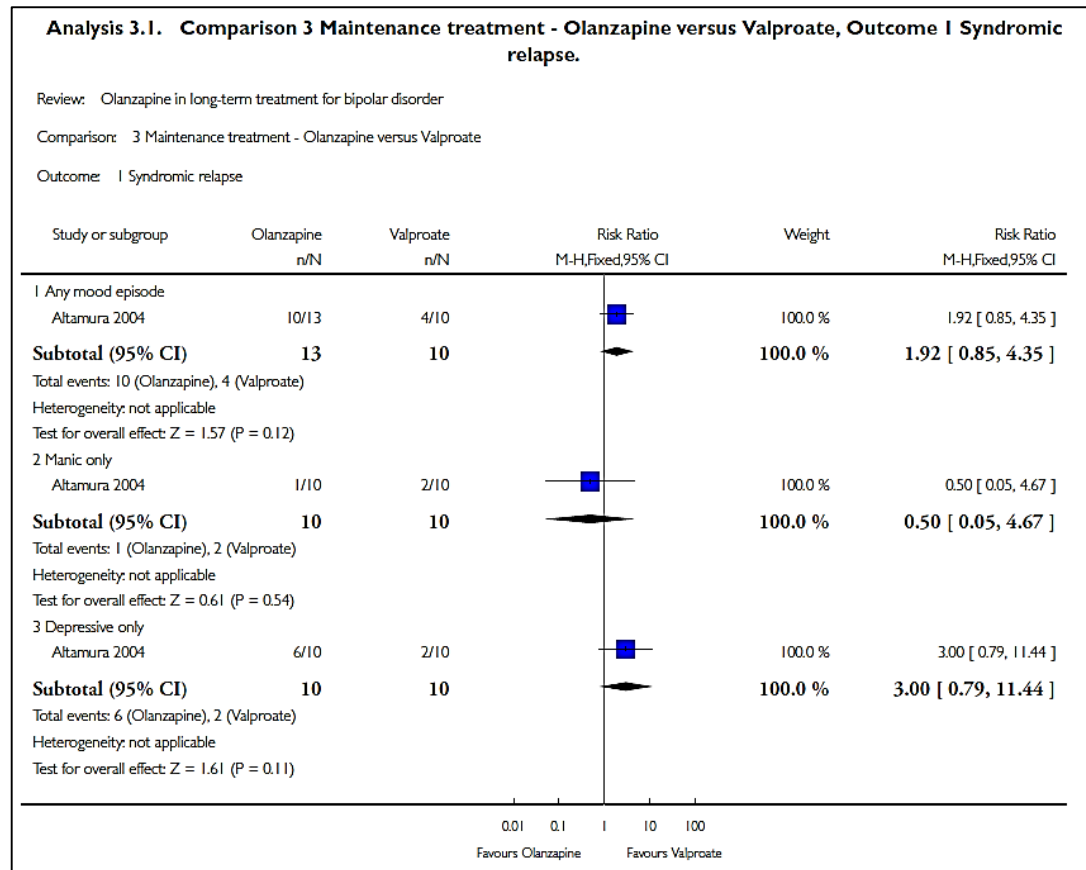
Review: Olanzapine in long-term treatment for bipolar disorder
Comparison: 2 Maintenance treatment - Olanzapine versus Lithium
Outcome: 1 Symptomatic relapse



- Olanzapina frente a Valproato.- Los resultados para la variable de respuesta primaria fueron los siguientes

- No se encontraron diferencias entre olanzapina y valproato en cuanto a número de participantes que experimentaron recurrencia sindrómica de cualquier episodio afectivo con RR = 1,92; IC 95% 0,85 - 4,35, p = 0,12.
- No se encontraron diferencias entre olanzapina y valproato en términos de número de participantes que experimentaron recaída maníaca con un RR= 0,50; IC 95% 0.05 - 4.67, p = 0.54.

En el siguiente fire plot se observan estos resultados



VI. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

El network metaanálisis de Yildiz et al. (2015)³⁸, Interrupción por cualquier causa (deserción) se utilizó como medida de la aceptabilidad. Los OR con sus respectivos ICr indican que aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona y valproato presentan significativamente menores tasas de suspensión por todas las causas a corto plazo en comparación con placebo. Entre los medicamentos de uso en clínica olanzapina se asoció con significativamente menores tasas de interrupción a corto plazo que haloperidol, asenapina, carbamazepina, litio y cariprazina. Los otros medicamentos no se diferenciaron por su aceptabilidad.

En la figura siguiente presenta un diagrama de forest plot para todos los medicamentos del más al menos aceptable en comparación con el placebo (Yildiz et al 2015)

³⁸ Yildiz A, Nikodem M, Vieta E, Correll C and Baldessarini R. A network meta-analysis on comparative efficacy and all-cause discontinuation of antimanic treatments in acute bipolar mania. Psychological Medicine (2015), 45, 299–317

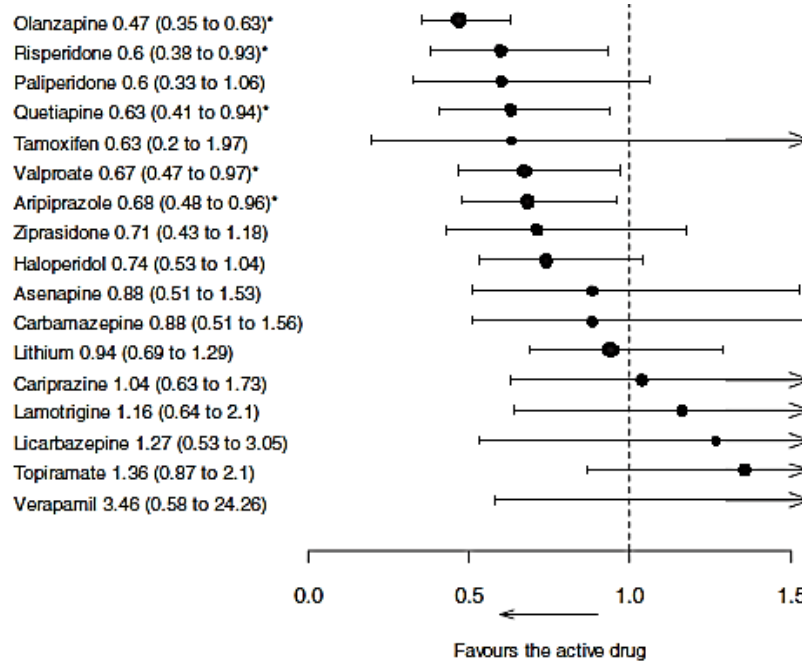


Fig. 4. Forest plot for all-cause discontinuation rates of antimanic drugs compared with placebo. Treatments are ranked by the point estimates as odds ratio (OR) with 95% credible interval (horizontal bars), based on MTM. Vertical line at OR=1.0 indicates no drug v. placebo difference. (*) Indicates significantly less all-cause discontinuation rates compared to placebo.

Aripiprazol

The National Guideline Clearinghouse³⁹ (resumen de Guías) sobre los eventos adversos de aripiprazol se sostiene lo siguiente:

En el resumen de las características del producto se enumeran las siguientes reacciones adversas específicas para adolescentes tratados con aripiprazol:

- Reacciones muy frecuentes (10% o más) fueron somnolencia (23,0%), trastorno extrapiramidal (18,4%), acatisia (16,0%) y fatiga (11,8%)
- Las reacciones comunes (entre el 1% y el 10%) fueron dolor abdominal, aumento del ritmo cardíaco, aumento de peso, aumento del apetito, espasmos musculares superior y discinesia.
- Las siguientes reacciones adversas que presentaron una posible relación dosis-respuesta: trastorno extrapiramidal (para las dosis de 10 mg 9,1%, 30 mg 28,8% y para placebo 1,7%) y acatisia (dosis de 10 mg 12,1%, 30 mg 20,3%, placebo 1,7%). Las dosis superiores a 10 mg / día, por tanto, sólo debe utilizarse en casos excepcionales y con una estrecha monitorización clínica.

Quetiapina

En el estudio realizado por Bowden and et al⁴⁰, (2005), fue diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de la quetiapina como monoterapia en el tratamiento de manía asociada con trastorno bipolar. En este estudio un tercer grupo de pacientes se trató con litio como un estándar interno para validar la sensibilidad del ensayo. Los reportes sobre la seguridad de los grupos de tratamientos (quetiapina, litio, placebo) fueron los siguientes

- La mayoría de los eventos adversos fueron leves o moderadas.

³⁹ The National Guideline Clearinghouse Aripiprazole for treating moderate to severe manic episodes in adolescents with bipolar I disorder. London (UK): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2013 Jul. 44 p. (Technology appraisal guidance; no. 292).

⁴⁰ Bowden Ch, Grunze H, Mullen J, Brecher M and et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of Quetiapine or Lithium as Monotherapy for Mania in Bipolar Disorder. J Clin Psychiatry 2005; 66:111–121.

- Las tasas de retiros debido a eventos adversos o enfermedades concurrentes fueron del 6,5% en el grupo de quetiapina, 4,1% en el grupo placebo y 6,1% en el grupo de litio.
- Los eventos adversos que ocurren en $\geq 10\%$ de los pacientes fueron sequedad de boca (24,3%), somnolencia (19,6%), el aumento de peso (15,0%), y mareos (12,1%) en el grupo de quetiapina; insomnio (20,6%) en el grupo de placebo; y el temblor (18,4%), el insomnio (16,3%), y dolor de cabeza (12,2%) en el grupo de litio (Tabla 3).
- No hubo diferencias significativas en el cambio desde la línea base en las puntuaciones totales de SAS y barras entre los grupos entre quetiapina y placebo, consistente con la baja tasa de EPS relacionadas con eventos adversos (13,1% frente a 9,3%) en estos grupos. Una menor proporción de pacientes en el grupo tratado con quetiapina experimentó acatisia (0,9%) en comparación con los grupos tratados con placebo (6,1%) y con litio (3,1%). Litio se asoció con una mayor incidencia de temblor que quetiapina o placebo. En general, la incidencia de EPS (incluyendo acatisia) en el grupo de quetiapina no difiere del grupo de placebo.
- El aumento de peso en el grupo de quetiapina fue significativamente mayor que en el grupo de placebo: 2,6 frente a -0,08 kg (LOCF) y 3,3 frente a 0,3 kg (casos observados) $p < 0,001$. El aumento de peso $\geq 7\%$ del valor basal en el día 84, ajustado a la categoría base el índice de masa corporal (IMC), también fue significativamente más frecuente en el grupo de quetiapina que en el grupo placebo ($p = 0,008$). La mayoría de los pacientes que ganaron $\geq 7\%$ de su peso pertenecían al grupo con IMC basal < 25 (bajo peso, peso o normal) (placebo: 9,2%, quetiapina: 33,3%, y el litio: 16,9%), mientras que una proporción menor pertenecía a la grupo con IMC basal ≥ 25 (sobrepeso, obesidad u obesidad severa).
- (Placebo: 6,3%, quetiapina: 24,4%, y el litio: 12,1%). Estos datos sugieren que el aumento de peso significativo fue mitigado por su relativamente mayor incidencia en pacientes con bajo peso al inicio del estudio. En el grupo de litio, la ganancia de peso media de 0,7 kg (LOCF) y 1,0 kg (casos observados) no fue significativamente diferente del placebo. No se presentaron interrupciones hay interrupciones de los tratamientos debidas al aumento de peso en cualquier grupo.
- El grupo tratado con placebo tenía la mayor proporción de los pacientes con depresión emergente definido por el protocolo al día 84 (8,4%, 5,6% y 3,1% para placebo, quetiapina, y litio, respectivamente), pero la diferencia entre los tratamientos activos y placebo no fue estadísticamente significativa.
- la concentración media de prolactina fue alta en la línea base (32,7 a 35,6 g / L) en los 3 grupos, disminuyó sustancialmente en el día 84 a : -18,4 g / L en el grupo de quetiapina, -13,2 g / L en el grupo de placebo, y -17,3 g / L en el grupo de litio. La proporción de pacientes con un cambio a altos niveles potencialmente significativos de prolactina (> 20 g / L en los hombres, > 30 g / L en las mujeres) fue 6/53 (11,3%) en el grupo de quetiapina, 6/47 (12,8%) en el grupo placebo, y 7/55 (12,7%) en el grupo de litio.
- La proporción de pacientes tratados con litio con aumentos clínicamente significativos en la concentración de TSH fue de 15,7% (14/89), en comparación con 1,0% (1/97) en el grupo tratado quetiapina y 1,1% (1/87) en el grupo tratado con placebo. Ninguno de estos pacientes tenían una concentración de tiroxina total libre o potencialmente clínicamente significativa, y no hubo eventos adversos de hipotiroidismo clínico.
- No hubo diferencias clínicamente importantes entre los grupos de tratamiento con respecto a los signos vitales (incluyendo cambios ortostáticos), ECG, hematología o química clínica (incluyendo cambios en las concentraciones de glucosa).

En el siguiente tabla se muestra las reacciones adversas para litio, quetiapina y placebo que se presentaron con una frecuencia menor o igual al 5% (Bowden et al 2005)

Table 3. Adverse Events Occurring at an Incidence of $\geq 5\%$ in Quetiapine or Lithium Groups, N (%)

Adverse Event ^a	Quetiapine (N = 107)	Placebo (N = 97)	Lithium (N = 98)
Dry mouth	26 (24.3)	2 (2.1)	6 (6.1)
Somnolence	21 (19.6)	3 (3.1)	9 (9.2)
Weight gain	16 (15.0)	1 (1.0)	6 (6.1)
Dizziness	13 (12.1)	2 (2.1)	7 (7.1)
Insomnia	10 (9.3)	20 (20.6)	16 (16.3)
Headache	8 (7.5)	4 (4.1)	12 (12.2)
Asthenia	7 (6.5)	1 (1.0)	4 (4.1)
Depression	6 (5.6)	1 (1.0)	1 (1.0)
Tremor	6 (5.6)	4 (4.1)	18 (18.4)
Diarrhea	5 (4.7)	4 (4.1)	5 (5.1)
Weight loss	2 (1.9)	1 (1.0)	6 (6.1)
Anorexia	1 (0.9)	4 (4.1)	9 (9.2)
Nausea	1 (0.9)	2 (2.1)	6 (6.1)
Vomiting	1 (0.9)	2 (2.1)	6 (6.1)

^aPatients with multiple events falling under the same event term are counted only once in that term.

Olanzapina

En la Revisión sistemática realizada Cipriani et al 2009⁴¹ para evaluar los efectos de olanzapina, como monoterapia o como tratamiento adyuvante, en la prevención de episodios maníacos, depresivos y mixtos en pacientes con trastorno afectivo bipolar se reportó la siguiente información sobre la seguridad de olanzapina:

- Olanzapina, ya sea solo o como tratamiento adyuvante de los estabilizadores del estado de ánimo se asoció significativamente con un mayor aumento de peso que placebo.
- A olanzapina se le asoció con una menor tasa de empeoramiento maniaco, sin embargo presentó una mayor tasa de aumento de peso y depresión que el litio.

VII. Resumen de la evidencia comparativa en costo

Gasto en medicamentos

El gasto de emplear olanzapina 10 mg tabletas, quetiapina 200 mg tabletas, aripiprazol 15 mg tabletas en comparación con litio 300 mg tabletas, en el tratamiento del trastorno de manía aguda durante un año por paciente se incrementara de acuerdo a la siguiente tabla.

Medicamento	Dosis (día)	Costo/Unidad S/.	Nº de Unidades por dosis	Costo de tratamiento por día S/.	Costo de tratamiento por paciente por año S/.	Incremento en el gasto S/.
Olanzapina 10 mg tableta	20 mg ⁴²	4,09 ⁴³	2	8,18	2985,7	2284,9
Quetiapina 200 mg tabletas	800 mg ⁴⁴	1,02 ⁴⁵	4	4,08	1489,2	788,4
Aripiprazol 15 mg tabletas	30 mg ⁴⁶	1,84 ⁴⁷	2	3,68	1343,2	642,4

⁴¹ Cipriani A, Rendell JM, Geddes J. Olanzapine in long-term treatment for bipolar disorder. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 1.

⁴² FDA. Olanzapina Ficha técnica del producto

⁴³ Sistema electrónico de Contrataciones del estado (SEACE) 27-10-2014

⁴⁴ FDA. Quetiapina. Ficha técnica del producto

⁴⁵ Sistema electrónico de Contrataciones del estado (SEACE) 13-03-2014

⁴⁶ FDA. Aripiprazol. Ficha técnica del producto

⁴⁷ Sistema electrónico de Contrataciones del estado (SEACE) 27-10-2014

Carbonato de Litio 300 mg tabletas	900 mg ⁴⁸	0,64 ⁴⁹	3	1,92	700,8	
------------------------------------	----------------------	--------------------	---	------	-------	--

VIII. Resumen del estatus regulatorio

- Agencias Regulatoras de Medicamentos de alta Vigilancia Sanitaria

Aripiprazol

- Food and Drug Administration FDA:
 - Tratamiento agudo de episodios maníacos o mixtos asociados al Trastorno Bipolar I como monoterapia o coadyuvante a Litio /Valproato: adultos, adolescentes y niños (10-17 años)

Quetiapina

- Food and Drug Administration FDA:⁵⁰

Está indicada para el tratamiento agudo de los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar I, tanto como monoterapia como terapia combinada con litio o valproato

Olanzapina

- Food and Drug Administration FDA⁵¹:
 - Tratamiento agudo de los episodios maníacos o mixtos asociados a Trastorno Bipolar I y mantenimiento del trastorno bipolar, en monoterapia o coadyuvante a Litio/Valproato: adultos y adolescentes (13-17 años)
 - En combinación con Fluoxetina: tratamiento de los episodios depresivos asociados a Trastorno Bipolar I: adultos;

Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS vigente⁵²

Olanzapina, Quetiapina, Aripiprazol no se encuentran incluidos en la 19 va Lista Modelo de medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (Abril 2015)

IX. Conclusiones

En base a la revisión de la información científica respecto a los medicamentos medicamento quetiapina 200 mg tabletas olanzapina 10 mg tabletas, quetiapina 200 mg tabletas, aripiprazol 15 mg tabletas para el tratamiento del trastorno del trastorno bipolar, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades de salud Mental al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), por no existir hasta el momento de la evaluación de estos medicamento, suficiente evidencia disponible que muestre mayores beneficios sobre las alternativas existentes en el PNUME.

⁴⁸ FDA. Litio. Ficha técnica del producto

⁴⁹ Observatorio Peruano de Precio. DIGEMID- MINSa 15-04-16

⁵⁰ FDA. Quetiapine fumarate Tablet. Updated January 27, 2016

⁵¹ FDA. Olanzapine Tablet. Updated August 18, 2015

⁵² WHO. 19th WHO Model List of Essential Medicines (April 2015)