

Aripiprazol para el tratamiento de trastornos afectivos, del comportamiento o de la personalidad



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA - RÁPIDA

Aripiprazol para el tratamiento de trastornos afectivos, del comportamiento o de la personalidad

Ciudad de Lima / Perú / Diciembre de 2019

Aripiprazol para el tratamiento de trastornos afectivos, del comportamiento o de la personalidad
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 17-2019

Dr. Hans Demetrio Vásquez Soplopucó
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dra. María Luz Miraval Toledo
Directora General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Dra. Patricia Caballero Ñopo
Responsable
UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública
Centro Nacional de Salud Pública
Instituto Nacional de Salud
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María
Lima 11, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria fue generado en respuesta a un requerimiento del Instituto Nacional de Salud Mental “Honorio Delgado – Hideyo Noguchi”.

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Autor

Adolfo Aramburu¹

Revisores

Ericson Gutiérrez¹

Patricia Caballero¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/evaluaciones-de-tecnologías-sanitarias>



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

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Aripiprazol para el tratamiento de trastornos afectivos, del comportamiento o de la personalidad. Elaborado por Adolfo Aramburu. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, Setiembre de 2019. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 17-2019.

TABLA DE CONTENIDO

MENSAJES CLAVE	7
RESUMEN EJECUTIVO	7
I. INTRODUCCIÓN	11
II. OBJETIVO	14
III. MÉTODO	15
IV. RESULTADOS.....	17
V. CONCLUSIONES	25
VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES.....	26
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS	26
VIII. FINANCIAMIENTO	26
IX. REFERENCIAS.....	27
X. ANEXOS	31

MENSAJES CLAVE

- Este documento técnico se realiza a solicitud del Instituto Nacional de Salud Mental “Honorio Delgado – Hideyo Noguchi”.
- En Perú, las enfermedades neuropsiquiátricas ocupan el primer lugar entre las patologías con mayor carga de enfermedad y se estima existen 295 mil personas con limitaciones permanentes para relacionarse con los demás, debido a dificultades en sus pensamientos, sentimientos, emociones o conductas.
- Aripiprazol (ARI) es un antipsicótico atípico indicado para el tratamiento de esquizofrenia en adultos y adolescentes, manía bipolar como monoterapia en adultos o adyuvante a terapia con litio o valproato en adolescentes y adultos, trastorno depresivo mayor en terapia combinada con antidepresivos, irritabilidad asociada a autismo en niños y síndrome de Tourette. Fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en el 2002 y por la *European Medicines Agency* (EMA) en el 2004. En Perú, cuenta con quince registros sanitarios vigentes y seis registros sanitarios con vigencia prorrogada provisional, bajo diferentes denominaciones comerciales.
- El objetivo de la ETS rápida fue describir la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de ARI en el tratamiento de trastornos afectivos, del comportamiento o de la personalidad.
- La pregunta PICO formulada fue la siguiente, **P:** Pacientes con esquizofrenia, manía asociada a trastorno bipolar agudo tipo 1, trastorno depresivo mayor, autismo o trastornos por tics; **I:** ARI en monoterapia o terapia combinada; **C:** placebo o comparador activo; **O:** mejoría de síntomas; remisión; respuesta al tratamiento; calidad de vida y eventos adversos.
- Se identificó nueve revisiones sistemáticas (RS), quince guías de práctica clínica (GPC) y tres evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) que respondieron a la pregunta PICO de interés.
- La eficacia de ARI para las diferentes patologías evaluadas fue al menos comparable a otras alternativas incluidas en el PNUME, como risperidol, clozapina o haloperidol.
- El perfil de seguridad fue similar entre ARI, placebo y otros antipsicóticos para la mayoría de desenlaces evaluados.
- Las GPC recomiendan antipsicóticos atípicos para las diferentes condiciones evaluadas, sin establecer mayormente una opción preferida. Dos ETS internacionales recomiendan ARI para el tratamiento de adolescentes con trastorno bipolar y esquizofrenia resistente a risperidona. Una ETS nacional no recomienda dar cobertura de tratamiento a ARI en esquizofrenia.
- Dos RS fueron consideradas como nivel de confianza críticamente bajo, cuatro como nivel de confianza bajo y tres como nivel de confianza medio. Todas las GPC incluidas obtuvieron un promedio global de calidad superior al 80%.

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud del Instituto Nacional de Salud Mental “Honorio Delgado – Hideyo Noguchi”; la cual motivó la realización de la pregunta PICO por parte de médicos y especialistas de la siguiente manera, **P**: Pacientes con esquizofrenia, manía asociada a trastorno bipolar agudo tipo 1, trastorno depresivo mayor, autismo o trastornos por tics; **I**: aripiprazol (ARI) en monoterapia o terapia combinada; **C**: placebo o comparador activo; **O**: mejoría de síntomas; remisión; respuesta al tratamiento; calidad de vida y eventos adversos.

a. Cuadro clínico

Las enfermedades de la salud mental representan un importante problema de salud pública. En Perú, las enfermedades neuropsiquiátricas ocupan el primer lugar entre las patologías con mayor carga de enfermedad y se estima que existen 295 mil personas con limitaciones permanentes para relacionarse con los demás, debido a dificultades en sus pensamientos, sentimientos, emociones o conductas.

b. Tecnología sanitaria

ARI es un antipsicótico atípico, cuyo mecanismo de acción podría estar mediado por una combinación de actividad agonista parcial en los receptores D₂ y 5-HT_{1A} y actividad antagonista en los receptores 5-HT_{2A}. Se encuentra indicado para el tratamiento de esquizofrenia en adultos y adolescentes, manía bipolar como monoterapia en adultos o adyuvante a terapia con litio o valproato en adolescentes y adultos, trastorno depresivo mayor en terapia combinada con antidepresivos, irritabilidad asociada a autismo en niños y síndrome de Tourette. Los eventos adversos más comunes son acatisia en adultos y temblores en adolescentes con esquizofrenia. Además, el tratamiento complementario con antidepresivos conlleva a un mayor riesgo de pensamientos y conductas suicidas. Otros efectos secundarios incluyen mareos, somnolencia, sedación, insomnio, aumento de peso, babeo, inquietud, ansiedad y dolores de cabeza.

ETA cuenta con aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) desde 2002 y de la *European Medicines Agency* (EMA) desde el 2004, bajo la denominación comercial de Abilify®. En Perú, cuenta con quince registros sanitarios vigentes y seis registros sanitarios con vigencia prorrogada provisional, bajo diferentes denominaciones comerciales.

OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de ARI para el tratamiento de trastornos afectivos, del comportamiento o de la personalidad.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda sistemática en Medline (Pubmed), The Cochrane Library y LILACS utilizando la estrategia de búsqueda descrita en el Anexo 01. Ésta se complementó con la búsqueda de evidencia en páginas institucionales de agencias gubernamentales y buscadores genéricos. Se priorizó la identificación y selección de ensayos clínicos aleatorizados controlados, revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA) de ensayos clínicos aleatorizados controlados, guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) y evaluaciones económicas (EE) de América Latina. La calidad de la evidencia se valoró usando las siguientes herramientas: AMSTAR 2 para la valoración de la calidad de RS, la herramienta propuesta por la colaboración Cochrane para ensayos clínicos y AGREE II para valorar el rigor metodológico de las GPC.

RESULTADOS

Se identificó nueve revisiones sistemáticas (RS), quince guías de práctica clínica (GPC) y tres evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) que respondieron a la pregunta PICO de interés.

- En esquizofrenia, ARI fue menos eficaz en reducir los síntomas que otros antipsicóticos, incluyendo risperidona (RIS), clozapina (CLO) y haloperidol (HAL). El perfil de seguridad de ARI y otros antipsicóticos fue generalmente similar.
- En trastorno bipolar tipo 1, ARI fue menos eficaz en reducir los síntomas maníacos que otros medicamentos como risperidona. No se observó diferencias entre ARI y otros medicamentos en la probabilidad de discontinuación por todas las causas.
- En depresión mayor, la potenciación del tratamiento antidepresivo con ARI incrementó la probabilidad de remisión y respuesta comparado con placebo de forma similar a otros antipsicóticos como RIS e incrementó el riesgo de discontinuación por eventos adversos comparado con placebo.
- En autismo, ARI en monoterapia redujo la irritabilidad comparado con placebo, de forma similar a otros antipsicóticos como RIS. ARI incremento el riesgo de sufrir algún evento adverso, disminución del apetito, babeo, fatiga, fiebre, sedación, somnolencia, temblores y vómitos, comparado con placebo.

- En trastornos por tics, no se observaron diferencias en la reducción de la severidad de los tics entre ARI y otros fármacos incluyendo RIS y HAL. En Síndrome de Tourette, ARI redujo la severidad de los tics comparado con placebo, aunque no se identificaron estudios que comparasen su eficacia con otros comparadores activos. No se observaron diferencias en el riesgo de eventos adversos entre ARI, placebo y otros medicamentos incluyendo RIS.
- Dos ETS recomiendan ARI como alternativa de tratamiento en adolescentes con trastorno bipolar tipo 1 y en adolescentes de 15 a 17 años con esquizofrenia. Una ETS local no recomienda dar cobertura a ARI por falta de evidencia de un mejor perfil de eficacia y seguridad con otras opciones incluidas en PNUME, además del costo.
- La mayoría de GPC sobre esquizofrenia recomiendan elegir el antipsicótico según las preferencias del paciente, respuesta clínica y perfil de eventos adversos, sin establecer una opción preferida. Las GPC sobre depresión mayor consideran la potenciación del tratamiento antidepressivo solo en pacientes con depresión resistente al tratamiento, siendo los antipsicóticos atípicos una de varias alternativas consideradas. Las GPC sobre trastorno bipolar recomiendan ARI al igual que otros antipsicóticos atípicos para el tratamiento de manía aguda severa. Las GPC sobre autismo recomiendan el uso de RIS o ARI como tratamiento a corto plazo de irritabilidad. No se hallaron GPC sobre trastornos por tics.
- Dos RS fueron consideradas como nivel de confianza críticamente bajo, cuatro como nivel de confianza bajo y tres como nivel de confianza medio. Todas las GPC incluidas obtuvieron un promedio global de calidad superior al 80%.

CONCLUSIONES

- La eficacia de ARI para las diferentes patologías evaluadas fue al menos comparable a otras alternativas incluidas en el PNUME, como risperidol, clozapina o haloperidol.
- El perfil de seguridad fue similar entre ARI, placebo y otros antipsicóticos para la mayoría de desenlaces evaluados.
- Las GPC recomiendan antipsicóticos atípicos para las diferentes condiciones evaluadas, sin establecer mayormente una opción preferida. Dos ETS internacionales recomiendan ARI para el tratamiento de adolescentes con trastorno bipolar y esquizofrenia resistente a RIS. Una ETS nacional no recomienda dar cobertura de tratamiento a ARI en esquizofrenia.
- Dos RS fueron consideradas como nivel de confianza críticamente bajo, cuatro como nivel de confianza bajo y tres como nivel de confianza medio. Todas las GPC incluidas obtuvieron un promedio global de calidad superior al 80%.

PALABRAS CLAVES: aripiprazol, evaluación de la tecnología biomédica.

I. INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud del Instituto Nacional de Salud Mental “Honorio Delgado – Hideyo Noguchi”. La Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) del Instituto Nacional de Salud, en el marco de sus competencias, analizó el pedido y tras la coordinación con los responsables asignados de la institución solicitante se establecieron y consensuaron los alcances de la evaluación, tales como la población de estudio, intervención, comparadores y desenlaces.

a. Cuadro clínico

Según la Organización Mundial de la Salud, la salud mental es “un estado de bienestar en el que el individuo se da cuenta de sus propias aptitudes, puede afrontar las presiones normales de la vida, puede trabajar productiva y fructíferamente, y es capaz de hacer una contribución a su comunidad (1).

La salud mental y las enfermedades mentales están determinadas por diversos factores de interacción social, psicológica y biológica (1). Se han identificado factores de riesgo genéticos (ej. historia familiar de trastornos mentales, delección genética), biológicos (ej. infección materna, complicaciones obstétricas y parto prematuro, mala nutrición, exposición a medicamentos y drogas durante el embarazo, trauma cerebral, cambios cerebrales y hormonales, abuso de sustancias, mala salud física), familiares (depresión perinatal, maltrato infantil) y sociales (bullying u otras formas de abuso, falta de estimulación apropiada, adversidad social, estigma) (2).

A nivel mundial se estima que 450 millones de personas sufren de algún trastorno mental o de la conducta. Asimismo, la depresión, los trastornos debido al uso de alcohol, la esquizofrenia y el trastorno bipolar constituyen cuatro de las seis causas más frecuentes de años vividos con discapacidad (3). En la región de las Américas, los trastornos mentales, neurológicos específicos y relacionados al consumo de sustancias, y el suicidio constituyen una causa importante de discapacidad y mortalidad, y suponen la tercera parte de todos los años perdidos por discapacidad y la quinta parte de todos los años de vida ajustados en función de la discapacidad (4).

En el Perú, las enfermedades neuropsiquiátricas ocupan el primer lugar entre las patologías con mayor carga de enfermedad, representando el 17,5% del total de carga de enfermedad y se estima que existen alrededor de 295 mil personas con limitaciones permanentes para relacionarse con los demás debido a dificultades en sus pensamientos, sentimientos, emociones o conductas. Las tasas más altas de

problemas de salud mental se asocian con desventajas sociales, especialmente con bajos ingresos, servicios de salud y educación insuficientes, desempleo, subempleo y precarias condiciones ocupacionales (5).

Según, la Organización Mundial de la Salud, basado en un meta-análisis de evidencia científica, un enfoque combinado psicosocial y farmacológico probablemente proporcione mejores resultados para el tratamiento eficaz de los trastornos mentales. Asimismo, sostiene que la decisión de prescribir un tratamiento farmacológico debe tener en cuenta los beneficios y riesgos potenciales para cada paciente, no considerar pasivamente a los medicamentos como la única estrategia terapéutica, vigilar regularmente el consumo de los medicamentos prescritos, y en general, evitar el uso concurrente de dos o más medicamentos pertenecientes a la misma clase farmacológica (6).

b. Tecnología sanitaria

Aripiprazol (ARI) es un medicamento antipsicótico atípico derivado de la quinolona, cuyo mecanismo de acción podría estar mediado por una combinación de actividad agonista parcial en los receptores D₂ y 5-HT_{1A} y actividad antagonista en los receptores 5-HT_{2A} (7,8).

ARI está indicado para el tratamiento de diferentes trastornos mentales, incluyendo el tratamiento de esquizofrenia en adultos y adolescentes, manía bipolar como monoterapia en adultos o adyuvante a terapia con litio o valproato en adolescentes y adultos, trastorno depresivo mayor en terapia combinada con antidepresivos, irritabilidad asociada a autismo en niños o síndrome de Tourette. Las dosis recomendadas se muestran en la **Tabla 1**.

ARI es comercializado en diferentes formas de presentación como tabletas orales convencionales, tabletas orales dispersables, solución oral, inyectable, inyectable de liberación prolongada y tableta con sistema de seguimiento de ingestión digital (9).

Las reacciones adversas comúnmente observadas (incidencia \geq 5% y al menos el doble que placebo) son acatisia en pacientes adultos con esquizofrenia; trastornos extrapiramidales, somnolencia y temblores en pacientes pediátricos de 13 a 17 años con esquizofrenia; acatisia, sedación, inquietud, temblor y trastorno extrapiramidal en adultos con manía bipolar y tratamiento como monoterapia; acatisia, insomnio y trastorno extrapiramidal en adultos con manía bipolar y tratamiento combinado con litio y valproato; somnolencia, trastorno extrapiramidal, fatiga, náuseas, acatisia, visión borrosa, hipersecreción salival y mareos en pacientes pediátricos de 13 a 17 años con manía bipolar; acatisia,

inquietud, insomnio, estreñimiento, fatiga y visión borrosa en adultos con trastorno depresivo mayor; sedación, fatiga, vómitos, somnolencia, temblor, pirexia, disminución del apetito, hipersecreción salival, trastorno extrapiramidal y letargo en pacientes pediátricos de 6 a 17 años con autismo; sedación, somnolencia, náuseas, dolor de cabeza, nasofaringitis, fatiga y aumento del apetito en pacientes pediátricos de 6 a 18 años con síndrome de Tourette (8).

ARI aumenta la mortalidad en pacientes mayores con psicosis relacionada con la demencia, por lo cual este medicamento no se encuentra aprobado para esta condición. Asimismo, el consumo junto con medicamentos antidepresivos incrementa los pensamientos y comportamientos suicidas, por lo cual se debe supervisar cercanamente a pacientes de alto riesgo.

Tabla 1. Dosis recomendadas de ARI, según patología

Patología	Dosis inicial	Dosis recomendada	Dosis máxima
Esquizofrenia (adultos)	10-15 mg/día	10-15 mg/día	30 mg/día
Esquizofrenia (adolescentes)	2 mg/día	10 mg/día	30 mg/día
Manía bipolar (adultos): monoterapia	15 mg/día	15 mg/día	30 mg/día
Manía bipolar (adultos): terapia combinada con litio o valproato	10-15 mg/día	15 mg/día	30 mg/día
Manía bipolar (pediátricos): terapia combinada con litio o valproato	2 mg/día	10 mg/día	30 mg/día
Trastorno depresivo mayor (adultos): terapia combinada con antidepresivos	2,5 mg/día	5-10 mg/día	15 mg/día
Irritabilidad asociada con autismo (pediátricos):	2 mg/día	5-10 mg/día	15 mg/día
Síndrome de Tourette (<50 kilos)	2 mg/día	5 mg/día	10 mg/día
Síndrome de Tourette (>50 kilos)	2 mg/día	10 mg/día	20 mg/día

Fuente: Otsuka Pharmaceutical Company. Abilify®. US Prescribing Information (8).

ARI cuenta con aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) desde el año 2002 (9) y de la *European Medicines Agency* (EMA) desde el año 2004 (10), bajo la denominación comercial de Abilify®. En Perú, cuenta con quince registros sanitarios vigentes y seis registros sanitarios con vigencia prorrogada provisional, bajo diferentes denominaciones comerciales y en presentación de tabletas de 5, 10, 15, 20 y 30 mg (11).

Según información del Observatorio de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) (12), el costo de tratamiento, sin considerar gastos de hospitalización, insumos ni fármacos coadyuvantes son los siguientes:

Tabla 2. Costos del medicamento por un mes de tratamiento.

Indicación	Nombre del medicamento*	Costo unitario (S/.)	Dosis recomendada**	N° de pastillas al mes***	Costo total (S/.)
Esquizofrenia (adultos)	Aripal® 15 mg	1,33	15 mg/día	30	S/. 39.90
Esquizofrenia (adolescentes)	Aceprofen® 20 mg	16,77	10 mg/día	15	S/. 251.55
Manía bipolar (adultos): monoterapia	Aripal® 15 mg	1,33	15 mg/día	30	S/. 39.90
Manía bipolar (adultos): terapia combinada con litio o valproato	Aripal® 15 mg	1,33	15 mg/día	30	S/. 39.90
Manía bipolar (pediátricos): terapia combinada con litio o valproato	Aceprofen® 20 mg	16,77	10 mg/día	15	S/. 251.55
Trastorno depresivo mayor (adultos): terapia combinada con antidepresivos	Aceprofen® 20 mg	16,77	10 mg/día	15	S/. 251.55
Irritabilidad asociada con autismo (pediátricos):	Aceprofen® 20 mg	16,77	10 mg/día	15	S/. 251.55
Síndrome de Tourette (<50 kilos)	Aceprofen® 20 mg	16,77	5 mg/día	8	S/. 134.16
Síndrome de Tourette (>50 kilos)	Aceprofen® 20 mg	16,77	10 mg/día	15	S/. 251.55

* Los precios corresponden al más bajo en el sector público para la presentación de 15 mg y al más bajo en el sector privado para la presentación de 20 mg, donde no se encontró información de precios en el sector público.

** Cuando la dosis recomendada correspondió a un rango, se tomó en consideración la dosis más alta

*** El número de pastillas para el caso de dosis recomendadas que no tuvieran una presentación comercial, consideró el fraccionamiento de las tabletas

Fuente: Observatorio de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) (12)

II. OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de aripiprazol para el tratamiento de pacientes con trastornos afectivos, del comportamiento o de la personalidad.

III. MÉTODO

a. Formulación de pregunta PICO

¿Cuál es el nivel de eficacia y seguridad del uso de aripiprazol para el tratamiento de pacientes con trastornos afectivos, del comportamiento o de la personalidad? (**Tabla 3**).

Tabla 3. Pregunta PICO.

P	Población 1: Pacientes adolescentes o adultos con diagnóstico de esquizofrenia Población 2: Pacientes pediátricos o adultos con manía asociada a trastorno bipolar agudo 1 Población 3: Pacientes adultos con trastorno depresivo mayor Población 4: Pacientes pediátricos con autismo Población 5: Pacientes adultos con trastornos por tics o síndrome de Tourette
I	Aripiprazol (ADA) tabletas, en monoterapia o terapia combinada
C	Placebo o comparadores activos
O	Eficacia: <ul style="list-style-type: none">• Mejoría de síntomas, remisión, respuesta al tratamiento, calidad de vida. Seguridad: <ul style="list-style-type: none">• Eventos adversos

b. Estrategia de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de ARI en el tratamiento de trastornos afectivos, del comportamiento o de la personalidad (**Tabla 3**), se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos Medline, Embase, The Cochrane Library y LILACS. La fecha de búsqueda fue el 03 de setiembre de 2019. Asimismo, se verificó las listas de referencias de los estudios identificados con la finalidad de incluir cualquier referencia adicional relevante.

Para la identificación de guías de práctica clínica (GPC) y evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) se desarrolló una búsqueda directa en repositorios digitales de agencias elaboradoras de estos documentos. Las estrategias de búsqueda se presentan en los **Anexos 01, 02 y 03**.

c. Selección de evidencia y extracción de datos

La selección de estudios en las diferentes bases de datos fue desarrollada por un solo revisor, y consideró una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas. La selección de estudios fue limitada a ensayos clínicos aleatorizados controlados y revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados controlados, con o sin meta-análisis, publicados en idioma español o inglés, sin restricción por fecha de publicación. En caso de hallar más de una revisión sistemática que reporte información sobre un mismo desenlace, se preferirá aquella que haya realizado una síntesis cuantitativa y/o incluya el periodo de búsqueda más reciente.

d. Evaluación de calidad

La valoración de la calidad de las fuentes de información incluidas en el presente documento técnico fue realizada por un solo revisor, empleando las siguientes herramientas metodológicas:

Revisiones sistemáticas: se utilizó la herramienta AMSTAR 2 (13). Esta herramienta consta de dieciséis ítems distintos, de los cuales siete ítems son considerados críticos y nueve ítems no críticos. En base a ello, la confianza en una revisión sistemática puede ser considerada alta (ninguna debilidad crítica y hasta una no crítica), media (ninguna debilidad crítica y más de una debilidad no crítica), baja (hasta una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas) o críticamente baja (más de una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas).

Ensayos clínicos aleatorizados: se valoró el riesgo de sesgo de los estudios utilizando la herramienta propuesta por la colaboración Cochrane (14), la cual incluye la evaluación de los siguientes dominios: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento de la evaluación de resultados, datos incompletos de resultados, reporte selectivo de desenlaces y otras fuentes de sesgo.

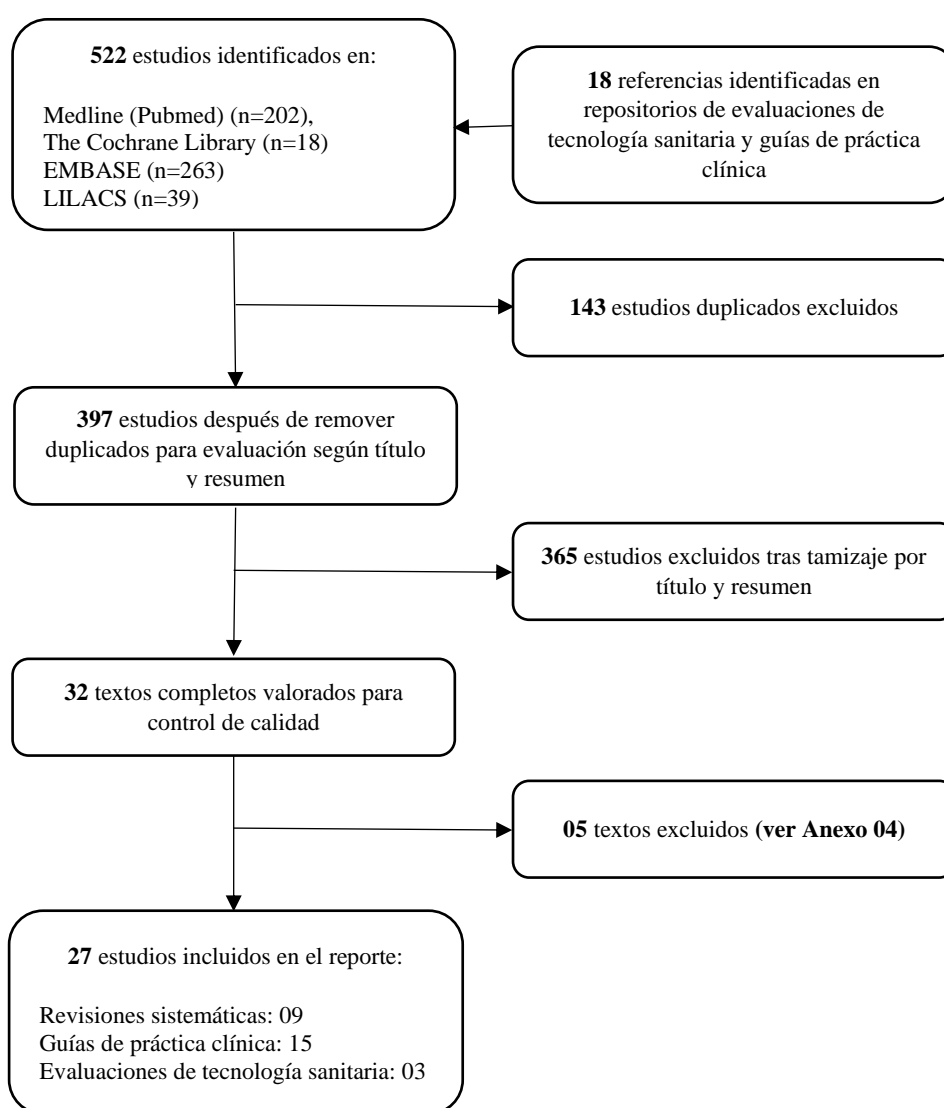
Guías de práctica clínica: se evaluó la calidad metodológica utilizando el instrumento AGREE II (15), compuesto por 23 ítems organizados en seis dominios: alcance y objetivo; participación de los implicados; rigor en la elaboración; claridad de la presentación; aplicabilidad; e independencia editorial.

IV. RESULTADOS

a. Selección de estudios

Se identificaron nueve revisiones sistemáticas (16–24), quince guías de práctica clínica (25–39) y tres evaluaciones de tecnología sanitaria (40–42), que respondieron a la pregunta PICO de interés. No se identificaron evaluaciones económicas realizadas en Perú u otros países de América Latina (**Figura 1**).

Figura 1. Flujograma de selección de artículos.



Las características de las revisiones sistemáticas incluidas se describen en el **Anexo 05**.

Todas las revisiones sistemáticas (RS) identificadas desarrollaron meta-análisis (MA) para evaluar el efecto de aripiprazol, en comparación con placebo o comparadores activos. Tres RS fueron enfocadas en pacientes adultos con esquizofrenia (16–18), una RS en pacientes adultos con manía asociada a trastorno bipolar agudo tipo 1 (19), una RS en pacientes adultos con trastorno depresivo mayor (20), una RS en pacientes pediátricos con autismo (21), dos RS en pacientes con trastornos por tics (22,23) y una RS en pacientes con Síndrome de Tourette (24). Cuatro estudios fueron publicados en el año 2019 (16,17,21,22), y los cinco estudios restantes fueron publicados entre el 2014 y el 2017 (18–20,23,24). Las RS incluyeron entre 08 y 57 estudios, todos ellos ensayos clínicos aleatorizados. Cinco RS fueron financiadas por organismos gubernamentales (18,20,22–24), tres RS no requirieron financiamiento (17,19,21) y una RS no reportó la fuente de financiamiento (16).

Respecto a las guías de práctica clínica (GPC) identificadas, cinco fueron desarrolladas en pacientes con esquizofrenia (25–29), seis fueron desarrolladas en pacientes con depresión mayor (30–35), dos fueron desarrolladas en pacientes con trastorno bipolar (36,37) y dos fueron desarrolladas en pacientes con autismo (38,39). No se identificaron GPC desarrolladas en pacientes con Síndrome de Tourette o trastornos por tics. De las 15 GPC identificadas, 14 fueron desarrolladas por agencias públicas, de las cuales siete procedieron de países de América Latina como Chile, Ecuador y Colombia (25,26,30,32,33,37,38) y siete procedieron de países de Europa como Reino Unido, Escocia y España (27–29,31,35,36,39). Una GPC fue desarrollada por una sociedad médica estadounidense (34). El periodo de publicación de las diferentes GPC comprendió desde el año 2009 hasta el año 2017.

Las evaluaciones de tecnología sanitaria fueron enfocadas en adolescentes con trastorno bipolar tipo 1 (40), adolescentes de 15 a 17 años con esquizofrenia (41) y pacientes con esquizofrenia (42). Las agencias elaboradoras de estos documentos fueron The National Institute for Health and Care Excellence (40,41) y la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID (42). El periodo de publicación de las ETS identificadas comprendió entre el 2005 y 2013.

b. Principales resultados

Aripiprazol para el tratamiento de trastornos afectivos, del comportamiento o de la personalidad
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 17-2019

a) Esquizofrenia

Resultados relacionados con la eficacia

En adultos con episodios agudos de esquizofrenia (primer episodio o episodios recurrentes), aripiprazol como primera línea de tratamiento fue menos eficaz en la reducción de los síntomas que clozapina (diferencia de medias estandarizada [DMS]; -0,45; IC 95%: -0,62 a -0,28), amisulprida (DMS: -0,23; IC 95%: -0,37 a -0,08) olanzapina (DMS: -0,16; IC 95%: -0,25 a -0,07) y risperidona (DMS: -0,13; IC 95%: -0,23 a -0,03). En el ránking de tratamientos, aripiprazol ocupó el noveno lugar en la probabilidad de ser el tratamiento más eficaz en la reducción de síntomas, por debajo de clozapina, amisulprida, olanzapina, risperidona, paliperidona, zotepina, haloperidol y quetiapina (16). Aripiprazol comparado con antipsicóticos de primera generación, no produjo efectos significativos sobre los síntomas globales, síntomas positivos, síntomas negativos y produjo más síntomas depresivos (16).

En adultos con esquizofrenia resistente a clozapina, la potenciación del tratamiento con aripiprazol no produjo efectos significativos en la reducción de síntomas positivos (DMS: -0,52, IC 95%: -1,41 a 0,37), ni en la reducción de síntomas negativos (DMS: -0,33, IC 95%: -0,73 a 0,06), comparado con clozapina más placebo (17).

Resultados relacionados con la seguridad

En adultos con episodios agudos de esquizofrenia, el tratamiento de primera línea con aripiprazol redujo el riesgo de discontinuación por cualquier causa, comparado con haloperidol (razón de riesgos [OR]: 0,75; IC 95%: 0,63 a 0,90). Sin embargo, comparado con otros medicamentos, aripiprazol incrementó la probabilidad de discontinuación por cualquier causa comparado con amisulprida (OR: 1,40, IC 95%: 1,04 a 1,96) y olanzapina (OR: 1,31, IC 95%: 1,11 a 1,56). No se observaron diferencias entre aripiprazol y clozapina, risperidona, paliperidona, zotepina, ziprasidona, clorpromazina, asenapina, lurasidona o iloperidol (16).

En adultos con esquizofrenia resistente a clozapina, potenciar con antipsicóticos de segunda generación (incluyendo aripiprazol) no produjo efectos significativos en la discontinuación del tratamiento por cualquier causa, comparado con clozapina más placebo (17).

En adultos con primer episodio de esquizofrenia, aripiprazol redujo la probabilidad de discontinuación del tratamiento por cualquier causa, en comparación con haloperidol (OR: 0,39, IC 95%: 0,20 a 0,76). Similares hallazgos se observaron cuando se comparó haloperidol con otros antipsicóticos de segunda generación como quetiapina, risperidona y olanzapina. No se observaron diferencias significativas en el riesgo de utilización de medicamentos antiparkinsonianos o ganancia de peso entre aripiprazol y quetiapina, risperidona, olanzapina o haloperidol (18).

b) Manía asociada a trastorno bipolar tipo 1

Resultados relacionados con la eficacia

En pacientes adultos con trastorno bipolar agudo tipo 1, los tratamientos con tamoxifeno (DMS: 2,54; IC 95%: 1,98 a 3,14) o risperidona (DMS: 0,27; IC 95%: 0,01 a 0,54) fueron más eficaces que aripiprazol en la reducción de los síntomas maníacos. En el ranking de tratamientos, aripiprazol ocupó el noveno lugar en la probabilidad de ser el tratamiento más eficaz para la reducción de síntomas maníacos, detrás de tamoxifeno, risperidona, haloperidol, olanzapina, cariprazina, litio, carbamazepina y paliperidona (19).

Resultados relacionados con la seguridad

En pacientes adultos con trastorno bipolar agudo tipo 1, el tratamiento con aripiprazol redujo la probabilidad de discontinuación por todas las causas, en comparación con placebo (OR: 0,68; IC 95%: 0,48 a 0,96). Efectos similares se observaron para risperidona (OR: 0,60; IC 95%: 0,38 a 0,93), olanzapina (OR: 0,47; IC 95%: 0,35 a 0,63) y quetiapina (OR: 0,63; IC 95%: 0,41 a 0,94), comparado con placebo. En el meta-análisis en red, no se hallaron diferencias significativas entre aripiprazol y tamoxifeno, risperidona, haloperidol, olanzapina, cariprazina, litio, carbamazepina, paliperidona, asenapina, quetiapina, ziprasidona, valproato, verapalmil, lamotrigina o licarbazepina (19).

c) Depresión mayor

Resultados relacionados con la eficacia

En pacientes con trastorno depresivo mayor, la potenciación del tratamiento antidepresivo con aripiprazol comparado con placebo, produjo mayor probabilidad de remisión (OR: 1,94; IC 95%: 1,46 a 2,56) y mayor probabilidad de respuesta (disminución de 50% en la puntuación de las escalas MADRS o HRSD-17) (OR: 1,99; IC 95%: 1,54 a 2,56). Cabe mencionar que otros antipsicóticos de segunda generación como risperidona, quetiapina y olanzapina produjeron efectos similares para ambos desenlaces (20).

Resultados relacionados con la seguridad

En pacientes con trastorno depresivo mayor, la potenciación del tratamiento antidepresivo con aripiprazol produjo un incremento en la probabilidad de discontinuación debido a eventos adversos, en comparación con placebo (OR: 2,38; IC 95% 1,19 a 4,77). Similares resultados fueron reportados para olanzapina y quetiapina. Risperidona fue el único antipsicótico de segunda generación evaluado que no incrementó probabilidad de discontinuación debido a eventos adversos, comparado con placebo (20).

d) Irritabilidad asociada a autismo

Resultados relacionados con la eficacia

Aripiprazol en monoterapia redujo significativamente la irritabilidad en pacientes pediátricos con autismo (DMS: -6.62; IC 95%: -10.88 a -2.22) comparado con placebo. Similares hallazgos fueron observados entre risperidona y placebo (DMS: -6.89; IC 95%: -11.14 a -2.54). En el ranking de tratamientos aripiprazol ocupó el segundo lugar en la probabilidad de ser el tratamiento más eficaz (78%) por debajo de risperidona (82%) (21).

Resultados relacionados con la seguridad

Aripiprazol comparado con placebo, incremento significativamente el riesgo de sufrir algún evento adverso (OR: 2,59; IC 95%:1,22 a 5,53), disminución del apetito (OR: 5,11; IC 95%:1,14 a 23,01), babeo (OR: 10,55; IC 95%:1,32 a 84,23), fatiga (OR: 8,54; IC 95%:2,59 a 28,12), fiebre (OR: 5,89; IC 95%: 1,23 a 28,23), sedación (OR: 5,26; IC 95%: 1,81 a 15,32), somnolencia (OR: 5,57; IC 95%: 2,47 a 12,55), temblores (OR: 11,48; IC 95%: 1,44 a 91,60) y vómitos (OR: 2,43; IC 95%: 1,06 a 5,57) (21).

e) **Trastornos por tics**

Resultados relacionados con la eficacia

En pacientes menores de 18 años con trastornos por tics, no se observaron diferencias significativas entre aripiprazol y otros fármacos, incluyendo risperidona, haloperidol, tiaprida y topiramato, en la reducción del puntaje total de la escala *Yale Global Tic Severity Scale* (YGTSS) que evalúa la severidad de los tics, ni en la reducción de la severidad de los tics vocales o motores (22).

En niños y adolescentes con síndrome de Tourette, resultados de un solo ECA muestran una reducción significativa en el puntaje global de la escala YGTSS (DMS: -1,71; IC 95%: -2,15 a -1,28) comparado con placebo. No se incluyeron estudios que comparen aripiprazol y otros medicamentos (24).

Resultados relacionados con la seguridad

En pacientes menores de 18 años con trastornos por tics, no se reportaron diferencias significativas entre aripiprazol y placebo para cualquier evento adverso, a excepción de somnolencia, en el cual la probabilidad fue mayor para aripiprazol (riesgo relativo [RR]: 6,565; IC 95%: 1,270 a 33,945). Asimismo, aripiprazol obtuvo una probabilidad más baja que haloperidol de desarrollar somnolencia (RR: 0,596; IC 95%: 0,394 a 0,901), síntomas extrapiramidales (RR: 0,236; IC 95%: 0,111 a 0,505), temblores (RR: 0,255; IC 95%: 0,114 a 0,571), constipación (RR: 0,148; IC 95%: 0,040 a 0,553) y boca seca (RR: 0,141; IC 95%: 0,046 a 0,425). No se observaron diferencias en la probabilidad de desarrollar eventos adversos entre aripiprazol y risperidona (22).

En niños y adolescentes con síndrome de Tourette tratados con aripiprazol, los eventos adversos más comunes fueron somnolencia (28,5%), náuseas (20,2%) y dolor de cabeza (13,8%) (24).

Evaluaciones de tecnología sanitaria

Una ETS desarrollada por NICE recomienda aripiprazol como una opción para el tratamiento de episodios maníacos moderados a severos en adolescentes con trastorno bipolar I, según su

Aripiprazol para el tratamiento de trastornos afectivos, del comportamiento o de la personalidad
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 17-2019

autorización de comercialización (es decir, hasta 12 semanas de tratamiento para episodios maníacos moderados a severos en trastorno bipolar I en adolescentes de 13 años en adelante) (40).

Una ETS desarrollada por NICE recomienda aripiprazol como una opción para el tratamiento de la esquizofrenia en personas de 15 a 17 años que son intolerantes a risperidona, o para quienes risperidona está contraindicada, o cuya esquizofrenia no se ha controlado adecuadamente con risperidona (41).

Una ETS desarrollada por DIGEMID no recomienda dar cobertura al tratamiento con aripiprazol en pacientes con esquizofrenia debido a que no existe suficiente evidencia que respalde una mejor relación eficacia/seguridad entre aripiprazol y otros medicamentos incluidos en el PNUME como risperidona, clozapina, haloperidol o carbamazepina, además que su costo es considerablemente mayor a las alternativas anteriormente descritas (42).

Recomendaciones de uso en guías de práctica clínica

Las recomendaciones de las diferentes GPC se describen en el **Anexo 06**

a) Esquizofrenia

Las GPC de Colombia (26) y SIGN (29) sugieren utilizar como antipsicótico de primera línea amisulprida, olanzapina o risperidona, mientras que las GPC de Chile (25) y del NICE (27,28) recomiendan basar la elección del medicamento antipsicótico según las preferencias del paciente, respuesta clínica y perfil de eventos adversos, sin establecer una opción preferida. En la mayoría de GPC se recomienda utilizar clozapina previo a la falla terapéutica con la combinación de dos antipsicóticos, uno de ellos de segunda generación o atípico. En el caso de adolescentes de 15 a 17 años, la GPC del NICE (28) recomienda aripiprazol como una opción de tratamiento en caso de intolerancia, contraindicación o falta de respuesta clínica a risperidona.

b) Depresión mayor

Todas las GPC incluidas consideran la potenciación del tratamiento antidepresivo solo en pacientes con depresión refractaria o resistente al tratamiento. Las GPC de NICE (35), España (31) y Colombia (32) incluyen expresamente aripiprazol como una opción de potenciación

junto a otros antipsicóticos o medicamentos de diferentes clases. La GPC de APA (34) en su recomendación solo menciona antipsicóticos de segunda generación, mientras que la GPC de Ecuador (30) no incluye aripiprazol y la GPC de Chile (33) no incluye antipsicóticos dentro de sus recomendaciones.

c) Trastorno bipolar

Tanto la GPC de NICE (36) como la GPC de Chile (37) recomiendan aripiprazol como una alternativa para el tratamiento de manía aguda severa, al igual que otros antipsicóticos atípicos, sin establecer alguna opción preferida.

d) Autismo

La GPC de Ecuador (38) recomienda el uso de risperidona o aripiprazol en síntomas severos de irritabilidad. La GPC de SIGN (39) recomienda antipsicóticos de segunda generación como tratamiento a corto plazo (ocho semanas) de la irritabilidad o hiperactividad, interrumpiendo el tratamiento si no se alcanza respuesta clínicamente importante a las seis semanas.

e) Trastornos por tics o Síndrome de Tourette

No se encontraron GPC relacionadas con esta patología.

Evaluaciones económicas

No se identificaron evaluaciones económicas desarrolladas en Perú, ni en otros países de América Latina.

c. Evaluación de calidad

Entre las RS enfocadas en pacientes con esquizofrenia dos RS fueron consideradas como nivel de confianza medio, y la restante como nivel de confianza críticamente bajo. La RS de pacientes con manía asociada a trastorno bipolar tipo 1 fue considerada como nivel de confianza críticamente bajo. Las RS enfocadas en pacientes con depresión mayor e irritabilidad asociada a autismo fueron consideradas como nivel de confianza bajo. Entre las RS enfocadas en pacientes con trastornos por tics o Síndrome

de Tourette dos fueron consideradas como nivel de confianza bajo y la restante como nivel de confianza medio (**Anexo 07a**).

Todas las GPC incluidas obtuvieron una puntuación superior al 80% en la valoración global de la calidad metodológica. Entre las GPC sobre esquizofrenia, la GPC de Colombia obtuvo el mayor puntaje promedio global (92,1%) y en el rigor de elaboración (89,3%). Entre las GPC sobre depresión, la GPC de Colombia obtuvo el mayor puntaje promedio global (86,8%) y en el rigor de elaboración (87,5%). Entre las GPC sobre trastorno bipolar, la GPC de NICE obtuvo el mayor puntaje promedio global (83,5%) y en el rigor de elaboración (82,1%). Entre las GPC sobre autismo, la GPC de SIGN obtuvo el mayor puntaje promedio global (81,1%) y en el rigor de elaboración (80,4%). (**Anexo 07b**).

V. CONCLUSIONES

- En esquizofrenia, aripiprazol fue menos eficaz en la reducción de síntomas que otros antipsicóticos, incluyendo medicamentos aprobados en PNUME como risperidona, clozapina y haloperidol. El perfil de seguridad de aripiprazol y otros antipsicóticos fue similar para la mayoría de desenlaces evaluados.
- En trastorno bipolar tipo 1, aripiprazol fue menos eficaz en la reducción de síntomas maníacos que otros medicamentos incluidos en PNUME como risperidona. No se observaron diferencias significativas entre aripiprazol y otros medicamentos en la probabilidad de discontinuación por todas las causas.
- En depresión mayor, la potenciación del tratamiento antidepresivo con aripiprazol incrementó la probabilidad de remisión y respuesta comparado con placebo, aunque su efecto fue similar al de otros antipsicóticos incluidos en PNUME como risperidona. Asimismo, incrementó el riesgo de discontinuación por eventos adversos comparado con placebo.
- En autismo, aripiprazol en monoterapia redujo la irritabilidad comparado con placebo, aunque similar efecto se observó con otros antipsicóticos incluidos en PNUME como risperidona. Asimismo, aripiprazol incremento el riesgo de sufrir algún evento adverso, disminución del apetito, babeo, fatiga, fiebre, sedación, somnolencia, temblores y vómitos, comparado con placebo.
- En trastornos por tics, no se observaron diferencias entre aripiprazol y otros fármacos incluyendo risperidona y haloperidol en la reducción de la severidad de los tics. En pacientes con Síndrome de Tourette, aripiprazol redujo la severidad de los tics comparado con placebo, aunque no se identificaron estudios que comparasen su eficacia con otros comparadores activos.

Aripiprazol para el tratamiento de trastornos afectivos, del comportamiento o de la personalidad

Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 17-2019

No se observaron diferencias en el riesgo de eventos adversos entre aripiprazol, placebo y otros medicamentos incluyendo risperidona.

- Dos ETS recomiendan aripiprazol como alternativa de tratamiento en adolescentes con trastorno bipolar tipo 1 y en adolescentes de 15 a 17 años con esquizofrenia. Una ETS local no recomienda dar cobertura a aripiprazol por falta de evidencia de un mejor perfil de eficacia y seguridad con otras opciones incluidas en PNUME, además del costo.
- La mayoría de GPC sobre esquizofrenia recomiendan elegir el medicamento antipsicótico según las preferencias del paciente, respuesta clínica y perfil de eventos adversos, sin establecer una opción preferida. Las GPC sobre depresión mayor consideran la potenciación del tratamiento antidepresivo solo en pacientes con depresión refractaria o resistente al tratamiento, siendo los antipsicóticos atípicos una de varias alternativas consideradas. Las GPC sobre trastorno bipolar recomiendan aripiprazol al igual que otros antipsicóticos atípicos para el tratamiento de manía aguda severa. Las GPC sobre autismo recomiendan el uso de risperidona o aripiprazol como tratamiento a corto plazo de irritabilidad. No se hallaron GPC sobre trastornos por tics.
- Dos RS fueron consideradas como nivel de confianza críticamente bajo, cuatro como nivel de confianza bajo y tres como nivel de confianza medio. Todas las GPC incluidas obtuvieron un promedio global de calidad superior al 80%.

VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES

AA formuló las estrategias de búsqueda para las diferentes fuentes de información, desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactó la versión preliminar del documento. EG supervisó las diferentes etapas de elaboración y revisó la versión preliminar del documento. PC revisó la versión preliminar del documento. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del documento.

VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento técnico.

VIII. FINANCIAMIENTO

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

IX. REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Promoción de la salud mental: conceptos, evidencia emergente, práctica. Ginebra, Suiza: OMS; 2004.
2. Arango C, Díaz-Caneja CM, McGorry PD, Rapoport J, Sommer IE, Vorstman JA, et al. Preventive strategies for mental health. *Lancet Psychiatry*. 2018;5(7):591-604.
3. Organización Mundial de la Salud. Invertir en Salud Mental. Ginebra, Suiza: OMS; 2004.
4. Organización Panamericana de la Salud. La carga de los trastornos mentales en la Región de las Américas, 2018. Washington, DC: OMS; 2018.
5. Perú. Ministerio de Salud. Lineamientos de Política sectorial en salud mental. Perú, 2018. Lima, Perú: MINSa; 2018.
6. Organización Panamericana de la Salud. Tratamiento farmacológico de los trastornos mentales en la atención primaria de salud. Washington, DC: OPS; 2010.
7. Casey AB, Canal CE. Classics in Chemical Neuroscience: Aripiprazole. *ACS Chem Neurosci*. 2017;8(6):1135.
8. Otsuka Pharmaceutical Company. Abilify®. US Prescribing Information. [citado 4 de septiembre de 2019]; Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/021436s043,021713s034,021729s026,021866s0281bl.pdf
9. U.S. Food & Drug Administration. FDA Approved Drug Products. [Internet]. [citado 4 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
10. Otsuka Pharmaceutical Company. Abilify®. European Prescribing Information. [citado 5 de septiembre de 2019]; Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_en.pdf
11. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. [Internet]. [citado 5 de septiembre de 2019]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>
12. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Observatorio de Productos Farmacéuticos. [Internet]. [citado 5 de septiembre de 2019]. Disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>
13. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
14. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.

15. AGREE Next Steps Consortium. El Instrumento AGREE II Versión electrónica [Internet]. [citado 28 de agosto de 2019]. Disponible en: <http://www.guiasalud.es>
16. Smith R.C., Leucht S., Davis J.M. Maximizing response to first-line antipsychotics in schizophrenia: a review focused on finding from meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl)*. 2019;236(2):545-59.
17. Bartoli F., Crocarno C., Di Brita C., Esposito G., Tabacchi T.I., Verrengia E., et al. Adjunctive second-generation antipsychotics for specific symptom domains of schizophrenia resistant to clozapine: A meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2019;108((Bartoli, Crocarno, Di Brita, Tabacchi, Verrengia, Clerici, Carra) Department of Medicine and Surgery, University of Milano Bicocca, Milano, Italy):24-33.
18. Zhu Y., Krause M., Huhn M., Rothe P., Schneider-Thoma J., Chaimani A., et al. Antipsychotic drugs for the acute treatment of patients with a first episode of schizophrenia: a systematic review with pairwise and network meta-analyses. *Lancet Psychiatry*. 2017;4(9):694-705.
19. Yildiz A, Nikodem M, Vieta E, Correll CU, Baldessarini RJ. A network meta-analysis on comparative efficacy and all-cause discontinuation of antimanic treatments in acute bipolar mania. *Psychol Med*. 2015;45(2):299-317.
20. Wen X.J., Wang L.M., Liu Z.L., Huang A., Liu Y.Y., Hu J.Y. Meta-analysis on the efficacy and tolerability of the augmentation of antidepressants with atypical antipsychotics in patients with major depressive disorder. *Braz J Med Biol Res*. 2014;47(7):605-16.
21. Fallah M.S., Shaikh M.R., Neupane B., Rusiecki D., Bennett T.A., Beyene J. Atypical Antipsychotics for Irritability in Pediatric Autism: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2019;29(3):168-80.
22. Yang C., Yi Q., Zhang L., Cui H., Mao J. Safety of aripiprazole for tics in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(22):e15816.
23. Wang S., Wei Y.-Z., Yang J.-H., Zhou Y.-M., Cheng Y.-H., Yang C., et al. The efficacy and safety of aripiprazole for tic disorders in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2017;254((Wang, Wei, Yang, Zhou, Cheng, Yang, Zheng) Beijing Anding Hospital, Capital Medical University, No. 5 Ankang Hutong, Beijing 100088, China):24-32.
24. Liu Y., Ni H., Wang C., Li L., Cheng Z., Weng Z. Effectiveness and tolerability of aripiprazole in children and adolescents with Tourette's disorder: A meta-analysis. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2016;26(5):436-41.
25. Chile. Ministerio de Salud. Guías Clínicas AUGÉ: Tratamiento de personas desde el primer episodio de esquizofrenia. Santiago, Chile: MINSAL; 2017.
26. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento e inicio de la rehabilitación psicosocial de los adultos con esquizofrenia. Bogotá, Colombia: MSPS; 2014.
27. The National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management (CG178). Reino Unido: NICE; 2014.
28. The National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in children and young people: recognition and management (CG155). Reino Unido: NICE; 2013.

29. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of schizophrenia. Edinburgh: SIGN; 2013.
30. Ecuador. Ministerio de Salud Pública. Diagnóstico y tratamiento del episodio depresivo y del trastorno depresivo recurrente en adultos. Quito, Ecuador: MSP; 2017.
31. España. Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. Madrid, España: MSSI; 2014.
32. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica: Detección temprana y diagnóstico del episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente en adultos. Atención integral de los adultos con diagnóstico de episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente. Bogotá, Colombia: MSPS; 2013.
33. Chile. Ministerio de Salud. Guía Clínica AUGE: Depresión en personas de 15 años o más. Santiago, Chile: MINSAL; 2013.
34. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder. Washington, DC: APA; 2010.
35. The National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults: recognition and management (CG90). Reino Unido: NICE; 2009.
36. The National Institute for Health and Care Excellence. Bipolar disorder: assessment and management (CG185). Reino Unido: NICE; 2014.
37. Chile. Ministerio de Salud. Guía Clínica AUGE: Tratamiento de personas de 15 años con trastorno bipolar. Santiago, Chile: MINSAL; 2013.
38. Ecuador. Ministerio de Salud Pública. Trastornos del espectro autista en niños y adolescentes: detección, diagnóstico, tratamiento, rehabilitación y seguimiento. Quito, Ecuador: MSP; 2017.
39. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Assessment, diagnosis and interventions for autism spectrum disorders. Edinburgh: SIGN; 2016.
40. The National Institute for Health and Care Excellence. Aripiprazole for treating moderate to severe manic episodes in adolescents with bipolar I disorder (TA292). Reino Unido: NICE; 2013.
41. The National Institute for Health and Care Excellence. Aripiprazole for the treatment of schizophrenia in people aged 15 to 17 years (TA213). Reino Unido: NICE; 2011.
42. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Informe Técnico N° 24-2005: Aripiprazole tabletas. Lima, Perú: DIGEMID; 2005.
43. Takeuchi H., Fathi A., Thiyanavadivel S., Agid O., Remington G. Can aripiprazole worsen psychosis in schizophrenia? a meta-analysis of double-blind, randomized, controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2018;79(2):17r11489.
44. Siskind D.J., Lee M., Ravindran A., Zhang Q., Ma E., Motamarri B., et al. Augmentation strategies for clozapine refractory schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry*. 2018;52(8):751-67.

45. Bergrath E, Gerber RA, Gruben D, Lukic T, Makin C, Wallenstein G. Tofacitinib versus Biologic Treatments in Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis Patients Who Have Had an Inadequate Response to Nonbiologic DMARDs: Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. *Int J Rheumatol*. 2017;2017:8417249.
46. Glue P., Herbison P. Comparative efficacy and acceptability of combined antipsychotics and mood stabilizers versus individual drug classes for acute mania: Network meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry*. 2015;49(12):1215-20.
47. Callhoff J, Weiß A, Zink A, Listing J. Impact of biologic therapy on functional status in patients with rheumatoid arthritis--a meta-analysis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2013;52(12):2127-35.

X. ANEXOS

ANEXO 01
DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA SISTEMÁTICA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en Medline, Embase y The Cochrane Library, vía OVID

EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials July 2019, EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to August 29, 2019, Embase 1974 to 2019 August 30, Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to August 30, 2019

Nº	Términos de búsqueda	Resultado
1	exp Aripiprazole/	16968
2	Aripiprazol\$.ti,ab.	11594
3	Abilify.ti,ab.	236
4	1 or 2 or 3	20457
5	exp Schizophrenia/ or Schizophrenia.ti,ab.	342627
6	exp Bipolar Disorder/ or (Bipolar Disorder or mania*).ti,ab.	126188
7	exp Depressive Disorder, Major/ or "major depressive disorder".ti,ab.	112570
8	(exp Autistic Disorder/ or (autism or autistic).ti,ab.) and irritability.ti,ab.	1284
9	exp Tourette Syndrome/ or (Tourette or tics).ti,ab.	19278
10	5 or 6 or 7 or 8 or 9	541912
11	4 and 10	13294
12	"systematic review*".ti. or systematic review.pt. or meta-analysis.pt. or meta-analysis.ti.	435744
13	11 and 12	545
14	(Conference Abstract or Conference Paper or Journal: Conference Abstract or letter).pt.	6595228
15	13 not 14	483
16	remove duplicates from 15	339

Fecha de búsqueda: 02 de setiembre de 2019

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en LILACS

Nº	Términos de búsqueda	Resultado
1	aripiprazole [Palabras]	39

Fecha de búsqueda: 02 de setiembre de 2019

ANEXO 02

ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Repositorio	Término de búsqueda	Resultado	Incluido	Motivo de exclusión
American Psychiatric Association (APA)	Schizophrenia, disorder bipolar, Major Depressive Disorder, Autism, Tourette	3	1	Publicada antes de la aprobación del medicamento para la patología (1), desactualizada según autores (1)
European Psychiatric Association (EPA)	Schizophrenia, disorder bipolar, Major Depressive Disorder, Autism, Tourette	2	0	GPC sobre psicoterapia (1), GPC sobre antidepresivos (1)
<u>World Health Organization</u>	Schizophrenia, disorder bipolar, Major Depressive Disorder, Autism, Tourette	0	0	
The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	Schizophrenia, disorder bipolar, Major Depressive Disorder, Autism, Tourette	10	4	Diferente patología (2), diferente tópico de interés (2), Diferente población (1), GPC en niños (1)
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Escocia	Schizophrenia, disorder bipolar, Major Depressive Disorder, Autism, Tourette	3	2	Manejo no farmacológico (1)
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá	Schizophrenia, disorder bipolar, Major Depressive Disorder, Autism, Tourette	0	0	
Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud, España (Guiasalud.es)	Esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión mayor, autismo, Tourette	2	1	GPC infantil (01)
Catálogo maestro de Guías de práctica clínica del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), México	Esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión mayor, autismo, Tourette	0	0	
Biblioteca del Ministerio de Salud - Guías Clínicas UAGE, Chile	Esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión mayor, autismo, Tourette	3	3	
Ministerio de Salud Pública, Ecuador	Esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión mayor, autismo, Tourette	2	2	
Ministerio de Salud y Protección Social, Colombia	Esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión mayor, autismo, Tourette	2	2	
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	Esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión mayor, autismo, Tourette	0	0	
Ministerio de Salud, Perú	Esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión mayor, autismo, Tourette	0	0	

ANEXO 03

**ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA
SANITARIA**

Repositorio	Término de búsqueda	Resultado	Incluido	Motivo de exclusión
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, España	Aripiprazol	0	0	
Observatorio de Medicamentos de Alto Impacto Financiero (OMAIF/DIME)	Aripiprazol	0	0	
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Colombia	Aripiprazol	0	0	
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá	Aripiprazole Filter by product line, Health Technology Assessment	3	0	No incluye aripiprazol (2), diferente tipo de publicación (1)
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	Aripiprazol	0	0	
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Perú	Filtro: Autor DIGEMID, Aripiprazol	1	1	
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	Aripiprazole Filter: Technology appraisal guidance, published	2	2	

ANEXO 04

MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO

N°	Artículo excluido	Motivo
1	Takeuchi <i>et al.</i> (43)	No disponible a texto completo
2	Siskind <i>et al.</i> (44)	Se prefirió la RS de Zhu que evaluó un mayor número de medicamentos y desenlaces
3	Ribeiro <i>et al.</i> (45)	Se prefirió la RS de Smith por tener un periodo de búsqueda más actualizado
4	Glue <i>et al.</i> (46)	Desenlaces presentados a nivel de clase farmacológica
5	Nelson <i>et al.</i> (47)	Análisis post-hoc de tres ECA, no es una RS

ANEXO 05. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

a) Pacientes con esquizofrenia

Autor y año de publicación	Fuentes de información y periodo de búsqueda	Tipos de estudio incluidos	Nº de estudios incluidos	Tipo de análisis desarrollado	Población incluida	Intervenciones evaluadas	Desenlaces evaluados	Financiamiento
Smith, 2019	NR	ECA	03	MA-Red	<ul style="list-style-type: none"> • Adultos con episodios agudos de esquizofrenia (primer episodio o pacientes recurrentes) 	<ul style="list-style-type: none"> • ARI, ASP, ASE, CZP, CPM, HAL, ILO, LUR, OLZ, PAL, PL, QTP, RIS, SRT, ZPS 	<ul style="list-style-type: none"> • Eficacia (diferencia de medias estandarizada utilizando cualquier escala validada) • Síntomas positivos • Síntomas negativos • Depresión • Tolerabilidad 	NR
Bartoli, 2019	PubMed, Cochrane Library, PsycINFO Hasta: Diciembre 2017	ECA	12	MA	<ul style="list-style-type: none"> • Adultos con esquizofrenia resistente a clozapina 	<ul style="list-style-type: none"> • ARI, RIS, SRT, SUL, ZPS 	<ul style="list-style-type: none"> • Síntomas positivos • Síntomas negativos • Síntomas depresivos • Discontinuación 	Ninguno
Zhu, 2017	MEDLINE, Embase, PsycINFO, Cochrane Library, PubMed, Biosis, ClinicalTrials.gov Hasta: Noviembre 2016	ECA	19	MA-Red	<ul style="list-style-type: none"> • Adultos con primer episodio de esquizofrenia 	<ul style="list-style-type: none"> • ARI, ASP, HAL, MOL, OLZ, QTP, RIS, ZPS 	<ul style="list-style-type: none"> • Síntomas positivos • Síntomas negativos • Discontinuación • Ganancia de peso • Uso de drogas para el tratamiento de síntomas parkinsonianos 	Ministerio Federal Alemán de Educación e Investigación (organismo gubernamental)

Abreviaturas empleadas: ARI: aripiprazol; ASP: amisulprida, ASE: asenapina; CZP: clozapina; CPM: clorpormazina; ECA: ensayos controlados aleatorizados; HAL: haloperidol; ILO: iloperidol; LUR: lurasidona; MA: meta-análisis; MOL: molindona; OLZ: olanzapina; PAL: paliperidona; PL: placebo; QTP: quetiapina; RIS: risperidona; SRT: sertindol; SUL: sulpirida; ZPS: ziprasidona

b) Pacientes con manía asociada a trastorno bipolar agudo tipo 1

Autor y año de publicación	Fuentes de información y periodo de búsqueda	Tipos de estudio incluidos	Nº de estudios incluidos	Tipo de análisis desarrollado	Población incluida	Intervenciones evaluadas	Desenlaces evaluados	Financiamiento
Yildiz, 2015	PubMed/Medline; EMBASE; PsycINFO; ClinicalTrials.gov; Cochrane Central Register of Controlled Trials; Controlled-trials.com Hasta: Enero, 2014	ECA	57	MA-Red	<ul style="list-style-type: none"> Adultos con manía asociada a trastorno bipolar agudo tipo 1 	<ul style="list-style-type: none"> ARI, ASE, CAR, CBZ, CZP, HAL, LAM, LCZ, LIT, OLZ, PAL, PL, QTP, RIS, TMX, TOP, VAL, VER, ZPS 	<ul style="list-style-type: none"> Síntomas maníacos Respuesta Discontinuación por todas las causas 	Ninguno

Abreviaturas empleadas: ARI: aripiprazol; ASE: asenapina; CAR: cariprazina; CBZ: carbamazepina; CZP: clozapina; ECA: ensayos controlados aleatorizados; HAL: haloperidol; LAM: lamotrigina; LCZ: licarbazepina; LIT: litio; MA: meta-análisis; OLZ: olanzapina; PAL: paliperidona; PL: placebo; QTP: quetiapina; RIS: risperidona; TMX: tamoxifeno; TOP: topiramato; VAL: valproato; VER: verapamil; ZPS: ziprasidona

c) Pacientes con depresión mayor

Autor y año de publicación	Fuentes de información y periodo de búsqueda	Tipos de estudio incluidos	Nº de estudios incluidos	Tipo de análisis desarrollado	Población incluida	Intervenciones evaluadas	Desenlaces evaluados	Financiamiento
Wen, 2014	PubMed, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Database of Abstracts of Reviews of Effects Hasta: Julio 2012	ECA	17	MA	<ul style="list-style-type: none"> Adultos con diagnóstico de trastorno depresivo mayor 	<ul style="list-style-type: none"> ARI, OLZ, QTP, RIS 	<ul style="list-style-type: none"> Tasa de remisión Tasa de respuesta global Discontinuación por eventos adversos 	Chinese National Natural Science Foundation (organismo gubernamental)

Abreviaturas empleadas: ARI: aripiprazol; ECA: ensayos controlados aleatorizados; MA: meta-análisis; OLZ: olanzapina; QTP: quetiapina; RIS: risperidona

d) Pacientes con irritabilidad asociada a autismo

Autor y año de publicación	Fuentes de información y periodo de búsqueda	Tipos de estudio incluidos	Nº de estudios incluidos	Tipo de análisis desarrollado	Población incluida	Intervenciones evaluadas	Desenlaces evaluados	Financiamiento
Fallah, 2019	Medline, Embase, PsycINFO Hasta: Marzo, 2018	ECA	08	MA-Red	• Pacientes pediátricos con autismo	• ARI, LUR, RIS	• Eficacia • Eventos adversos	Ninguno

Abreviaturas empleadas: ARI: aripiprazol; ECA: ensayos controlados aleatorizados; MA: meta-análisis; LUR: lurasidona; RIS: risperidona

e) Pacientes con trastornos por tics

Autor y año de publicación	Fuentes de información y periodo de búsqueda	Tipos de estudio incluidos	Nº de estudios incluidos	Tipo de análisis desarrollado	Población incluida	Intervenciones evaluadas	Desenlaces evaluados	Financiamiento
Yang, 2019	MEDLINE, Embase, Cochrane Library, Chinese Biomedical Literature Database, China Knowledge Resource Integrated Database, VIP Database, and Wanfang Database Hasta: Marzo 2018	ECA	17	MA	• Menores de 18 años con trastornos por tics	• ARI, HAL, RIS	• Eventos adversos	Chinese National Natural Science Foundation (organismo gubernamental)
Wang, 2017	PubMed, Embase, PsychINFO, Cochrane Databases, CNKI, VIP, CBM, Wanfang Hasta: Octubre 2016	ECA	17	MA	• Menores de 18 años con trastornos por tics	• ARI, HAL, RIS, TIA, TOP	• Eficacia • Eventos adversos	Beijing Municipal Administration of Hospitals Clinical (organismo gubernamental)
Liu, 2016	PubMed, Web of Science Enero 2016 a Noviembre, 2004	ECA	10	MA	• Niños y adolescentes con síndrome de Tourette	• ARI, PL	• Eficacia • Tolerabilidad	Chinese National Natural Science Foundation (organismo gubernamental)

Abreviaturas empleadas: ARI: aripiprazol; ECA: ensayos controlados aleatorizados; HAL: haloperidol; MA: meta-análisis; RIS: risperidona; TIA: tiaprida; TOP: topiramato

ANEXO 06

RECOMENDACIONES EN GUIAS DE PRÁCTICA CLÍNICA SOBRE USO DE ARIPIRAZOL EN EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS AFECTIVOS, DEL COMPORTAMIENTO O DE LA PERSONALIDAD

Esquizofrenia

Chile. Ministerio de Salud. Guías Clínicas AUGE: Tratamiento de personas desde el primer episodio de esquizofrenia, 2017

- En la fase aguda de la enfermedad se debe iniciar tratamiento con el antipsicótico más adecuado al perfil sintomático que presenta la persona, en dosis cercanas al límite inferior del rango recomendado. La elección del antipsicótico debe estar basada en la historia de respuesta del paciente a uno u otro medicamento, a las preferencias del paciente y al perfil de efectos colaterales.
- Se recomienda no utilizar en forma habitual combinaciones de antipsicóticos como tratamiento regular. En caso de hacerlo, éste debe mantenerse por el menor tiempo posible y la razón para la utilización de la combinación de fármacos debe estar claramente justificada en la ficha clínica del paciente.
- Se recomienda tratamiento con clozapina para personas con esquizofrenia, cuya enfermedad no ha respondido adecuadamente al tratamiento después del uso secuencial en dosis adecuadas y por un tiempo adecuado de por lo menos dos antipsicóticos, uno de los cuales debe ser atípico.

Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento e inicio de la rehabilitación psicosocial de los adultos con esquizofrenia, 2014

- En la fase aguda de la enfermedad, se recomienda prescribir un antipsicótico a todo paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia.
Recomendación fuerte
- Al prescribir un antipsicótico para el tratamiento de la fase aguda de la esquizofrenia en adultos, el médico debe escoger el tipo de fármaco según el perfil de efectos adversos, la condición clínica del paciente, el antecedente de respuesta previa a antipsicóticos y las preferencias del paciente.
Punto de buena práctica clínica
- Se sugiere que el médico escoja para la primera línea de tratamiento farmacológico de los adultos con diagnóstico de esquizofrenia en la fase aguda de la enfermedad entre los siguientes antipsicóticos orales (en orden alfabético): amisulprida, olanzapina, paliperidona o risperidona.
Recomendación débil
- Solamente el médico psiquiatra puede considerar el uso de la Clozapina entre las opciones de primera línea de tratamiento para la fase aguda de la esquizofrenia en adultos.
Recomendación fuerte
- Después de las opciones de primera línea para el adulto con diagnóstico de esquizofrenia se sugieren como otras opciones farmacológicas los antipsicóticos orales de la siguiente lista (en orden alfabético): aripirazol, haloperidol, quetiapina o ziprasidona.
Recomendación débil

- Para el manejo farmacológico del adulto con diagnóstico esquizofrenia que presenta conducta violenta o agitación, se recomienda cualquiera de las siguientes alternativas de primera línea: haloperidol más benzodiacepina parenteral, benzodiacepina parenteral sola o haloperidol solo.

Recomendación fuerte

- En instituciones que cuenten con psiquiatra las 24 horas se puede considerar el uso de Olanzapina IM como medicamento de primera línea para el manejo farmacológico del adulto con diagnóstico esquizofrenia que presenta conducta violenta o agitación.

Recomendación débil

- Para el tratamiento en la fase de mantenimiento de los adultos con diagnóstico de esquizofrenia se recomienda al médico continuar con el antipsicótico seleccionado en la fase aguda, siempre y cuando el paciente lo tolere y los efectos adversos que hayan surgido en el curso del tratamiento no sobrepasen los beneficios de este.

Recomendación fuerte.

NICE. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management, 2014

- La elección del medicamento antipsicótico debe ser realizada por el usuario del servicio y el profesional de atención médica en conjunto, teniendo en cuenta las opiniones del cuidador si el usuario del servicio está de acuerdo. Proporcionar información y discutir los posibles beneficios y posibles efectos secundarios de cada medicamento, incluido:
 - metabólico (incluyendo aumento de peso y diabetes)
 - extrapiramidales (incluyendo acatisia, discinesia y distonía)
 - cardiovascular (incluida la prolongación del intervalo QT)
 - hormonal (incluido el aumento de la prolactina plasmática)
 - otro (incluyendo experiencias subjetivas desagradables).
- No iniciar medicación antipsicótica combinada regular, excepto por períodos cortos (por ejemplo, cuando se cambie de medicación).
- Ofrecer clozapina a personas con esquizofrenia cuya enfermedad no haya respondido adecuadamente al tratamiento, a pesar del uso secuencial de dosis adecuadas de al menos 2 fármacos antipsicóticos diferentes. Al menos 1 de los medicamentos debe ser un antipsicótico de segunda generación diferente a clozapina.

NICE. Psychosis and schizophrenia in children and young people: recognition and management, 2013

- La medicación antipsicótica en niños y jóvenes con una primera presentación de síntomas psicóticos sostenidos no debe iniciarse en la atención primaria a menos que se realice en consulta con un psiquiatra con capacitación en salud mental infantil y adolescente.
- Para niños y jóvenes con primer episodio de psicosis ofrecer medicación antipsicótica oral junto con intervenciones psicológicas.
- La elección del medicamento antipsicótico debe ser realizada por los padres o cuidadores de los niños más pequeños, o conjuntamente con el joven y sus padres o cuidadores, y los profesionales de la salud. Proporcione información apropiada para la edad y discuta los posibles beneficios y posibles efectos secundarios de cada medicamento, incluyendo:

- metabólico (incluyendo aumento de peso y diabetes)
 - extrapiramidales (incluyendo acatisia, discinesia y distonía)
 - cardiovascular (incluida la prolongación del intervalo QT)
 - hormonal (incluido el aumento de la prolactina plasmática)
 - otro (incluyendo experiencias subjetivas desagradables).
- Al elegir entre la olanzapina y otros medicamentos antipsicóticos de “segunda generación”, discuta con el joven y sus padres o cuidadores la mayor probabilidad de un mayor aumento de peso con la olanzapina. Infórmeles que es probable que este efecto ocurra poco después de comenzar el tratamiento.
 - No inicie medicación antipsicótica combinada regular, excepto por períodos cortos (por ejemplo, al cambiar la medicación)
 - Si prescribe clorpromazina, advierta sobre su potencial para causar fotosensibilidad de la piel. Aconseje usar protector solar si es necesario.
 - Revise la medicación antipsicótica anualmente, incluidos los beneficios observados y cualquier efecto secundario.
 - Para niños o jóvenes con exacerbación aguda o recurrencia de esquizofrenia, ofrezca medicación antipsicótica oral o revise la medicación existente. La elección del fármaco debe estar influenciada por los mismos criterios recomendados para comenzar el tratamiento.
 - Aripiprazol se recomienda como una opción para el tratamiento de la esquizofrenia en personas de 15 a 17 años que son intolerantes a la risperidona, o para quienes la risperidona está contraindicada, o cuya esquizofrenia no se ha controlado adecuadamente con la risperidona.

SIGN. Management of schizophrenia, 2013

- En pacientes con esquizofrenia con exacerbación aguda o recurrencia se debe considerar amisulprida, olanzapina o risperidona como medicamentos preferidos con clorpromazina y otros antipsicóticos de primera generación de baja potencia como alternativas. Se debe considerar la respuesta previa a los medicamentos antipsicóticos individuales y los perfiles de efectos adversos relativos.
- En pacientes con esquizofrenia en remisión se debe ofrecer tratamiento de mantenimiento con medicamentos antipsicóticos durante un mínimo de dos años.
- La clozapina se debe ofrecer a pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento.

Depresión

Ecuador. Ministerio de Salud Pública. Diagnóstico y tratamiento del episodio depresivo y del trastorno depresivo recurrente en adultos, 2017

- Los antidepresivos no deben usarse de manera rutinaria para tratar los síntomas depresivos leves debido a que el riesgo-beneficio no lo amerita. Las únicas excepciones, en que el manejo debe ser por el especialista e individualizado, son: antecedente de depresión moderada o grave, o pacientes con síntomas que persisten a pesar de otras intervenciones

Recomendación fuerte en contra

- Para pacientes adultos con depresión moderada o grave, se recomienda una combinación de medicamentos antidepresivos y psicoterapia

Recomendación fuerte a favor

- La primera línea de tratamiento farmacológico para los adultos con diagnóstico de depresión puede ser con fluoxetina o sertralina (ISRS). Se considera como alternativa a la amitriptilina o mirtazapina, siempre y cuando sean consideradas también las características del cuadro clínico del paciente y sus preferencias.

Recomendación fuerte a favor

- Para adultos mayores (ancianos) o pacientes con contraindicaciones para el uso de antidepresivos tricíclicos (ATC), la primera línea de tratamiento son fluoxetina, sertralina o mirtazapina, siempre y cuando sean consideradas las características del cuadro clínico del paciente y sus preferencias.

Recomendación fuerte a favor

- Si durante la tercera semana de tratamiento el paciente adulto con diagnóstico de depresión no ha tenido algún tipo de mejoría de los síntomas depresivos, a pesar de tener una adecuada adherencia, se debe ajustar la dosis, o cambiar de antidepresivo

Recomendación fuerte a favor

- En caso de necesitar un cambio de antidepresivo se sugiere usar como segunda línea de tratamiento las alternativas de la primera línea que no fueron prescritas entre fluoxetina o sertralina (ISRS), amitriptilina (ATC) o mirtazapina.

Recomendación fuerte a favor

- La tercera línea de tratamiento incluye a otros antidepresivos tricíclicos (ATC), otros inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) y a inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina.

Recomendación fuerte a favor

- En casos de depresión resistente al tratamiento, si se debe realizar el cambio de antidepresivo, se sugiere valorar inicialmente un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina (ISRS) diferente u otro antidepresivo de segunda generación. En caso de no conseguir respuesta, se puede valorar un ATC o la potenciación con quetiapina o risperidona, aunque teniendo en cuenta la posibilidad del incremento de los efectos adversos

Recomendación fuerte a favor

España. Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto, 2014

- La selección inicial del tratamiento farmacológico deberá basarse principalmente en el perfil de efectos secundarios y su tolerabilidad, la seguridad y las propiedades farmacológicas, así como en otros factores como la respuesta previa al tratamiento, los costes y las preferencias de los pacientes.
- Los ISRS son los antidepresivos con mayor evidencia y con mejor balance riesgo/beneficio, por lo que deberán considerarse la primera elección de tratamiento.
- En casos de depresión resistente al tratamiento, si se debe realizar el cambio de antidepresivo, se sugiere valorar inicialmente un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina (ISRS) diferente u otro antidepresivo de segunda generación. En caso de no conseguir respuesta, se podría valorar un antidepresivo con mayores efectos secundarios, como los tricíclicos o los IMAO.
- La potenciación con litio o con antipsicóticos, como la olanzapina, quetiapina, aripiprazol o risperidona, puede ser también una estrategia a considerar aunque teniendo en cuenta la posibilidad del incremento de los efectos adversos.
- Cuando se utilice la potenciación o la combinación de fármacos:
 - Ser conscientes de que, habitualmente, estas estrategias incrementan los efectos adversos.
 - Seleccionar aquellos fármacos de los que exista información sobre su seguridad en uso combinado.
 - Documentar el fundamento de la elección de la estrategia.
 - Monitorizar cuidadosamente los efectos adversos.

Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica: Detección temprana y diagnóstico del episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente en adultos. Atención integral de los adultos con diagnóstico de episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente, 2013

- Los antidepresivos no deben usarse de manera rutinaria para tratar síntomas depresivos leves, debido a que el riesgo-beneficio no lo amerita
Recomendación fuerte en contra
- Los antidepresivos están indicados para el tratamiento de adultos con episodios depresivos (únicos o recurrentes) moderados y graves.
Recomendación fuerte a favor
- Al prescribir un antidepresivo para el tratamiento de la depresión en adultos el médico debe escoger el tipo de fármaco según el perfil de efectos adversos y el potencial de interacciones medicamentosas (especialmente, en ancianos), considerando las preferencias del paciente.
Recomendación fuerte a favor
- La primera línea de tratamiento farmacológico para los adultos con diagnóstico de depresión puede ser con: Fluoxetina o Sertralina (ISRS), Amitriptilina (ATC) o Mirtazapina (NaSSA), siempre y cuando sean consideradas las características del cuadro clínico del paciente y sus preferencias.
Recomendación fuerte a favor
- En caso de necesitar un cambio de antidepresivo utilice como segunda línea de tratamiento las alternativas de la primera línea que no prescribió entre Fluoxetina o Sertralina (ISRS), Amitriptilina* (ATC) o Mirtazapina (NaSSA).
Recomendación fuerte a favor

- La tercera línea de tratamiento incluye: imipramina, clomipramina, paroxetina, escitalopram, citalopram, fluvoxamina, venlafaxina, duloxetina, desvenlafaxina, trazodone y bupropion

Recomendación fuerte a favor

- La cuarta línea de tratamiento son los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO).

Recomendación fuerte a favor

- En pacientes adultos con diagnóstico de depresión refractaria considere:

- Cambiar por un inhibidor selectivo de recaptación de serotonina.
- Si ya recibía un medicamento de esta familia (ISRS) cambie el medicamento por otro antidepresivo de nueva generación que sea de los mejor tolerados.
- Si el paciente no presenta respuesta a los cambios sugeridos anteriormente, considere el cambio a un antidepresivo de una clase farmacológica diferente, que puede no ser tan bien tolerado; por ejemplo, un ATC, la venlafaxina o un IMAO.

Recomendación débil a favor

- En pacientes adultos con diagnóstico de depresión refractaria la combinación o potenciación del antidepresivo puede realizarse con:

- Un antipsicótico como risperidona, aripiprazol, olanzapina o quetiapina.
- Litio
- Algún otro antidepresivo.

Recomendación débil a favor

Chile. Ministerio de Salud. Guía Clínica AUGE: Depresión en personas de 15 años o más, 2013

- Utilizar como medicamento de primera línea, en episodio depresivo moderado y grave, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS).
- No utilice antidepresivos tricíclicos como fármaco de primera línea
- En depresiones refractarias se debe optimizar la dosis o cambiar de antidepresivo, y/o potenciar con litio, liotironina, o un segundo antidepresivo.

American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder, 2010

- Se recomienda un medicamento antidepresivo como opción de tratamiento inicial para pacientes con trastorno depresivo mayor leve o moderado y definitivamente debe administrarse a aquellos con trastorno depresivo mayor grave a menos que se planee la terapia electroconvulsiva.
- Debido a que la efectividad de los medicamentos antidepresivos es generalmente comparable entre clases y dentro de las clases de medicamentos, la selección inicial de un medicamento antidepresivo se basará en gran medida en los efectos secundarios anticipados, la seguridad o la tolerabilidad de estos efectos secundarios para el paciente individual, las propiedades farmacológicas de la medicación y factores adicionales como la respuesta a la medicación en episodios anteriores, el costo y la preferencia del paciente
- Para la mayoría de pacientes, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, un inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina, mirtazapina o bupropión es óptimo. En general, el uso de

inhibidores no selectivos de la monoaminoxidasa (IMAO) (ej. fenelzina, tranilcipromina, isocarboxazida) debe restringirse a los pacientes que no responden a otros tratamientos.

- Para los pacientes que no han respondido completamente al tratamiento para la depresión, una estrategia inicial es optimizar la intensidad de la psicoterapia o maximizar la dosis de la medicación, especialmente si no se ha alcanzado el límite superior de la dosis de antidepresivo.
- Los medicamentos antidepresivos se pueden aumentar con otro antidepresivo no IMAO o con otros agentes no antidepresivos. La adición de un segundo antidepresivo no IMAO puede ser útil, particularmente para pacientes que han tenido una respuesta parcial a la monoterapia con antidepresivos. Una opción es agregar un segundo medicamento antidepresivo no IMAO de una clase farmacológica diferente, teniendo cuidado de evitar interacciones farmacológicas. Otra opción es agregar un medicamento complementario, no antidepresivo, como litio, hormona tiroidea, un anticonvulsivo, un psicoestimulante o un antipsicótico de segunda generación (atípico).

NICE. Depression in adults: recognition and management, 2009

- No use antidepresivos de forma rutinaria para tratar los síntomas depresivos persistentes por debajo del umbral o la depresión leve porque la relación riesgo-beneficio es pobre, pero considérelos para personas con:
 - Antecedentes de depresión moderada o grave o
 - Presentación inicial de los síntomas depresivos por debajo del umbral que han estado presentes durante un período prolongado (generalmente al menos 2 años) o
 - Síntomas depresivos por debajo del umbral o depresión leve que persisten después de otras intervenciones.
- Para las personas con síntomas depresivos persistentes por debajo del umbral o depresión leve a moderada que no se han beneficiado de una intervención psicosocial de baja intensidad, discuta los méritos relativos de las diferentes intervenciones con la persona y proporcione un antidepresivo (normalmente un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina [ISRS]) o una intervención psicológica de alta intensidad
- Para las personas con depresión moderada o grave, proporcione una combinación de medicamentos antidepresivos y una intervención psicológica de alta intensidad.
- Discuta las opciones de tratamiento antidepresivo con la persona con depresión, cubriendo: la elección del antidepresivo, incluidos los eventos adversos anticipados y las posibles interacciones con medicamentos concomitantes o problemas de salud física, su percepción de la eficacia y tolerabilidad de cualquier antidepresivo que hayan tomado previamente.
- Cuando se debe recetar un antidepresivo, normalmente debería ser un ISRS en forma genérica porque los ISRS son igualmente efectivos que otros antidepresivos y tienen una relación riesgo-beneficio favorable.
- Después de una respuesta inadecuada inicial, si se requiere cambiar a otro antidepresivo considere cambiar a: inicialmente un ISRS diferente o un antidepresivo de nueva generación mejor tolerado, posteriormente un antidepresivo de una clase farmacológica diferente que puede ser menos tolerado, por ejemplo, venlafaxina, un antidepresivo tricíclico o un inhibidor de la monoaminoxidasa.
- Si una persona con depresión está informada y preparada para tolerar el aumento de la carga de efectos secundarios, considere combinar o aumentar un antidepresivo con: litio o un antipsicótico como aripiprazol, olanzapina, quetiapina o risperidona u otro antidepresivo como mirtazapina o mianserina.

Trastorno bipolar

Aripiprazol para el tratamiento de trastornos afectivos, del comportamiento o de la personalidad
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 17-2019

NICE. Bipolar disorder: assessment and management, 2014

Manejo de la manía o hipomanía en adultos en atención secundaria

- Si una persona desarrolla manía o hipomanía y no está tomando un antipsicótico o estabilizador del estado de ánimo, ofrézcale haloperidol, olanzapina, quetiapina o risperidona, teniendo en cuenta cualquier ventaja, la preferencia de la persona y el contexto clínico (incluida la comorbilidad física, la respuesta previa al tratamiento y los efectos secundarios).
- Si la persona ya está tomando litio, verifique los niveles de litio en plasma para optimizar el tratamiento. Considere agregar haloperidol, olanzapina, quetiapina o risperidona, según la preferencia de la persona y la respuesta previa al tratamiento.

Chile. Ministerio de Salud. Guía Clínica AUGÉ: Tratamiento de personas de 15 años con trastorno bipolar, 2013

- En caso de manía aguda severa, utilizar como primera línea la combinación de litio o valproato junto a un antipsicótico atípico (como risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona o aripiprazol o asenapina).
- En caso de episodio de manía debe evitarse la combinación de carbamazepina con risperidona u olanzapina.

Autismo

Ecuador. Ministerio de Salud Pública. Trastornos del espectro autista en niños y adolescentes: detección, diagnóstico, tratamiento, rehabilitación y seguimiento, 2017

- Como tratamientos de primera línea para síntomas severos con agresividad, irritabilidad, reacciones explosivas, autolesiones, trastorno explosivo intermitente; se recomienda: risperidona, aripiprazol.
- Para tratamiento de primera línea con síntomas severos, conductas repetitivas – rigidez conductual – síntomas obsesivo- compulsivos / trastorno obsesivo-compulsivo – trastorno de movimientos estereotipados; se recomienda: fluoxetina, risperidona, aripiprazol, ácido valproico
- Tratamientos de primera línea para síntomas severos con fenotipo bipolar y trastorno bipolar tipo 1 o no especificado: ácido valproico, risperidona, litio, aripiprazol.

SIGN. Assessment, diagnosis and interventions for autism spectrum disorders, 2016

- Los antipsicóticos (incluidos los antipsicóticos de segunda generación) no deben usarse para controlar los síntomas centrales de los trastornos del espectro autista en niños y jóvenes.
- Se puede considerar que los antipsicóticos de segunda generación reducen la irritabilidad y la hiperactividad en niños y jóvenes con trastornos del espectro autista a corto plazo (ocho semanas).
- Se debe informar a los pacientes y a sus cuidadores sobre los posibles efectos secundarios antes de comenzar el tratamiento.
- Los niños recetados antipsicóticos de segunda generación deben examinarse después de tres o cuatro semanas de medicación. Si no hay una respuesta clínicamente importante a las seis semanas, se debe interrumpir el tratamiento.

ANEXO 07

RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA

ANEXO 7a. Evaluación de las revisiones sistemáticas identificadas, mediante AMSTAR 2 (13)

Ítems a evaluar

Ítem	Descripción del ítem
1	¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?
2	¿El informe de la revisión contiene una declaración explícita que los métodos de revisión se establecieron antes de su realización y justifica el informe cualquier desviación significativa del protocolo?
3	¿Los autores de la revisión describen la selección de diseños de estudio para su inclusión en la revisión?
4	¿Los autores de la revisión utilizaron una estrategia exhaustiva de búsqueda de literatura?
5	¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?
6	¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?
7	¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?
8	¿Los autores de la revisión describieron detalladamente los estudios incluidos?
9	¿Los autores de la revisión utilizaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales que se incluyeron en la revisión?
10	¿Los autores de la revisión informaron sobre las fuentes de financiamiento para los estudios incluidos en la revisión?
11	Si se realizó un meta-análisis ¿utilizaron los autores de la revisión los métodos apropiados para la combinación estadística de los resultados?
12	Si se realizó el meta-análisis, ¿evaluaron los autores el impacto potencial del riesgo de sesgo de los estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia?
13	¿Los autores de la revisión dieron cuenta del riesgo de sesgo en los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?
14	¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y una discusión sobre cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?
15	Si realizaron una síntesis cuantitativa, ¿realizaron los autores de la revisión una investigación adecuada del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su posible impacto en los resultados de la revisión?
16	¿Los autores de la revisión informaron sobre posibles fuentes de conflicto de interés, incluido el financiamiento que recibieron para realizar la revisión?

Nota: Los ítems en negritas corresponden a dominios críticos.

ANEXO 7a. Evaluación de las revisiones sistemáticas identificadas, mediante AMSTAR 2 (13)

Patología	Esquizofrenia			Manía	Depresión	Autismo	Trastornos por tics		
Ítem	Smith, 2019	Bartoli, 2019	Zhu, 2017	Yildiz, 2015	Wen, 2014	Fallah, 2019	Yang, 2019	Wang, 2017	Liu, 2016
1	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
2	No	Si	Si	No	No	No	No	Si	No
3	No	No	No	No	No	No	No	No	No
4	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
5	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
6	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
7	No	Si parcial	Si parcial	No	Si parcial	Si parcial	Si parcial	Si parcial	Si parcial
8	No	Si	Si	No	No	No	Si	Si	Si
9	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
10	No	No	No	No	No	No	No	No	No
11	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
12	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
13	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
14	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
15	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
16	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Debilidades críticas	3	0	0	2	1	1	1	0	1
Debilidades no críticas	6	2	2	3	3	3	2	2	2
Nivel de confianza	Críticam baja	Media	Media	Críticam baja	Baja	Baja	Baja	Media	Baja

Nota: Los ítems en negritas corresponden a dominios críticos.

ANEXO 7b. Evaluación de las GPC identificadas, mediante AGREE 2 (15)

a) Esquizofrenia

Dominio	Ítems	Chile, 2017	Colombia, 2014	NICE adultos, 2014	NICE niños y adolescentes, 2014	SIGN, 2013
Dominio 1. Alcance y Objetivo	El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).	7	7	7	7	6
	El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).	6	6	6	7	6
	La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita	7	7	6	6	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	95,2	95,2	90,5	95,2	85,7
Dominio 2. Participación de los implicados	El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes	6	6	7	6	6
	Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.)	4	6	5	5	6
	Los usuarios diana de la guía están claramente definidos	6	7	6	6	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	76,2	90,5	85,7	81,0	85,7
Dominio 3. Rigor en la elaboración	Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	5	7	7	7	5
	Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	4	6	5	6	6
	Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	4	6	5	6	5
	Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	5	6	6	5	5
	Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	4	6	7	7	6
	Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	5	7	5	5	6
	La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	6	6	4	4	6
	Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	6	6	4	4	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	69,6	89,3	76,8	78,6	80,4

(Continuación...)

Dominio	Ítems	Chile, 2017	Colombia, 2014	NICE adultos, 2014	NICE niños y adolescentes, 2014	SIGN, 2013
Dominio 4. Claridad de la presentación	Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas	6	7	7	7	6
	Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente	6	6	7	6	6
	Las recomendaciones clave son fácilmente identificables	6	7	7	7	7
	Puntaje promedio del dominio (%)	85,7	95,2	100,0	95,2	90,5
Dominio 5. Aplicabilidad	La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación	4	7	4	4	4
	La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica	6	6	6	6	6
	Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos	5	6	6	6	5
	La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoria	5	6	4	4	5
	Puntaje promedio del dominio (%)	71,4	89,3	71,4	71,4	71,4
Dominio 6. Independencia editorial	Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía	6	7	5	5	6
	Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía	6	6	6	6	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	85,7	92,9	78,6	78,6	85,7
Valoración global de la GPC		5	7	6	6	6
Promedio global (%)		80,7	92,1	83,8	83,3	83,2

b) Depresión mayor

Dominio	Ítems	Ecuador, 2017	España, 2014	Colombia, 2013	Chile, 2013	APA, 2010	NICE, 2009
Dominio 1. Alcance y Objetivo	El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).	6	6	7	6	7	7
	El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).	6	7	6	6	7	6
	La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita	7	7	6	6	6	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	90,5	95,2	90,5	85,7	95,2	90,5
Dominio 2. Participación de los implicados	El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes	6	6	6	6	7	7
	Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.)	4	4	6	5	4	4
	Los usuarios diana de la guía están claramente definidos	6	5	6	6	7	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	76,2	71,4	85,7	81,0	85,7	81,0
Dominio 3. Rigor en la elaboración	Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	5	6	6	5	6	6
	Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	5	5	5	5	5	6
	Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	5	6	7	5	6	6
	Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	6	6	6	6	4	6
	Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	6	6	6	5	5	6
	Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	5	6	7	6	6	7
	La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	6	6	6	6	6	4
	Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	5	5	6	6	5	4
Puntaje promedio del dominio (%)	76,8	82,1	87,5	78,6	76,8	80,4	

(Continuación...)

Dominio	Ítems	Ecuador, 2017	España, 2014	Colombia, 2013	Chile, 2013	APA, 2010	NICE, 2009
Dominio 4. Claridad de la presentación	Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas	6	6	6	6	6	6
	Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente	6	6	6	5	6	7
	Las recomendaciones clave son fácilmente identificables	6	5	6	5	5	4
	Puntaje promedio del dominio (%)	85,7	81,0	85,7	76,2	81,0	81,0
Dominio 5. Aplicabilidad	La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación	4	4	6	5	4	4
	La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica	5	5	6	5	4	6
	Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos	4	5	6	6	4	6
	La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría	6	6	6	5	4	4
	Puntaje promedio del dominio (%)	67,9	71,4	85,7	75,0	57,1	71,4
Dominio 6. Independencia editorial	Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía	6	6	6	6	6	6
	Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía	6	6	6	6	6	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	85,7	85,7	85,7	85,7	85,7	85,7
Valoración global de la GPC		6	6	6	6	5	6
Promedio global (%)		80,5	81,2	86,8	80,4	80,3	81,6

c) Trastorno bipolar

Dominio	Ítems	NICE, 2014	Chile, 2013
Dominio 1. Alcance y Objetivo	El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).	6	6
	El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).	6	6
	La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita	7	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	90,5	85,7
Dominio 2. Participación de los implicados	El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes	7	6
	Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.)	4	4
	Los usuarios diana de la guía están claramente definidos	7	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	85,7	76,2
Dominio 3. Rigor en la elaboración	Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	6	6
	Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	6	6
	Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	7	6
	Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	7	6
	Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	6	5
	Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	6	6
	La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	4	5
	Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	4	5
	Puntaje promedio del dominio (%)	82,1	80,4

(Continuación...)

Dominio	Ítems	NICE, 2014	Chile, 2013
Dominio 4. Claridad de la presentación	Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas	7	6
	Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente	6	5
	Las recomendaciones clave son fácilmente identificables	5	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	85,7	81,0
Dominio 5. Aplicabilidad	La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación	4	4
	La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica	6	6
	Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos	6	5
	La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría	4	5
	Puntaje promedio del dominio (%)	71,4	71,4
Dominio 6. Independencia editorial	Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía	6	6
	Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía	6	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	85,7	85,7
Valoración global de la GPC		6	6
Promedio global (%)		83,5	80,1

d) Autismo

Dominio	Ítems	Ecuador, 2017	SIGN, 2016
Dominio 1. Alcance y Objetivo	El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).	6	7
	El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).	6	6
	La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita	6	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	85,7	90,5
Dominio 2. Participación de los implicados	El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes	7	6
	Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.)	4	4
	Los usuarios diana de la guía están claramente definidos	6	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	81,0	76,2
Dominio 3. Rigor en la elaboración	Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	5	6
	Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	6	5
	Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	6	6
	Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	6	6
	Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	5	5
	Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	6	6
	La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	5	6
	Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	5	5
	Puntaje promedio del dominio (%)	78,6	80,4

(Continuación...)

Dominio	Ítems	Ecuador, 2017	SIGN, 2016
Dominio 4. Claridad de la presentación	Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas	6	6
	Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente	6	6
	Las recomendaciones clave son fácilmente identificables	5	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	81,0	85,7
Dominio 5. Aplicabilidad	La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación	4	4
	La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica	5	5
	Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos	6	5
	La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría	4	5
	Puntaje promedio del dominio (%)	67,9	67,9
Dominio 6. Independencia editorial	Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía	6	6
	Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía	6	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	85,7	85,7
Valoración global de la GPC		6	6
Promedio global (%)		80,0	81,1