



Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud

*Evidencia* que promueve **Confianza**

Efectividad y seguridad de risperidona en terapia combinada con estabilizadores del ánimo en personas con trastorno afectivo bipolar.

Fecha: Noviembre de 2013

Reporte No. 23

## TABLA DE CONTENIDO

Grupo desarrollador e involucrados .....	4
Conflicto de intereses.....	4
1. Antecedentes .....	5
1.1. Descripción de la condición de salud de interés .....	5
1.2 Descripción de la tecnología.....	8
2. Evaluación de efectividad y seguridad.....	11
2.1. Pregunta de investigación.....	11
2.2. Criterios de elegibilidad de la evidencia.....	12
2.2.1. Criterios de inclusión .....	12
2.2.1.1. Población .....	12
2.2.1.2. Intervención de interés.....	12
2.2.1.3. Monoterapia de litio o divalproato sódico (estabilizadores del ánimo). .....	12
2.2.1.4. Desenlaces .....	12
2.2.1.5. Tipo de estudios .....	12
2.2.2. Criterios de exclusion .....	12
2.2.2.1. Tipo de estudio.....	12
2.3. Metodología .....	12
2.3.1. Búsqueda de literatura .....	12
2.3.1.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas .....	13
2.3.1.2. Otros métodos de búsqueda.....	13
2.3.1.3. Gestión documental .....	14
2.3.2. Tamización de referencias y selección de estudios .....	14
2.3.3. Evaluación de la calidad de la evidencia .....	14
2.3.4. Extracción de datos .....	14
2.4. Resultados.....	15
	2

2.4.1.	Búsqueda de literatura .....	15
2.4.2.	Tamización de referencias y selección de estudios .....	15
2.4.3.	Calidad de la evidencia .....	15
2.4.4.	Descripción de los estudios.....	15
2.4.5.	Efectividad.....	16
2.4.6.	Seguridad.....	16
3.	Discusión.....	17
4.	Conclusiones.....	18
	Referencias bibliográficas.....	19
	Anexo 1. Registros sanitarios vigentes.....	20
	Anexo 2. Reporte de búsqueda en bases de datos electrónicas.....	60
	Anexo 3. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia.....	63
	Anexo 4. Listado de estudios incluidos.....	64
	Anexo 5. Listado de estudios excluidos.....	64
	Anexo 6. Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (herramienta AMSTAR).....	65
	Anexo 7. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación.....	67

### Grupo desarrollador e involucrados

Esperanza Peña Torres (EP)  
Miguel Díaz Ortega (MD)  
Egdda Vanegas Escamilla (EV)

### Fuentes de financiación

Ministerio de Salud y Protección Social

### Conflicto de intereses

Los miembros del grupo desarrollador declararon los posibles conflictos de interés, siguiendo las recomendaciones de la Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Práctica Clínica de Colciencias y Ministerio de Salud y Protección Social. Ante un posible conflicto de interés invalidante de un miembro, este fue excluido de la discusión y de la recomendación relacionada con cada tecnología, por lo que se asume que el proceso de evaluación de cada tecnología y la construcción de cada recomendación, fueron desarrolladas de forma transparente e imparcial.

## 1. Antecedentes

### 1.1. Descripción de la condición de salud de interés

El trastorno maníaco-depresivo (CIE-10: F31), término acuñado por Emil Kraepelin a fines del siglo XIX, es una enfermedad mental que la psiquiatría clasifica como un desorden afectivo; cuando se manifiesta se acompaña de episodios alternantes o concurrentes de manía o depresión (que pueden durar horas o días) se habla de un trastorno afectivo bipolar, término a su vez propuesto por Karl Leonhard en 1957 para explicar la presencia de un componente (monopolar) o de ambos, donde a su vez un componente puede tener mayor o menor severidad que el otro. De hecho, está establecido que para que haya trastorno afectivo bipolar (TAB), debe haber primero depresión; entre más temprano comience la enfermedad, el cuadro tenderá más a ser uno depresivo.

Estos componentes –la manía y la depresión– pueden tener un nivel de severidad variable pero que empeora con el tiempo: inicialmente un sujeto puede dar la sensación de ser enérgico, excitable e incluso productivo en grado sumo; posteriormente, se comportará en forma errática e impulsiva y finalmente terminará –sin tratamiento– en una psicosis. El TAB también se acompaña de insomnio, malas decisiones, ideas irreales sobre el mundo y sobre su futuro.

La prevalencia de la condición es similar en hombres y mujeres y, en general, se encuentra prácticamente en cualquier área del planeta donde se registren sociedades, etnias o culturas. Se ha llegado a pensar que puede ser una condición prevenible, específicamente a través del control del estrés persistente y severo en niños –cuyas causas pueden ser conflictos familiares o adversidades de diverso tipo. Infortunadamente, el TAB se ha visto asociado con estigmatización social, rechazo, prejuicios y desarrollo de estereotipos negativos. Según datos del Estudio Nacional de Salud Mental la prevalencia del TAB está alrededor del 2% en Colombia. La clasificación más usada en nuestro país es la del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM por su sigla en inglés) desarrollado por la Asociación Americana de Psiquiatría, que subdivide el trastorno de acuerdo a la parte dominante, el TAB Tipo I es el caracterizado por episodios de depresión y manía y el TAB Tipo II es el que alterna episodios de depresión con hipomanía. La edad de aparición está entre los 20 y 24 años para el Trastorno Bipolar I (manía) y Trastorno Bipolar II (hipomanía), respectivamente.

En su etiología, se han atribuido tanto causas genéticas como medio-ambientales; más raro es que un TAB parta de otras condiciones neurológicas (como trauma craneoencefálico o esclerosis múltiple), infecciosas (típicamente, VIH o neurosífilis) o metabólicas (hipo/hipertiroidismo).

El diagnóstico está basado primordialmente en las propias experiencias y vivencias del sujeto, así como anomalías del comportamiento reportadas por familiares o compañeros de trabajo, todo lo cual finalmente es caracterizado por profesionales de salud –específicamente psiquiatras, que pueden encontrar difícil clasificar a un individuo como afectado por un

trastorno monopolar o uno bipolar; el diagnóstico diferencial de la enfermedad involucra a la esquizofrenia, el desorden de hiperactividad y déficit de atención, la fobia social o la personalidad limítrofe entre otras condiciones que –cabe anotar– pueden coexistir con el TAB. Aunque se usan escalas, tales como la de diagnóstico de espectro bipolar, éstas no reemplazan el ejercicio de una historia clínica y mental completa.

El tratamiento actual del TAB implica medidas no-farmacológicas tales como esquemas de autoayuda, de autorecuperación (basadas en las que usa Alcohólicos Anónimos) y diversas formas de psicoterapia; la contención involuntaria y la hospitalización/reclusión –hoy en día por cortos períodos de tiempo– se cuentan como medidas a la vez de atención y de protección al enfermo y a la comunidad, fundamentalmente en aquellos casos en los cuales el sujeto está en riesgo de dañarse o lesionar a otros debido bien a episodios maníacos con comportamiento peligroso o episodios depresivos acompañados de ideación suicida.

Entre las medidas farmacológicas se cuentan diversos medicamentos, que en conjunto se han denominado estabilizadores del estado del ánimo. El litio es efectivo para controlar los episodios maníacos agudos y las recaídas ocasionados por estos; como alternativa han sido usado también los anticonvulsivantes divalproato sódico, carbamazepina y lamotrigina. Se han usado antipsicóticos y olanzapina para el control de los episodios maníacos, sin resultados mejores que los del litio; entre los medicamentos más recientemente desarrollados se encuentran aripiprazol, quetiapina y risperidona. Cada caso de TAB necesita tratamiento sobre una base individual, con un estrecho seguimiento inicial en pos del ajuste de dosis y de medicaciones para alcanzar la remisión de síntomas.

En cuanto al pronóstico se refiere, un acertado diagnóstico y una buena calidad de tratamiento se relacionan directamente con el pronóstico de la enfermedad, debido a que el TAB puede llegar a ser incapacitante.

La consideración inevitable del tratamiento de mantenimiento del desorden bipolar se basa en la observación consistente de que el TAB es un desorden inherentemente recurrente con pocos individuos que experimentan un solo episodio en su vida aunque algunos estudios tempranos describieron muchos pacientes con TAB con un episodio en toda su vida o en décadas, estudios más recientes encuentran que los pacientes con TAB de episodio único son raros.

Dada la disponibilidad de estabilizadores del estado de ánimo y la morbilidad del TAB no tratado, el seguimiento de pacientes en tiempos largos sin tratamiento es antiético por lo tanto virtualmente todos los estudios recientes acerca del curso natural del desorden bipolar han examinado pacientes manejados con tratamientos naturales con grados variados de respuesta y adherencia al tratamiento. En estos estudios las tasas de recaída generalmente han sido tanto o más altas que las de la era pre tratamiento, con tasas de recurrencia típica a dos años del 50% y tasas de recaída a 5 años que van de más del 70% hasta casi el 90%.

Aunque los episodios maníacos/hipomaniacos son la característica que define el trastorno bipolar, medido por el número de episodios y el tiempo de duración en los estados de ánimo, la depresión es el polo dominante y que prevalece en los pacientes tratados como se ha encontrado cada vez más en la última década.

El comportamiento de la enfermedad presenta más episodios depresivos que episodios maníacos, con mayor tiempo de duración para el episodio depresivo que maníaco o hipomaniaco. El paciente promedio dura tres veces más tiempo deprimido que maníaco. Esta dominancia depresiva puede ser aún mayor en los pacientes con TAB II. Adicionalmente los síntomas depresivos pueden relacionarse mucho más con el compromiso funcional que los síntomas maníacos.

#### Definición y metas del tratamiento de mantenimiento

La meta central del tratamiento de mantenimiento en el trastorno bipolar es la prevención de nuevos episodios de estado de ánimo, tanto maníaco/hipomaniaco como depresivo. Clásicamente la fase de tratamiento de mantenimiento sigue a la fase de continuación en la cual la meta es prevenir una recaída al mismo episodio (tanto maníaco como depresivo) para el cual se había iniciado el tratamiento agudo. Desafortunadamente no hay un solo grupo consensuado de definiciones que distingan cuando un tratamiento de continuación evoluciona a un tratamiento de mantenimiento, aunque recientemente una serie de definiciones se ha propuesto como un primer paso hacia el establecimiento de una nomenclatura de curso y desenlace. Un estimado razonable sería que por lo menos tres meses de estabilidad en el estado del ánimo se requieran antes que un estudio pueda ser considerado verdaderamente un estudio de mantenimiento para la prevención de nuevos episodios. Para propósitos clínicos se debería requerir 3 a 6 meses de estabilidad clínica luego de un episodio agudo antes de asumir que ha comenzado el mantenimiento.

Óptimamente un tratamiento de mantenimiento efectivo, debería prevenir completamente la aparición de episodios de recurrencia de la enfermedad, asumiendo adherencia completa al tratamiento.

Demostrar que un tratamiento de mantenimiento ha disminuido el número de episodios en un individuo requiere que el clínico tratante literalmente cuente el número de episodios en un periodo de tiempo, antes que se inicie un tratamiento y que lo compare con el número de episodios que aparecen mientras el paciente está siendo tratado. Este diseño en espejo permitirá al clínico posiblemente identificar terapias preventivas parcialmente efectivas. En forma similar disminuir la amplitud de los episodios permite que un tratamiento de mantenimiento efectivo sea visto como parcialmente efectivo si los episodios recurrentes con el tratamiento son, por ejemplo, hipomanía y depresión leve, y no una manía psicótica con

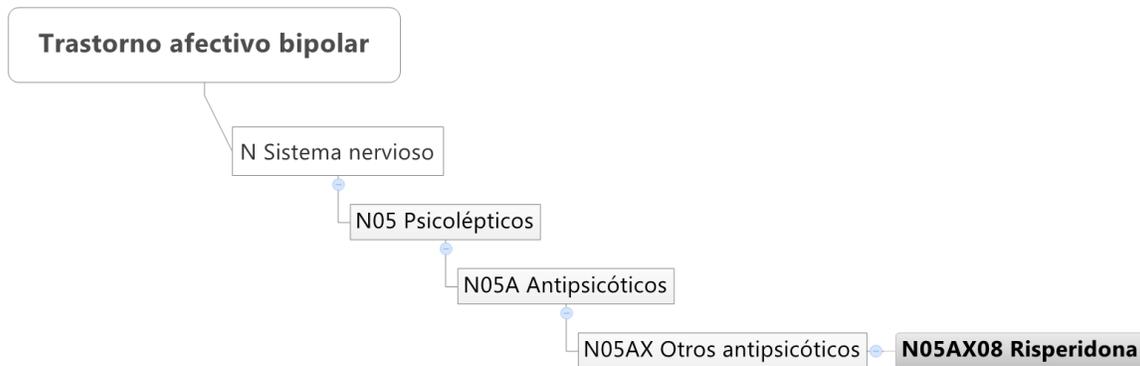
hospitalización o una depresión suicida o incapacitante que podría verse sin tratamiento. Unas consideraciones similares aplican para la duración de los episodios de alteración del estado del ánimo. La disminución de los síntomas subsindromáticos es un componente vital de las terapias de mantenimiento porque los síntomas subsindromáticos se asocian con limitación funcional y porque son predictores tanto de recurrencias maníacas tempranas como depresivas (Gitlin).

## 1.2 Descripción de la tecnología

La risperidona es un fármaco de alta potencia antipsicótica, predominando sobre su acción sedante. Pertenece al grupo de los antipsicóticos nuevos o atípicos, los cuales tienen un mejor perfil de seguridad, al presentar una menor incidencia de efectos extrapiramidales. Risperidona está indicado en el tratamiento de las psicosis esquizofrénicas agudas y crónicas. También alivia los síntomas afectivos (tales como depresión, sentimientos de culpabilidad, ansiedad) asociados a la esquizofrenia (4).

### 1.2.1 Código ATC

Figura 1. Descripción de niveles ATC



### 1.2.2 Registro INVIMA

Al realizar la revisión de las bases de datos de registros sanitarios en Colombia, se encontraron 85 registros sanitarios de los cuales 68 estaban vigentes y en la modalidad de fabricar y vender o importar y vender y 47 de ellos cuentan con la indicación de desorden bipolar. Estos registros incluyen diferentes formas farmacéuticas: orales, entre las que se encuentran: tabletas que no modifiquen la liberación del fármaco, tabletas orodispersables y soluciones orales (gotas), igualmente se incluyen soluciones inyectables, y polvos inyectables entre estos últimos formas que permiten la liberación controlada del fármaco. La información completa de estos registros sanitarios se encuentra en el Anexo 1.

### 1.2.3. Descripción general del principio activo

La risperidona es un agente antipsicótico, derivado benzoisoxazólico, emparentado estructuralmente con las butirofenonas. Es un antagonista altamente selectivo de los receptores de la serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) 5-HT<sub>2</sub> y los receptores de la dopamina D<sub>2</sub>.

Está indicado en esquizofrenia, incluyendo primer episodio psicótico, exacerbaciones agudas, esquizofrenia crónica y otras afecciones psicóticas, en las cuales los síntomas positivos (como alucinaciones, delirios, trastornos del pensamiento, hostilidad, recelo) y/o los síntomas negativos (como aplanamiento afectivo, repliegue emocional y social, pobreza del lenguaje) sean notorios. También alivia los síntomas afectivos (como depresión, sentimiento de culpa, ansiedad) asociados con la esquizofrenia. Además es empleado en el largo plazo para la prevención de recaídas (exacerbaciones agudas en pacientes esquizofrénicos crónicos). Esta indicado como terapia adyuvante a estabilizadores del ánimo en el tratamiento de episodios

maníacos en trastorno bipolar. Así mismo puede ser empleado en el tratamiento a corto plazo de episodios mixtos o maníacos agudos asociados con el Trastorno Bipolar I. Adicionalmente, está indicado en el tratamiento sintomático de trastornos de conducta u otras conductas disruptivas en niños, adolescentes y adultos con un funcionamiento intelectual inferior a la media o retraso mental en los cuales las conductas destructivas (por ej.: agresión, impulsividad y comportamientos autodestructivos). Por último, está indicado para el tratamiento de pacientes con autismo a partir de los 5 años.

#### Dosificación

En el caso de desorden bipolar como terapia adjunta, se recomienda una dosis de inicio de 2 mg una vez al día. Esta dosis puede ser ajustada de manera individualizada en incrementos de 2 mg/día con una frecuencia no mayor a día por medio. La mayoría de los pacientes se benefician con dosis de 2 – 6 mg/día.

Como monoterapia debe administrarse en un esquema de una vez al día, comenzando con 2 mg a 3 mg por día. Los ajustes de la dosificación, en caso de ser necesarios deben realizarse en intervalos de no menos de 24 horas y en aumentos/ disminuciones de la dosis de 1 mg por día. No se ha establecido su seguridad y eficacia en pacientes pediátricos con esquizofrenia o manía aguda asociada con el Trastorno Bipolar I.

#### Condiciones y Precauciones:

En pacientes con demencia aumenta el riesgo de episodios isquémicos cerebrales, entre los que se incluyen accidentes cerebrovasculares, algunos de ellos de desenlace mortal. Debido a su actividad alfa bloqueante, puede manifestar hipotensión ortostática, especialmente durante el periodo inicial de ajuste de dosis. Para reducir el riesgo de hipotensión se aconseja seguir las recomendaciones de ajuste gradual de la dosis. Si se manifestase hipotensión debe considerarse una reducción de la dosis, especialmente en casos de hipovolemia, insuficiencia cardíaca o coronaria, posinfarto o deshidratación.

En los casos de epilepsia debido a la posibilidad de disminuir el umbral convulsivo, se recomienda precaución sobre todo en pacientes de alto riesgo. Teniendo en cuenta su metabolismo en el hígado, debe hacerse ajuste de dosis de acuerdo a la funcionalidad de este órgano. Así mismo, debido a su eliminación por vía renal debe hacerse ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal. Se debe tener especial precaución en enfermedad de Parkinson ya que puede aumentar el riesgo de Síndrome Neuroléptico Maligno o empeorar los síntomas de la enfermedad.

Puede inducir a discinesia tardía, la cual se caracteriza por movimientos rítmicos involuntarios, especialmente de la lengua o en la cara, a pesar de que se considera que la risperidona ocasiona con menor frecuencia este efecto adverso. Si parecen signos y síntomas de discinesia tardía, deberá considerarse la suspensión del tratamiento con todos los fármacos antipsicóticos.

Otra posible reacción corresponde al síndrome neuroléptico maligno, el cual puede presentarse con hipertermia, rigidez muscular, alteración de la conciencia, pulso errático, diaforesis, taquicardia, entre otros síntomas, ante lo cual se debe suspender el tratamiento de manera inmediata y consultar a un centro médico urgentemente. Se debe evitar el consumo de bebidas alcohólicas.

## 2. Evaluación de efectividad y seguridad

### 2.1. Pregunta de investigación

En pacientes adultos con trastorno afectivo bipolar ¿cuál es la efectividad y seguridad de risperidona, olanzapina, quetiapina o aripripazol (antipsicóticos) en combinación con litio o divalproato sódico (estabilizadores del estado de ánimo) comparados con monoterapia de litio o divalproato sódico (estabilizadores del ánimo) para disminuir la recurrencia de la alteración del estado de ánimo (episodios maníacos, depresivos o episodios afectivos mixtos), incidencia de eventos adversos y retiro del tratamiento.?

<b>P</b>	Adultos con trastorno afectivo bipolar.
<b>I</b>	Risperidona, olanzapina, quetiapina o aripripazol (antipsicóticos) en combinación con litio o divalproato sódico (estabilizadores del estado de ánimo).
<b>C</b>	Monoterapia de litio o divalproato sódico (estabilizadores del ánimo).
<b>O</b>	Recurrencia de la alteración del estado de ánimo (episodios maníacos, depresivos o episodios afectivos mixtos), incidencia de eventos adversos y retiro del tratamiento.

P: población; I: tecnología de interés; C: comparación; O: desenlaces (del inglés Outcome);

La pregunta de investigación fue refinada y validada con base en: autorización de mercadeo de la tecnología para la indicación de interés (registro sanitario INVIMA), listado de medicamentos vitales no disponibles, cobertura de las tecnologías en el Plan Obligatorio de Salud (POS) (Acuerdo 029 de 2011), revisión de grupos terapéuticos (código ATC: Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system), recomendaciones de guías de práctica clínica actualizadas, disponibilidad de evidencia sobre efectividad y seguridad, uso de las tecnologías (listas nacionales de recobro, estadísticas de prescripción, entre otros), estudios de prevalencia/incidencia y carga de enfermedad y consulta con expertos temáticos (especialistas clínicos), sociedades científicas y otros actores clave.

## 2.2. Criterios de elegibilidad de la evidencia

### 2.2.1. Criterios de inclusión

#### 2.2.1.1. Población

Estudios cuya población objeto son adultos con diagnóstico de trastorno afectivo bipolar.

#### 2.2.1.2. Intervención de interés

Risperidona, olanzapina, quetiapina o aripripazol (antipsicóticos) en combinación con litio o divalproato sódico (estabilizadores del estado de ánimo).

#### Comparadores

#### 2.2.1.3. Monoterapia de litio o divalproato sódico (estabilizadores del ánimo).

#### 2.2.1.4. Desenlaces

Recurrencia de la alteración del estado de ánimo (episodios maníacos, depresivos o episodios afectivos mixtos), incidencia de eventos adversos y retiro del tratamiento.

#### 2.2.1.5. Tipo de estudios

Para determinar si el estudio correspondía a una revisión sistemática, se emplearon los criterios propuestos en el Manual Cochrane para revisiones sistemáticas de intervenciones (5).

### 2.2.2. Criterios de exclusión

#### 2.2.2.1. Tipo de estudio

Revisiones sistemáticas con fecha de publicación mayor a 3 años.

Revisiones sistemáticas publicadas en idiomas diferentes al inglés y español.

## 2.3. Metodología

### 2.3.1. Búsqueda de literatura

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva, con el objetivo de identificar evidencia científica relevante en relación con la(s) pregunta(s) de evaluación. Todo el proceso se acogió a

los estándares de calidad internacional utilizados en revisiones sistemáticas de la literatura (5). Las búsquedas fueron llevadas a cabo por personal entrenado.

#### 2.3.1.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas

De acuerdo con el tipo de estudio definido en los criterios de elegibilidad, se seleccionaron las siguientes fuentes electrónicas de consulta:

- MEDLINE (plataforma Ovid)
- MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations (plataforma Ovid)
- MEDLINE Daily Update (plataforma Ovid)
- EMBASE.com
- The Cochrane Library (plataforma Wiley)

Inicialmente se identificaron los términos clave de búsqueda en lenguaje natural a partir de la pregunta con estructura PICO.

Posteriormente se diseñó una estrategia de búsqueda genérica, compuesta por vocabulario controlado explotado (Medical Subject Headings - MeSH y Emtree) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. Las estrategias se complementaron con identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad, operadores booleanos y filtros metodológicos de alta especificidad. Esta estrategia se validó mediante una consulta con expertos temáticos y se adaptó para las diferentes fuentes de información.

Las búsquedas se realizaron sin restricción de idioma y con restricción de fecha de publicación (2010-2013).

Las estrategias de búsqueda y sus resultados se almacenaron en formato electrónico, estableciendo auto alertas para la actualización periódica de los resultados.

#### 2.3.1.2. Otros métodos de búsqueda

Un listado de los estudios incluidos en la evaluación junto con los criterios de elegibilidad fue enviado a expertos temáticos, así como a los productores y comercializadores de las tecnologías de interés, indagando sobre la disponibilidad de estudios publicados y no publicados que se ajustaran a los criterios de elegibilidad definidos para la evaluación.

### 2.3.1.3. Gestión documental

Para cada búsqueda se generó una bitácora o reporte, garantizando su reproducibilidad y transparencia. Los resultados de las búsquedas electrónicas y de otros métodos de búsqueda fueron descargados al programa EndNote X6®. Las referencias duplicadas fueron removidas.

Los resultados se documentaron mediante el diagrama de flujo PRISMA (6).

### 2.3.2. Tamización de referencias y selección de estudios

Las referencias fueron tamizadas por dos revisores (EP/MD) de forma independiente, revisando los títulos y resúmenes con el programa EndNote X6®. Previamente se realizó una prueba piloto con las primeras 10 referencias, para asegurar la consistencia en la aplicación de los criterios de elegibilidad.

En caso de duda sobre el cumplimiento de los criterios, se revisó el texto completo para orientar la decisión. Los desacuerdos entre los pares revisores fueron resueltos por consenso.

A partir del grupo de referencias retribuidas en las búsquedas se realizó la selección de estudios, para esto, un evaluador (EP), verificó nuevamente los criterios de elegibilidad mediante la revisión de cada referencia en texto completo.

### 2.3.3. Evaluación de la calidad de la evidencia

La calidad de los estudios seleccionados fue evaluada por dos epidemiólogos (LP/EP) de acuerdo con los criterios AMSTAR, ISPOR (7, 8)

### 2.3.4. Extracción de datos

La información básica de los estudios incluidos y sus hallazgos fueron extraídos por dos revisores (EP/LP), aplicando un formato estándar diseñado en Word®. Cuando se identificaron múltiples publicaciones de un mismo estudio, los datos fueron extraídos del reporte con fecha de publicación más reciente.

### Métodos de síntesis de la evidencia

Para cada comparación y desenlaces (de efectividad y seguridad) se seleccionó el estudio que mejor se valoró con base en los siguientes criterios:

- Inclusión de evidencia directa (estudios cabeza a cabeza)
- Inclusión de evidencia obtenida por análisis pragmático "Intención a Tratar"
- Inclusión de datos individuales de pacientes
- Número de estudios primarios incluidos
- Exhaustividad en las fuentes de información consultadas
- Estatus de publicación de los estudios primarios
- Restricciones de lenguaje
- Probabilidad de sesgo de publicación
- Calidad metodológica de la revisión (herramienta AMSTAR)
- Heterogeneidad estadística para los efectos de interés
- Imprecisión de los estimadores de interés
- Definición de los tratamientos\*
- Geometría de la red de evidencia\*
- Coherencia entre la evidencia directa e indirecta\*

\* Este criterio aplica para meta-análisis en red.

## 2.4. Resultados

### 2.4.1. Búsqueda de literatura

Los resultados de la búsqueda se detallan en el Anexo 2.

### 2.4.2. Tamización de referencias y selección de estudios

Los resultados de la tamización de referencias y selección de estudios se presentan en el Anexo 3.

El listado de los estudios incluidos y excluidos se provee en los Anexos 4 y 5 respectivamente.

### 2.4.3. Calidad de la evidencia

La calidad de los estudios incluidos se presenta en el Anexo 6.

### 2.4.4. Descripción de los estudios

Las características de los estudios incluidos se presentan en el Anexo 7.

#### 2.4.5. Efectividad

La revisión sistemática de Chiesa y cols. 2011 (9), incluyó 11 ensayos clínicos, dos con la comparación de quetiapina con divalproato sódico o litio. Los datos del metanálisis muestran que los pacientes tratados con quetiapina y un estabilizador del ánimo tuvieron mayor chance de mantener el estado de remisión comparado con los pacientes que recibieron placebo más estabilizador del ánimo (2 estudios, 397 pacientes, OR 0.23 IC 95% 0.15, 0.37,  $p < 0.000010$ ).

El metanálisis de Vieta y cols. 2011 (10) incluyó 21 ensayos clínicos y 5364 pacientes, incluye estudios que probaron la efectividad de la monoterapia y la terapia combinada. El desenlace principal para este estudio fue el riesgo relativo (RR) de recaída para los pacientes en remisión. La medida de efecto agrupada (metanálisis) muestra que la combinación de estabilizadores del ánimo con antipsicóticos, es efectiva (6 estudios, 1826 pacientes, RR 0.42 IC 95% 0.33, 0.53). De este metanálisis de seis estudios para terapia combinada de mantenimiento, hubo dos ensayos de interés para esta evaluación: un ensayo de olanzapina en terapia combinada con divalproato, cuyos resultados no son estadísticamente significativos (98 pacientes, RR 0.69, IC 95% 0.29, 1.65), y un ensayo de risperidona en inyección de larga duración en combinación con estabilizador del ánimo que muestra efectividad de la terapia (124 pacientes, RR 0.40, IC 95% 0.18, 0.90).

Los datos presentados a continuación, provienen de la revisión de literatura realizada por Gitlin y cols. 2012 (11). La tasa de recaídas de risperidona (inyección de larga duración) en combinación con litio fue de 23%, comparada con una tasa de 46% en aquellos que recibieron litio + placebo ( $p = 0.01$ ). No se identificó evidencia directa que compare la efectividad entre la combinación de risperidona con litio contra olanzapina, quetiapina o aripiprazol (antipsicóticos). El Número Necesario a Tratar (NNT) de risperidona en combinación con litio es de 4 para cualquier episodio (manía o depresión). Olanzapina en monoterapia comparada contra placebo mostró que se necesita de un NNT de 5 para prevención de manía y un NNT de 3 para prevención de recaída de cualquier tipo (manía o depresión). Quetiapina en terapia combinada con litio o divalproato sódico, mostró un NNT de 4 para cualquier tipo de recaída, y un NNT de 7 a 9 para recaída en episodios de manía. Aripiprazol combinada con litio o divalproato sódico mostró una tasa de recaídas de 17% comparada con una tasa de 29% en aquellos que recibieron aripiprazol más placebo. Esta combinación mostró un retardo significativo del tiempo a la recaída (HR=0.54 IC95% 0.33-0.89).

#### 2.4.6. Seguridad

Existen varios efectos adversos de los antipsicóticos. Risperidona presenta mayor ganancia de peso, más síntomas extrapiramidales (acatisia, tremor, rigidez muscular), y más trastornos metabólicos como hiperglicemia e hiperlipidemia. Olanzapina se relaciona también con mayor ganancia de peso, hiperlipidemia y desarrollo de síndrome metabólico. Aripiprazol está

relacionado con mayor sedación o activación (acatisia, insomnio), no se asoció con ganancia de peso o síndrome metabólico. Quetiapina produce ganancia de peso, hiperglicemia, hiperlipidemia y síntomas extrapiramidales.

### 3. Discusión

Los hallazgos de las búsquedas de evidencia para esta evaluación arrojaron muy escasa información para la terapia de mantenimiento en comparación con la amplia información encontrada para terapia en fase aguda. Así mismo, hay mayor información para el uso de antipsicóticos y estabilizadores del ánimo en monoterapia que en terapia combinada. En razón a que hubo muy poca información disponible en los hallazgos de las búsquedas, se requirió de la inclusión de una revisión narrativa que contenía los datos de interés, la revisión de Gitlin y cols. 2012.

Los estudios incluidos en esta evaluación indican que hay disponibles varias opciones para la terapia combinada de mantenimiento para el TAB, dada la comprobada efectividad de los estabilizadores del ánimo, aunque existe amplia variabilidad en la efectividad y perfiles de seguridad de los antipsicóticos atípicos (olanzapina, quetiapina, risperidona, aripiprazol) (10). Las tres publicaciones incluidas, presentan información consistente: la efectividad de la terapia combinada es mayor que la monoterapia. La publicación de Gitlin, muestra adicionalmente que este aspecto es consistente con estudios que han asociado con mejores desenlaces (menor tasa de recaídas, mayor tiempo libre de recaídas), si se incluye dentro de la estrategia de manejo a la psicoterapia, sin importar el tipo de abordaje que ésta tenga. Gitlin y cols., consideran razonable por tanto, no hablar de rechazo al tratamiento mientras haya un espacio para completar el tratamiento con un esquema completo de psicoterapia.

#### 4. Conclusiones

Efectividad: la combinación de risperidona, olanzapina, quetiapina o aripipazol con litio o divalproato sódico (estabilizadores del ánimo) como terapia de mantenimiento para el trastorno afectivo bipolar es más efectiva en comparación con monoterapia de litio o divalproato sódico, para los desenlaces de episodios de recaída de alteración del ánimo (episodios maníacos, depresivos o mixtos). No es significativa la diferencia en efectividad entre los antipsicóticos (risperidona, olanzapina, quetiapina, aripipazol) para los episodios de alteración del ánimo (episodios maníacos, depresivos o mixtos). Aunque la adición de psicoterapia al manejo del TAB excede el objetivo de esta evaluación, hay información proveniente de la evidencia aquí incluida que señala como la estrategia más efectiva, la adición de psicoterapia a la terapia farmacológica para el tratamiento del TAB.

Seguridad: los antipsicóticos se asocian con mayor frecuencia de eventos adversos en comparación con placebo; no hay evidencia conclusiva sobre las diferencias de efectos adversos entre los antipsicóticos (risperidona, olanzapina, quetiapina, aripipazol). No se encontró evidencia para el desenlace retiro de tratamiento en la terapia combinada de mantenimiento.

### Referencias bibliográficas

1. Zuddas A, Zanni R, Usala T. Second generation antipsychotics (SGAs) for non-psychotic disorders in children and adolescents: A review of the randomized controlled studies. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011;21(8):600-20. PubMed PMID: 21550212.
2. Seida JC, Schouten JR, Boylan K, Newton AS, Mousavi SS, Beath A, et al. Antipsychotics for children and young adults: A comparative effectiveness review. *Pediatrics*. 2012;129(3):e771-e84. PubMed PMID: 22351885.
3. Popovic D, Reinares M, Amann B, Salamero M, Vieta E. Number needed to treat analyses of drugs used for maintenance treatment of bipolar disorder. *Psychopharmacology*. 2011;213(4):657-67. PubMed PMID: 21052983.
4. Medline Plus2013.
5. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 5.1.0 [updated March 2011]2011.
6. Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche P, Ioannidis J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of clinical epidemiology*. 2009 Oct;62(10):e1-34. PubMed PMID: 19631507. Epub 2009/07/28. eng.
7. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *Journal of clinical epidemiology*. 2009 Oct;62(10):1013-20. PubMed PMID: 19230606. Epub 2009/02/24. eng.
8. Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R, Barrett A, Hawkins N, et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2011 Jun;14(4):417-28. PubMed PMID: 21669366. Epub 2011/06/15. eng.
9. Chiesa A, Chierzi F, De Ronchi D, Serretti A. Quetiapine for bipolar depression: A systematic review and meta-analysis. *International Clinical Psychopharmacology*. 2012;27(2):76-90. PubMed PMID: 22107783.
10. Vieta E, Gunther O, Locklear J, Ekman M, Miltenburger C, Chatterton ML, et al. Effectiveness of psychotropic medications in the maintenance phase of bipolar disorder: A meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2011;14(8):1029-49.
11. Gitlin M, Frye MA. Maintenance therapies in bipolar disorders Denmark: Department of Psychiatry, Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles, Los Angeles, CA 90095, USA. [mgitlin@mednet.ucla.edu](mailto:mgitlin@mednet.ucla.edu); 2012 [cited 14 Suppl 2 dz6, 100883596]. 51-65].

### Anexos

#### Anexo 1. Registros sanitarios vigentes

	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular registro
1	INVIMA 2009M- 0010132	<b>RISPERIDONA</b>  2 mg	<p><b>Forma Farmacéutica:</b> Tabletas con ó sin recubimiento que no modifiquen la liberación del fármaco</p> <p><b>Concentración :</b> 2mg</p> <p><b>Via de administración:</b> Oral</p> <p><b>Presentación:</b>  Caja por blíster de 10 tabletas diferente contenido</p>	<p>Alternativo en los tratamientos de esquizofrenia aguda y crónica. Monoterapia en desorden bipolar. Tratamiento de desórdenes de la conducta en niños, adolescentes y adultos con retardo mental. Coadyuvante a corto y mediano plazo en el manejo de la enfermedad de autismo.</p>	TECNOQUIMICAS S.A.
2	INVIMA 2009M- 0009646	<b>RISPEN 2 mg.</b>	<p>Forma Farmacéutica: Tabletas con ó sin recubimiento que no modifiquen la liberación del fármaco</p> <p>Concentración : 2mg</p> <p>Via de administración:</p>	<p>Alternativo en los tratamientos de esquizofrenia aguda y crónica. Monoterapia en desorden bipolar. Tratamiento de desórdenes de la conducta en niños, adolescentes y adultos con retardo mental.</p>	LABORATORIOS BAGO DE COLOMBIA LTDA

	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular registro
			<p>Oral</p> <p>Presentación: Caja por blíster de 10 tabletas diferente contenido</p>	<p>Coadyuvante a corto y mediano plazo en el manejo de la enfermedad de autismo.</p>	
3	INVIMA 2012M- 0001210-R1	<b>RISOFREN</b>  <b>Tabletas 2 mg</b>	<p>Forma Farmacéutica: Tabletas con ó sin recubimiento que no modifiquen la liberación del fármaco</p> <p>Concentración : 2mg</p> <p>Vía de administración: Oral</p> <p>Presentación: Caja por blíster de 10 tabletas diferente contenido</p>	<p>Alternativo en los tratamientos de esquizofrenia aguda y cronica.</p>	<p>GRUPO INTERNACIONAL FARMACEUTICO GRUFARMA S.A.S.</p>
4	INVIMA 2009M- 0009541	<b>RISPERDAL CONSTA® 50 MG Polvo de liberación prolongada para reconstituir a suspension inyectable</b>	<p>Forma Farmacéutica: Polvo estéril</p> <p>Concentración : 50mg</p> <p>Vía de administración: Intramuscular</p>	<p>Indicado en el tratamiento de la esquizofrenia y el trastorno esquizofrénico. Desorden bipolar: risperdal consta® (risperidona) está indicado como monoterapia o</p>	<p>JANSSEN CILAG S.A.</p>

	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular registro
			Presentación: Frasco vial	combinada con litio o valproato para el tratamiento de mantenimiento del trastorno afectivo bipolar I, en adultos mayores de 18 años	
5	INVIMA 2007M- 006345 R1	<b>RISPERIDONA</b>  <b>1 mg</b>	Forma Farmacéutica: Tabletas con ó sin recubrimiento que no modifiquen la liberación del fármaco  Concentración : 1mg  Vía de administración: Oral  Presentación:  Caja por blíster de 10 tabletas diferente contenido	Alternativo en los tratamientos de la esquizofrenia aguda y crónica	AMERICAN GENERICS S.A.S.
6	INVIMA2005 M- 000428- R1	<b>RISPERDAL</b> <b>TABLETAS 3</b> <b>mg</b>	Forma Farmacéutica: Tabletas con o sin recubrimiento que no modifiquen la	Alternativo en los tratamientos de esquizofrenia aguda y crónica. Monoterapia en desorden bipolar,	JANSSEN CILAG S.A.

	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular registro
			<p>liberación del fármaco</p> <p>Concentración : 3mg</p> <p>Vía de administración: Oral</p> <p>Presentación:</p> <p>Caja por blíster de 10 ó 6 ó 20 tabletas diferente contenido</p>	<p>tratamiento de desórdenes de la conducta en niños, adolescentes y adultos con retardo mental. Coadyuvante a corto y mediano plazo en el manejo de la enfermedad de autismo. Se desconoce su eficacia a largo plazo y por lo tanto no se acepta su uso si existe evidencia suficiencia clínica de su eficacia en tratamientos a largo plazo.</p>	
7	INVIMA 2007M-006496 R1	<b>RISPERIDONA</b>  <b>3 mg</b>	<p>Forma Farmacéutica: Tabletillas con o sin recubrimiento que no modifiquen la liberación del fármaco</p> <p>Concentración : 3mg</p> <p>Vía de administración:</p>	<p>Hipersensibilidad a la risperidona, embarazo y lactancia. Puede producir hipotensión ortostática e interferir con actividades que requieren agudeza visual. Puede interactuar con otros depresores del sistema</p>	AMERICAN GENERICS S.A.S.

	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular registro
			<p>Oral</p> <p>Presentación:</p> <p>Caja por blíster de 10 ó 6 ó 20 tabletas diferente contenido</p>	<p>nervioso central. Puede antagonizar los efectos de la levo dopa y otros agonistas dopaminérgicos. Se han presentado accidentes cerebro vasculares en pacientes tratados con risperidona. Usar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida. Úsese bajo estricta vigilancia médica.</p>	
8	INVIMA 2012M- 0000898-R1	<b>TRACTAL® 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS</b>	<p>Forma Farmacéutica: Tabletas con o sin recubrimiento que no modifiquen la liberación del fármaco</p> <p>Concentración : 3mg</p> <p>Vía de administración:</p>	<p>Alternativo en el tratamiento de la esquizofrenia aguda y crónica. Monoterapia en desorden bipolar. Tratamiento de desórdenes de la conducta en niños, adolescentes y adultos con retardo mental. Adyuvante a</p>	ROEMMERS COLOMBIA S.A.

	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular registro
			<p>Oral</p> <p>Presentación:</p> <p>Caja por blíster de 10 tabletas diferente contenido</p>	<p>corto y mediano plazo en el manejo de la enfermedad de autismo.</p>	
9	INVIMA 2012M-0000896-R1	<p><b>TRACTAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS</b></p> <p><b>1 mg</b></p>	<p>Forma Farmacéutica: Tabletillas con o sin recubrimiento que no modifiquen la liberación del fármaco</p> <p>Concentración : 1mg</p> <p>Vía de administración: Oral</p> <p>Presentación:</p> <p>Caja por blíster de 10 ó 6 ó 20 tabletas diferente contenido</p>	<p>Alternativo en el tratamiento de la esquizofrenia aguda y crónica</p>	<p>SCANDINAVIA PHARMA LTDA.</p>
10	INVIMA 2012M-0000893-R1	<p><b>TRACTAL® COMPRIMIDOS RECUBIERTOS POR 2 mg</b></p>	<p>Forma Farmacéutica: Tabletillas con o sin recubrimiento</p>	<p>Alternativo en el tratamiento de esquizofrenia aguda y crónica. Monoterapia en desorden bipolar.</p>	<p>SCANDINAVIA PHARMA LTDA.</p>

	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular registro
			<p>que no modifiquen la liberación del fármaco</p> <p>Concentración : 1mg</p> <p>Vía de administración: Oral</p> <p>Presentación:</p> <p>Caja por blíster de 10 ó 6 ó 20 tabletas diferente contenido</p>	<p>Tratamiento de desórdenes de la conducta en niños, adolescentes y adultos con retardo mental. Coadyuvante a corto y mediano plazo en el manejo de la enfermedad de autismo.</p>	
11	INVIMA 2006M- 0005770	<b>PERIDON 2 mg</b> <b>Tabletas</b> <b>cubiertas</b>	<p>Forma Farmacéutica: Tablet con o sin recubrimiento que no modifiquen la liberación del fármaco</p> <p>Concentración : 1mg</p> <p>Vía de administración: Oral</p> <p>Presentación:</p> <p>Caja por blíster de 10 ó 6 ó 20</p>	<p>Alternativo en los tratamientos de la esquizofrenia aguda y crónica</p>	GARMISCH PHARMACEUTICAL S.A.

	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular registro
			tabletas diferente contenido		
12	INVIMA M-015090	<b>RISPERDAL</b> <b>Tabletas 1 mg</b>	<p>Forma Farmacéutica: Tabletas con o sin recubrimiento que no modifiquen la liberación del fármaco</p> <p>Concentración : 1mg</p> <p>Vía de administración: Oral</p> <p>Presentación: Caja por blíster de 10 ó 6 ó 20 tabletas diferente contenido</p>	<p>Alternativo en los tratamientos de esquizofrenia aguda y crónica. Monoterapia en desorden bipolar. Tratamiento de desórdenes de la conducta en niños, adolescentes y adultos con retardo mental. Coadyuvante a corto y mediano plazo en el manejo de la enfermedad de autismo.</p>	JANSSEN CILAG S.A.
13	INVIMA 2009 M-013435-R1	<b>RISPERDAL</b> <b>1mg / ml</b>	<p>Forma Farmacéutica: Solución</p> <p>Concentración : 1mg</p> <p>Vía de administración: Oral</p> <p>Presentación:</p>	<p>Alternativo en los tratamientos de esquizofrenia aguda y crónica. Monoterapia en desorden bipolar. Tratamiento de los desórdenes de la conducta en niños, adolescentes y</p>	JANSSEN CILAG S.A

	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular registro
			Frasco gotero en vidrio 100mL	adultos con retardo mental. Coadyuvante a corto y mediano plazo en el manejo de la enfermedad de autismo, se desconoce su eficacia a largo plazo y por lo tanto no se acepta su uso si existe evidencia clínica de su eficacia en tratamientos a largo plazo.	
14	INVIMA 2003M-0002811	<b>RISPERDAL QUICKKET® Tabletas de 0.5 mg</b>	Forma Farmacéutica: Tableta orodispersable  Concentración : 0.5mg  Vía de administración: Bucal  Presentación: Caja 14 ó 28 ó 56 ó 4 ó 20 tabletas	Coadyuvante a corto y mediano plazo en el manejo de la enfermedad del autismo tratamiento alternativo en el tratamiento de la esquizofrenia aguda y crónica	JANSSEN CILAG S.A.
15	INVIMA 2004M-0003070	<b>RISPERDAL Quicklet 1,0 mg</b>	Forma Farmacéutica: Tableta orodispersable	Alternativo en los tratamientos de la esquizofrenia	JANSSEN CILAG S.A.

	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular registro
			<p>Concentración : 1mg</p> <p>Vía de administración: Bucal</p> <p>Presentación:  Caja por blíster de 14 ó 28 ó 56 ó 4 ó 20 tabletas</p>	<p>aguda y crónica. Coadyuvante a corto y mediano plazo en el manejo de la enfermedad del autismo.</p>	
16	INVIMA 2003M- 0002870	<b>RISPERDAL QUICKLET® Tabletas de 2.0 mg</b>	<p>Forma Farmacéutica: Tableta orodispersable</p> <p>Concentración : 2mg</p> <p>Vía de administración: Bucal</p> <p>Presentación:  Caja por blíster de 10 ó 6 ó 20 tabletas diferente contenido</p>	<p>Alternativo en los tratamientos de la esquizofrenia aguda y crónica. Coadyuvante a corto y mediano plazo en el manejo de la enfermedad del autismo.</p>	JANSSEN CILAG S.A.
17	INVIMA 2005M- 0004181	<b>ISPERIN® 1mg</b>	<p>Forma Farmacéutica: Tabletas con o sin recubrimiento que no modifiquen la liberación del</p>	<p>Alternativo en el tratamiento de la esquizofrenia aguda y crónica. monoterapia en desorden bipolar.</p>	PROCAPS S.A.

	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular registro
			<p>fármaco</p> <p>Concentración : 1mg</p> <p>Vía de administración: Oral</p> <p>Presentación: Caja por blíster de 10 tabletas diferente contenido</p>	Tratamiento de desórdenes de la conducta en niños, adolescentes y adultos con retardo mental	
18	INVIMA 2004M- 0003968	<b>ISPERIN 2</b>	<p>Forma Farmacéutica: Tabletas con o sin recubrimiento que no modifiquen la liberación del fármaco</p> <p>Concentración : 2mg</p> <p>Vía de administración: Oral</p> <p>Presentación: Caja por blíster de 10 tabletas diferente contenido</p>	<p>Alternativo en los tratamientos de esquizofrenia aguda y crónica. Monoterapia en desorden bipolar.</p> <p>Tratamiento de desórdenes de la conducta en niños, adolescentes y adultos con retardo mental.</p>	PROCAPS S.A.
19	INVIMA 2012M-	<b>RISOFREN® TABLETAS 1</b>	<p>Forma Farmacéutica: Tabletas con o</p>	Alternativo en los tratamientos de esquizofrenia	GRUPO INTERNACIONAL FARMACEUTICO

	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular registro
	0001208-R1	mg	sin recubimiento que no modifiquen la liberación del fármaco  Concentración : 1mg  Vía de administración: Oral  Presentación:  Caja por blíster de 10 ó 6 ó 20 tabletas diferente contenido	aguda y cronica.	GRUFARMA S.A.S.
20	INVIMA 2011M- 0012477	<b>BIPERDIN® 4 mg</b>	Forma Farmacéutica: Tabletas con o sin recubimiento que no modifiquen la liberación del fármaco  Concentración : 4mg  Vía de administración: Oral  Presentación:  Caja por blíster de 10 ó 6 ó 20	Alternativo en los tratamientos de esquizofrenia aguda y cronica. Monoterapia en desorden bipolar. Tratamiento de desórdenes de la conducta en niños, adolescentes y adultos con retardo mental. Coadyuvante a corto y mediano plazo en el manejo de la enfermedad de	APOLO FARMA LTDA

	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular registro
			tabletas diferente contenido	autismo.	
21	INVIMA 2005M- 0004983	<b>TRACTAL GOTAS</b>	Forma Farmacéutica: Solución  Concentración : 1mg/mL  Vía de administración: Oral  Presentación:  Frasco polietileno 5mL	Alternativo en los tratamientos de esquizofrenia aguda y crónica. Monoterapia en desorden bipolar y tratamientos de desórdenes de la conducta en niños, adolescentes y adultos con retardo mental	SCANDINAVIA PHARMA LTDA.
22	INVIMA 2011M- 0012659	<b>RISPYL ® 2 mg</b>	Forma Farmacéutica: Tabletas con o sin recubrimiento que no modifiquen la liberación del fármaco  Concentración : 2mg  Vía de administración: Oral  Presentación:  Caja por 20 tabletas	Alternativo en el tratamiento de esquizofrenia aguda y crónica. Monoterapia en desorden bipolar y tratamiento de desórdenes de la conducta en niños, adolescentes y adultos con retardo mental	AXON PHARMA COLOMBIA S.A.S

	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular registro
23	INVIMA 2006M- 0005769	<b>GARMISCH PERIDON 1 mg Tabletas cubiertas</b>	<p>Forma Farmacéutica: Tabletas con o sin recubrimiento que no modifiquen la liberación del fármaco</p> <p>Concentración : 1mg</p> <p>Vía de administración: Oral</p> <p>Presentación:  Caja por 20 tabletas</p>	Alternativo en los tratamientos de la esquizofrenia aguda y crónica	GARMISCH PHARMACEUTICAL S.A.
24	INVIMA 2006M- 0005660	<b>GARMISCH PERIDON 3 MG Tabletas cubiertas</b>	<p>Forma Farmacéutica: Tabletas con o sin recubrimiento que no modifiquen la liberación del fármaco</p> <p>Concentración : 3mg</p> <p>Vía de administración: Oral</p> <p>Presentación:</p>	Alternativo en los tratamiento de esquizofrenia aguda y crónica.	GARMISCH PHARMACEUTICAL S.A.

	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular registro
			Caja por blíster de 10 ó 6 ó 20 tabletas diferente contenido		
25	INVIMA 2007M- 0006894	<b>ISPERIN 3 mg</b>	<p>Forma Farmacéutica: Tabletas con o sin recubrimiento que no modifiquen la liberación del fármaco</p> <p>Concentración : 1mg</p> <p>Vía de administración: Oral</p> <p>Presentación: Caja por blíster de 10 ó 6 ó 20 tabletas diferente contenido</p>	Alternativo en los tratamientos de la esquizofrenia aguda y crónica.	PROCAPS S.A.
26	INVIMA 2006M- 0006454	<b>SPIRON 1mg Comprimidos</b>	<p>Forma Farmacéutica: Tabletas con o sin recubrimiento que no modifiquen la liberación del fármaco</p>	Alternativo en el tratamiento de esquizofrenia aguda y crónica. Monoterapia en desorden bipolar y tratamiento de desórdenes de la conducta en niños,	LABORATORIOS ANDROMACO S.A

	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular registro
			<p>Concentración : 1mg</p> <p>Vía de administración: Oral</p> <p>Presentación: Caja por blíster de 10 tabletas diferente contenido</p>	adolescentes y adultos con retardo mental	
27	INVIMA 2006M-0006455	<b>SPIRON 2 mg Comprimidos</b>	<p>Forma Farmacéutica: Tabletas con o sin recubrimiento que no modifiquen la liberación del fármaco</p> <p>Concentración : 2mg</p> <p>Vía de administración: Oral</p> <p>Presentación: Caja por blíster de 10 tabletas diferente contenido</p>	<p>Alternativo en el tratamiento de esquizofrenia aguda y crónica. Monoterapia en desorden bipolar y tratamiento de desórdenes de la conducta en niños, adolescentes y adultos con retardo mental.</p>	LABORATORIOS ANDROMACO S.A
28	INVIMA 2006M-0006456	<b>SPIRON 3 mg Comprimidos</b>	<p>Forma Farmacéutica: Tabletas con o</p>	Alternativo en el tratamiento de esquizofrenia	LABORATORIOS ANDROMACO S.A

	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular registro
			<p>sin recubrimiento que no modifiquen la liberación del fármaco</p> <p>Concentración : 1mg</p> <p>Vía de administración: Oral</p> <p>Presentación:</p> <p>Caja por blíster de 10 tabletas diferente contenido</p>	<p>aguda y crónica. Monoterapia en desorden bipolar y tratamiento de desórdenes de la conducta en niños, adolescentes y adultos con retardo mental.</p>	
29	INVIMA 2007M- 0007494	<b>SICOPIDOL®</b>  <b>3 mg</b>	<p>Forma Farmacéutica: Tabletas con o sin recubrimiento que no modifiquen la liberación del fármaco</p> <p>Concentración : 3mg</p> <p>Vía de administración: Oral</p> <p>Presentación:</p> <p>Caja por blíster</p>	<p>Alternativo en los tratamientos de la esquizofrenia aguda y crónica.</p>	<p>LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.</p>

	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular registro
			de 10 tabletas diferente contenido		
30	INVIMA 2007M- 0007651	SICOPIDOL®  1 mg	<p>Forma Farmacéutica: Tabletillas con o sin recubrimiento que no modifiquen la liberación del fármaco</p> <p>Concentración : 1mg</p> <p>Vía de administración: Oral</p> <p>Presentación: Caja por blíster de 10 contenido</p>	Alternativo en los tratamientos de la esquizofrenia aguda y crónica	LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.
31	INVIMA 2007M- 0007504	SICOPIDOL®  2 mg	<p>Forma Farmacéutica: Tabletillas con o sin recubrimiento que no modifiquen la liberación del fármaco</p> <p>Concentración : 2mg</p> <p>Vía de administración:</p>	Alternativo en los tratamientos de la esquizofrenia aguda y crónica	LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.

	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular registro
			Oral Presentación: Caja por blíster de 10 contenido		
32	INVIMA 2008M- 0008851	<b>ISPERIN(R) FAST</b>  <b>2 mg tableta orodispersable</b>	Forma Farmacéutica: Tableta orodispersable  Concentración : 2mg  Vía de administración: Oral  Presentación:  Caja con blíster 7, 10, 14, 20 tabletas diferente contenido	Alternativo en los tratamientos de la esquizofrenia aguda y crónica. Coadyuvante a corto y mediano plazo en el manejo de la enfermedad del autismo.	PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA S. A. "PROCAPS S. A."
33	INVIMA 2008M- 0008399	<b>ISPERIN ® FAST</b>  <b>1 mg tableta orodispersable</b>	Forma Farmacéutica: Tabletas con sin recubrimiento que no modifiquen la liberación del fármaco  Concentración : 1mg  Vía de administración:	Alternativo en los tratamientos de la esquizofrenia aguda y crónica. Coadyuvante a corto y mediano plazo en el manejo de la enfermedad del autismo.	PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA S. A. "PROCAPS S. A."

	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular registro
			<p>Oral</p> <p>Presentación:</p> <p>Caja con blíster 7, 10, 14, 20 tabletas diferente contenido</p>		
34	INVIMA 2008M- 0008712	<b>ISPERIN(R) FAST 0.5 mg</b>	<p>Forma Farmacéutica: Tabletas con o sin recubrimiento que no modifiquen la liberación del fármaco</p> <p>Concentración : 0.5mg</p> <p>Vía de administración: Oral</p> <p>Presentación:</p> <p>Caja con blíster 7, 10, 14, 20 tabletas diferente contenido</p>	<p>Alternativo en los tratamientos de la esquizofrenia aguda y crónica. Coadyuvante a corto y mediano plazo en el manejo de la enfermedad del autismo.</p>	<p>PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA S. A. "PROCAPS S. A."</p>
35	INVIMA 2009M- 0009207	<b>ROZIDAL Tabletas 2 mg</b>	<p>Forma Farmacéutica: Tabletas con o sin recubrimiento que no</p>	<p>Alternativo en los tratamientos de esquizofrenia aguda y crónica. "monoterapia en desorden</p>	<p>RANBAXY</p>

	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular registro
			<p>modifiquen la liberación del fármaco</p> <p>Concentración : 2mg</p> <p>Vía de administración: Oral</p> <p>Presentación:</p> <p>Caja por blíster de 10tabletas y 20 tabletas de contenido</p>	<p>bipolar” y “tratamiento de desórdenes de la conducta en niños, adolescentes y adultos con retardo mental”</p>	
36	INVIMA 2008M- 0008285	<b>RISPERIMED 2</b>	<p>Forma Farmacéutica: Tabletas con o sin recubrimiento que no modifiquen la liberación del fármaco</p> <p>Concentración : 2mg</p> <p>Vía de administración: Oral</p> <p>Presentación:</p> <p>Caja blíster de 10 tabletas con 10, 20 y 30 tabletas de</p>	<p>Alternativo en los tratamientos de esquizofrenia aguda y crónica. Monoterapia en desorden bipolar. Tratamiento de desórdenes de la conducta en niños, adolescentes y adultos con retardo mental. Coadyuvante a corto y mediano plazo en el manejo de la enfermedad de autismo.</p>	VITALCHEM LABORATORIES DE COLOMBIA S.A.

	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular registro
			contenido		
37	INVIMA 2008M- 0008284	<b>RISPERIMED 3</b>	<p>Forma Farmacéutica: Tabletas con o sin recubrimiento que no modifiquen la liberación del fármaco</p> <p>Concentración : 3mg</p> <p>Vía de administración: Oral</p> <p>Presentación: Caja blíster de 10 tabletas con 10, 20 y 30 tabletas de contenido</p>	<p>Alternativo en los tratamientos de esquizofrenia aguda y crónica. Monoterapia en desorden bipolar. Tratamiento de desórdenes de la conducta en niños, adolescentes y adultos con retardo mental. Coadyuvante a corto y mediano plazo en el manejo de la enfermedad de autismo.</p>	VITALCHEM LABORATORIES DE COLOMBIA S.A.
38	INVIMA 2008M- 0008286	<b>RISPERIMED 4</b>	<p>Forma Farmacéutica: Tabletas con o sin recubrimiento que no modifiquen la liberación del fármaco</p> <p>Concentración : 4mg</p> <p>Vía de</p>	<p>Alternativo en los tratamientos de esquizofrenia aguda y crónica. Monoterapia en desorden bipolar. Tratamiento de desórdenes de la conducta en niños, adolescentes y adultos con retardo mental.</p>	VITALCHEM LABORATORIES DE COLOMBIA S.A.

	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular registro
			administración: Oral  Presentación:  Caja blíster de 10 tabletas con 10, 20 y 30 tabletas de contenido	Coadyuvante a corto y mediano plazo en el manejo de la enfermedad de autismo.	
39	INVIMA 2008M- 0008287	<b>RISPERIMED 1</b>	Forma Farmacéutica: Tabletas con o sin recubrimiento que no modifiquen la liberación del fármaco  Concentración : 1mg  Vía de administración: Oral  Presentación:  Caja blíster de 10 tabletas con 10, 20 y 30 tabletas de contenido	Alternativo en los tratamientos de esquizofrenia aguda y crónica. Monoterapia en desorden bipolar. Tratamiento de desórdenes de la conducta en niños, adolescentes y adultos con retardo mental. Coadyuvante a corto y mediano plazo en el manejo de la enfermedad de autismo.	VITALCHEM LABORATORIES DE COLOMBIA S.A.
40	INVIMA 2009M- 0009866	<b>RISPEN 1 mg</b>	Forma Farmacéutica: Tabletas con o sin recubrimiento	Alternativo en el tratamiento de esquizofrenia aguda y crónica. Monoterapia en	LABORATORIOS BAGO DE COLOMBIA LTDA

	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular registro
			<p>que no modifiquen la liberación del fármaco</p> <p>Concentración : 1mg</p> <p>Vía de administración: Oral</p> <p>Presentación:</p> <p>Caja con blíster 7, 10, 14, 20 tabletas diferente contenido</p>	<p>desorden bipolar.</p> <p>Tratamiento de desórdenes de la conducta en niños, adolescentes y adultos con retardo mental</p>	
41	INVIMA 2009M-0009457	<b>RISPERDAL CONSTA® 37.5 mg suspensión inyectable</b>	<p>Forma Farmacéutica: Polvo estéril</p> <p>Concentración : 37.5mg</p> <p>Vía de administración: Intramuscular</p> <p>Presentación:</p> <p>Frasco vial + jeringa pre llena con disolvente</p>	<p>Indicado en el tratamiento de la esquizofrenia y el trastorno esquizo-afectivo. Está indicado como monoterapia o combinado con litio o valproato para el tratamiento de mantenimiento del trastorno afectivo bipolar i, en adultos mayores de 18 años.</p>	JANSSEN CILAG S.A.
42	INVIMA 2012M-	<b>RISOFREN® TABLETAS</b>	<p>Forma Farmacéutica:</p>	<p>Alternativo en los tratamientos</p>	GRUPO INTERNACIONAL

	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular registro
	0001211-R1	<b>Recubiertas 3 mg</b>	<p>Tabletas con o sin recubrimiento que no modifiquen la liberación del fármaco</p> <p>Concentración : 3mg</p> <p>Vía de administración: Oral</p> <p>Presentación: Caja por blíster de 20, 10, 5, 30 y 60</p>	de esquizofrenia aguda y crónica	FARMACEUTICO GRUFARMA S.A.S.
43	INVIMA 2005 M-015105 R1	<b>RISPERDAL Tabletas</b>	<p>Forma Farmacéutica: Tabletas con o sin recubrimiento que no modifiquen la liberación del fármaco</p> <p>Concentración : 2mg</p> <p>Vía de administración: Oral</p> <p>Presentación: Caja por blíster</p>	<p>Alternativo en los tratamientos de esquizofrenia aguda y crónica. Monoterapia en desorden bipolar. Tratamiento de desórdenes de la conducta en niños, adolescentes y adultos con retardo mental.</p>	JANSSEN CILAG S.A.

	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular registro
			de 10 ó 6 ó 20 tabletas diferente contenido		
44	INVIMA 2009M- 0010066	<b>RISPERIDONA</b>  1 mg	<p>Forma Farmacéutica: Tabletas con o sin recubrimiento que no modifiquen la liberación del fármaco</p> <p>Concentración : 1mg</p> <p>Vía de administración: Oral</p> <p>Presentación:  Caja por blíster de 10 ó 6 ó 20 tabletas diferente contenido</p>	<p>Alternativo en el tratamiento de esquizofrenia aguda y crónica. Monoterapia en desorden bipolar. Tratamiento de desórdenes de la conducta en niños, adolescentes y adultos con retardo mental.</p>	TECNOQUIMICAS S.A.
45	INVIMA 2009M- 0010046	<b>RISPERIDONA</b>  3 mg	<p>Forma Farmacéutica: Tabletas con o sin recubrimiento que no modifiquen la liberación del fármaco</p> <p>Concentración :</p>	<p>Alternativo en el tratamiento de esquizofrenia aguda y crónica. Monoterapia en desorden bipolar. Tratamiento de desórdenes de la conducta en niños,</p>	TECNOQUIMICAS S.A.

	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular registro
			<p>1mg</p> <p>Vía de administración: Oral</p> <p>Presentación:</p> <p>Caja con blíster de 10 tabletas diferentes contenidos</p>	adolescentes y adultos con retardo mental	
46	INVIMA 2011M-0012479	<b>BIPERDIN® 2 mg</b>	<p>Forma Farmacéutica: Tablet con o sin recubrimiento que no modifiquen la liberación del fármaco</p> <p>Concentración : 2mg</p> <p>Vía de administración: Oral</p> <p>Presentación:</p> <p>Caja con blíster de 10 tabletas diferentes contenidos</p>	<p>Alternativo en los tratamientos de esquizofrenia aguda y crónica. Monoterapia en desorden bipolar.</p> <p>Tratamiento de desórdenes de la conducta en niños, adolescentes y adultos con retardo mental. Coadyuvante a corto y mediano plazo en el manejo de la enfermedad de autismo.</p>	APOLO FARMA LTDA
47	INVIMA 2010M-0011569	<b>BIPERDIN® (RISPERIDONA) Tableta recubierta 3</b>	<p>Forma Farmacéutica: Tablet con o sin</p>	Alternativo en los tratamientos de esquizofrenia aguda y crónica.	APOLO FARMA LTDA

	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular registro
		mg)	recubrimiento que no modifiquen la liberación del fármaco  Concentración : 3mg  Vía de administración: Oral  Presentación:  Caja por blíster de 10 ó 6 ó 20 tabletas diferente contenido	Monoterapia en desorden bipolar. Tratamiento de desórdenes de la conducta en niños, adolescentes y adultos con retardo mental. Coadyuvante a corto y mediano plazo en el manejo de la enfermedad de autismo.	
48	INVIMA 2010M- 0011591	<b>BIPERDIN®</b> <b>(RISPERIDONA</b> <b>Tableta</b> <b>recubierta 1</b> <b>mg)</b>	Forma Farmacéutica: Tabletas con o sin recubrimiento que no modifiquen la liberación del fármaco  Concentración : 1mg  Vía de administración: Oral  Presentación:  Caja por blíster	Alternativo en los tratamientos de esquizofrenia aguda y crónica. Monoterapia en desorden bipolar. Tratamiento de desórdenes de la conducta en niños, adolescentes y adultos con retardo mental. Coadyuvante a corto y mediano plazo en el manejo de la enfermedad de	APOLO FARMA LTDA

	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular registro
			de 10 ó 6 ó 20 tabletas diferente contenido	autismo.	
49	INVIMA 2010M- 0011550	SICOPIDOL 1 mg /ml solución oral	Forma Farmacéutica: Sin clasificar  Concentración : 1mg/mL  Vía de administración: Oral  Presentación:  Frasco vidrio ámbar + Pet	Alternativo en el tratamiento de esquizofrenia aguda y crónica. Monoterapia en desorden bipolar. Tratamiento de desórdenes de la conducta en niños, adolescentes y adultos con retardo mental.	LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.
50	INVIMA 2010M- 0011641	RISPOLUX ® 3 mg	Forma Farmacéutica: Tabletas con o sin recubrimiento que no modifiquen la liberación del fármaco  Concentración : 1mg  Vía de administración: Oral  Presentación:  Caja por blíster de 10 ó 6 ó 20	Alternativo en los tratamientos de esquizofrenia aguda y crónica. Monoterapia en desorden bipolar. Tratamiento de desórdenes de la conducta en niños, adolescentes y adultos con retardo mental.	SANDOZ GMBH

	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular registro
			tabletas diferente contenido		
51	INVIMA 2010M- 0011671	<b>RISPOLUX ® 2 mg</b>	<p>Forma Farmacéutica: Tabletas con o sin recubrimiento que no modifiquen la liberación del fármaco</p> <p>Concentración : 1mg</p> <p>Vía de administración: Oral</p> <p>Presentación: Caja con blíster de 10 tabletas y contenido de 20, 50 y 100 tabletas</p>	<p>Alternativo en los tratamientos de esquizofrenia aguda y crónica. Monoterapia en desorden bipolar. Tratamiento de desórdenes de la conducta en niños, adolescentes y adultos con retardo mental.</p>	SANDOZ GMBH
52	INVIMA 2010M- 0011645	<b>RISPOLUX ® 1 mg</b>	<p>Forma Farmacéutica: Tabletas con o sin recubrimiento que no modifiquen la liberación del fármaco</p> <p>Concentración :</p>	<p>Alternativo en los tratamientos de esquizofrenia aguda y crónica. Monoterapia en desorden bipolar. Tratamiento de desórdenes de la conducta en niños</p>	<p>ADOLESCENTES Y ADULTOS CON RETARDO MENTAL.</p>

	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular registro
			<p>1mg</p> <p>Vía de administración: Oral</p> <p>Presentación: Caja con blíster de 10 tabletas y contenido de 20, 50 y 100 tabletas</p>		
53	INVIMA 2011M-0012604	RISPYL 1 mg	<p>Forma Farmacéutica: Tablet con o sin recubrimiento que no modifiquen la liberación del fármaco</p> <p>Concentración : 1mg</p> <p>Vía de administración: Oral</p> <p>Presentación: Caja por blíster de 10 tabletas por 20 tabletas de contenido</p>	<p>Alternativo en los tratamientos de esquizofrenia aguda y crónica. Monoterapia en desorden bipolar. Tratamiento de desórdenes de la conducta en niños, adolescentes y adultos con retardo mental.</p>	AXON PHARMA COLOMBIA S.A.S
54	INVIMA 2010 M-014534 R-1	RISPERIDONA 2 mg	<p>Forma Farmacéutica: Tablet con o</p>	<p>Alternativo en los tratamientos de esquizofrenia</p>	AMERICAN GENERICS S.A.S

	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular registro
			<p>sin recubrimiento que no modifiquen la liberación del fármaco</p> <p>Concentración : 1mg</p> <p>Vía de administración: Oral</p> <p>Presentación: Caja con 2, 10, 20 100 tabletas</p>	aguada y crónica.	
55	INVIMA 2011M-0012226	RISPYL	<p>Forma Farmacéutica: Tabletillas con o sin recubrimiento que no modifiquen la liberación del fármaco</p> <p>Concentración : 3mg</p> <p>Vía de administración: Oral</p> <p>Presentación: Caja con blíster de 10 tabletas y diferentes</p>	<p>Alternativo en los tratamientos de esquizofrenia aguda y crónica. Monoterapia en desorden bipolar. Tratamiento de desórdenes de la conducta en niños, adolescentes y adultos con retardo mental.</p>	AXON PHARMA COLOMBIA S.A.S

	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular registro
			contenidos		
56	INVIMA 2012M- 0013219	<b>RESKIZOF</b>	<p>Forma Farmacéutica: Tabletas con o sin recubrimiento que no modifiquen la liberación del fármaco</p> <p>Concentración : 1mg</p> <p>Vía de administración: Oral</p> <p>Presentación: Caja por blíster de 10 y 20 tabletas de contenido</p>	<p>Alternativo en los tratamientos de esquizofrenia aguda y crónica (acta 10 de 1994). Monoterapia en desorden bipolar. Tratamiento de desórdenes de la conducta en niños, adolescentes y adultos con retardo mental. Coadyuvante a corto y mediano plazo en el manejo de la enfermedad de autismo.(acta 12 de 2004 y acta 05 de 2008)</p>	LABORATORIOS PISA S.A. DE C.V.
57	INVIMA 2012M- 0013220	<b>CEBRILIN ® Tabletas recubiertas</b>	<p>Forma Farmacéutica: Tabletas con o sin recubrimiento que no modifiquen la liberación del fármaco</p> <p>Concentración : 1mg</p>	<p>Alternativo en los tratamientos de esquizofrenia aguda y crónica. Monoterapia en desorden bipolar. Tratamiento de desórdenes de la conducta en niños, adolescentes y</p>	PFIZER S.A.S.

	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular registro
			<p>Vía de administración: Oral</p> <p>Presentación: Caja por blíster de 10 ó 6 ó 20 tabletas diferente contenido</p>	<p>adultos con retardo mental. Coadyuvante a corto y medio plazo en el manejo de la enfermedad de autismo.</p>	
58	INVIMA 2012M-0013128	RIDKLINE 1 mg	<p>Forma Farmacéutica: Tabletas con o sin recubrimiento que no modifiquen la liberación del fármaco</p> <p>Concentración : 1mg</p> <p>Vía de administración: Oral</p> <p>Presentación: Caja con diferentes contenidos entre 2 y 100 tabletas</p>	<p>Alternativo en los tratamientos de esquizofrenia aguda y crónica. Monoterapia en desorden bipolar. Tratamiento de desórdenes de la conducta en niños, adolescentes y adultos con retardo mental. Coadyuvante a corto y medio plazo en el manejo de la enfermedad de autismo.</p>	PFIZER S.A.S.
59	INVIMA 2012M-0012824	RIDKLINE® 3 mg	<p>Forma Farmacéutica: Tabletas con o sin</p>	<p>Alternativo en el tratamiento de esquizofrenia aguda y crónica.</p>	GLAXOSMITHKLINE COLOMBIA S.A

	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular registro
			<p>recubrimiento que no modifiquen la liberación del fármaco</p> <p>Concentración : 3mg</p> <p>Vía de administración: Oral</p> <p>Presentación: Caja por 28 y 30 tabletas</p>	<p>Monoterapia en desorden bipolar” y “tratamiento de desórdenes de la conducta en niños, adolescentes y adultos con retardo mental”.</p>	
60	INVIMA 2012M-0013362	<b>SPIRON</b>	<p>Forma Farmacéutica: Tabletas con o sin recubrimiento que no modifiquen la liberación del fármaco</p> <p>Concentración : 1mg</p> <p>Vía de administración: Oral</p> <p>Presentación: Caja por blíster de 10 ó 6 ó 20 tabletas diferente</p>	<p>Alternativo en los tratamientos de esquizofrenia aguda y crónica. Monoterapia en desorden bipolar. Tratamiento de los desórdenes de la conducta en niños, adolescentes y adultos con retardo mental. Coadyuvante a corto y mediano plazo en el manejo de la enfermedad de autismo, se desconoce su eficacia a largo</p>	LABORATORIOS ANDROMACO S.A

	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular registro
			contenido	plazo y por lo tanto no se acepta su uso si no existe evidencia clínica de su eficacia en tratamientos a largo plazo.	
61	INVIMA 2012M- 0013560	<b>PERIDON 1 mg/ml Solución oral</b>	<p>Forma Farmacéutica: Solución</p> <p>Concentración : 1mg/mL</p> <p>Vía de administración: Oral</p> <p>Presentación: Frasco gotero 20mL</p>	<p>Alternativo en los tratamientos de esquizofrenia aguda y crónica. Monoterapia en desorden bipolar. Tratamiento de los desórdenes de la conducta en niños, adolescentes y adultos con retardo mental. Coadyuvante a corto y mediano plazo en el manejo de la enfermedad de autismo, se desconoce su eficacia a largo plazo y por lo tanto no se acepta su uso si existe evidencia clínica de su eficacia en tratamientos a</p>	GARMISCH PHARMACEUTICAL S.A.

	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular registro
				largo plazo.	
62	INVIMA 2013M- 0014041	<b>SICOPIDOL®</b>  <b>2 mg tabletas orodispersables</b>	<p>Forma Farmacéutica: Tabletas orodispersable</p> <p>Concentración : 2mg</p> <p>Vía de administración: Oral</p> <p>Presentación:  Caja por blíster de 2,7, 10,14,20 y 30 tabletas diferente contenido</p>	<p>Alternativo en los tratamientos de esquizofrenia aguda y crónica. Monoterapia en desorden bipolar. Tratamiento de desórdenes de la conducta en niños, adolescentes y adultos con retardo mental.</p>	<p>LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.</p>
63	INVIMA 2013M- 0014136	<b>RISDONA 2 mg</b>	<p>Forma Farmacéutica: Tabletas con o sin recubrimiento que no modifiquen la liberación del fármaco</p> <p>Concentración : 1mg</p> <p>Vía de administración: Oral</p> <p>Presentación:  Caja por blíster</p>	<p>Alternativo en el tratamiento de la esquizofrenia aguda y crónica.</p>	<p>HUMAX PHARMACEUTICAL S.A.</p>

	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular registro
			de 7 ó 10 tabletas y diferentes contenidos		
64	INVIMA 2013M- 0014247	<b>RISDONA® 0.5 mg tableta orodispersable</b>	<p>Forma Farmacéutica: Tableta orodispersable</p> <p>Concentración : 0.5mg</p> <p>Vía de administración: Oral</p> <p>Presentación: Caja por blíster de 10 tabletas y diferentes contenidos</p>	<p>Alternativo en los tratamientos de esquizofrenia aguda y crónica. Monoterapia en desorden bipolar. Tratamiento de desórdenes de la conducta en niños, adolescentes y adultos con retardo mental.</p>	HUMAX PHARMACEUTICAL S.A.
65	INVIMA 2013M- 0014164	<b>RISDONA 1 mg tableta recubierta</b>	<p>Forma Farmacéutica: Tabletas con o sin recubrimiento que no modifiquen la liberación del fármaco</p> <p>Concentración : 1mg</p> <p>Vía de administración: Oral</p>	<p>Alternativo en los tratamientos de esquizofrenia aguda y crónica. Monoterapia en desorden bipolar. Tratamiento de desórdenes de la conducta en niños, adolescentes y adultos con retardo mental.</p>	HUMAX PHARMACEUTICAL S.A.

	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular registro
			Presentación: Caja por blíster de 10 tabletas y diferentes contenidos		
66	INVIMA 2013M- 0014095	<b>SICOPIDOL® 0.5 mg tabletas orodispersables</b>	Forma Farmacéutica: Tabletas orodispersable Concentración : 0.5mg Vía de administración: Oral Presentación: Caja con laminado de PVC- Otro de 7, 3, 10, 14 , 20 y 30 tabletas	Alternativo en los tratamientos de esquizofrenia aguda y crónica. Monoterapia en desorden bipolar. Tratamiento de desórdenes de la conducta en niños, adolescentes y adultos con retardo mental.	LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.
67	INVIMA 2013M- 0014042	<b>SICOPIDOL 1 mg tabletas orodispersables</b>	Forma Farmacéutica: Tabletas con o sin recubrimiento que no modifiquen la liberación del fármaco Concentración : 1mg Vía de	Alternativo en los tratamientos de esquizofrenia aguda y crónica. Monoterapia en desorden bipolar. Tratamiento de desórdenes de la conducta en niños, adolescentes y adultos con	LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.

	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular registro
			administración: Oral  Presentación:  Caja con laminado de PVC- Otro de 7, 3, 10, 14 , 20 y 30 tabletas	retardo mental.	
68	INVIMA 2008M- 0008268	<b>RISPSIQ ® 4mg tabletas</b>	Forma Farmacéutica: Tableta orodispersable  Concentración : 4mg  Vía de administración: Oral  Presentación:  Caja por blíster de 2, 3, 7, 14, 30 tabletas	Alternativo en los tratamientos de esquizofrenia aguda y crónica. Monoterapia en desorden bipolar. Tratamiento de desórdenes de la conducta en niños, adolescentes y adultos con retardo mental.	Laboratorios Blaskov  SA

Anexo 2. Reporte de búsqueda en bases de datos electrónicas.

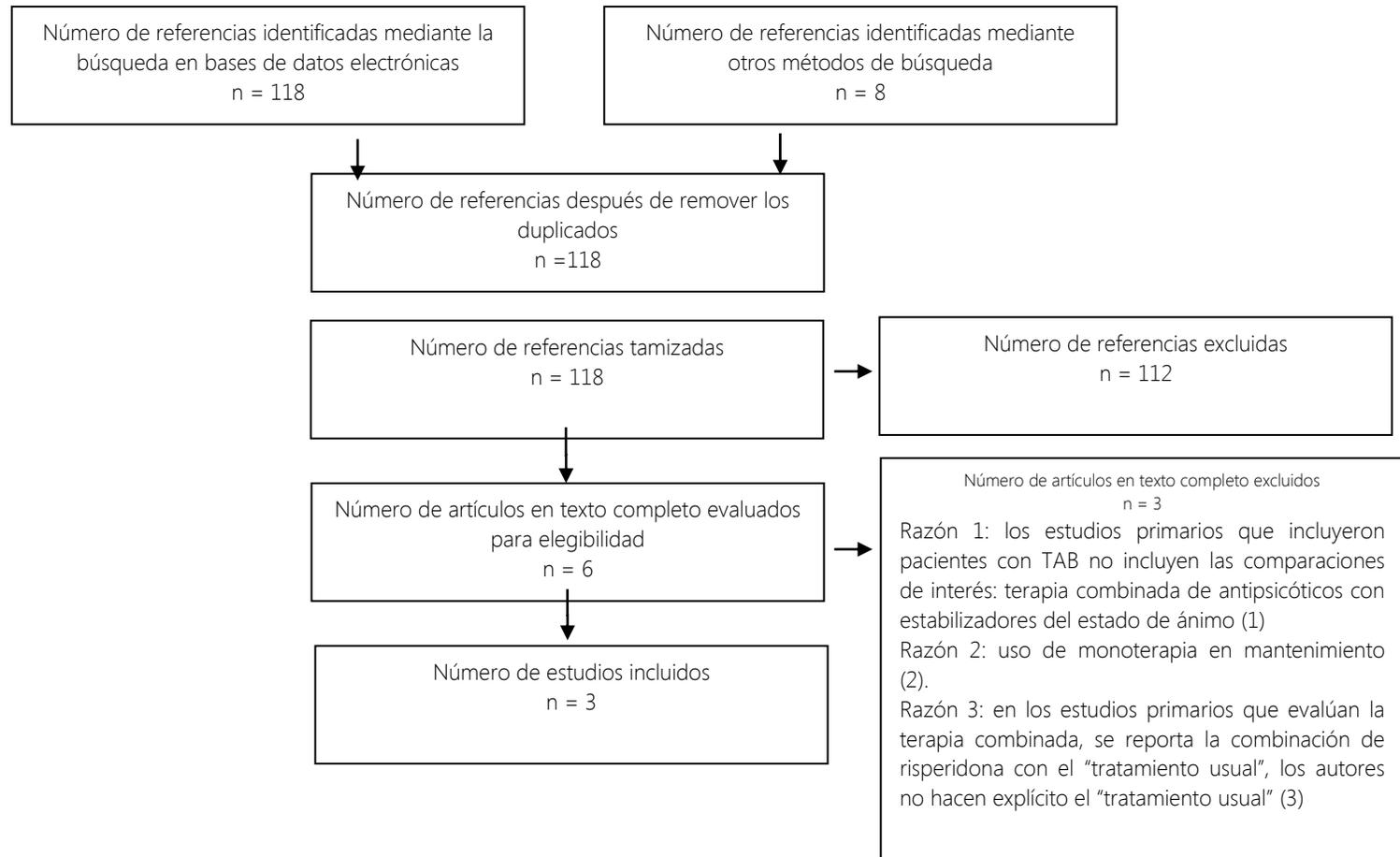
Reporte de búsqueda electrónica # 1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ MEDLINE</li> <li>▪ MEDLINE In-Process &amp; Other Non-Indexed Citations</li> <li>▪ MEDLINE Daily Update</li> </ul>
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	15-08-2013
Rango de fecha de búsqueda	2010-2013
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Filtro metodológico para revisiones sistemáticas con alta especificidad.
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 exp Bipolar Disorder/ (31698) 2 bipolar.tw. (39953) 3 mania\$.tw. (7454) 4 manic.tw. (8173) 5 manio\$.tw. (159) 6 or/1-5 (57492) 7 exp Risperidone/ (5231) 8 risperidone.tw. (6220) 9 or/7-8 (7200) 10 exp Lithium/ (19906) 11 lithium.tw. (23674) 12 exp Valproic Acid/ (10324) 13 acid valproic.tw.(46) 12 olanzapine.tw. (5778) 13 quetiapine.tw. (2796) 14 aripiprazole.tw. (2974) 15 or/10-14 (39649) 16 6 and 9 and 15 (399) 17 limit 16 to ("reviews (maximizes specificity)" and last 3 years) (12)
# de referencias identificadas	12
# de referencias sin duplicados	11

Reporte de búsqueda electrónica # 2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	13-08-2013
Rango de fecha de búsqueda	2010-2013
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Filtro metodológico para revisiones sistemáticas con alta especificidad.
Estrategia de búsqueda (resultados)	<p>#1 'bipolar disorder'/exp (45259)            #2 bipolar:ab,ti (53,947)            #3 manic:ab,ti (11,255)            #4 'mania'/exp (52,906)            #5 mania:ab,ti (9,968)            #6 manio*:ab,ti (405)            #7 (maniodepressive NEAR/5 psychosis):ab,ti (2)            #8 (maniodepressive NEAR/5 syndrome):ab,ti (1)            #9 'bipolar depression'/exp (3,570)            #10 'bipolar mania'/exp (1,117)            #11 'manic psychosis'/exp (114)            #12 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 R #10 OR #11 (82,718)            #13 'risperidone'/exp (25,324)            #14 risperidone:ab,ti (9,166)            #15 #13 OR #14 (25,742)            #16 'lithium'/exp (42,048)            #17 lithium:ab,ti (35,701)            #18 'valproic Acid'/exp            #19 'valproic acid':ab,ti            #20 'olanzapine'/exp (23,248)            #21 olanzapine:ab,ti (8,393)            #22 'quetiapine'/exp (14,689)            #23 quetiapine:ab,ti (4,655)            #24 'aripiprazole'/exp (8,0149)            #25 aripiprazole:ab,ti (3,236)            #26 #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR 23 (84,469)            #27 #12 AND #15 AND #24 AND ([cochrane review]/lim OR metaanalysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [embase]/lim ND [2010-2013]/py (109)</p>
# de referencias identificadas	109

# de referencias sin duplicados	102
---------------------------------	-----

Reporte de búsqueda electrónica # 3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	The Cochrane Library <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick">http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick</a>
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	15-08-2013
Rango de fecha de búsqueda	2010-2013
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Filtro metodológico para revisiones sistemáticas Cochrane y otras revisiones.
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Bipolar Disorder] explode all trees (1452) #2 Bipolar disorder':ab,ti (1980) #3 bipolar:ab,ti (2765) #4 manic:ab,ti (736) #5 mania:ab,ti (905) #6 manio*:ab,ti (5) #7 (maniodepressive near/5 psychosis):ab,ti (0) #8 (maniodepressive near/5 syndrome):ab,ti (0) #9 'manic psychosis':ab,ti (107) #10 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 (3944) #11 MeSH descriptor: [Risperidone] explode all trees (834) #12 risperidone:ab,ti (1609) #13 #11 or #12 (1694) #14 MeSH descriptor: [Lithium] explode all trees (636) #15 Lithium:ab,ti (1548) #16 MeSH descriptor: [Valproic Acid] explode all trees 648 #17 'valproic acid':ab,ti (281) #18 olanzapine:ab,ti (1684) #19 quetiapine:ab,ti (644) #20 aripripazole:ab,ti (1) #21 #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 4328 #22 #10 and #13 and #21 from 2010 to 2013, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (7)
# de referencias identificadas	7
# de referencias sin duplicados	5

Anexo 3. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia.



#### **Anexo 4.** Listado de estudios incluidos.

1. Vieta E, Gunther O, Locklear J, Ekman M, Miltenburger C, Chatterton ML, et al. Effectiveness of psychotropic medications in the maintenance phase of bipolar disorder: A meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2011; 14(8):1029-49.
2. Chiesa A, Chierzi F, De Ronchi D, Serretti A. Quetiapine for bipolar depression: A systematic review and meta-analysis. *International Clinical Psychopharmacology*. 2012; 27(2):76-90.
3. Gitlin M, Frye MA. Maintenance therapies in bipolar disorders Denmark: Department of Psychiatry, Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles, Los Angeles, CA 90095, USA. mgitlin@mednet.ucla.edu; 2012

#### **Anexo 5.** Listado de estudios excluidos

1. Zuddas A, Zanni R, Usala T. Second generation antipsychotics (SGAs) for non-psychotic disorders in children and adolescents: A review of the randomized controlled studies. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011; 21(8):600-20. PubMed PMID: 21550212.
2. Seida JC, Schouten JR, Boylan K, Newton AS, Mousavi SS, Beath A, et al. Antipsychotics for children and young adults: A comparative effectiveness review. *Pediatrics*. 2012; 129(3)
3. Popovic D, Reinares M, Amann B, Salamero M, Vieta E. Number needed to treat analyses of drugs used for maintenance treatment of bipolar disorder. *Psychopharmacology*. 2011; 213(4):657-67.

Anexo 6. Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (herramienta AMSTAR).

Criterio	Chiesa 2012	Vieta 2011
1. ¿Fue provisto un diseño a priori? La pregunta de investigación y los criterios de inclusión se establecieron antes de conducir la revisión.	Si	Si
2. ¿La selección de los estudios y la extracción de datos fue duplicada? Existieron por los menos dos evaluadores independientes para la extracción de datos y un procedimiento de consenso para resolver los desacuerdos.	Si	Si
3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura? La búsqueda incluyó al menos dos fuentes electrónicas. El reporte incluyó los años y las bases de datos usadas (por ejemplo, CENTRAL, EMBASE y MEDLINE). Las palabras clave, los términos MeSH y la estrategia de búsqueda fueron reportados. Todas las búsquedas fueron complementadas por consulta de revisiones, libros de texto, registros especializados, expertos en un campo de estudio específico y por revisión de las referencias en los estudios identificados.	Si	Si
4. ¿El estado de la publicación (por ejemplo, literatura gris) fue utilizado como criterio de inclusión? Los autores declararon que se buscó literatura independientemente del estado de la publicación; se indicó si se excluyó o no algún reporte (de la revisión sistemática), con base en su estado de publicación, lenguaje, etc.	Si	No
5. ¿Se presentó un listado de estudios (incluidos y excluidos)? Se presentó una lista de los estudios que fueron incluidos y excluidos.	Si	Si
6. ¿Se presentaron las características de los estudios incluidos? Se presentaron los datos de los estudios originales: participantes, intervenciones y desenlaces. Se reportaron las características en todos los estudios analizados: edad, raza, sexo, nivel socioeconómico, estado, duración y severidad de la enfermedad o comorbilidades.	Si	Si
7. ¿La calidad de los estudios incluidos fue evaluada y documentada? Se definieron a priori los criterios de evaluación de calidad		No

Criterio	Chiesa 2012	Vieta 2011
(por ejemplo, para estudios de efectividad, si los autores decidieron incluir solamente estudios aleatorizados, doble ciego, placebo controlados, o si el ocultamiento de la asignación se empleó como criterio de inclusión); se consideraron ítems relevantes para otro tipo de estudios.	Si	
8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios para formular las conclusiones? Los resultados del rigor metodológico y la calidad científica se consideraron en el análisis, las conclusiones y explícitamente en la formulación de recomendaciones.	Si	No
9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios? Para los resultados combinados, se realizó una prueba para asegurar que los estudios fueran combinables, para evaluar su homogeneidad (por ejemplo, prueba ji cuadrado, $I^2$ ). Si la heterogeneidad existió, se debió usar un modelo de efectos aleatorios o se debió tomar en consideración la pertinencia clínica de combinar los estudios (¿es factible combinarlos?).	Si	No
10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación? La evaluación del sesgo de publicación debió incluir una combinación de ayudas gráficas (por ejemplo, gráfico de embudo, otras pruebas disponibles) o pruebas estadísticas (por ejemplo, prueba de Egger).	Si	No
11. ¿Se declaró la existencia de conflictos de interés? Las fuentes de financiación o apoyo fueron claramente reconocidas tanto en la revisión, como en los estudios incluidos.	No	Si
Calidad global†	9/11 Alta	6/11 Media

NA: no aplica.

† Calidad global: baja (puntaje entre 0-3), media (puntaje entre 4-7) y alta (puntaje entre 8-11).

\* Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

**Anexo 7.** Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación.

	Chiesa 2012	Vieta 2011
Tipo de revisión	Sistemática	Sistemática
Población	Estudios que miden efectividad de quetiapina en el corto y largo plazo del TAB	Estudios cuya población está constituida por adultos con diagnóstico de TAB.
Subgrupos	No	No
Comparaciones (intervención versus comparador)	Quetiapina versus placebo en monoterapia. Quetiapina en terapia combinada versus placebo.	Monoterapia y terapia combinada de mantenimiento en TAB
Desenlaces (método/técnica de evaluación y tiempo de seguimiento)	Estudios de tratamiento en fase aguda: cambio en la escala Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS). Estudios de terapia de mantenimiento: tasa de pacientes libres de recaídas. Terapia en fase aguda y mantenimiento: número total de abandonos	Riesgo Relativo (RR) de recaída para pacientes en periodo de remisión del TAB.
Número de estudios, diseño y pacientes incluidos	Once estudios. Nueve ensayos clínicos aleatorizados y dos ensayos no controlados.	Veintiún ensayos clínicos, 5364 participantes
Bases de datos consultadas	Medline ISI Web of Science Cochrane Database	Medline EMBASE CLIB
Fuentes de literatura gris	No reportado	No reportado
Fecha de búsqueda	No reportada	No reportada
Rango de fecha de búsqueda	Hasta marzo de 2011	1993-2010
Restricciones de lenguaje	Inglés	Inglés
Otros límites empleados	No reportado	No reportado
Calidad de los estudios incluidos	Alta	No reportada
Fuentes de financiación	No reportada	AstraZeneca

Chiesa 2012		Vieta 2011
		Pharmaceuticals
Conclusiones	Los estudios con terapia de mantenimiento muestran que la combinación de quetiapina con un estabilizador del ánimo, fue significativamente mejor.	La terapia combinada en la fase de mantenimiento muestra mayor efectividad que la monoterapia.