



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
Indicación específica:	Tratamiento de los episodios moderados y severos en adolescentes con desorden bipolar tipo I
Institución que lo solicita:	ESSALUD

II. Datos del medicamento

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

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó en base a la Piramide 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 en niños y adolescentes³

Se caracteriza por episodios recurrentes de estado de ánimo elevado (manía o hipomanía) que exceden lo que se espera para la etapa de desarrollo del niño y no se explican mejor por otras condiciones médicas y psiquiátricas. Los jóvenes con trastorno bipolar suelen tener episodios recurrentes de depresión mayor.

El diagnóstico de trastorno bipolar en los jóvenes puede ser complejo porque los jóvenes con trastorno bipolar a menudo tienen un curso variable, con una fluctuación rápida de los síntomas del estado de ánimo durante los episodios agudos, los problemas de desarrollo y la dificultad para verbalizar sus emociones complican la evaluación de los síntomas y comportamientos. Además, el trastorno bipolar a menudo se acompaña de trastornos comórbidos

Las condiciones más probables de ser confundido con el trastorno bipolar pediátrico son: déficit de atención con hiperactividad, trastorno de conducta, trastorno de oposición desafiante, trastorno del humor y desregulación disruptiva. El diagnóstico diferencial del trastorno bipolar también incluye depresión mayor unipolar, esquizofrenia, trastorno del espectro autista, abuso de sustancias, reacciones a medicamentos y enfermedades médicas generales.

Información epidemiológica⁴

La prevalencia no está bien establecido debido a las dificultades y controversias en relación con el diagnóstico y la superposición de sus síntomas con otros trastornos psiquiátricos.

Un meta-análisis de 12 estudios epidemiológicos en todo el mundo, y un estudio epidemiológico más reciente en Canadá, reportó una prevalencia de 1 a 2 % para el trastorno bipolar I y trastorno bipolar II y alrededor de 3 a 5 % cuando se incluye la sintomatología maníaca.

En las poblaciones clínicas, la prevalencia del trastorno bipolar en los jóvenes ha sido reportada entre 0,6 y 20%, dependiendo del lugar, fuente de referencia, y metodología utilizada para determinar e interpretar los síntomas del trastorno bipolar [2].

Fisiopatología⁵

El trastorno bipolar y otros trastornos del estado de ánimo se entienden cada vez más en el contexto de los desequilibrios neuroquímicos en el cerebro. Áreas emocionantes de investigación incluyen la identificación de los jóvenes con mayor riesgo de trastorno bipolar. Estas áreas de investigación pueden eventualmente aclarar las áreas del cerebro involucradas en el procesamiento de las emociones y, por extrapolación, si las áreas del cerebro no están funcionando normalmente. Esto puede ayudar en la comprensión de por qué algunos jóvenes experimentan irritabilidad crónica y así anticipar sus comportamientos, interacciones sociales negativas con otros (por ejemplo, rechazo) por mala interpretación de la valencia emocional de los demás y, en concreto, de expresiones emocionales. Aunque los circuitos del cerebro que modulan el estado de ánimo, la cognición y el comportamiento aún no están completamente definidos, están en curso estudios de neuroimagen que se apoyan especialmente en estudios del estado de conectividad, que faciliten un mayor reconocimiento de las posibles vías de modulación (sobre todo en la amígdala) que conectan varias regiones cerebrales para trabajar al unísono y regular los pensamientos, sentimientos y comportamientos.

³ Birmaher B, Brent D, Solomon D. Bipolar disorder in children and adolescents: Assessment and diagnosis. Uptodate: Feb 2016

⁴ Birmaher B, Brent D, Solomon D. Pediatric bipolar disorder: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and course. Uptodate: Feb 2016

⁵ Bernstein B, Pataki C. Pediatric Bipolar Affective Disorder. Medscape. Updated: Apr 08, 2015

Una asociación de neurotransmisores actúa sobre varias regiones del cerebro y los circuitos para modificar y regular la actividad cerebral. Los neurotransmisores del sistema nervioso central (SNC) y los circuitos cerebrales con sus supuestos efectos en el cambio de actividad incluyen los siguientes:

- Serotonina estado de ánimo (Feliz, triste, eutímico)
- Dopamina del placer (Hedonía, anhedonia)
- Norepinefrina Alerta, nivel de energía (letargo, delirio, vigilancia)
- Acetilcolina memoria y cognición
- Gamma aminobutírico ácido (GABA) Inhibición de las neuronas del SNC
- Glutamato de excitación de las neuronas del SNC

Una propuesta sugiere que varios neurotransmisores que actúan al unísono pero con equilibrio dinámico actúan como moduladores de los estados de ánimo. En particular, la serotonina, la dopamina y la norepinefrina parecen modificar el estado de ánimo, la cognición y el sentido de agrado o desagrado.

Ni la base neural ni la genética del trastorno bipolar ha sido definitivamente dilucidada; Sin embargo, el interés se ha centrado en anomalías potenciales en el cuerpo calloso, amígdala, disminución de la proteína quinasa en las plaquetas, y dopamina genotipo y anomalías del transportador de dopamina receptor D4 SLC6A3 gen.

Tratamiento farmacológico para la regulación de los cambios de humor bipolares se cree que está basado en el uso de medicamentos que facilitan la regulación de neurotransmisores, así como la sensibilidad del receptor y tal vez otros moduladores neuroquímicos para restaurar estado de ánimo normal y la cognición. La meditación y relajación profunda, incluidos el ejercicio ordinario, también pueden modular indirectamente la sensibilidad del receptor y la conectividad del estado de reposo, así como los niveles de neurotransmisores que afectan opioide endógeno y la función del receptor nicotínico.

Clasificación⁶

- Trastorno bipolar I - se diagnostica en pacientes con uno o más episodios maníacos. Casi todos los pacientes sufren al menos un episodio de depresión mayor, e hipomanía
- Trastorno bipolar II - se diagnostica en pacientes con antecedentes de al menos un episodio de hipomanía y al menos un episodio depresivo mayor, y sin antecedentes de episodios maníacos.
- Trastorno ciclotímico - se diagnostica en pacientes con períodos de síntomas hipomaniacos que no cumplen los criterios un episodio de hipomanía y los períodos de síntomas depresivos que no cumplen los criterios de para un episodio depresivo mayor. Los síntomas se repiten durante un intervalo de tiempo de un año, durante el cual los pacientes son sintomáticos al menos la mitad del tiempo y no son por más de dos meses consecutivos
- Otros trastornos bipolar especificados- se diagnostica en los pacientes con síntomas bipolares que le causa angustia significativa o impide el funcionamiento psicosocial, pero no cumplen todos los criterios para un trastorno bipolar específico

IV. Tratamiento⁷

El tratamiento y control del trastorno bipolar en niños y adolescentes es complicado. Por lo tanto, la mayoría de estos pacientes requieren derivación a un psiquiatra especializado de acuerdo a edad. En general, un enfoque multidisciplinario se utiliza en la práctica clínica debido a que varios factores deben ser abordados, incluyendo farmacoterapia, problemas familiares, funcionamiento social y escolar, y, cuando está presente, el abuso de sustancias.

⁶ Birmaher B, Brent D, Solomon D. Pediatric bipolar disorder: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and course. Uptodate: Feb 2016

⁷ Bettina E Bernstein, Mary L Windle Mary L Windle. Pediatric Bipolar Affective Disorder Treatment & Management. Medscape. Updated: Apr 08, 2015

Los psiquiatras, psicólogos, pediatras conductuales y de desarrollo, trabajadores sociales, terapeutas y muchos otros profesionales están implicados en el tratamiento del paciente, el seguimiento de la respuesta y la tolerancia de los medicamentos, la psicoterapia y la disponibilidad de la familia y el paciente. En la situación ideal, estos profesionales trabajan juntos en un enfoque de equipo para el cuidado óptimo se puede alcanzar en el médico, educativo, familiar y lo social.

En general, el tratamiento del trastorno bipolar puede ser enfocado como un proceso de 4 fases: (1) evaluación y diagnóstico de los síntomas, (2) atención de las crisis agudas y la estabilización de la psicosis y de las ideas o actos suicidas u homicidas, (3) recuperación plena de un estado depresivo o maníaco, y (4) logro y mantenimiento de eutimia.

Los principios de la farmacoterapia incluyen el uso de la medicamentos con un mínimo número necesario a tratar (NNT) deseable un dígito por debajo de 10 en comparación con el placebo y un alto número necesario para dañar (NNH) deseable por encima de 10, el NNH debería ser mayor que el NNT.

risperidona, ziprasidona, aripiprazol, valproato y litio han recibido la aprobación de la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos (FDA) para el tratamiento de niños y adolescentes (en pacientes tan jóvenes como de 12 y) con trastorno bipolar.

Guías de tratamiento pediátrico se han desarrollado sobre la base de los planes derivados empíricamente. El grupo de trabajo el niño de Psiquiatría ha establecido recomendaciones para el tratamiento del desorden bipolar sobre la base de estudios más actualizados. [52] En general, estas directrices implican el uso basado en el algoritmo de estabilizadores del ánimo y los antipsicóticos atípicos, solos o en varias combinaciones. Todos los medicamentos utilizados en el trastorno bipolar pediátrico plantean un riesgo de efectos adversos o interacciones con otros medicamentos (ver la tabla de abajo). Estos riesgos deben ser claramente discutidos con los pacientes y sus familias y sopesados frente a los posibles beneficios. La medicación debe iniciarse sólo después de que se obtenga el consentimiento informado.

Medicamentos a Evaluar

Aripiprazol

El uso de los antipsicóticos atípicos en niños comenzó con clozapina en 1992. Desde entonces, otros 5 agentes atípicos (aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona y ziprasidona) se han introducido en el mercado de Estados Unidos. Estos nuevos agentes tienen un menor riesgo de agranulocitosis, lo que ha limitado la utilidad de la clozapina. Entre los antipsicóticos atípicos, la risperidona es el más ampliamente estudiado en niños y adolescentes para una variedad de indicaciones, incluyendo esquizofrenia, trastorno bipolar, irritabilidad en el autismo, síndrome de Tourette y problemas de conducta. Sin embargo, el aumento de peso, la hiperprolactinemia, y los síntomas extrapiramidales son reacciones adversas a medicamentos (RAM) molestas comúnmente asociados con risperidone.⁸ Aripiprazol, sin embargo, no está limitado por estas reacciones adversas en el mismo grado.⁸ Sólo una vez se describe la efectividad y seguridad de aripiprazol en pacientes más jóvenes con diagnóstico de trastorno de conducta ,en ese estudio, los eventos adversos fueron similares al perfil conocido por aripiprazol en los adultos.⁸

⁸ Kuperman S, Calarge Ch, Kolar A, Holman T, Barnett M, and Perry P, An open-label trial of aripiprazole in the treatment of aggression in male adolescents diagnosed with conduct disorder. *Annals of Clinical Psychiatry* November 2011 | Vol. 23 No. 4

Características	Aripiprazol
Mecanismo de acción	El mecanismo de acción es desconocido. Se sostiene que podría ser mediado a través de una combinación de actividad agonista parcial de receptores D2 y 5-HT1A y actividad antagonista en los receptores 5-HT2A ⁹
Farmacodinamia	Alta afinidad por los receptores de dopamina D2 y D3, serotonina 5-HT1A y 5-HT2A. Afinidad moderada por los receptores la dopamina D4, serotonina 5-HT2C y 5-HT7, 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 ¹⁰
Farmacocinética	Absorción • Tmax, 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 ¹¹
Dosis	Pediatrica: La dosis recomendada es de 10 mg / día, dosis inicial 2 mg/ día y la dosis máxima 30 mg / día según la respuesta clínica. ¹²

Recomendaciones para su uso

Sumarios

UpToDate, Dynamed¹³ BestPractice¹⁴ no han establecido recomendaciones sobre el uso de aripiprazole en adolescentes

Guías de Práctica Clínica

La Guía NICE recomienda aripiprazol como una opción para tratar episodios maníacos moderados a severos en adolescentes con trastorno bipolar I, en sus indicaciones de autorización de comercialización aprobadas (es decir, tratamiento de episodios de manía de moderada a severa en el trastorno bipolar I en los adolescentes de 13 años o más hasta 12 semanas). Esta recomendación fue en base a la evidencia clínica de la eficacia de aripiprazol en comparación con la risperidona, olanzapina y quetiapina obtenida en una red metanálisis cuyos resultados sugieren que aripiprazol y los otros antipsicóticos mostraron mayor eficacia que placebo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas

⁹ FDA. Aripiprazole Tablet. Rev January 2016

¹⁰ FDA. Aripiprazole Tablet. Rev January 2016

¹¹ Micromedex. Aripiprazole. Acceso a la página 18-03-2016

¹² FDA. Aripiprazole Tablet. Rev January 2016

¹³ DynaMed. Bipolar disorder. Updated 2015 Sep 22

¹⁴ BMJ Best Practice. Bipolar disorder in adults. Última actualización: Mar 04, 2015

en la eficacia entre aripiprazol y los otros antipsicóticos, además el perfil de efectos adversos de aripiprazol en comparación con risperidona, olanzapina y quetiapina sugieren que los síntomas extrapiramidales y la somnolencia se produjeron con mayor frecuencia con aripiprazol que con risperidona o quetiapina, pero que estos resultados no fueron estadísticamente significativos. También los resultados sugieren que la significancia clínica del aumento de peso no fue estadísticamente significativa y fue menos probable con aripiprazol que con olanzapina o quetiapina. NICE escuchó los testimonios de los especialistas clínicos acerca de la importancia de contar con una gama de tratamientos disponibles con el fin de individualizar el tratamiento, minimizar los efectos adversos del tratamiento y por lo tanto aumentar la adherencia a la medicación. Los especialistas clínicos también sostienen que evitar el aumento de peso puede ser de gran importancia para los adolescentes. NICE llegó a la conclusión de que en base a la evidencia disponible, aripiprazol fue tan eficaz como otros antipsicóticos para el tratamiento de la manía aguda y tenía un perfil de reacciones adversas comparables y aceptables.¹⁵

V. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

Tratamiento de Manía Aguda en el trastorno bipolar

Aripiprazol Monoterapia

La evidencia que sustenta la eficacia de aripiprazol para el tratamiento de episodios maníacos o mixtos agudos asociados al Trastorno Bipolar I como monoterapia o coadyuvante a Litio /Valproato en adolescentes y niños (10-17 años) ¹⁶se basa en un estudio pivotal de fase III, aleatorizado, doble ciego. El estudio constó de dos fases doble ciego: una de 4 semanas fase aguda seguida de una fase extensión de 26 semanas. Los pacientes elegible para las fases^{1,2} fueron pacientes entre 10 y 17 años, con un diagnóstico confirmado de trastorno bipolar I y episodios maníacos o mixtos actuales, con o sin características psicóticas según el Manual Estadístico de Trastornos Mentales cuarta edición (DSM-IV). Los pacientes elegidos presentaban una puntuación total en Young Mania Rating Scale (YMRS) > o igual a 20. YMRS es un instrumento de 11 ítems administrado por un médico con una puntuación total que va de 0 a 60, las puntuaciones más altas indican mayor gravedad de los síntomas. Los pacientes con comorbilidades por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), trastorno de conducta, trastornos de oposición desafiante, o trastornos de ansiedad (excepto el trastorno de estrés postraumático y trastorno obsesivo-compulsivo) fueron enrolados en el estudio. Todos los pacientes elegibles (n = 296) completaron un periodo de lavado de medicamento antes de ser aleatorizados para recibir aripiprazol 10 mg una vez al día (n = 98) o 30 mg de aripiprazol una vez al día (n = 99) o placebo (n = 99). Aripiprazol se inició a una dosis de 2 mg al día en los días 1 y 2, 5 mg al día en los días 3 y 4 y 10 mg al día en el día 5. Los pacientes en el grupo de dosis de 30 mg tuvieron su aumentó en 5 mg cada dos días hasta 30 mg, recibiendo esta dosis diariamente desde el día 13. Como medicación de rescate y alivio de los síntomas extrapiramidal se permitió benzodiazepinas y los anticolinérgicos, pero no dentro de 4 o 12 horas de las evaluaciones de eficacia o seguridad respectivamente. Durante la fase de extensión, los medicamentos estimulantes fueron permitidos a juicio del investigador. El resultado primario fue el cambio en la puntuación total de la YMRS desde el inicio hasta la semana 4. Los resultados más importantes se presentan en la siguiente tabla¹⁷

¹⁵ National Institute for Health and Care Excellence. Aripiprazole for treating moderate to severe manic episodes in adolescents with bipolar I disorder. Technology appraisal guidance. Published: 24 July 2013

¹⁶ Food And Drug Administration (FDA). Aripiprazole tablets. Revised: January 2016

¹⁷ The Scottish Medicines Consortium (SMC).Aripiprazole Tablets. Published 09 September 2013

Table: Results for change in YMRS total score

YMRS total score	Total study population ^{1,2}		
	Aripiprazole 10mg (n=96)	Aripiprazole 30mg (n=99)	Placebo (n=94)
At baseline	29.8	29.5	31.1
LS mean change at week 4	-14.2	-16.5	-8.2
Difference versus placebo at week 4 (95% CI)	-5.99 (-8.49 to -3.50) P<0.0001	-8.26 (-10.7 to -5.77) p<0.0001	
Difference versus placebo at week 30 (95% CI)	-5.89 (-8.70 to -3.08) P<0.0001	-6.73 (-9.53 to -3.94) p<0.0001	
Subgroup of patients aged 13 to 17 years ³			
	Aripiprazole 10mg (n=65)	Aripiprazole 30mg (n=59)	Placebo (n=58)
At baseline	29.0	30.3	31.9
LS mean change at week 4	-13.9 p<0.05	-16.8 p<0.001	-10.1
LS mean change at week 12 (p-value for difference versus placebo)	-15.6 p<0.05	-16.8 p<0.001	-9.7

LS = least square, CI = confidence interval. Analyses conducted using last observation carried forward.

- La proporción de pacientes que fueron respondedores (definidos como una reducción del 50% de la puntuación total obtenida en la escala de YMRS desde la línea basal) en la semana 4 fue significativamente mayor en los grupos de aripiprazol 10 mg y 30 mg versus placebo. La proporción total de pacientes que alcanzaron esta respuesta fue de 45%, 64% 26% respectivamente en los tres grupos de estudio. La proporción de la población que respondió al tratamiento en la semana 30 fueron 50%, 56% y 27% respectivamente. No se informó sobre estos resultados para los subgrupos de 13 a 17 años.
- Aripiprazol se asoció con una mejora significativa sobre el placebo en las semanas 4 y 30 en la Escala de Evaluación Global de puntuaciones de los niños (CGAS), en la escala de Impresión Clínica Global Versión bipolar (CGI-BP), en las puntuaciones de gravedad de la manía, el trastorno bipolar en general, Escala de Inventario General de Comportamiento (GBI), las puntuaciones totales del padre / tutor para la manía y la puntuación total en la Escala de Valoración de Trastornos de Atención e Hiperactividad (ADHD-RS-IV).
- No hubo diferencias significativas entre aripiprazol y placebo en cuanto a los síntomas depresivos de acuerdo a las puntuaciones de gravedad de la depresión en la escala CGI-BP, en la escala GBI y en la escala de rating revisados de Depresión para niños (CDRS-R)
- No se observó diferencia significativa entre aripiprazol y placebo en calidad de vida, medido por el cuestionario de satisfacción y placer de la calidad vida pediátrica: (PQ-LES-Q).¹⁸

Tratamiento adyuvante de la Manía en el trastorno bipolar

A la FDA se le presento un estudio de Aripiprazol para el tratamiento de mantenimiento adyuvante realizado en pacientes adultos¹⁹. Por no haberse realizado en niños y adolescentes este estudio no se consideró en el presente informe. Se debe tener en cuenta

¹⁸ The Scottish Medicines Consortium (SMC). Aripiprazole Tablets. Published 09 September 2013

¹⁹ Food And Drug Administration (FDA). Aripiprazole tablets. Revised: January 2016



que en base a este estudio la FDA autorizó la indicación para aripiprazol en terapia adyuvante en este grupo etario²⁰

Por el contrario en la evaluación realizada por la agencia Europea de medicamentos²¹ y la Agencia de medicamentos de Escocia²² para la autorización de Aripiprazole en el tratamiento de manía en niños y adolescentes no se han considerado este estudio de tal manera que no han autorizado para el uso adyuvante en este grupo etario

Liu H et al, realizaron una revisión sistemática y metaanálisis con la finalidad de proporcionar una síntesis de los ensayos clínicos que evaluaron el impacto de la farmacoterapia para el tratamiento de manía, depresión y el TDAH en el trastorno bipolar pediátrico. Se realizó una búsqueda en PubMed desde 1989 hasta el 2010. La búsqueda se limitó a los ensayos clínicos publicados en el idioma Inglés sobre farmacoterapia de manía pediátrica. Solo se incluyeron estudios abiertos y estudios controlados asignados al azar. Se excluyeron estudios basados en la revisión de expedientes e informes de casos. Las referencias de todos los artículos de revisión recientes sobre el trastorno bipolar pediátrico fueron revisadas manualmente para asegurarse de que ningún estudio se pasara por alto. También se incluyeron estudios no publicados que se encontraron en la página web de la FDA y tres estudios abiertos presentados para su publicación. Se excluyeron los estudios sobre depresión bipolar y cualquier estudio con medicamentos no antimaniacos. Para asegurarse de que los estudios fueran de alta calidad, tenían que cumplir con los siguientes criterios: Los pacientes enrolados deberían cumplir con las definiciones del DSM-IV de trastorno bipolar, el estudio utilizó una medida validada de los síntomas maníacos para establecer una puntuación al inicio del estudio para la evaluación de la eficacia al finalizar el estudio y en los estudio deberían participar por lo menos 10 pacientes. La respuesta primaria en los estudios de manía fue el cambio promedio en la puntuación YMRS y la tasa de respuesta fue una variable definida como la disminución de puntajes en la YMRS de mayor o igual a un 50%. A los efectos de esta revisión, los autores de este estudio utilizaron la definición de tasa de respuesta. Los efectos de los tratamientos se evaluaron por separado para los estudios de etiqueta abierta y los estudios aleatorizados, controlados con placebo con una meta-análisis de efectos aleatorios que permite la simplificación de variabilidad dentro y entre los estudios. Para estudios de etiqueta abierta se realizó una combinación de la estimación de la tasa de respuesta. Para los estudios controlados con placebo, fue estimado el riesgo relativo de una respuesta positiva, Para para la Evaluación del sesgo asociado con la mayor probabilidad de estudios positivos publicados en comparación estudios negativos, se utilizó el método de Egger et al. La estadística Egger será significativamente mayor que cero en presencia de sesgo de publicación.

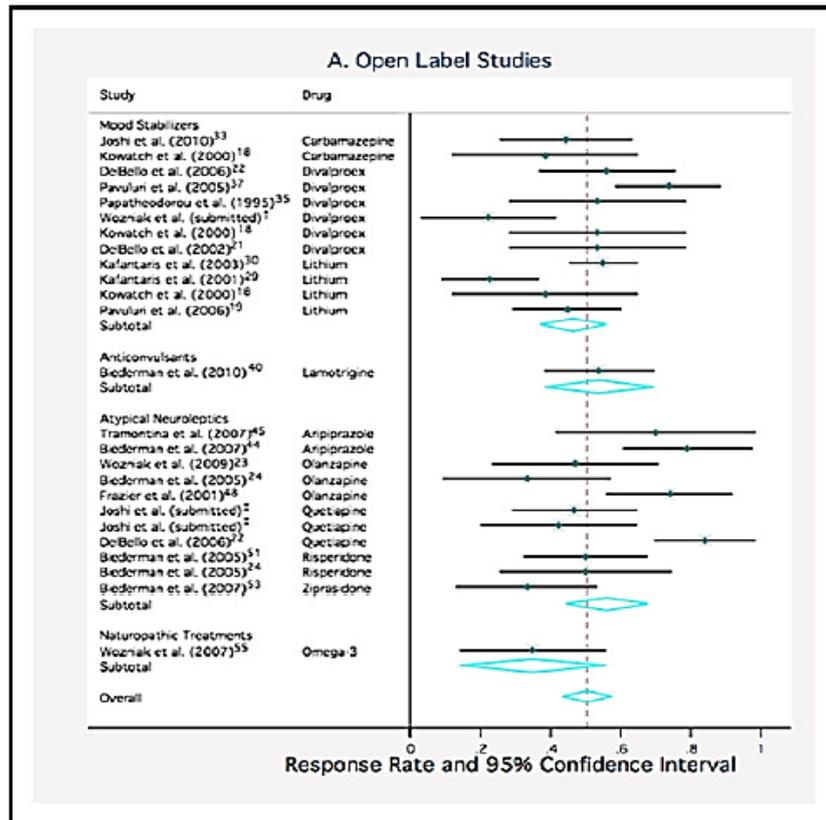
Los resultados fueron los siguientes:

- Se encontraron 46 estudios 29 ensayos de etiqueta abierta y 17 ensayos aleatorios. Estos 46 estudios evaluaron 2.666 pacientes pediátricos y una amplia gama de agentes terapéuticos que incluyeron estabilizadores del estado de ánimo tradicionales (litio, carbamazepina, divalproato), otros anticonvulsivantes (lamotrigine, oxcarbazepina, topiramato, antipsicóticos de segunda generación (aripiprazol, olanzapina, quetiapina, resperidona ziprasidona, y compuestos naturales (aceite de lino y omega 3). En los siguientes forest plot se muestran los resultados de los estudios incluidos:

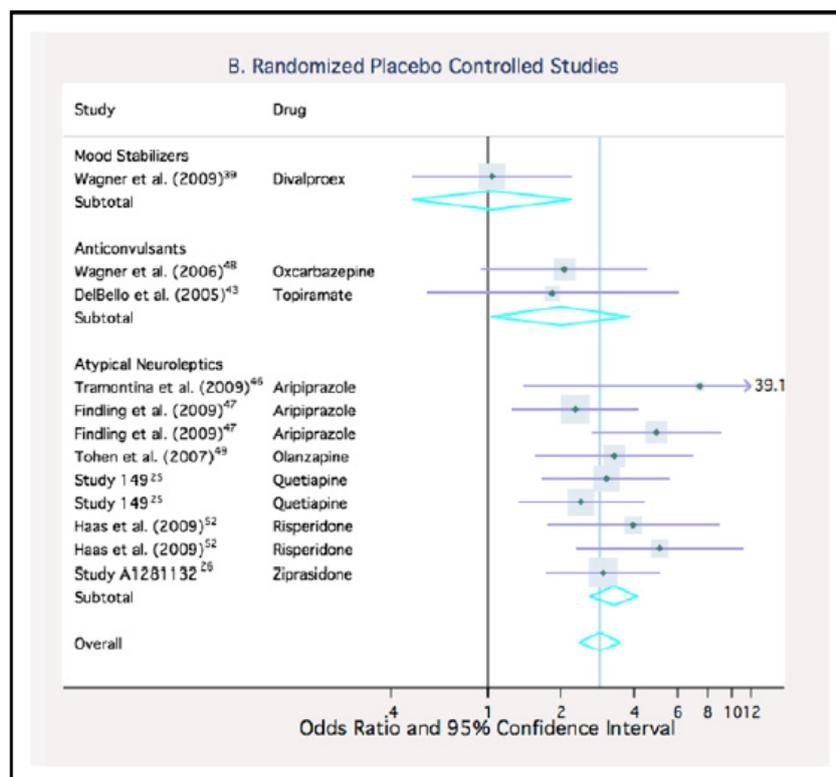
²⁰ Food And Drug Administration (FDA). Aripiprazole tablets. Revised: January 2016

²¹ European Medicines Agency. Aripiprazole Tablets. Summary of Product Characteristics. Last updated 10/03/2016

²² The Scottish Medicines Consortium (SMC).Aripiprazole Tablets. Published 09 September 2013



Meta-analysis of response rates. (A) Pooled response rate for open-label studies.



Meta-analysis of response rates. (A) Pooled response rate for open-label studies. (B) Pooled odds of response when on a drug for randomized, placebo-controlled studies.

- Para los medicamentos estabilizadores del ánimo tradicionales se encontraron 14 estudios de etiqueta abierta y 6 estudios doble ciego que enrolaron 915 pacientes. La tasa de respuesta global para divalproex sódico como monoterapia para el tratamiento agudo fue muy similar entre los estudios de etiqueta abierta (41%) y los estudios de doble ciego (40%). Las tasas de respuesta en los estudios doble ciego para para litio y la carbamazepina como monoterapia fueron escasos. En general, los resultados de esta revisión sugieren que algunos estabilizadores del ánimo pesentan eficacia antimaníaca pero estos resultados debe considerarse con cautela debido a la que eficacia que presentan no se han documentado en estudios doble ciego.
- Para otros anticonvulsivantes se han encontrado tres estudios de etiqueta abierta y dos estudios doble ciego (244 sujetos). Se observaron tasas de respuesta similares en el ensayo abiertos (43%) y (39%) estudios de doble ciego (Figura 2D). Estas tasas de respuesta deben ser vistos con cautela debido a la falta de evidencia de la eficacia de los estudios de doble ciego.
- Se encontraron 11 estudios de etiqueta abierta y ocho estudios doble ciego con 1.474 sujetos. La magnitud de la respuesta fue muy similar entre los estudios de etiqueta abierta (53%) y estudios de doble ciego (66%), en los estudios de doble ciego se observó una eficacia significativamente mayor que en el placebo.
- Al respecto de los resultados observados los autores de la revisión sostienen lo siguiente:
- El análisis de riesgos y beneficios del arsenal terapéutico disponible para el tratamiento del trastorno bipolar pediátrico debe tener en cuenta varios factores importantes. Hay pruebas limitadas para la eficacia de los estabilizadores del estado de ánimo tradicionales en el tratamiento del trastorno bipolar pediátrico, y esta clase de compuestos tiene un índice terapéutico estrecho. Los ASG tiene un perfil terapéutico más fuerte y más amplio margen de seguridad. Sin embargo, los ASG también se asocian con efectos adversos importantes, incluyendo el aumento de peso, dislipidemias, descontrol glucémico, y el riesgo de disquinesia tardía. Por lo tanto, en el tratamiento de la manía pediátrica, los médicos deben sopesar cuidadosamente los riesgos frente a los beneficios, la eficacia, la seguridad y la los eventos adversos en su proceso de toma de decisiones.

En la siguiente tabla se muestra los estudios realizados con aripiprazol

Authors; notes on sample	Drug; mean dose; range	Study; design; duration	Sample size	Age group; mean; range (years)	DSM diagnosis; confirmation (YMRS)	% response = ≥50% ↓YMRS (p-value)	YMRS change baseline to end point
Findling <i>et al.</i> (2009)	Aripiprazole 10 mg, 30 mg or placebo	RCT, double-blind, placebo-controlled 4 weeks	N = 296 Low: 98 High: 99 PI: 99	Mean: 13.4 Range: 10–17	DSM bipolar I disorder with manic or mixed episode (with or without psychotic features), YMRS ≥20	Low: 44.8% (p < 0.01) High: 63.6% (p < 0.01) PI: 26.1%	Low: -14.2, (p < 0.0001) High: -16.5 (p < 0.0001) PI: -8.2
Tramontina <i>et al.</i> (2009) Comorbid ADHD sample	Aripiprazole Mean: 13.61 mg Range: 2–20 mg/day	RCT, double-blind, placebo-controlled 6 weeks	N = 43 Tx: 18 PI: 25	Mean: 12 Range: 8–17	DSM bipolar I or II comorbid with ADHD, YMRS ≥20	Tx: 88.9% PI: 52% p = 0.02	Tx: -27.22 PI: -19.52 p = 0.02
Findling <i>et al.</i> (2008)	Aripiprazole max dose: 20, 25 30 mg/day Range: 15–30 mg/day	Open-label Multicenter 14 days at fixed doses	N = 21 N = 12 with bipolar	Mean: 12.2 Range: 10–17	Primary diagnosis of bipolar (n = 12) or Tourette syndrome (n = 5); n = 1 each:	CGI-S scores: (baseline to end point) 20 mg/day: 4.0–2.4 25 mg/day:	



					schizophrenia, ADHD/CD, OCD, PDD	3.7–2.3 30 mg/day; 3.5–1.2 Day 14: 85% (17) CGI-I ≤ 2	
Tramontina <i>et al.</i> (2007) Comorbid ADHD sample	Aripiprazole Mean: 11.7 mg/day Range: 2 to 20 mg/day	Open-label 6 weeks	N = 10	Mean: 9	DSM diagnosis: ADHD and bipolar I or II; ADHD onset prior to bipolar; YMRS score ≥ 15	70% had a reduction of 30% of mania symptoms	Baseline vs end point: 35.50 vs 20.50; effect size 0.93 mania, $p < 0.01$
Biederman <i>et al.</i> (2005)	Aripiprazole Mean: 16.0 mg/day Range: 5–40 mg/day	Retrospective chart review	N = 41	Mean: 11.4 Range: 4–17	DSM bipolar or bipolar spectrum disorder (68% comorbid ADHD)		CGI-S: mean change 5.3 to 3.4, $p < 0.001$ CGI-I < 2 : 71%
Gibson <i>et al.</i> (2007)	Aripiprazole Mean: 6.9 mg/day	Retrospective chart review Mean Tx duration: 31 days	N = 45 N = 18 bipolar (40%)	Mean age: 15.1 Age range: 11–18	Diagnosis per chart review		CGI-S baseline: 5.04; end: 3.33 ($p < 0.001$) CGI-I much or very much improved ≤ 2 : 51%
Rugino <i>et al.</i> (2005)	Aripiprazole Mean: 12.8 mg/day Range: 5–20 mg/day	Retrospective chart review and open-label prospective	N = 17 N = 11 review N = 6 prospective	Mean: 11.4 Range: 5.1–17.9	N = 7 bipolar; n = 9 autism; n = 1 psychotic NOS; aberrant behavior checklist score ≥ 63 for irritability; CGI-S ≥ 4	Three responders with bipolar	
Barzman <i>et al.</i> (2004)	Aripiprazole Mean start: 9 mg/day Mean final: 10 mg/day	Retrospective chart review Mean duration: 4.4 months	N = 30 N = 9 monotherapy	Mean: 13 Range: 5–19	DSM bipolar I, II or NOS; or schizoaffective, bipolar type (n = 1, 3%); Tx with aripiprazole (confirm of diagnosis by two child psychiatrists); n = 19 hypomanic or mania (63.3%); n = 7 depressed (23.3%); n = 4 mixed (13.3%)	CGI-I $\leq 2 = 20$ (67%); four responders on monotherapy (20%) 68% with mania; 57% with depression; 75% with mixed mania; sig improve on CGAS (48–65, $p < 0.0001$); sig improvement CGI-S (4.2 to 2.8, $p < 0.0001$);	

						effect size 1.90)	
Durkin (2004)	Aripiprazole Start dose: 5–15 mg/day	Case series	N = 24	Range: 5–17	Bipolar disorder	58% self- rated as good or excellent response	

Correll CU et al, (2010)²³ considerando la controversia con respecto a la relación beneficio-riesgo de la prescripción medicamentos psicotrópicos para trastorno bipolar pediátrico, realizaron un estudio con el objetivo de comparar la eficacia y seguridad de los (ASG) y las estabilizadores del ánimo (MS) en jóvenes y adultos diagnosticados con un episodio maníaco o mixto de trastorno bipolar, centrándose en resultados clínicamente significativos como el tamaño del efecto (ES), número necesario a tratar (NNT), y el número necesario a dañar (NND). Los investigadores de este estudio se plantearon la hipótesis de que la eficacia de ASG sería al menos tan buena como la eficacia de MSs convencionales, pero que el perfil de efectos secundarios MS podría ser menos grave. Además, que el NNT sería comparable entre adultos y jóvenes, pero que los jóvenes podría ser más sensibles a los efectos secundarios, que se refleja en menos favorables (más bajo) los NND en los jóvenes. Se investigó en la base de datos en Medline /PubMed desde 1966 al 15 de octubre, 2008 seleccionado estudios aleatorios, doble ciego, controlados con placebo (S DB-RPC) de los antipsicóticos o los MS en pacientes pediátricos y adultos con trastorno bipolar I, con un episodio maníaco o mixto. Para la evaluación se usó la última observación realizada (LOCF) y la medida de respuesta primaria fue el cambio en la puntuación en la Escala de Manía para jóvenes (YMRS). Los resultados secundarios incluyeron las siguientes medidas de eficacia / efectividad: LOCF en la escala de Impresión Clínica Global de Trastorno Bipolar (CGI-BP). En general, para el cambio de puntuación de la línea de base de la enfermedad, la medida de respuesta fue una reducción > o igual 50% en la YMRS, para la remisión una puntuación en YMRS menor o igual a 12 también se consideraron como resultados secundarios todas las causas que ocasionaron la interrupción debido a falta de eficacia. Los resultados fueron los siguientes

- Se identificaron nueve DBRPCTs que incluyeron pacientes pediátricos con un episodio maníaco o un episodio mixto de trastorno bipolar (n = 1.609), ya sea que fueron tratados con ASG (5 estudios, n = 1.140) o con SM convencionales (4 estudios, n = 469). Ocho de los nueve ensayos (88,9%) fueron patrocinados industria. Los nueve estudios se realizaron con pacientes ambulatorios (6 permitiendo pacientes hospitalizados, así), la duración del estudio fue 3-8 semanas (media: 4,4 ± 1,8 semanas).
- Los cinco ensayos que compararon ASG versus placebo (N = 1.140) fueron patrocinados por la industria y consistió en un estudio cada uno los siguientes fármacos: aripiprazol (N = 296), olanzapina (n = 161), quetiapina (n = 277), risperidona (n = 169), y ziprasidona (N = 237). La duración del ensayo fue de tres (41-43) o cuatro semanas (Media: 3,4 ± 0,6 semanas).
- Tres de los cuatro ensayos (75%) que compararon los fármacos SM fueron patrocinados por la industria. Estos estudios para registro se compararon frente a placebo. Estos estudios incluyeron los siguientes fármacos con divalproex y litio (n = 153), divalproex liberación prolongada (ER) (n = 144), oxcarbazepina (n = 116), y topiramato (N = 56). Los cuatro estudios se realizaron con pacientes ambulatorios y la duración del ensayo fue de 4-8 semanas (media: 5,8 ± 2,0 semanas).
- En pacientes jóvenes se observaron los siguientes los resultados de eficacia
Con respecto a la respuesta primaria: cambio en la puntuación en la escala de YMRS, los 5 estudios con los ASG demostraron una eficacia significativa en comparación con

²³ Correll CU, Sheridan EM, DelBello MP. Antipsychotic and mood stabilizer efficacy and tolerability in pediatric and adult patients with bipolar I mania: a comparative analysis of acute, randomized, placebocontrolled trials. *Bipolar Disord* 2010; 12: 116–141.

el placebo. Por el contrario, de los 4 estudios con MS en un solo estudio el fármaco MS fue mejor que placebo

- El cambio en la puntuación global de la enfermedad en la CGI-BP con datos agrupados, no se pudo comparar estadísticamente los ASG y MSs debido a la ausencia de reportes de los IC del 95% para la MS en el conjunto de datos no publicados.
- La respuesta al tratamiento (reducción mayor o igual al 50% de la puntuación en la YMRS) la superposición IC del 95% de los datos agrupados de NNT para la respuesta al tratamiento indican que la respuesta al tratamiento no fue diferente entre los ASG y MS (NNT = 4,0; IC: 3.3 a 5.3 en comparación con 7.8, IC: 4,7 a 24,4). Litio y oxcarbazepina no fueron diferentes de placebo,
- En cuanto la remisión, la superposición de los IC del 95% de los NNT agrupados indican que no hay diferencia entre los ASG y las MS (NNT = 3,7; IC: 3.1 a 4.7 en comparación a -33,3; IC: 6.8-10.0.
- La suspensión y la interrupción debido a todas las causas los datos agrupados NNT no difirieron entre los grupos de medicación.

La Agency for Healthcare Research and Quality en su informe sobre la evaluación antipsicóticos de primera generación y antipsicóticos de segunda generación para niños sostiene que el uso de antipsicóticos en niños y adolescentes ha aumentado durante los últimos 20 años. La prescripción de antipsicóticos a la población pediátrica es objeto de controversia debido a que hay pocos estudios longitudinales de alta calidad en los que se pueda basar las recomendaciones de práctica clínica. Para la mayoría de los fármacos antipsicóticos, las indicaciones aprobadas en los Estados Unidos se limitan al tratamiento de esquizofrenia infantil y los trastornos bipolares. En 2006, la Food and Drug Administration EE.UU. (FDA) aprobó risperidona y aripiprazol para el tratamiento de la irritabilidad asociada con el autismo. Las prescripciones Off-label se dan a los niños más pequeños para los síntomas de comportamiento (por ejemplo, agresión) que están relacionados con las condiciones diagnosticables (por ejemplo, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad [TDAH]). En general, la elección de la medicación en niños y adolescentes es a menudo impulsada por perfiles de efectos secundarios que pueden afectar el crecimiento, el desarrollo, la adherencia a la medicación y persistencia, así como otros dominios importantes como el rendimiento escolar y la calidad de vida relacionada con la salud.²⁴

VI. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

En el estudio de Correll CU et al,²⁵ los efectos adversos observados se muestran en el siguiente

²⁴ Agency for Healthcare Research and Quality AHRQ. First- and Second-Generation Antipsychotics for Children and Young Adults: Comparative Effectiveness Review Executive Summary No. 39 (AHRQ Pub. No. 11(12)-EHC077-1),

²⁵ Correll CU, Sheridan EM, DelBello MP. Antipsychotic and mood stabilizer efficacy and tolerability in pediatric and adult patients with bipolar I mania: a comparative analysis of acute, randomized, placebo-controlled trials. *Bipolar Disord.* 2010;12:116-



Table 8. Tolerability of antipsychotics and mood stabilizers versus placebo in controlled trials in pediatric and adult patients with bipolar I disorder

	Somnolence NNH (95% CI)	Insomnia NNH (95% CI)	Akathisia NNH (95% CI)	Extrapyramidal side effects NNH (95% CI)	Weight change ES (95% CI)	≥ 7% weight gain NNH (95% CI)	Hyperprolactinemia NNH (95% CI)	Discontinuation due to intolerability NNH (95% CI)
Children and adolescents								
Antipsychotics								
Aripiprazole ^a	5.1 (3.8–7.7)	66.7 (–70.3–22.3) ^a	13.3 (7.9–37.6)	4.1 (3.1– 6.2)	0.17 (–0.07–0.41)	27.8 (–37.2–11.3) ^a	–52.6 (–22.4–69.9) ^a	21.7 (12.0–123.4)
Olanzapine	4.6 (3.2–6.4)	–15.4 (–6.8–53.1) ^a	107.5 (36.6–113.6)	–	1.65 (1.28–2.03)	2.5 (2.0–3.3)	F: 5.1 (2.9–25.6) M: 1.6 (1.3–2.0) M+F: 2.4 (1.9–3.1)	111.1 (–26.2–17.5) ^a
Quetiapine ^a	5.0 (3.4–9.0)	–	–	38.5 (–111.5–16.9) ^a	0.63 (0.37–0.88)	8.2 (6.1–13.6)	8.8 (5.9–19.9)	14.3 (7.7–223.9)
Risperidone ^a	3.3 (2.3–6.3)	–	20 (10.4–63.4)	8.7 (5.0–47.0)	0.46 (0.13–0.78)	14.7 (–58.0–6.8) ^a	–	23.3 (–20.8–7.9) ^a
Ziprasidone	5.9 (3.9–12.6)	16.7 (–2503.3–8.3) ^a	–	–	–0.04 (–0.32–0.23) ^a	46.1 (–26.6–12.4) ^a	–	19.0 (–168.8–8.9) ^a
Weighted data SGAs	4.7 (3.9–6.0)	100.0 (–47.1–24.0)^a	20.4 (14.1–36.5)	7.5 (5.7–11.0)	0.53 (0.41–0.66)	10.0 (7.5–14.8)	7.9 (6.1–11.1)	20.4 (13.4–47.5)
Mood Stabilizers								
Lithium	–	–	–	–	–	–	–	–
Divalproex IR/ER ^a	16.7 (–106.9–8.8)	–	–	–	0.40 (0.07–0.73)	–	–	–
Oxcarbazepine	6.0 (3.6–18.5)	–	–	–	0.55 (0.17–0.93)	–	–	5.9 (3.7–17.9)
Topiramate	9.9 (–23.0–4.1) ^a	15.1 (–15.3–5.0) ^a	–	–	–1.53 (–0.94 to –2.13)	–	–	–333.3 (–10.0–10.5) ^a
Weighted data MS^b	9.5 (6.3–23.5)	15.1 (–15.3–5.0)^a	–	–	0.10 (–0.12–0.33)^a	–	–	9.2 (5.4–36.9)
Pooled data MS^c	9.4 (6.1–26.9)	–	–	–	0.48 (0.24–0.72)	–	–	5.9 (3.7–17.9)
Adults								
Antipsychotics								
Aripiprazole ^a	9.6 (6.8–16.5)	27.0 (–56.0–11.1) ^a	11.6 (8.6–18.2)	11.4 (7.4–25.3)	0.05 (–0.07–0.16) ^a	–62.5 (–1021.3–30.8) ^a	–14.3 (–8.1 to –57.7)	58.8 (–56.3–19.8) ^a
Olanzapine ^a	4.5 (3.1–8.5)	–	–	–	0.73 (0.47–0.99)	–	–	–142.8 (–24.2–37.3) ^a
Quetiapine ^{a,d}	8.1 (5.6–15.3) ^d	–16.9 (–7.6–67.0) ^{d,e}	–35.7 (–14.6–70.9) ^{d,e}	333.3 (–16.1–14.8) ^{d,e}	–	3.8 (2.9–5.4) ^d	–66.7 (–10.0–13.0) ^{d,e}	142.8 (–27.1–19.7) ^{d,e}
Risperidone ^a	8.3 (5.9–13.8)	–25.0 (–10.2–37.6) ^a	–	5.4 (4.1–7.8)	0.24 (0.11–0.38)	–	–	142.9 (–45.5–28.3) ^a
Ziprasidone ^a	8.5 (5.8–15.1)	–	10.5 (7.1–22.1)	9.8 (6.5–19.3)	–	25.0 (–378.4–13.1) ^a	–	26.3 (14.2–395.5)
Weighted data SGAs	7.1 (6.1–8.8)	22.7 (12.1–231.5)	10.2 (8.1–13.7)	8.4 (6.7–11.3)	0.13 (0.05–0.22)	90.9 (–191.3–36.3)^a	–15.2 (–8.4 to –80.7)	24.4 (17.3–41.3)
Haloperidol^a	14.5 (9.3–30.3)	–15.8 (–7.9–8954.9)^a	6.5 (5.4–11.1)	4.6 (3.8–5.8)	0.06 (–0.10–0.22)	–200.0 (–24.7–37.7)^a	–	35.7 (–111.9–15.6)^a
Mood stabilizers								
Carbamazepine ^a	5.3 (3.8–9.0)	19.6 (–39.9–7.9) ^a	–	–	0.33 (0.14–0.52)	–	–	18.5 (9.7–395.0)
Divalproex ^a	7.8 (5.3–15.0)	–	–	–	0.39 (0.19–0.60)	16.7 (9.3–66.5)	–	18.2 (10.5–78.3)
Lithium ^a	33.3 (–30.1–11.4) ^a	100.0 (–61.0–27.7) ^a	50.0 (–43.2–15.9) ^a	33.3 (–21.8–9.6) ^a	–0.03 (–0.17–0.11) ^a	90.1 (–60.2–23.5) ^a	–	16.1 (10.5–33.9)
Topiramate ^a	–	31.0 (18.4–95.5)	–	–	–0.47 (–0.33 to –0.60)	–	–	40.0 (21.3–205.9)
Weighted data MS^b	7.9 (6.0–11.6)	32.3 (20.8–73.6)	50.0 (–43.2–15.9)^a	33.3 (–21.8–9.6)^a	0.00 (–0.08–0.08)^a	22.2 (13.9–63.3)	–	25.6 (18.4–42.8)
Weighted data MS^c	7.9 (6.0–11.6)	37.0 (–589.9–18.2)^a	50.0 (–43.2–15.9)^a	33.3 (–21.8–9.6)^a	0.24 (0.14–0.33)	22.2 (13.9–63.3)	–	19.2 (13.8–32.6)

Bolded values designate significant results. Shaded rows are summary rows. Negative 'numbers needed to harm' (NNH) means that the risk on treatment is lower than on placebo and that the number for this outcome turns into an NNT (numbers needed to treat). SGA = second-generation antipsychotics; MS = mood stabilizers; ES = effect size; CI = confidence interval; NS = not significant (i.e., 95% confidence intervals overlap).
^aPooled data.
^bWith topiramate.
^cWithout topiramate.
^dData not pooled with other SGA results, as only 12-week data were available.
^e95% confidence interval crosses 0, which indicates that the difference between treatment group and placebo is not statistically significant.

VII. Resumen de la evidencia comparativa en costo

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

Medicamento	Dosis (día)	Costo/Unidad S/.	N° de Unidades por dosis	Costo de tratamiento por día S/.	Costo de tratamiento por paciente por año S/.	Incremento en el gasto S/.
Aripiprazol 15 mg tabletas	30 mg ²⁶	1,84 ²⁷	2	3,68	1343,2	642,4
Carbonato de Litio 300 mg tabletas	900 mg ²⁸	0,64 ²⁹	3	1,92	700,8	

VIII. Resumen del estatus regulatorio

- Agencias Reguladoras de Medicamentos de alta vigilancia Sanitaria
- Food and Drug Administration FDA:³⁰
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).

²⁶ FDA. Aripiprazol. Ficha técnica del producto

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

²⁸ FDA. Litio. Ficha técnica del producto

²⁹ Observatorio Peruano de Precio. DIGEMID- MINSa 15-04-16

³⁰ Food And Drug Administration (FDA). Aripiprazole tablets. Revised: January 2016



- Agencia Europea de Medicamentos (EMA)³¹ y la Agencia de medicamentos de Escocia³²
Tratamiento de episodios maníacos moderados a graves en el trastorno bipolar I en adolescentes de 13 años y mayores hasta por 12 semanas.
- Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS vigente³³
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 al medicamento aripiprazol 15mg tableta para el tratamiento del trastorno del trastorno bipolar en adolescentes, 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.

³¹ European Medicines Agency. Aripiprazole Tablets. Summary of Product Characteristics. Last updated 10/03/2016

³² The Scottish Medicines Consortium (SMC).Aripiprazole Tablets. Published 09 September 2013

³³ WHO. 19th WHO Model List of Essential Medicines (April 2015)