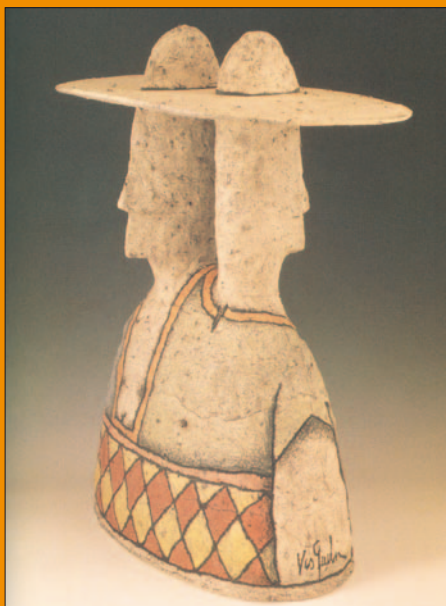


Colección
Acontecimientos Terapéuticos

Serie
**Tratamiento
del Trastorno Bipolar**



Rimas Visgrda. "Mirando hacia el futuro, pensando en el pasado", técnica mixta.

**Ventajas de la Monoterapia con Lurasidona
en Pacientes con Depresión Bipolar**

Stanford University School of Medicine, Stanford, EE.UU.
y otros centros participantes. *Pág. 3*

**Utilidad de la Lurasidona a Largo Plazo
en Pacientes con Depresión Bipolar**

Sunovion Pharmaceuticals Inc., Marlborough, EE.UU. *Pág. 5*



Ventajas de la Monoterapia con Lurasidona en Pacientes con Depresión Bipolar



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

Lurasidone Compared to Other Atypical Antipsychotic Monotherapies for Bipolar Depression: A Systematic Review and Network Meta-Analysis

de Ostacher M, Ng-Mak D, Loebel A

integrantes de **Stanford University School of Medicine, Stanford, EE.UU. y otros centros participantes**

El artículo original, compuesto por 11 páginas, fue editado por **World Journal of Biological Psychiatry** 1-11, Mar 2017

La monoterapia con lurasidona sería más eficaz que la monoterapia con aripiprazol o ziprasidona y tendría una eficacia comparable frente a la monoterapia con quetiapina u olanzapina en pacientes con depresión bipolar.

Introducción y objetivos

Según lo estimado por la Organización Mundial de la Salud en 2010, el trastorno bipolar (TBP) afecta a 58.9 millones de individuos en todo el mundo. Esta enfermedad, caracterizada por períodos de manía, depresión y eutimia, genera una carga significativa tanto para los pacientes como para la sociedad. Los pacientes bipolares presentan una afectación de la función psicosocial, lo cual aumenta la depresión. De hecho, la depresión es el cuadro clínico predominante en estos pacientes y contribuye con la disminución de su productividad en mayor medida que la manía.

La administración de antipsicóticos atípicos resulta eficaz en sujetos con TBP con el fin de disminuir la manía y evitar las recaídas. Tanto la lurasidona como la quetiapina de liberación prolongada cuentan con la aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) para la monoterapia de los pacientes con depresión bipolar. Además, la lurasidona es el único antipsicótico atípico aprobado para el tratamiento complementario de los pacientes con depresión bipolar que reciben litio o valproato. De todos modos, se recomienda la monoterapia con quetiapina, olanzapina o lurasidona como opción de primera línea para estos pacientes.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la eficacia y la tolerabilidad de la monoterapia con lurasidona, en comparación con la monoterapia con otros antipsicóticos atípicos en pacientes con depresión bipolar.

Métodos

Los autores llevaron a cabo un metanálisis en red. Los estudios incluidos fueron seleccionados a partir de una búsqueda sistemática en las bases de datos Embase, Medline, PsycINFO, *Cochrane Library* y *Google Scholar*. Solo se incluyeron estudios sobre la monoterapia con antipsicóticos atípicos en pacientes con depresión bipolar. El metanálisis fue realizado mediante un abordaje bayesiano, en concordancia con las recomendaciones de

la *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) *Decision Support Unit Technical Support Guidance*. También se tuvieron en cuenta las recomendaciones de la *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research Task Force on Indirect Treatment Comparisons*.

El parámetro principal de eficacia evaluado por los autores fue la modificación del puntaje total de la *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS). También se evaluaron la respuesta (mejora de 50% o más en el puntaje de MADRS) y la remisión (puntaje de MADRS de 12 o menos), así como la modificación del resultado correspondiente a la depresión de la escala *Clinical Global Impressions-Bipolar Disorder-Severity* (CGI-BP-S). La evaluación de la tolerabilidad del tratamiento tuvo lugar de acuerdo con el cambio del peso corporal, la somnolencia, los síntomas extrapiramidales y la frecuencia de discontinuación. En el análisis principal se evaluaron diferentes dosis de los antipsicóticos en forma conjunta, al igual que las diferentes formulaciones de la quetiapina.

Resultados

La búsqueda sistemática llevada a cabo resultó en la inclusión de un total de 14 estudios efectuados en 6221 pacientes, realizados entre 2000 y 2012. En todos los trabajos se comparó el tratamiento activo frente a la administración de placebo en pacientes con TBP tipo I, con excepción de los estudios sobre el uso de quetiapina que se llevaron a cabo en pacientes con TBP tipo I o II. En general, los estudios no incluyeron una especificación sobre la inclusión de pacientes con síntomas psicóticos. La edad de los pacientes incluidos en la mayoría de las investigaciones osciló entre 35.5 y 42.2 años. El puntaje inicial de la MADRS fue de 26.9 a 32, en tanto que el puntaje inicial de la escala CGI-BP-S varió entre 4.2 y 4.9. En la mayoría de los estudios, el peso inicial de los pacientes fue de 75.5 a 88.8 kg. La duración de cada protocolo fue de 6 a 8 semanas. El metanálisis realizado indicó que la lurasidona provocó una mejoría esta-

dísticamente significativa del puntaje de la MADRS, en comparación con el placebo, el aripiprazol y la ziprasidona. Dicha mejoría fue similar frente a la asociada con el uso de olanzapina y quetiapina. El patrón de resultados correspondientes al índice de respuesta y de remisión y el cambio del puntaje de la escala CGI-BP-S coincidió con lo hallado con el puntaje de la MADRS. La administración de lurasidona se asoció con un nivel inferior de aumento ponderal en comparación con la administración de quetiapina y olanzapina. Además, la lurasidona provocó menos somnolencia en comparación con la quetiapina y la ziprasidona. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos en términos de síntomas extrapiramidales ni de discontinuación.

La realización de un análisis de sensibilidad permitió dividir los resultados correspondientes a las formulaciones de quetiapina de liberación inmediata y de liberación prolongada. No se observaron diferencias entre dichos resultados y los obtenidos en el análisis principal. Es decir, la lurasidona tuvo un nivel comparable de eficacia frente a las diferentes formulaciones de quetiapina. Asimismo, la lurasidona provocó menos somnolencia que la quetiapina de liberación inmediata o prolongada. No se observaron diferencias significativas entre la lurasidona y las diferentes formulaciones de quetiapina al evaluar el aumento ponderal, aunque esto se debería a que la cantidad de pacientes tratados con cada formulación fue baja.

Discusión

Los resultados obtenidos en el presente estudio permiten indicar que la lurasidona tiene una eficacia significativamente superior, en comparación con el aripiprazol y la ziprasidona, para disminuir los síntomas depresivos en pacientes con TBP al evaluar el puntaje de la MADRS. Asimismo, la lurasidona fue significativamente superior a dichas drogas al analizar la gravedad general de la enfermedad mediante la aplicación de la escala CGIBP-S. Si bien no se observaron diferencias significativas entre la lurasidona y la olanzapina o la quetiapina al evaluar la eficacia del tratamiento, el aumento ponderal fue significativamente menor entre los pacientes que recibieron lurasidona. De igual modo, este fármaco provocó un nivel significativamente inferior de somnolencia, en comparación con la ziprasidona y la quetiapina.

Puede sugerirse que la lurasidona es una opción eficaz para el tratamiento de los pacientes bipolares con depresión. La administración de la droga se asocia con un riesgo bajo de somnolencia y aumento ponderal. En estudios anteriores se informó la eficacia significativamente superior de la quetiapina y la olanzapina, en comparación con el placebo, para el tratamiento agudo de los pacientes con depresión bipolar. También se halló que el aripiprazol y la ziprasidona no eran drogas ventajosas en dichos casos. En coincidencia con los resultados obtenidos en el presente estudio, otros autores informaron que la lurasidona, la quetiapina y la olanzapina son drogas eficaces para la monoterapia de los pacientes con depresión bipolar, en tanto que

el aripiprazol y la ziprasidona no resultaron más eficaces que el placebo. Tanto la lurasidona como la quetiapina cuentan con aprobación para el tratamiento de los pacientes con depresión bipolar. Debe considerarse que la exclusión de uno de los estudios al efectuar el análisis de sensibilidad indicó la superioridad de la lurasidona frente a la olanzapina.

Al igual que en otras investigaciones, los autores del presente análisis no observaron diferencias significativas en términos de índices de discontinuación entre la lurasidona y los demás antipsicóticos atípicos en pacientes con depresión bipolar. No obstante, también se verificó que el aumento ponderal asociado con el tratamiento fue significativamente menor entre los pacientes que recibieron lurasidona que en aquellos tratados con olanzapina o quetiapina. Asimismo, la somnolencia fue significativamente menor ante el uso de lurasidona, en comparación con la administración de quetiapina o ziprasidona. Dichos hallazgos coinciden con los resultados obtenidos en estudios clínicos de comparación entre la lurasidona y la quetiapina o la olanzapina efectuados en pacientes esquizofrénicos.

Las recomendaciones vigentes para el tratamiento de los pacientes con TBP incluyen el uso de monoterapia con lurasidona o quetiapina o de tratamiento combinado con lurasidona y litio o valproato, como opción de primera línea pacientes con depresión bipolar. Los hallazgos obtenidos en el presente análisis coinciden con dichas recomendaciones.

Entre las limitaciones del presente estudio, los autores destacaron que en los trabajos incluidos se emplearon diferentes metodologías que, en ciertos casos, no resultan comparables. Además, los estudios evaluados tuvieron una duración de 6 u 8 semanas. Las diferentes duraciones de las investigaciones podrían haber influido sobre los resultados. Se desconoce si los hallazgos pueden aplicarse a pacientes con depresión bipolar tipo II. No fue posible evaluar la frecuencia de síntomas extrapiramidales en forma fidedigna. Tampoco se contó con información sobre todos los parámetros de evaluación metabólica de importancia ante el uso de los fármacos estudiados. El análisis se limitó a la monoterapia con antipsicóticos atípicos utilizada en pacientes con depresión bipolar. Es necesario contar con estudios adicionales sobre el tratamiento antipsicótico de los pacientes con depresión bipolar que incluyan comparaciones directas entre los abordajes.

Conclusión

La monoterapia con lurasidona sería más eficaz que la monoterapia con aripiprazol o ziprasidona y tendría una eficacia comparable frente a la monoterapia con quetiapina u olanzapina en pacientes con depresión bipolar. Además, la administración de lurasidona se asoció con índices significativamente inferiores de aumento ponderal, en comparación con la quetiapina y la olanzapina, y con una probabilidad inferior de somnolencia en comparación con la quetiapina y la ziprasidona. Puede sugerirse, entonces, que la lurasidona es una opción terapéutica eficaz para los pacientes con depresión bipolar.

Utilidad de la Lurasidona a Largo Plazo en Pacientes con Depresión Bipolar



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

Long-Term Use of Lurasidone in Patients with Bipolar Disorder: Safety and Effectiveness over 2 Years of Treatment

de **Pikalov A, Tsai J, Loebel A** y colaboradores

integrantes de **Sunovion Pharmaceuticals Inc., Marlborough, EE.UU.**

El artículo original, compuesto por 8 páginas, fue editado por **International Journal of Bipolar Disorders** 5(1):1-8, Dic 2017

Debido al riesgo de recurrencias y a la discapacidad que generan el trastorno bipolar y la depresión, resulta fundamental la administración de una terapia de mantenimiento a los pacientes con dichas alteraciones. La lurasidona resultó eficaz a largo plazo en sujetos con depresión asociada con el trastorno bipolar tipo I.

Introducción y objetivos

Habitualmente, los pacientes con trastorno bipolar (TBP) presentan episodios recurrentes de depresión y, en menor medida, manía. Debido al riesgo de recurrencias y a la discapacidad que éstas generan, resulta fundamental la administración de una terapia de mantenimiento a los pacientes bipolares. En la actualidad se recomienda la monoterapia de primera línea con litio, valproato, olanzapina o quetiapina y el tratamiento combinado de primera línea con quetiapina y litio o valproato. Asimismo, se informó la eficacia del tratamiento complementario con aripiprazol o risperidona inyectables de acción prolongada, especialmente para la prevención de los episodios de manía, en tanto que la lamotrigina se recomienda para la prevención de la depresión recurrente. Las recurrencias son frecuentes en pacientes con TBP, aun ante la administración de tratamiento fundamentado a largo plazo. Es necesario contar con opciones terapéuticas seguras, bien toleradas y eficaces para la terapia de mantenimiento de los pacientes con TBP.

La lurasidona puede emplearse en dosis de 20 a 120 mg/día para la monoterapia o la terapia combinada de los pacientes con depresión bipolar aguda. La utilidad de la droga se observó en diferentes estudios. En éstos se observó que, además, la lurasidona no afectó en forma significativa el peso corporal y tuvo efectos mínimos sobre el perfil lipídico y glucídico. Según lo hallado en un estudio efectuado en 2016, los efectos del tratamiento con lurasidona se mantuvieron durante 6 meses de seguimiento y la frecuencia de manía entre los pacientes que recibieron monoterapia con la droga fue baja.

En el presente estudio se informaron los resultados de un período abierto de continuación de 18 meses de duración, aplicado luego de la fase de 6 meses de seguimiento mencionada con anterioridad. El objetivo fue analizar la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de la lurasidona a largo plazo.

Pacientes y métodos

El estudio fue abierto y de continuación y tuvo una duración de 18 meses. Fue realizado en 48 centros de atención ubicados en Norteamérica, Sudamérica, Europa, Asia y África. Participaron pacientes con esquizofrenia o depresión bipolar tipo I. No obstante, en el presente análisis solo se tuvieron en cuenta los resultados correspondientes a los pacientes con TBP. Inicialmente, los participantes fueron incluidos en un estudio a doble ciego y controlado con placebo de 6 semanas de duración. Luego, se aplicó un período abierto de continuación de 6 meses de duración, y aquellos pacientes que lo completaron fueron incluidos en una fase adicional de 18 meses de seguimiento.

Se administraron dosis flexibles de 20 a 80 mg de lurasidona junto con los estabilizadores del estado de ánimo y antidepresivos que recibían los pacientes. La dosis de lurasidona fue definida según la eficacia y la tolerabilidad del tratamiento. No se incluyeron a los sujetos que manifestaron ideación suicida ante la aplicación de la *Columbia Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS). La tolerabilidad y la eficacia del tratamiento fueron evaluadas cada 3 meses. Los trastornos del movimiento fueron evaluados mediante la *Barnes Akathisia Rating Scale* (BARS), la *Simpson-Angus Scale* (SAS) y la *Abnormal Involuntary Movement Scale* (AIMS). También se evaluó el peso corporal y los signos vitales y se efectuaron análisis de laboratorio.

Para conocer la ideación y la conducta suicida se aplicó la *Columbia Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS). La eficacia de la lurasidona fue evaluada mediante la escala *Clinical Global Impressions Bipolar Version, Severity* (CGI-BP-S) al inicio del estudio y durante la fase de 6 meses de extensión y mediante la escala *Clinical Global Impression, Severity* (CGI-S) en la fase de continuación de 18 meses. La respuesta al tratamiento y la remisión se definieron ante la obtención de un puntaje menor de 2 (síntomas leves) o igual a 1 (ausencia de síntomas) en la escala CGI-S, respectivamente. La probabilidad de recaídas

durante los 18 meses de seguimiento fue evaluada mediante un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier. Las recaídas se definieron ante el aumento del puntaje de la escala CGI-S, la aparición de hipomanía, manía o depresión, o la interrupción del tratamiento debido al empeoramiento clínico o a la respuesta insuficiente.

Resultados

El presente análisis tuvo lugar en una población de 122 pacientes, de los cuales 40 completaron el estudio de continuación. La interrupción del tratamiento tuvo lugar debido a la aparición de eventos adversos, la respuesta clínica insuficiente, la falta de consentimiento o la violación del protocolo de estudio, entre otras causas. En la mayoría de los casos (76.2%), la lurasidona se administró como complemento del tratamiento con ácido valproico o litio. También se observó el uso de lorazepam, zolpidem y venlafaxina, entre otras drogas. La dosis media de lurasidona fue de 61.8 mg y no difirió entre los pacientes que recibieron la droga como monoterapia o combinada con otros fármacos.

La aparición de al menos un evento adverso se registró en el 42.6% de los pacientes, en tanto que el 4.9% de ellos refirieron al menos un evento adverso grave. Los cuadros más frecuentes fueron las cefaleas, la diarrea, el síndrome gripal, la nasofarinitis, los vómitos, la depresión, el aumento del nivel de enzimas hepáticas, la manía, las náuseas y el parkinsonismo. La somnolencia se verificó en un paciente, al igual que la sedación. Los síntomas extrapiramidales se observaron en 5 pacientes. Un total de 3 sujetos interrumpieron el tratamiento debido a la aparición de manía o ideación suicida, en tanto que 5 pacientes interrumpieron el tratamiento debido a la aparición de manía e hipomanía, diabetes e hiperglucemia o aumento de las enzimas hepáticas. Entre los eventos adversos graves observados durante el tratamiento se incluyeron cuadros de manía, depresión e ideación suicida. No obstante, la aplicación de la C-SSRS no reveló casos de ideación suicida durante el estudio.

La administración de lurasidona se asoció con un cambio promedio de -0.1 puntos en la BARS, +0.02 en la SAS y -0.1 en la AIMS. El 16.1% de los pacientes presentó un aumento ponderal $\geq 7\%$, en tanto que el 5.9% presentó una disminución ponderal $\geq 7\%$. Los parámetros metabólicos y la prolactina se modificaron en forma leve luego de 12 y 24 meses de seguimiento. No se observaron cambios significativos de la frecuencia cardíaca, la presión arterial ni la frecuencia respiratoria.

La administración de lurasidona se asoció con una disminución de la gravedad de la enfermedad, tanto durante la fase aguda como durante la fase de extensión del estudio. Dicha mejoría se mantuvo durante los 18 meses de terapia de continuación. Además, la gravedad de los síntomas depresivos se

mantuvo en un nivel bajo durante los 18 meses de evaluación. Entre el 63% y el 81% de los pacientes presentaron respuesta al tratamiento, en tanto que el 33% al 39% tuvieron remisión completa. La probabilidad de recaídas ante el uso de lurasidona como monoterapia o en combinación con otras drogas fue del 14.6% y 15.4% a los 6 meses de seguimiento, del 18.3% y 23.4% a los 12 meses de seguimiento y del 18.3% y 29.1% a los 18 meses de seguimiento, respectivamente.

Discusión

Los resultados obtenidos permiten indicar que el tratamiento con lurasidona durante un período de hasta 2 años se asocia con una potencial relativamente bajo de aumento ponderal y efectos adversos metabólicos. Es sabido que el TBP se asocia con un aumento del riesgo de mortalidad de origen cardiovascular que puede atribuirse a factores como el aumento del riesgo de obesidad, la hiperlipidemia, la diabetes y el síndrome metabólico. Existen numerosos antipsicóticos atípicos que incrementan el riesgo cardiometabólico y el riesgo de mortalidad. No obstante, la lurasidona se asoció con un índice relativamente bajo de discontinuación relacionada con la aparición de eventos adversos. Los efectos adversos extrapiramidales se observaron en una proporción pequeña de pacientes, en comparación con lo informado en estudios anteriores. En coincidencia, el uso de drogas anticolinérgicas fue relativamente infrecuente. El perfil de tolerabilidad al tratamiento con lurasidona observado en la población evaluada fue comparable con observado en estudios previos a largo plazo efectuados en pacientes esquizofrénicos.

La mejoría de los síntomas depresivos se mantuvo en la mayoría de los pacientes que recibieron lurasidona. Asimismo, los índices de remisión indicaron la ausencia de sintomatología bipolar en un 35% a 38% de los individuos. La probabilidad de recaídas fue baja al administrar lurasidona como monoterapia o en combinación con litio o valproato. Dichos resultados son favorables en comparación con lo hallado en análisis naturalísticos realizados en pacientes bipolares.

Entre las limitaciones del presente estudio se destacan el diseño abierto, la ausencia de un grupo de control, la inclusión de una cantidad limitada de pacientes y la proporción baja de individuos que completaron el estudio.

Conclusión

El tratamiento con lurasidona durante un período de hasta 2 años de seguimiento en pacientes con TBP tipo I que presentaban un episodio depresivo, resultó seguro y bien tolerado. El fármaco tuvo efectos mínimos sobre el peso y el perfil metabólico de los pacientes. En general, la mejoría clínica se mantuvo a largo plazo y el riesgo de recaídas fue bajo.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017
www.siicsalud.com



Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC)

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer, Avda. Belgrano
430 (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4342 4901
comunicaciones@siicsalud.com
www.siic.info

Los textos de Acontecimientos Terapéuticos (AT) fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por la compañía patrocinante. Los artículos de AT fueron resumidos objetivamente por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de AT es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, mayo de 2017. Colección Acontecimientos Terapéuticos (AT), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.