

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie Psiquiatría

Volumen 4, Número 1, Marzo 2022

Programa SIIC de Educación Médica
Continuada (PEMC-SIIC), Coordinación Científica,
Fuentes científicas 3

Artículos Distinguidos

A - Eficacia antidepressiva de la quetiapina
Chiara Rovera, SIIC..... 4

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

1 - Nuevos Avances en el Uso de Antipsicóticos Atípicos en el Tratamiento del Trastorno Bipolar: Revisión Sistemática de Ensayos Controlados Aleatorizados Recientes
Keramatian K, Chakrabarty T, Saraf G, Yatham L
Current Psychiatry Reports 23(39):1-15, May 2021 12

2 - Eficacia y Tolerabilidad de los Antipsicóticos Atípicos para la Depresión Bipolar Aguda: Metanálisis en Red
Kadakia A, Dembek C, Loebel A y col.
BMC Psychiatry 21(249):1-16, May 2021 14

3 - Psicosis Relacionada con la Demencia y Papel Potencial de la Pimavanserina
Cummings J, Devanand D, Stahl S
CNS Spectrums 1-9, Ago 2020 16

4 - Eficacia y Tolerabilidad de las Intervenciones Farmacológicas y no Farmacológicas en Pacientes Mayores con Trastorno Depresivo Mayor: Una Reseña Sistemática, Metanálisis en Red y por Pares
Krause M, Gutsmiedl K, Leucht S y col.
European Neuropsychopharmacology 29(9):1003-1022, Sep 2019 18

Novedades seleccionadas

5 - La Aceptabilidad del Escitalopram es Similar a la de la Duloxetina
Nakagome K, Yokoi Y, Abe T y col.
Journal of Affective Disorders
282:1011-1020, Mar 2021..... 20

6 - Los Antidepressivos Reducen la Densidad de la Red Neuronal del Dolor
Wang Y, Bernanke J, Posner J y col.
The Lancet Psychiatry 6(8):667-674, Ago 2019..... 21

7 - Efectos a Largo Plazo del Tratamiento Multimodal en los Adultos con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad
Lam A, Matthies S, Philipsen A y col.
JAMA Network Open 2(5):1-17, May 2019..... 23

Contacto directo.....25
Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas.....26

Conexiones Temáticas

Los artículos de Trabajos Distinguidos, Serie Psiquiatría, pueden ser aprovechados por otras especialidades. A continuación se citan las comprendidas en esta edición:

Especialidades	Artículos, números
Atención Primaria	A, 2, 4, 7
Epidemiología.....	2, 5
Farmacología.....	A, 1-3, 5, 6
Geriatría.....	4
Medicina Farmacéutica	A, 1, 5
Medicina Interna.....	1, 5
Neumonología	7
Neurología.....	3
Psicofarmacología.....	2
Psiquiatría Clínica de Adultos.....	2
Salud Mental.....	A, 1-7
Salud Pública.....	A



Una publicación de la

**Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC)**



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Colección
Trabajos Distinguidos
Serie
Psiquiatría

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



https://siicsalud.com/cis/td-tm.php

Consejo Superior

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)
(en actualización)

Eliás N. Abdala, Miguel Allevato,
Sebastián A. Alvano, Pablo Bazerque,
Daniela Bordalejo, Oscar Bruno,
Carlos Camilo Castrillón, Juan C.
Chachques, Luis A. Colombato (h),
Sixto R. Costamagna, Carlos Crespo,
Carlos Damin, Jorge Daruich, Eduardo
de la Hoz, Raúl A. De Los Santos,
Blanca Díez, Ricardo Drut, Roberto
Elizalde, Miguel Falasco (h), Germán
Falke, Fernando R. Filippini Prieto,
Pedro Forcada, Juan Gagliardi, María
E. Gómez del Río, Alcides Greca,
Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo
Hirschon Prado, Roberto Iérmoli,
Miguel A. Largaía, Oscar Levalle,
Daniel Lewi, Antonio Lorusso, Javier
Lottersberger, Olindo Martino¹, Jorge
Máspero, Marcelo Melero, José M.
Méndez Ribas, José Milei, Alberto
Monchablón Espinoza, Oscar Morelli,
Amelia Musacchio de Zan, Angel
Nadales, Carlos Nery Costa, Beatriz
Oliveri, Domingo Palmero, Rodolfo S.
Pasqualini, Ricardo Alfredo Pérez de
la Hoz, Daniel L. Piskorz, Eduardo
Pro, Guillermo Roccatagliata, Gonzalo
Rubio, Graciela B. Salis, Oscar D.
Salomón, Ariel Sánchez, Graciela
Scagliotti, Elsa Segura, Norberto A.
Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo
Trivi, José Vázquez, Juan C. Vergottini,
Eduardo Vega, Alberto M. Voscoff,
Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

SIIC, www.siicsalud.com

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual
en trámite. Hecho el depósito que establece
la ley N° 11723. Los textos que en esta
publicación se editan expresan la opinión
de sus firmantes o de los autores que han
redactado los artículos originales. En virtud
de que este material ha sido intelectualmente
compuesto por sus autores exclusivamente,
los editores y patrocinantes no son
responsables por la exactitud, precisión
y vigencia científica de la información,
opiniones y conclusiones expresadas en su
contenido. Trabajos Distinguidos/Trabalhos
Destacados y Temas Maestros son marcas
y procedimientos internacionalmente
registrados por la Sociedad Iberoamericana
de Información Científica. Prohibida la
reproducción total o parcial por cualquier
medio sin previa autorización por escrito de
la Sociedad Iberoamericana de Información
Científica (SIIC).



Información adicional en
www.siicsalud.com



Artículo completo en
www.siic.info

Coordinación Científica

Andrés Zubrzycki

Fuentes científicas

Acta Psiquiátrica y Psicológica de América Latina
Acta Psychiatrica Scandinavica
Actas Españolas de Psiquiatría
Actas Luso-Españolas de Neurología, Psiquiatría
y Ciencias Afines
Agencia Sistema de Noticias Científicas
(aSNC-SIIC)
Alcmeon
American Journal of Medicine
American Journal of Psychiatry
American Journal on Mental Retardation (AJMR)
Annals of Internal Medicine
Archives of General Psychiatry
Archives of Internal Medicine
Archives of Neurology
Australian and New Zealand Journal of
Psychiatry
British Journal of Psychiatry
British Medical Journal (BMJ)
Canadian Journal of Psychiatry
Canadian Medical Association Journal (CMAJ)
Chinese Medical Journal (CMJ)
Clinical Neuropharmacology
Clinical Psychology
Clinical Psychology: Science and Practice
Current Opinion in Neurobiology
Current Opinion in Psychiatry
Depression and Anxiety
Drugs
European Archives of Psychiatry and Clinical
Neuroscience
European Neuropsychopharmacology
General Hospital Psychiatry
German Journal of Psychiatry
International Clinical Psychopharmacology
International Journal of Psychoanalysis
International Psychogeriatrics
Jornal Brasileiro de Psiquiatría
Journal of Anxiety Disorders
Journal of Child and Adolescent
Psychopharmacology
Journal of Clinical Investigation
Journal of Clinical Psychiatry
Journal of Clinical Psychopharmacology
Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology
Journal of Internal Medicine
Journal of Nervous and Mental Disease
Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry
Journal of Neuropsychiatry and Clinical
Neurosciences
Journal of Pediatric Psychology
Journal of Psychiatry and Neuroscience
Journal of Psychopharmacology
Journal of Sex Research
Journal of Studies on Alcohol
Journal of the American Academy of Child and
Adolescent Psychiatry
Journal of the American Medical Association (JAMA)
Journal of the European College of
Neuropsychopharmacology
Journal of the Formosan Medical Association
Journal of the Royal Society of Medicine (JRSM)
Kaohsiung Journal of Medical Sciences
Lancet
Medical Journal of Australia
Medicina (Buenos Aires)
Neurology
New England Journal of Medicine (NEJM)
Postgraduate Medical Journal
Postgraduate Medicine
Psiquis
Psychiatric Annals
Psychiatric Bulletin
Psychiatric Rehabilitation Journal
Psychiatry
Psychiatry Research-Neuroimaging
Psychiatry-Interpersonal and Biological Processes
Psychology and Psychotherapy-Theory Research
and Practice
Psychosomatics
QJM: An International Journal of Medicine
Revista Argentina de Clínica Psicológica
Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría
Revista del Hospital Psiquiátrico de La Habana
Salud(i)Ciencia – SIIC
Schizophrenia Bulletin
Science & Medicine
Scientific American
SIIC *Data Bases*
Southern Medical Journal
São Paulo Medical Journal
Tohoku Journal of Experimental Medicine
Trabajos Distinguidos de Clínica Médica
Trabajos Distinguidos de Factores de Riesgo
Trends in Neurosciences (TINS)
World Psychiatry

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena. Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos distinguidos aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

A- Eficacia antidepresiva de la quetiapina *Antidepressants efficacy of the quetiapine*

Chiara Rovera

Médica, Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Milán, Italia

Chiara Di Pace, Médica, Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Milán, Italia

Silvia Paletta, Médica, Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Milán, Italia

Alessandra Reggiori, Médica, Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Milán, Italia

Valentina Ciappolino, Médica, Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Milán, Italia

Massimo Carlo Mauri, Médico, Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Milán, Italia

Alfredo Carlo Altamura, Médico, Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Milán, Italia

Abstract

This review shows the antidepressants efficacy of quetiapine (QTP) on the basis of pharmacodynamics and clinical data. QTP is approved by the american FDA for the treatment of schizophrenia and bipolar disorders. In particular QTP is indicated for the treatment of depressive episodes associated with bipolar disorder, manic or mixed episodes associated with bipolar I disorder as either monotherapy or adjunct therapy to lithium or divalproex and in maintenance treatment of bipolar I disorder as adjunct therapy to lithium or divalproex. On the other hand European Medicines Agency (EMA) indicates the use of QTP in schizophrenia and in the treatment and prevention of bipolar disorder: in particular in the treatment of moderate to severe manic episodes in bipolar disorder and major depressive episodes in bipolar disorder; prevention of recurrence of manic or depressed episodes in patients with bipolar disorder who previously responded to QTP. QTP can also be used as add-on to ongoing treatment for major depressive episodes in patients with major depressive disorder who have had sub-optimal response to treatment with other antidepressants. The licensing of QTP in bipolar disorders either as monotherapy or adjunctive to other medications, was firstly due to its efficacy in double blind, randomized, controlled trials. Moreover many symptoms of depression result from decreased dopamine neurotransmission in the prefrontal cortex (PFC). It is believed that the active metabolite of QTP, norquetiapine, with its 5HT_{2A} and 5HT_{2C} antagonism facilitates dopamine release in PFC and is instrumental in relieving the depressive symptoms in mood disorders.

Keywords: quetiapine, active metabolite, antidepressants, norquetiapine, antipsychotic

Resumen

La presente revisión muestra la eficacia antidepresiva de la quetiapina (QTP) sobre la base de información farmacodinámica y clínica. La QTP se encuentra aprobada por la FDA estadounidense para el tratamiento de los pacientes con esquizofrenia y trastornos bipolares. En particular, la QTP se encuentra indicada para el tratamiento de los episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar (TBP); los episodios maníacos o mixtos asociados con el TBP tipo I, como monoterapia o como adyuvante del litio o del divalproato, así como en la terapia de mantenimiento de los pacientes con TBP tipo I en combinación con el litio o el divalproato. Por otro lado, la *European Medicines Agency* indicó el uso de QTP en sujetos con esquizofrenia y para el tratamiento y la prevención de los pacientes con TBP: en particular para el tratamiento de los episodios maníacos moderados a graves y de los episodios de depresión mayor en individuos con TBP; también para la prevención de las recurrencias de los episodios maníacos o depresivos en pacientes con TBP y antecedentes de respuesta a la QTP. La QTP también puede utilizarse como complemento del tratamiento de los pacientes con episodios de depresión mayor que presentan una respuesta subóptima a otros antidepresivos. La autorización del uso de QTP en sujetos con TBP, como monoterapia o como complemento de otros fármacos, se debió en primer lugar a la eficacia observada en estudios a doble ciego, aleatorizados y controlados. Además, muchos síntomas de depresión se deben a la disminución de la neurotransmisión dopaminérgica en la corteza prefrontal (CPF). Se cree que el metabolito activo de la QTP, la norquetiapina, facilita la liberación de dopamina en la CPF debido al antagonismo 5HT_{2A} y 5HT_{2C} y resulta útil para aliviar los síntomas depresivos en pacientes con trastornos del estado de ánimo.

Palabras clave: quetiapina, metabolito activo, antidepresivos, norquetiapina, antipsicóticos

Introducción

La quetiapina (QTP) es un antipsicótico atípico aprobado en 1997 por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos para el tratamiento de los pacientes adultos y adolescentes (10 a 17 años) con trastorno bipolar (TBP) y episodios maníacos. Desde 2003 este fármaco fue aprobado para el tratamiento de los episodios maníacos en adultos y adolescentes con TBP; en 2006, la FDA extendió el uso de QTP a los pacientes con episodios de depresión bipolar y, en 2008, a la terapia de mantenimiento de los individuos con TBP.^{1,2} En 2009, la QTP también comenzó a utilizarse como complemento

del tratamiento de los pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM) en combinación con los antidepresivos, sin autorización de la FDA.³ En la actualidad, el fármaco es empleado sin autorización oficial en pacientes con otras enfermedades mentales como el trastorno de ansiedad generalizada, la depresión unipolar, el síndrome confusional y los síntomas psicóticos relacionados con la demencia y el trastorno obsesivo compulsivo.⁴ En consecuencia, desde la comercialización de la QTP podemos observar su empleo progresivo en presencia de una cantidad elevada de trastornos psiquiátricos, no solamente en

pacientes con aquellos cuadros para los cuales se obtuvo el consentimiento de la FDA.

Por dichos motivos, en Europa el *Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP), luego del trabajo de la *European Medicines Agency* (EMA), completó la revisión sobre el uso de QTP y QTP de liberación prolongada (XR, *extended release*) y concluyó que el conocimiento sobre la prescripción de este fármaco en la Unión Europea (UE) es muy diferente e implica la necesidad de contar con recomendaciones más específicas y unívocas. En particular, el CHMP confirma que la QTP y la QTP XR deberían usarse en pacientes con esquizofrenia y TBP, pero especifica que el uso de este fármaco está permitido únicamente para el tratamiento de los episodios agudos y para la terapia de mantenimiento de los pacientes con esquizofrenia o con episodios maníacos y depresivos asociados con el TBP y para la prevención de recurrencias maníacas y depresivas ante el antecedente de respuesta a la QTP. El CHMP también recomendó que la QTP XR se utilice para el tratamiento de los pacientes con TDM solo cuando la respuesta a los antidepresivos clásicos no fue eficiente.

La QTP se encuentra disponible en dos formulaciones: liberación inmediata (*immediate release* [IR]) y XR, que difieren en términos de pico plasmático y efectos clínicos.⁵ Además, la formulación XR sería más cómoda para los pacientes gracias a su administración en una toma diaria, lo cual puede mejorar el cumplimiento. En particular, la QTP XR frecuentemente es utilizada para el tratamiento de los pacientes con episodios depresivos asociados con los trastornos bipolar y unipolar, aun en ausencia de aprobación por parte de la FDA para el tratamiento de los pacientes con TDM.

La utilidad de la QTP en individuos con trastornos afectivos fue demostrada en muchos ensayos clínicos, aleatorizados y a doble ciego. Por ese motivo, la QTP es en la actualidad uno de los fármacos utilizados con mayor frecuencia en pacientes con TBP y trastorno unipolar.⁶ En la presente revisión, primero analizamos las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de la QTP; luego tomamos en consideración los fundamentos farmacológicos para el uso de QTP en pacientes con depresión unipolar y bipolar y, finalmente, describimos los ensayos controlados y aleatorizados (ECA) que mostraron los efectos de la QTP, tanto IR como XR, en sujetos con episodios depresivos unipolares y bipolares.

Métodos

Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva en PubMed de todos los ECA sobre el uso de QTP IR y XR en pacientes con episodios depresivos unipolares y bipolares publicados hasta diciembre de 2015. Los artículos de interés potencial fueron identificados mediante el uso de los siguientes términos de búsqueda: "quetiapina", "quetiapina XR" y "estudio", combinados con los siguientes términos: "depresión", "trastorno afectivo" o "síntoma afectivo" o "trastorno del estado de ánimo", "unipolar" y "bipolar". Entre los artículos hallados fueron identificados y evaluados los ECA mediante la lectura del resumen y, de ser necesario, el texto completo, con el fin de seleccionar los artículos relevantes para el presente análisis.

Farmacología de la QTP

Perfil farmacodinámico

El bloqueo de los receptores dopaminérgicos D2 en la vía mesolímbica podría ser el mecanismo principal de acción antipsicótica de la QTP. Tanto la QTP como la nor-

quetiapina se unen con afinidad moderada a los receptores D1 y D2. Además, la QTP se disocia rápido de los receptores D2, lo cual explica la necesidad de administrar dosis elevadas para lograr su efecto antipsicótico.¹² Por otro lado, el fármaco presenta una capacidad baja de aumentar la concentración de dichos receptores, lo cual explica la incidencia baja de discinesias tardías asociada con el tratamiento prolongado. En las vías dopaminérgicas nigroestriatal y tuberoinfundibular, la serotonina actúa como modulador negativo mediante su acción sobre el receptor 5HT_{2A}. Tanto la QTP como la norquetiapina antagonizan fuertemente dicho receptor, lo cual facilita la liberación de dopamina en dichas vías y causa una incidencia baja de efectos adversos extrapiramidales e hiperprolactinemia.¹³ Muchos síntomas depresivos como la anhedonia, el retraso psicomotor, el aislamiento social y la pérdida de motivación resultan de la disminución de la neurotransmisión dopaminérgica en la corteza prefrontal (CPF). Se cree que la norquetiapina, mediante el antagonismo 5HT_{2A} y 5HT_{2C}, facilita la liberación de dopamina en la CPF observada en pacientes con trastornos del estado de ánimo y síntomas depresivos.¹⁴ La recaptación de dopamina en la CPF es mediada por el transportador de noradrenalina, en tanto que la norquetiapina es un inhibidor potente de dicho transportador, lo cual agrega otro mecanismo a la eficacia antidepresiva de la droga madre.¹⁵ Tanto la QTP como la norquetiapina facilitan la transmisión serotoninérgica mediante el agonismo parcial de los receptores 5HT_{1A}, los cuales se asocian con efectos antidepresivos y ansiolíticos en seres humanos. En particular, la norquetiapina tiene una afinidad elevada por los receptores 5HT_{1A}, similar a la buspirona y a la gepirona. Mediante este mecanismo aumenta la neurotransmisión serotoninérgica a nivel de las neuronas del rafe en el tallo cerebral y modula la función de la serotonina en las regiones límbicas y corticales.¹⁶ La norquetiapina también activa los receptores 5HT_{1A} en el hipocampo, lo cual resulta en regeneración neuronal mediante el aumento de la liberación de factores tróficos como el factor neurotrófico derivado de cerebro.¹⁷ Asimismo, la norquetiapina tiene una afinidad elevada por el receptor 5HT₇, cuya asociación con la depresión y los trastornos del ritmo circadiano relacionados con el sueño fue documentada en forma experimental. En consecuencia, el antagonismo del receptor 5HT₇ provocado por la norquetiapina contribuye a la acción antidepresiva de la QTP.¹⁸ La norquetiapina también presentó un perfil farmacológico diferente *in vitro*, que coincide con un rango terapéutico amplio y puede contribuir al perfil clínico de la QTP. La QTP y la norquetiapina fueron evaluadas mediante estudios de fijación *in vitro* y ensayos funcionales de los blancos asociados con la acción antidepresiva y ansiolítica de los fármacos en los cuales también se compararon dichas actividades frente a una serie representativa de antipsicóticos y antidepresivos. La norquetiapina tuvo una actividad equivalente a la de los antidepresivos sobre el transportador de noradrenalina (NET), en tanto que la QTP fue inactiva. La norquetiapina fue activa en las pruebas de nado forzado y desesperanza aprendida realizadas en ratones y ratas, respectivamente. En estudios de ocupación de receptores *in vivo*, la norquetiapina presentó un nivel significativo de ocupación a nivel del NET al administrar dosis relevantes desde el punto de vista conductual. Tanto la QTP como la norquetiapina fueron agonistas de los receptores 5HT_{1A}, en tanto que la actividad de tipo ansiolítica de la norquetiapina en ratas ante la aplicación de una prueba de res-

puesta al castigo fue bloqueada mediante el antagonismo 5HT_{1A}. La QTP y la norquetiapina presentan acciones farmacológicas múltiples *in vitro*. Además, los resultados obtenidos en estudios preclínicos permiten sugerir que la actividad a nivel del NET y los receptores 5HT_{1A} contribuye con los efectos antidepresivos y ansiolíticos en pacientes tratados con QTP.¹⁹ La norquetiapina tiene una actividad farmacológica diferente frente a la QTP y juega un papel fundamental en términos de eficacia antidepresiva.²⁰ En consecuencia, es importante destacar que la actividad antidepresiva de la QTP se encuentra mediada, al menos parcialmente, por el metabolito activo norquetiapina que inhibe la recaptación de noradrenalina, es un agonista parcial del receptor 5HT_{1A} y actúa como antagonista de los receptores alfa₂, 5HT_{2C} y 5HT₇ a nivel presináptico.²¹

Perfil farmacocinético

La QTP es un derivado de las dibenzodiazepinas, disponible en las formulaciones IR y XR. Al ser administrada en una dosis única dentro de su rango terapéutico, la droga presenta una cinética lineal, con una vida media de eliminación de aproximadamente siete horas. Las formulaciones IR y XR se asocian con biodisponibilidad similar, aunque el tiempo necesario para alcanzar la concentración plasmática máxima es de cinco horas para la formulación XR y de dos horas para la formulación IR. Además, la QTP XR se asocia con niveles plasmáticos más elevados y sostenidos durante períodos mayores, aunque es necesario administrar una dosis diaria para mantener la concentración terapéutica del fármaco, a diferencia de la formulación IR que debe ser administrada al menos dos veces por día.^{4,5}

La QTP es metabolizada en el hígado, lo cual genera diferentes metabolitos, en tanto que solo el 1% es excretado sin cambios en la orina. El metabolito más importante es la N-desalquilquetiapina o norquetiapina. Esta última es producida por la acción de las isoenzimas CYP3A4 del sistema enzimático citocromo P450.⁶ Es improbable que existan variaciones del metabolismo de la QTP según el origen étnico o el genotipo, ya que no hay polimorfismos que afecten el CYP3A4. No obstante, podemos observar una interacción con algunos inductores (carbamazepina, fenitoína) a nivel de esta isoenzima que aumenta la proporción de norquetiapina, o con inhibidores enzimáticos potentes (ketoconazol, itraconazol, eritromicina y fluvoxamina) que disminuyen su producción.^{7,8} En ancianos y pacientes que reciben fármacos en forma concomitante, la variabilidad farmacocinética es mayor en el caso de la QTP que de la norquetiapina, cuyos niveles son más estables.⁹ El metabolismo es menor a nivel de la vía del CYP2D6 y resulta en la producción de 7-hidroxiquetiapina, la cual se cree que no tiene actividad,¹⁰ y 7-hidroxidesalquilquetiapina, la cual es farmacológicamente activa.¹¹

La QTP puede ser eficaz para el tratamiento de los pacientes con trastornos psicóticos, de ansiedad y del estado de ánimo. Según Mauri y colaboradores,⁴ las concentraciones plasmáticas de QTP no son suficientemente elevadas para explicar su acción a nivel de los receptores o sus efectos clínicos, lo cual sugiere que los metabolitos activos están implicados en sus propiedades farmacodinámicas. No obstante, las concentraciones plasmáticas de una droga a nivel del sistema nervioso central (SNC) no son predictivas de la actividad central debido a que muchos otros factores pueden influir sobre la acción en el blanco terapéutico, como la penetración de la barrera

hematoencefálica, la acumulación en el SNC y la cinética de asociación/disociación de los receptores. Esta información permite indicar que la QTP es un fármaco psicoactivo multifuncional debido a su capacidad para modificar los sistemas de neurotransmisión dopaminérgica, serotoninérgica y noradrenérgica y que sus efectos estarían mediados tanto por las acciones de la QTP como de la norquetiapina.⁶

Depresión unipolar y bipolar

La QTP tiene una actividad clínica diferente en comparación con otros antipsicóticos atípicos, lo cual se asocia con su eficacia como monoterapia en pacientes con depresión bipolar, TDM y trastorno de ansiedad generalizada.²² De hecho, los antipsicóticos típicos son efectivos para el tratamiento de los pacientes con manía, pero pueden generar síntomas depresivos. En consecuencia, su uso a largo plazo en individuos con TBP generalmente es desaconsejado. No obstante, en muchos estudios se sugirió que los antipsicóticos atípicos son eficaces para el tratamiento de todas las fases del TBP.²³ Diferentes estudios arrojaron datos que indicaron la eficacia de la QTP, el aripiprazol y la lurasidona durante las fases depresiva y de mantenimiento del TBP.²⁴ Dichos fármacos son eficaces para el tratamiento de todas las fases del TBP debido a su perfil de unión a receptores. Específicamente, la afinidad por los diferentes receptores serotoninérgicos tiene un papel fundamental en las características estabilizadoras del estado de ánimo de estos fármacos. Al igual que el litio, la unión de las drogas al receptor serotoninérgico induce cambios secundarios en las vías de transducción de señales intracelulares y en la actividad de los factores de crecimiento nervioso.^{25,26} Los estudios sobre el curso longitudinal del TBP mostraron que la duración de la depresión es mayor que la duración de la manía.⁹ La forma depresiva podría presentarse como un episodio depresivo mayor, tal vez con necesidad de internación, o como síntomas subclínicos crónicos combinados con diferentes cuadros como ansiedad, abuso de sustancias y trastornos de la alimentación. En consecuencia, es muy importante contar con tratamientos eficaces para la fase depresiva del TBP. En diferentes estudios se demostró que la monoterapia con QTP fue un tratamiento eficaz para los pacientes con depresión bipolar aguda. La dosis recomendada para los pacientes con TBP con episodios depresivos es de 50 mg el día 1, 100 mg el día 2, 200 mg el día 3 y 300 mg el día 4. La dosis máxima recomendada es de 300 mg/día. En pacientes con un episodio depresivo mayor, la QTP es considerada un complemento del tratamiento antidepresivo. La dosis inicial es de 50 mg los días 1 y 2, y puede aumentarse hasta 150 mg los días 3 y 4, ya que la dosis diaria recomendada para el tratamiento complementario de los pacientes con trastorno depresivo mayor es de 150 a 300 mg/día.²¹

Información clínica

En la presente revisión evaluamos estudios clínicos aleatorizados y estudios abiertos publicados durante los últimos 13 años, con el fin de actualizar la información sobre el efecto antidepresivo de la QTP y de su metabolito teóricamente responsable de los efectos ansiolíticos y antidepresivos en pacientes con trastornos bipolar y unipolar. En nuestra revisión consideramos tanto la monoterapia como la terapia combinada con QTP únicamente en presencia de sintomatología depresiva (depresión unipolar y bipolar).

Tabla 1. Comparación entre la monoterapia con quetiapina y placebo en pacientes con depresión bipolar.

Estudio	Tratamiento	Duración del estudio	Pacientes tratados (n)	Placebo (n)	Parámetro principal	Índice de remisión ante el tratamiento activo	Índice de remisión ante el uso de placebo
Calabrese, 2005	QTP 300 mg/día	8 semanas	181 TBP II	181 TBP II	Cambio del puntaje de la MADRS	53%	28%
Thase, 2006	QTP 300 mg/día	8 semanas	155 (51 TBP II)	161	Cambio del puntaje de la MADRS	52%	37%
McElroy, 2010	QTP 600 mg/día	8 semanas	247 TBP II	121 TBP II	Cambio del puntaje de la MADRS	69%	55%
Young, 2010	QTP 600 mg/día	8 semanas	263 (101 TBP II)	129 (51 TBP II)	Cambio del puntaje de la MADRS	70%	55%
Suppes, 2010	QTP XR 300 mg/día	8 semanas	133 (26 TBP II)	137 (27 TBP II)	Cambio del puntaje de la MADRS	54%	39%

MADRS, *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*; n, número de pacientes; QTP, quetiapina; TBP, trastorno bipolar.

La Tabla 1 muestra los estudios a corto plazo sobre la monoterapia con QTP, en comparación con el placebo, en pacientes con depresión bipolar.

Sajatovic y col.²⁷ realizaron un estudio con el objetivo de comparar la eficacia y la tolerabilidad del tratamiento con QTP y risperidona en pacientes ambulatorios con psicosis y síntomas depresivos. En dicho estudio, de cuatro meses de duración, multicéntrico y abierto, los pacientes fueron asignados en forma aleatoria, en una proporción 3:1, para recibir QTP o risperidona. Ambos fármacos fueron administrados en dosis flexibles. En total, 554 pacientes fueron asignados al tratamiento con QTP, en tanto que 175 recibieron risperidona. Las dosis medias a las 16 semanas fueron de 318 mg para la QTP y de 4.4 mg para la risperidona. Si bien ambos fármacos produjeron mejorías del puntaje medio de la *Hamilton Rating Scale for Depression* (HAM-D), la QTP generó una mejoría superior que la risperidona en todos los pacientes ($p = 0.0015$). Dichos resultados permitirían sugerir que la QTP es útil para el abordaje de los síntomas depresivos en pacientes con psicosis.

Calabrese y col.²⁸ realizaron un estudio aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo sobre el uso de QTP para el tratamiento de los pacientes con depresión bipolar. La muestra fue de 542 pacientes ambulatorios con TBP tipo I ($n = 360$) o tipo II ($n = 182$) que presentaban un episodio depresivo mayor (DSM-IV) y fueron asignados en forma aleatoria para recibir ocho semanas de tratamiento con QTP (600 o 300 mg/día) o placebo. La QTP en dosis altas generó una mejoría estadísticamente significativa del puntaje total en la *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS), en comparación con el placebo, desde la semana 1 en adelante. Las proporciones de pacientes que reunieron los criterios de respuesta en la evaluación final ante la administración de 600 y 300 mg/día de QTP fueron 58.2% y 57.6%, respectivamente, *versus* 36.1% ante la administración de placebo. Las proporciones de pacientes que reunieron los criterios de remisión (puntaje en la MADRS menor o igual a 12) fueron 52.9% en los grupos tratados con 600 y 300 mg/día de QTP *versus* 28.4% en el grupo placebo. La monoterapia con QTP resultó eficaz y bien tolerada para el tratamiento de los pacientes con depresión bipolar.

En 2006, Hirschfeld y col.²⁹ realizaron un estudio multicéntrico, a doble ciego, aleatorizado, con dosis fijas y controlado con placebo para evaluar los efectos de la monoterapia con QTP sobre los síntomas de ansiedad en pacientes con depresión bipolar. Un total de 542 pacientes ambulatorios fueron asignados en forma aleatoria para recibir tratamiento; 539 enfermos con TBP tipo I ($n = 358$) o tipo II ($n = 181$) que presentaban un episodio depresivo mayor (DSM-IV) recibieron ocho semanas de monoterapia con QTP (600 o 300 mg/día) o placebo. En

la semana 8, el tratamiento con QTP 600 y 300 mg/día se asoció con mejorías significativas del puntaje total en la HAM-A, en comparación con el placebo ($p < 0.001$). La QTP mejoró significativamente el puntaje total en la *Hamilton Rating Scale for Anxiety* (HAM-A) desde la semana 1. En sujetos con depresión bipolar tipo I, la QTP mejoró en forma significativa el puntaje total en la HAM-A, en comparación con el placebo ($p < 0.001$). Además, la QTP mejoró significativamente los ítems correspondientes a la ansiedad y a la tensión y las subescalas psíquica y somática de la HAM-A, el ítem de tensión interna de la MADRS y el ítem de ansiedad psíquica de la HAM-D ($p < 0.001$). No se observó lo mismo al evaluar el ítem de ansiedad somática de la HAM-D. En pacientes con depresión bipolar tipo II, la QTP se asoció con una mejoría significativa, en comparación con el placebo, al analizar el ánimo ansioso mediante la HAM-A, la tensión interna mediante la MADRS y los ítems de ansiedad psíquica de la HAM-D ($p < 0.01$). La conclusión obtenida fue que la monoterapia con QTP es eficaz para el tratamiento de los síntomas de ansiedad en pacientes con depresión bipolar tipo I; investigados con mayor profundidad.

Milev y col.,³⁰ en un estudio abierto de 12 meses de duración, se propusieron evaluar la respuesta a largo plazo de los pacientes con depresión bipolar ante el agregado de QTP al tratamiento habitual. Nuestro estudio también tuvo el objetivo de evaluar la seguridad y la tolerabilidad de la QTP en pacientes con TBP. La QTP fue combinada con el esquema terapéutico que recibían los pacientes en dosis de, al menos, 400 mg diarios. Los datos obtenidos indicaron una disminución de los puntajes de la HDRS desde 27.2 hasta 12.1 y de la *Clinical Global Impression* (CGI) desde 4.7 hasta 2. Los autores concluyeron que la QTP podría ser útil y relativamente bien tolerada por los pacientes con depresión bipolar al ser agregada al esquema terapéutico habitual.

En un ECA, Endicott y col.³¹ analizaron la mejoría de la calidad de vida asociada con la monoterapia con 300 o 600 mg/día de QTP en una muestra de 542 pacientes con depresión bipolar tipo I o tipo II. Ambas dosis de QTP mejoraron significativamente la calidad de vida, en comparación con la administración de placebo, al considerar los datos obtenidos al inicio del tratamiento. Este beneficio fue evidente en la primera evaluación (semana 4) y continuó en ascenso hasta la semana 8. La QTP también mejoró significativamente la calidad del sueño en comparación con el placebo. La mejoría de la calidad de vida puede incrementar el cumplimiento del paciente y su evaluación debería incorporarse a la hora de efectuar estudios clínicos adicionales en personas con depresión bipolar.

Baune y col.³² investigaron los efectos de la terapia antidepressiva combinada con QTP sobre la depresión mayor, la actividad motora, la somnolencia diurna y la calidad

del sueño. Los pacientes ($n = 27$) con trastorno depresivo mayor recibieron un tratamiento antidepresivo estándar (venlafaxina, escitalopram) combinado con dosis flexibles de QTP. Mientras que la depresión, la calidad de vida y la somnolencia diurna mejoraron en forma significativa durante cuatro semanas, la modificación de la actividad motora diurna fue significativa únicamente entre el período de reposo farmacológico y los últimos dos días de estudio. La evaluación reiterada de la varianza indicó una influencia independiente de la QTP sobre la mejoría de la depresión, la actividad motora y el sueño. El tratamiento antidepresivo combinado con QTP es una estrategia posiblemente adecuada para mejorar la depresión clínica, la calidad del sueño y la actividad motora.

Del Bello y col.³³ investigaron la efectividad y la tolerabilidad de la QTP para el tratamiento de los adolescentes con riesgo elevado de padecer TBP tipo I. Los trastornos del estado de ánimo diagnosticados a los adolescentes incluyeron el TBP no especificado ($n = 11$), la distimia ($n = 3$), el TBP tipo II ($n = 3$), la ciclotimia ($n = 2$) y el trastorno depresivo mayor ($n = 1$). La mayoría de los pacientes ($n = 12$; 60%) no habían respondido a los tratamientos previos con antipsicóticos. El 87% de los pacientes respondieron (*CGI-Improvement* [*CGI-I*] ≤ 2) a la QTP en la semana 12 (dosis media final = 460 ± 88 mg/día). Los puntajes de la YMRS disminuyeron desde 18.1 ± 5.5 al inicio del estudio hasta 8.7 ± 7.9 al finalizar este ($p < 0.0001$), en tanto que los puntajes de la CDRS-R disminuyeron desde 38.2 ± 9.8 hasta 27.7 ± 9.3 ($p = 0.0003$). En consecuencia, los resultados permiten sugerir que la QTP podría ser un fármaco eficaz para los adolescentes con trastornos del estado de ánimo y riesgo familiar de TBP tipo I.

Vieta y col.³⁴ investigaron la eficacia y la tolerabilidad de la monoterapia con QTP en pacientes con TBP tipo I o tipo II con ciclado rápido. La QTP (600 y 300 mg/día) generó disminuciones significativamente superiores del puntaje total de la MADRS en comparación con el placebo desde el inicio hasta la semana 8 de estudio ($p < 0.001$) en la población evaluada. También se observaron mejorías significativas del resultado en las escalas CGI, HAM-D, HAM-A, *Pittsburgh Sleep Quality Index* y *Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire*. En general, la QTP fue bien tolerada, aunque generó un aumento moderado de peso y de efectos adversos extrapiramidales, en comparación con el placebo. La monoterapia con QTP (600 o 300 mg/día) es clínicamente efectiva y bien tolerada para el tratamiento a corto plazo de los episodios depresivos en pacientes con TBP tipo I o II que presentan ciclado rápido.

Suppes y col.²² investigaron la eficacia y la tolerabilidad de la monoterapia con QTP para los episodios depresivos en pacientes con TBP tipo II. Los autores analizaron la información obtenida en dos estudios clínicos aleatorizados y controlados. La evaluación *post hoc* fue efectuada en 351 pacientes con depresión bipolar tipo II incluidos en dos ECA de ocho semanas de duración sobre el uso de QTP (300 o 600 mg/día) realizados en pacientes bipolares tipo I o II que presentaban depresión moderada a grave. El criterio principal de valoración fue el cambio en el puntaje total de la MADRS desde el inicio hasta la semana ocho de estudio. En individuos con TBP tipo II, la mejoría en el puntaje medio total de la escala fue significativamente superior ante la administración de QTP 300 ($n = 107$) y 600 mg/día ($n = 106$) desde la primera evaluación (semana 1) hasta la semana 8, en comparación con el placebo ($n = 108$). La modificación del puntaje en

las escalas HAM-D, HAM-A y CGI también fue significativamente superior para los grupos tratados con QTP, en comparación con la administración de placebo. La QTP presentó una eficacia significativa como monoterapia en comparación con el placebo para el tratamiento de los episodios depresivos agudos en pacientes con TBP tipo II.

En coincidencia, Weisler y col.³⁵ investigaron la eficacia y la tolerabilidad de la monoterapia con QTP para el tratamiento de los episodios de depresión mayor en sujetos con TBP tipo I mediante un análisis *post hoc* de la información obtenida en los estudios *Bipolar Depression* (BOLDER) I y II, en los cuales se investigó la eficacia general de la QTP en individuos con trastorno bipolar tipo I o II. El análisis se realizó en una cohorte combinada de pacientes con episodios depresivos asociados con el TBP tipo I ($n = 694$) incluidos en dos ECA en los cuales se asignó un tratamiento con QTP 300 o 600 mg/día o placebo durante 8 semanas. En la cohorte combinada de pacientes con TBP tipo I y episodios depresivos se observó una mejoría clínica significativamente superior del puntaje medio total de la MADRS al administrar QTP, en comparación con la administración de placebo, desde el inicio hasta las semanas 1 y 8 de seguimiento. La monoterapia con QTP (300 y 600 mg/día) es más efectiva que el placebo y generalmente bien tolerada para el tratamiento de los enfermos con TBP tipo I que presentan episodios de depresión.

Duffy y col.³⁶ evaluaron la efectividad y la tolerabilidad de la QTP como terapia de mantenimiento para la prevención de las recaídas o recurrencias de los episodios agudos de alteración del estado de ánimo en adolescentes con TBP. Luego de ser estabilizados en forma aguda (*CGI-Severity* [*CGI-S*] ≤ 3 durante cuatro semanas consecutivas), los pacientes iniciaron o continuaron el tratamiento con QTP y otros fármacos. De los 21 pacientes incluidos, 18 completaron el estudio de 48 semanas de duración. En total, 13 sujetos se mantuvieron en remisión durante la monoterapia con QTP, sin recaídas ni recurrencias. En cambio, cinco individuos requirieron medicación adicional para el tratamiento de los síntomas residuales depresivos y de ansiedad. De acuerdo con los puntajes correspondientes a la sintomatología y el desempeño global, la calidad de la remisión fue muy buena para todos los pacientes. El desempeño evaluado mediante pruebas neurocognitivas realizadas durante el tratamiento fue equivalente a lo observado en el grupo control de adolescentes sin antecedente de enfermedad. La QTP fue en general bien tolerada y no provocó efectos adversos graves. Este estudio sugiere que una proporción de adolescentes con diagnóstico de TBP pueden recibir monoterapia de mantenimiento exitosa con QTP.

En 2010, Suppes y col.³⁷ realizaron otro ECA para evaluar la efectividad de la QTP XR administrada en una toma diaria a pacientes con depresión bipolar. Los participantes eran adultos con TBP tipo I o tipo II y depresión aguda, en presencia o ausencia de ciclado rápido. Los pacientes fueron distribuidos en forma aleatorizada para recibir ocho semanas de monoterapia con QTP XR 300 mg por día o placebo. El criterio principal de valoración fue el cambio del puntaje total en la MADRS desde el inicio hasta la semana 8 de estudio. Los resultados indicaron que la administración de una toma diaria de QTP XR 300 mg ($n = 133$) se asoció con una mejoría significativamente mayor de los síntomas depresivos, en comparación con el placebo ($n = 137$), desde la semana 1 hasta la semana 8. El cambio promedio del puntaje total en la MADRS en

la semana 8 fue -17.4 en el grupo tratado con QTP XR y -11.9 en el grupo placebo ($p < 0.001$). Los índices de respuesta (disminución del puntaje total de la MADRS $\geq 50\%$) y remisión (puntaje total de la MADRS ≤ 12) en la semana 8 fueron significativamente mayores ante la administración de QTP XR que con la administración de placebo. La QTP XR mejoró los síntomas principales de la depresión. Los autores concluyeron que la monoterapia con una toma diaria de QTP XR (300 mg) fue significativamente más eficaz que el placebo para el tratamiento de los episodios de depresión aguda en pacientes con TBP durante las ocho semanas de estudio.

Young y col.³⁸ compararon la eficacia y la tolerabilidad de la monoterapia con QTP o litio frente al placebo en presencia de un episodio depresivo mayor en sujetos con TBP. En total, 802 pacientes con TBP definido mediante el DSM-IV (499 con TBP tipo I, 303 con TBP tipo II) fueron distribuidos aleatoriamente para recibir QTP 300 mg/día ($n=265$); QTP 600 mg/día ($n=268$); litio, 600 a 1800 mg/día ($n = 136$), o placebo ($n = 133$) durante ocho semanas. El criterio principal de valoración fue el cambio del puntaje total en la MADRS. Los resultados mostraron que el cambio medio en el puntaje total de la MADRS, desde el inicio hasta la semana 8 de estudio, fue -15.4 ante la administración de QTP 300 mg/día, -16.1 al emplear QTP 600 mg/día, -13 ante el tratamiento con litio y -11.8 para el grupo placebo. El uso de QTP 600 mg/día fue significativamente más eficaz, en comparación con el litio, en cuanto a la mejoría del puntaje total de la MADRS en la semana 8. Los pacientes tratados con QTP (ambas dosis), a diferencia de los tratados con litio, presentaron una mejoría significativa ($p < 0.05$) de los índices de respuesta y remisión estimados mediante la MADRS y de los resultados de las escalas *Hamilton Rating Scale for Depression* (HRSD), *Clinical Global Impressions-Severity of Illness* and *Change* y *Hamilton Rating Scale for Anxiety* (HAM-A) en la semana 8, en comparación con el placebo. Ambas dosis de QTP fueron más efectivas que el litio al evaluar el puntaje de las escalas HRSD y HAM-A en la semana 8. En este estudio se concluyó que la QTP (300 o 600 mg/día) fue más efectiva que el placebo para el tratamiento de los pacientes bipolares con episodios de depresión aguda. El litio no difirió significativamente frente al placebo al evaluar los criterios principales de eficacia.

En el mismo período, Mc Elroy y col.³⁹ evaluaron la eficacia y la tolerabilidad de la monoterapia con QTP y paroxetina en pacientes con TBP y depresión mayor. Un total de 740 pacientes (478 con TBP tipo I y 262 con TBP tipo II) con depresión mayor fueron asignados en forma aleatoria para recibir QTP 300 mg/día ($n = 245$), QTP 600 mg/día ($n = 247$), paroxetina 20 mg/día ($n = 122$) y placebo ($n = 126$) durante ocho semanas. El criterio principal de valoración fue el cambio en el puntaje total en la MADRS. Los resultados indicaron que el cambio del puntaje medio de la MADRS desde el inicio hasta las ocho semanas de estudio fue -16.19 ante la administración de QTP 300 mg/día, -16.31 con QTP 600 mg/día, -13.76 ante la administración de paroxetina y -12.6 ante el empleo de placebo. Los pacientes tratados con QTP (ambas dosis) presentaron una mejoría significativamente mayor ($p \leq 0.05$) en la mayoría de los criterios secundarios evaluados en la semana 8, en comparación con el grupo placebo. Ambas dosis de QTP se asociaron con una mejoría superior del puntaje de la MADRS y de la HRSD en comparación con la paroxetina. La incidencia de aparición de manía/hipomanía durante el tratamiento fue inferior entre los pacientes

tratados con QTP, en comparación con los que recibieron paroxetina o placebo. Las conclusiones obtenidas fueron que la QTP (300 o 600 mg/día), a diferencia de la paroxetina, fue más efectiva que el placebo para el tratamiento de los pacientes con TBP tipo I o tipo II que presentan episodios agudos de depresión. El tratamiento con QTP fue generalmente bien tolerado.

Ketter y col.⁴⁰ administraron QTP en forma naturalista y abierta a pacientes ambulatorios evaluados mediante la *Systematic Treatment Enhancement Program for BD* (STEP-BD) *Affective Disorders Evaluation*. También realizaron una evaluación longitudinal mediante la *STEP-BD Clinical Monitoring Form*. Los autores se propusieron evaluar la efectividad de la QTP en pacientes con TBP en un contexto clínico. Una muestra de 96 pacientes (36 con TBP tipo I, 50 con TBP tipo II, 9 con TBP no especificado, uno con TBP de tipo esquizoafectivo) recibieron QTP combinada con un promedio de 2.5 psicofármacos adicionales (el 66.7% de los pacientes recibían al menos dos agentes adicionales) y de 0.9 drogas no psicotrópicas, iniciadas en general durante los síntomas depresivos (53.1%) o la eutimia (37.5%). La duración media del tratamiento con QTP y la dosis final administrada fueron 385 días y 196 mg/día (50% de los pacientes recibieron una dosis de 75 mg/día). En el 38.5% de los casos, la QTP fue administrada durante un promedio de 328 días sin adición posterior de psicotrópicos. En el 22.9% de los casos, la QTP fue administrada durante un promedio de 613 días, pero se combinó con psicofármacos luego de un promedio de 113 días, en general debido a la presencia de síntomas depresivos. Más allá de la sedación, la QTP fue bien tolerada. Los autores concluyeron que en los pacientes ambulatorios con TBP la administración de QTP se asocia con un índice de abandono moderado (38.5%, con una duración media de 385 días) y generalmente no requiere el agregado de farmacoterapia adicional, lo cual sugiere su efectividad en el ámbito clínico.

Weisler y col.³⁵ investigaron la eficacia y la seguridad de la monoterapia con QTP durante la fase de mantenimiento en pacientes con TBP tipo I, en comparación con el reemplazo por placebo o litio. Los pacientes tenían 18 años en adelante y un diagnóstico de TBP tipo I de acuerdo con los criterios del DSM-IV. Además, presentaban un episodio maníaco, depresivo o mixto actual o reciente. Todos recibieron tratamiento abierto con QTP (300 a 800 mg/día) durante 4 a 24 semanas. Los pacientes que alcanzaron la estabilización fueron distribuidos en forma aleatorizada para continuar el tratamiento con QTP o cambiar el fármaco por placebo o litio (0.6 a 1.2 mEq/l) durante un período de estudio a doble ciego de hasta 104 semanas. De los 2438 pacientes que iniciaron el tratamiento abierto con QTP, 1226 (50.3%) fueron distribuidos aleatoriamente para recibir tratamiento a doble ciego, de los cuales 1172 (95.6%) fueron incluidos en la población con intención de tratar. El tiempo transcurrido hasta la recurrencia de cualquier evento de alteración del estado de ánimo fue significativamente más prolongado para los pacientes tratados con QTP que para los que recibieron placebo ($p < 0.0001$) y para los que recibieron litio, en comparación con los que recibieron placebo ($p < 0.001$). La QTP y el litio incrementaron el tiempo transcurrido hasta las recurrencias de los eventos maníacos y depresivos ($p < 0.004$) en comparación con el placebo. En pacientes estabilizados durante el tratamiento agudo con QTP, la continuación de la terapia incrementó significativamente el tiempo transcurrido hasta la recurrencia de cualquier

episodio de alteración del estado de ánimo, maníaco o depresivo, en comparación con el reemplazo de la QTP por placebo. El cambio de la QTP por litio también fue más efectivo en comparación con la administración de placebo para la prevención de los eventos maníacos y depresivos.

Kim y col.⁴¹ compararon el efecto de la QTP XR con el efecto del litio sobre los síntomas depresivos y el sueño en pacientes con depresión bipolar evaluados durante ocho semanas de estudio. Se llevó a cabo una comparación abierta y aleatorizada del sueño y de los síntomas depresivos entre la monoterapia con QTP XR o con litio. Cada evaluación incluyó la aplicación de las escalas HDRS-17 y CGI-S y del cuestionario autoadministrado *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI). En total, fueron evaluados 42 pacientes con depresión bipolar. En ambos grupos, los puntajes de la HAM-D disminuyeron en forma significativa, y el índice de remisión fue significativamente mayor ante la administración de QTP XR, en comparación con la administración de litio. En el grupo tratado con QTP XR, los puntajes en el PSQI en las semanas 1, 2, 4, 6 y 8 disminuyeron significativamente en comparación con lo observado al inicio del estudio. La eficiencia del sueño aumentó significativamente en las semanas 6 y 8. El tiempo de vigilia una vez iniciado el sueño (*wake after sleep onset* [WASO]) disminuyó significativamente en la semana 8. La monoterapia con QTP XR fue más eficaz para el tratamiento de la depresión bipolar, en comparación con

el litio. En particular, el tratamiento con QTP XR mejoró la calidad del sueño subjetiva y objetiva en pacientes con depresión bipolar.

En un metanálisis publicado recientemente⁴² se realizó una revisión sistemática de la eficacia y tolerabilidad de la QTP como monoterapia o administrada en forma complementaria a los estabilizadores del estado de ánimo para el tratamiento de los pacientes con depresión bipolar aguda. La cantidad de sujetos incluidos en los 11 ECA evaluados fue 3488, en tanto que dos de los ensayos fueron realizados con niños y adolescentes (10 a 18 años). El cambio de los puntajes correspondientes a la depresión fue significativamente mayor en el grupo tratado con QTP en comparación con el grupo placebo. La diferencia fue significativa desde la semana 1.

El tratamiento con QTP se asoció con una mejoría significativa de la impresión clínica global, la calidad de vida, la calidad del sueño, la ansiedad y el desempeño.⁴³⁻⁴⁵ La conclusión de los autores fue que la monoterapia con QTP fue eficaz para el tratamiento de los pacientes con depresión bipolar aguda y para la prevención del viraje maníaco o hipomaniaco. Los eventos adversos más frecuentes fueron las reacciones extrapiramidales, la sedación, la somnolencia, los mareos, la fatiga, la constipación, la xerostomía, el aumento del apetito y el aumento ponderal. Los datos sobre el uso de QTP combinada con estabilizadores del estado de ánimo en niños y adolescentes fueron muy escasos para indicar su uso en la práctica clínica.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2022
www.siicalud.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Lista de abreviaturas y siglas

QTP, quetiapina; FDA, *Food and Drug Administration*; TBP, trastorno bipolar; CHMP, *Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use*; EMEA, *European Medicines Agency*; XP, liberación prolongada; UE, Unión Europea; IR, liberación inmediata; ECA, ensayos controlados y aleatorizados; CPF, corteza prefrontal; NET, transportador de noradrenalina; SNC, sistema nervioso central; MADRS, *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*; HAM-D, *Hamilton Rating Scale for Depression*; HAM-A, *Hamilton Rating Scale for Anxiety*; CGI-I, *Clinical Global Impression-Improvement*; CGI-S, *Clinical Global Impression-Severity*; PSQI, *Pittsburgh Sleeps Quality Index*; WASO, *wake after sleep onset*.

Cómo citar este artículo

Rovera C, Di Pace C, Paletta S, Reggiori A, Ciappolino V, Mauri MC, Altamura AC. Eficacia antidepressiva de la quetiapina. *Trabajos Distinguidos Psiquiatría* 4(1):4-10, Mar 2022.

How to cite this article

Rovera C, Di Pace C, Paletta S, Reggiori A, Ciappolino V, Mauri MC, Altamura AC. Antidepressants efficacy of the quetiapine. *Trabajos Distinguidos Psiquiatría* 4(1):4-10, Mar 2022.

Autoevaluación del artículo

La autorización del uso de quetiapina (QTP) en pacientes con trastornos bipolares, como monoterapia o como complemento de otros fármacos, se debió en primer lugar a la eficacia observada en estudios a doble ciego, aleatorizados y controlados. Además, muchos síntomas de depresión se deben a la disminución de la neurotransmisión dopaminérgica en la corteza prefrontal (CPF).

Señale la opción correcta sobre la norquetiapina:

A, Es inactiva; B, Facilita la liberación de dopamina en la CPF; C, Es agonista de los receptores 5HT_{2A} y 5HT_{2C}; D, No tiene efecto sobre los síntomas depresivos; E, Ninguna de las anteriores.

Verifique su respuesta en www.siicalud.com/dato/evaluaciones.php/147187

Conexiones temáticas

Los informes de *Trabajos Distinguidos* se conectan de manera estricta (🔗) o amplia (🔗) con diversas especialidades.



Bibliografía

- Hawkins SB, Bucklin M, Muzyk AJ. Quetiapine for the treatment of delirium. *J Hosp Med* 8:215-220, 2013.
- Sanford M. Quetiapine extended release: adjunctive treatment in major depressive disorder. *CNS Drugs* 25:803-813, 2011.
- Plosker GL. Quetiapine: a pharmacoeconomic review of its use in bipolar disorder. *Pharmacoeconomics* 30:611-631, 2012.

Ver bibliografía completa en: www.siicalud.com/dato/experto.php/147187

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos en una o dos páginas. Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

1 - Nuevos Avances en el Uso de Antipsicóticos Atípicos en el Tratamiento del Trastorno Bipolar: Revisión Sistemática de Ensayos Controlados Aleatorizados Recientes

Keramatian K, Chakrabarty T, Saraf G, Yatham L

University of British Columbia, Vancouver, Canadá

[New Developments in the Use of Atypical Antipsychotics in the Treatment of Bipolar Disorder: a Systematic Review of Recent Randomized Controlled Trials]

Current Psychiatry Reports 23(39):1-15, May 2021

Diversos estudios demostraron que la monoterapia con quetiapina es eficaz para el tratamiento del trastorno bipolar tipo I y tipo II.

El trastorno bipolar (TBP) es una enfermedad psiquiátrica caracterizada por episodios recurrentes de depresión y manía. Los estabilizadores del estado de ánimo (EEA) convencionales y los antipsicóticos atípicos (AA) se indican en pacientes con TBP para inducir y mantener la remisión de los episodios agudos. Los estudios previos indicaron que la eficacia a largo plazo de los EEA convencionales, como el litio y los anticonvulsivos, es reducida. Además, los pacientes con TBP no responden de manera homogénea a estos fármacos. En la actualidad, la mayoría de los pacientes con TBP reciben AA en monoterapia o en combinación con EEA convencionales. En los últimos años, se han agregado numerosos AA a la lista de fármacos aprobados para el tratamiento del TBP. Además, recientemente se han publicado ensayos sobre la eficacia y la seguridad de estos agentes en esta población.

El objetivo de la presente revisión sistemática fue analizar la eficacia y la seguridad de los AA en las diferentes fases del TBP.

Métodos

La presente revisión sistemática se realizó de acuerdo con las normas Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA). La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos Medline, Embase, PsycINFO y ClinicalTrials.gov e identificó ensayos controlados y aleatorizados (ECA), publicados entre enero de 2017 y julio de 2020, de cualquier idioma. Además, en las referencias de las publicaciones identificadas se buscaron estudios adicionales. Se

incluyeron ECA de AA (empleados como monoterapia o como tratamiento adyuvante) realizados en pacientes adultos y jóvenes con diagnóstico de TBP tipo I (TBP I) o tipo II (TBP II) según la décima o la undécima versión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10 o CIE-11) o la cuarta o la quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV o DSM-5). Los datos se extrajeron en forma independiente. El riesgo de sesgo se analizó con herramientas validadas.

Los criterios principales de valoración de los estudios de depresión bipolar aguda y manía bipolar fueron el promedio de la disminución de los síntomas depresivos y maníacos medido con la Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), la Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) y la Young Mania Rating Scale (YMRS), así como la gravedad general, valorada con la Clinical Global Impressions Scale-Severity (CGI-S). Para los estudios de prevención de las recaídas, el criterio principal de valoración fue el tiempo hasta la recaída de un episodio del estado de ánimo. Además, se analizaron las tasa de respuesta (definida por la reducción $\geq 50\%$ desde el inicio en el puntaje total de la YMRS o la disminución $\geq 50\%$ desde el comienzo en el puntaje total de la MADRS), las tasas de remisión (definida por un puntaje total < 8 en la MADRS, ≤ 12 en la YMRS o ≤ 2 en la CGI-S), las medidas cognitivas, funcionales y de calidad de vida, las tasas de abandono, las tasas de interrupción debido a efectos secundarios y la incidencia de cualquier evento adverso.

Resultados

Se incluyeron 27 ECA que brindaron datos de 22 estudios; de estos, 8 fueron análisis *post hoc* de ensayos anteriormente publicados, 7 fueron ECA abiertos y, el resto, tuvieron un diseño a doble ciego. La mayoría de los estudios incluyó solo pacientes adultos con TBP I exclusivamente; ninguno analizó poblaciones ancianas. La clasificación de 16 de 27 artículos analizados fue de alto riesgo de sesgo. Cuatro artículos informaron el efecto de los AA en la manía aguda. Un trabajo indicó que, en pacientes jóvenes con manía, la monoterapia con asenapina en dosis de 5 mg dos veces por día o 10 mg dos veces por día, redujo significativamente los síntomas maníacos, en comparación con placebo, mientras que en dosis de 2.5 mg, 5 mg y 10 mg dos veces al día disminuyó de manera sustancial la gravedad general de los síntomas, en comparación con placebo. En pacientes adultos se informó que el tratamiento con valproato por 6 semanas en combinación con asenapina u olanzapina

redujo la gravedad de los síntomas maníacos y generales. Además, la terapia de combinación con olanzapina fue más eficaz que con asenapina; sin embargo, la olanzapina se asoció con mayor aumento de peso, sedación y temblores en comparación con la asenapina. En un estudio pequeño, el tratamiento con 300 mg diarios de litio fue más eficaz que la administración de 5 mg diarios de aripiprazol para reducir la gravedad de los síntomas maníacos y generales. Los eventos adversos principales fueron la acatisia, la rigidez y la sedación en el grupo de aripiprazol, y los temblores en el grupo del litio. Solo un estudio comparó el efecto del litio y la monoterapia con quetiapina sobre la cognición como criterio principal entre pacientes jóvenes con un episodio maníaco agudo o mixto. Este estudio indicó que los pacientes tratados con quetiapina presentaron una mejoría significativa en la discriminabilidad frente a aquellos tratados con litio. Además, la tasa de abandono fue mayor entre los pacientes asignados a litio en comparación con aquellos tratados con quetiapina.

Once estudios evaluaron la eficacia del tratamiento con un AA para los episodios depresivos agudos: 6 se centraron en la quetiapina. Un trabajo no detectó una diferencia significativa entre la cariprazina en dosis altas o bajas y el placebo, en el cambio de la gravedad de los síntomas depresivos o generales. Sin embargo, 2 ensayos que solo incluyeron pacientes con TBP I y utilizaron dosis altas de cariprazina hallaron que este fármaco, en dosis de 1.5 mg al día, disminuyó significativamente la gravedad de los síntomas depresivos y generales en comparación con placebo; este efecto fue similar al observado con cariprazina en dosis de 3 mg al día. El tratamiento con cariprazina se asoció con acatisia, intranquilidad, fatiga y náuseas. Se ha informado que la monoterapia con quetiapina, en dosis de 300 mg al día, reduce los síntomas depresivos y se asoció con mayor respuesta y tasas de remisión, en comparación con placebo, en pacientes con TBP I y TBP II. Un ensayo con poblaciones similares informó que los síntomas depresivos no responden a la monoterapia con litio o valproato, en tanto que el agregado de quetiapina redujo la gravedad de los síntomas generales, depresivos y de ansiedad. Además, los pacientes que recibieron lamotrigina, en lugar de la terapia complementaria con quetiapina, mostraron mejoras similares. El tratamiento con quetiapina fue eficaz para reducir la depresión en pacientes con TBP I o TBP II con experiencia reciente de consumo de alcohol o cannabis.

En pacientes jóvenes con TBP I, la monoterapia con 20 mg a 80 mg de lurasidona redujo la depresión y la ansiedad y mejoró la calidad de vida, en comparación con placebo. Del mismo modo, en estos pacientes, la combinación de olanzapina (6 mg a 12 mg al día) y fluoxetina (25 mg a 50 mg al día) disminuye la depresión y mejora la calidad de vida, en comparación con placebo.

Dos estudios analizaron el efecto de la asenapina y la lurasidona en episodios mixtos. Un trabajo informó

que la asenapina, en dosis de 2.5 mg, 5.0 mg y 10 mg dos veces al día, reduce la manía y la gravedad de los síntomas generales en pacientes jóvenes con episodios mixtos. En comparación con placebo, la lurasidona es más eficaz en pacientes jóvenes con TBP I con episodios mixtos.

Siete estudios investigaron los AA como terapia de mantenimiento del TBP. El tratamiento con aripiprazol en dosis de 400 mg por vía intramuscular una vez al mes fue eficaz como terapia estabilizadora del TBP I y redujo la recurrencia de cualquier episodio del estado de ánimo. Además, este tratamiento disminuyó la recurrencia maníaca y la gravedad de los síntomas maníacos de forma sostenida, en comparación con placebo. Sin embargo, no influyó en la recurrencia de los episodios depresivos. La acatisia es el efecto adverso más frecuente del aripiprazol a largo plazo. La lurasidona por vía oral disminuyó la probabilidad de recurrencia de un episodio depresivo. Los efectos adversos principales de este fármaco son el aumento de peso y el parkinsonismo. La monoterapia con asenapina previene la recurrencia de cualquier episodio del estado de ánimo, en comparación con placebo, en pacientes con TBP I y un episodio maníaco o mixto, y los beneficios son mayores en la prevención de la manía que en la depresión. La monoterapia con litio fue superior a la quetiapina como terapia de mantenimiento del TBP. La combinación de un EEA más risperidona fue más eficaz que la combinación de un EEA más placebo para prevenir la recurrencia de los síntomas maníacos.

En pacientes con TBP I o TBP II y síntomas eutímicos o por debajo del umbral, la monoterapia con quetiapina fue más eficaz que la monoterapia con litio para reducir la gravedad de los síntomas depresivos, maníacos y generales. En estos casos, se ha informado que la terapia adyuvante con quetiapina fue más eficaz que el placebo, pero se asoció con un perfil metabólico desfavorable. En pacientes con TBP I, eutímicos y con deterioro cognitivo, la terapia adyuvante con lurasidona se relacionó con mejoras significativas en el desempeño cognitivo general, así como la cognición percibida subjetivamente y la calidad de vida, en comparación con placebo.

Conclusiones

Los ECA publicados recientemente sostienen la eficacia de los AA en diferentes fases del TBP. La eficacia de estos fármacos en el tratamiento de la manía aguda en adultos ha sido bien establecida. Además, la monoterapia con quetiapina mostró una eficacia similar a la del litio y superior a la de placebo en el tratamiento de la depresión bipolar aguda, mientras que la terapia adyuvante con quetiapina es eficaz en la depresión bipolar resistente a la monoterapia con litio o valproato. Los estudios al respecto también apoyan el uso de cariprazina en dosis de 1.5 mg para el tratamiento de los síntomas depresivos en pacientes con TBP I. La administración de aripiprazol por vía intramuscular, en dosis de 400 mg una vez al mes, previene los episodios maníacos y causa efectos metabólicos mínimos; además,

puede indicarse como terapia de mantenimiento del TBP. En los jóvenes con TBP, la lurasidona es eficaz y bien tolerada para la depresión aguda, mientras que la asenapina demostró ser eficaz en el tratamiento de los episodios maníacos y mixtos agudos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/168957

2 - Eficacia y Tolerabilidad de los Antipsicóticos Atípicos para la Depresión Bipolar Aguda: Metanálisis en Red

Kadakia A, Dembek C, Loebel A y colaboradores

Sunovion Pharmaceuticals Inc., Marlborough, EE.UU.

[Efficacy and Tolerability of Atypical Antipsychotics for Acute Bipolar Depression: a Network Meta-analysis]

BMC Psychiatry 21(249):1-16, May 2021

Este metanálisis en red de estudios efectuados en pacientes adultos con depresión bipolar aguda tratados con antipsicóticos atípicos, mostró que la monoterapia de corta duración con lurasidona, olanzapina o quetiapina es eficaz, bien tolerada y con una tasa baja de efectos adversos.

El trastorno bipolar (TBP) es una enfermedad crónica que afecta el estado de ánimo, caracterizada por episodios de manía o hipomanía, depresión y períodos de normalidad (eutimia). Se reconocen dos formas de TBP: el tipo I (un episodio maníaco o más) y el tipo II (un episodio hipomaniaco o más y un episodio depresivo grave o más). La prevalencia del TBP tipo I es del 2.8% y la del TBP tipo II, de 4.4%. En 2015, el costo anual en los EE.UU. por paciente con TBP tipo I fue de USD 81 559, incluidos los gastos directos, los cuidados y el desempleo. La depresión es la alteración del estado de ánimo predominante en el TBP tipo I, y se asocia con aumento de las tasas de desempleo, ausentismo, pérdida de días laborables y suicidios.

Los tratamientos farmacológicos recomendados para el TBP varían de acuerdo con la fase del trastorno (depresión aguda, manía aguda, mantenimiento). Para la depresión bipolar aguda (DBA), las alternativas farmacológicas incluyen los antipsicóticos atípicos (AA), los anticonvulsivos, el litio y los antidepresivos. Los AA aprobados para la DBA son la quetiapina, la lurasidona, la cariprazina y la combinación de olanzapina/fluoxetina. La lurasidona puede administrarse junto con litio o ácido valproico. Actualmente, la *International Society for Bipolar Disorders* recomienda a la lurasidona (sola o asociada con valproato o litio) y a la quetiapina como primera línea de tratamiento de la DBA, y a la cariprazina y la olanzapina/fluoxetina como segunda línea. La información para el uso de antidepresivos en la DBA es limitada y discutible.

Se han llevado a cabo varios estudios y metanálisis en red (MER) para evaluar la eficacia y la seguridad de los AA en la DBA. Los resultados no han sido congruentes y las metodologías fueron dispares; sin embargo, se ha informado que la quetiapina, la lurasidona y la olanzapina son más eficaces que el placebo. Por su parte, la lurasidona se ha asociado con menor incremento de peso y menor somnolencia que la quetiapina, la olanzapina y la ziprasidona.


El objetivo de esta revisión sistemática y MER fue actualizar la información disponible sobre el tratamiento de la DBA con AA, de acuerdo con las publicaciones recientes aparecidas en la bibliografía.

Pacientes y métodos

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la bibliografía para identificar ensayos controlados y aleatorizados (ECA) de DBA tratada con AA. Para el protocolo del MER se siguieron las recomendaciones PRISMA 2020. Se revisaron las bases de datos Embase, Medline, *Cochrane Library* y PsycINFO, y se identificaron estudios publicados entre 2015 y 2020. Se aplicaron los mismos criterios de inclusión que en los metanálisis anteriores, con el algoritmo *Patient, Intervention, Comparator, Outcome, and Study type* (PICOS). Se seleccionaron ECA a doble ciego, efectuados con pacientes mayores de 18 años, con TBP tipo I o tipo II, tratados con AA como monoterapia, que informaran al menos una de las variables de interés a las 8 semanas.

El criterio principal de valoración fue el cambio en el puntaje de la *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS) desde el inicio hasta las 8 semanas. Los criterios secundarios de valoración fueron los cambios en la escala *Clinical Global Improvement-Bipolar Disorder* (CGI-BP), la tasa de respuesta ($\geq 50\%$ de mejoría del puntaje basal en la MADRS) y la tasa de remisión (puntaje en la MADRS ≤ 12). Se registraron las causas de suspensión del tratamiento, los eventos adversos, los cambios en el peso corporal, los cambios en los valores de los análisis de laboratorio y los síntomas neuropsiquiátricos (somnolencia, extrapiramidalismo, acatisia y manía).

Las variables continuas se expresaron como medias, con desviación y error estándares, con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Para las imputaciones de datos faltantes se utilizó un modelo mixto de mediciones repetidas. El MER se llevó a cabo con un esquema conceptual bayesiano. Las variables continuas se modelaron con el supuesto de una distribución normal; las variables dicotómicas, con un supuesto de distribución binomial. Los resultados se informaron como *odds ratio* (OR) con IC 95%. El método *Surface Under the Curve Cumulative Ranking* (SUCCRA) se utilizó para el ordenamiento jerárquico por rangos de los tratamientos (de más a menos eficaz). El MER utilizó el modelo de efectos aleatorios, que permite mayor confiabilidad en presencia de estudios heterogéneos. Los números necesarios de pacientes a tratar (NNT) y a dañar (NND) se calcularon a partir de las diferencias

 Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

de riesgo. Se efectuaron análisis de sensibilidad para evaluar la consistencia de los resultados. La confiabilidad de la información se estimó con la estrategia *Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Para la presencia de sesgos se utilizó la herramienta *Cochrane Risk of Bias* y los diagramas en embudo (sesgos de publicación).

Resultados

La revisión sistemática inicial identificó 1791 registros. Después de aplicados los criterios de selección, 18 estudios se incluyeron en el MER. Todos tuvieron diseños multicéntricos, aleatorizados, controlados con placebo y a doble ciego. No hubo ensayos de comparación directa entre los fármacos.

Las poblaciones de los estudios fueron similares en término de edad (rango: 29.2 a 43.6 años), sexo (hombres: 34.3% a 48.1%), puntaje inicial en la MADRS (rango: 26.9 a 32.0) y en la CGI-BP. Todos los estudios solo incluyeron pacientes con TBP tipo I, excepto uno, que incluyó pacientes con TBP tipo I y tipo II en partes iguales. El peso corporal (11 estudios) varió de 63.9 kg a 88.8 kg. Tres estudios informaron la edad del comienzo de la enfermedad (rango: 25.4 a 28.4 años).

La lurasidona, la olanzapina y la quetiapina mostraron diferencias positivas mayores en el cambio del puntaje de la MADRS con respecto a placebo. La cariprazina fue menos eficaz, en tanto que el aripiprazol y la ziprasidona no mostraron mayor eficacia que el placebo. La lurasidona tuvo mayor eficacia en comparación con la olanzapina y la quetiapina. La lurasidona, la olanzapina, la quetiapina y la cariprazina se asociaron con OR de respuesta positiva significativamente mayores que el placebo. La lurasidona, la cariprazina y la quetiapina fueron significativamente mejores que placebo para lograr la mejora del puntaje de la CGI-BP. El OR para la remisión fue significativamente mayor para lurasidona, quetiapina y olanzapina.

Las tasas generales de suspensión del tratamiento fueron similares para todos los fármacos y placebos. La olanzapina y la quetiapina se ubicaron en la mejor posición. La lurasidona y la olanzapina tuvieron las menores tasas de discontinuación del tratamiento por efectos adversos. Todos los AA se asociaron con incremento de peso, excepto la lurasidona y el aripiprazol. La olanzapina causó mayor aumento de peso. Todos los antipsicóticos estudiados también se asociaron con mayor somnolencia que el placebo, excepto la lurasidona, la cariprazina y el aripiprazol. La quetiapina y la ziprasidona causaron el mayor OR de somnolencia. Las tasas de manifestaciones extrapiramidales fueron mayores para la lurasidona, la quetiapina y la cariprazina.

La lurasidona tuvo el menor NNT para la respuesta terapéutica (5) y la remisión (6), seguida por la quetiapina (6, 6) y la olanzapina (10, 13). El NND máximo se observó con la quetiapina (500), seguida

por la lurasidona (100). La calidad de la evidencia se consideró alta, la heterogeneidad de los estudios, baja, y los análisis de sensibilidad mostraron consistencia de los hallazgos. El riesgo de sesgos se consideró bajo. Los diagramas en embudo sugirieron una probabilidad moderada de sesgo de publicación.

Discusión y conclusiones

El análisis realizado en este MER de ECA que investigaron la eficacia y la seguridad a corto plazo de los AA administrados como monoterapia para el tratamiento de la DBA, halló que la lurasidona, la quetiapina y la olanzapina fueron significativamente más eficaces que el placebo para mejorar el puntaje de la MADRS. En general, el cambio en el puntaje de esta herramienta, a causa del tratamiento, se acepta como criterio principal de valoración en estudios clínicos de TBP, para evaluar la magnitud de la respuesta. En este MER, la lurasidona tuvo un OR significativamente mayor que otros AA para la mejoría, con un NNT bajo y un NND elevado. La lurasidona también se comparó positivamente con placebo y los otros AA en la mejoría del puntaje de la CGI-BP, una escala que refleja la gravedad del trastorno. En los pacientes tratados con lurasidona, la tendencia al aumento de peso fue menor respecto de los grupos asignados a placebo, olanzapina o quetiapina.

Los hallazgos de este MER son coincidentes con los de publicaciones previas. La monoterapia con un antidepresivo es el tratamiento más frecuente del TBP, a pesar de que las recomendaciones de los expertos destacan la falta de información firme y el riesgo de precipitar una crisis maníaca. El uso de AA para el tratamiento del TBP ha ido en aumento en los últimos años.

Los autores reconocen algunas limitaciones de este metanálisis: en primer lugar, los estudios que analizaron la administración de quetiapina incluyeron pacientes con TBP tipo II, lo que podría actuar como un factor de confusión; en segundo lugar, no puede descartarse completamente la presencia de factores de confusión no identificados entre las características basales de los pacientes de los diferentes protocolos; en tercer lugar, algunos estudios mostraron incongruencias en el informe de las variables de resultado y de laboratorio; en cuarto lugar, no se analizaron tratamientos combinados (tratamiento con más de un AA o asociación con otro fármaco); por último, no se realizó un análisis de metarregresión porque el número de estudios no fue suficiente.

En conclusión, este MER en pacientes adultos con DBA, evaluados con la MADRS, halló que el tratamiento de corta duración con lurasidona, olanzapina o quetiapina fue más eficaz, bien tolerado y con una tasa baja de efectos adversos.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resicic.php/168958

3 - Psicosis Relacionada con la Demencia y Papel Potencial de la Pimavanserina

Cummings J, Devanand D, Stahl S

Lou Ruvo Center for Brain Health, Las Vegas; Columbia University Medical Center, Nueva York; University of California, La Jolla, EE.UU.

[Dementia-related Psychosis and the Potential Role for Pimavanserin]

CNS Spectrums 1-9, Ago 2020

La psicosis relacionada con la demencia prevalece en todas las demencias y, por lo general, se manifiesta como delirios o alucinaciones. Se desconocen los mecanismos subyacentes, sin embargo, se implicaron múltiples vías de señalización y regiones cerebrales. La pimavanserina puede resultar beneficiosa en el tratamiento de las alucinaciones y los delirios de la psicosis relacionada con la demencia.

La Food and Drug Administration (FDA) no aprobó ningún fármaco para el tratamiento de la psicosis relacionada con la demencia (PRD). La pimavanserina, un antipsicótico atípico que actúa como agonista/antagonista inverso selectivo de la serotonina en los receptores 5-HT_{2A} (y, en menor medida, en los receptores 5-HT_{2C}), es el único tratamiento aprobado por la FDA para las alucinaciones y los delirios asociados con psicosis de la enfermedad de Parkinson (EP). Un estudio de pimavanserina en la psicosis de la enfermedad de Alzheimer (EA) alcanzó su criterio principal de valoración en la semana 6, con un perfil de tolerabilidad aceptable y sin empeoramiento de la función cognitiva o motora. Se encuentra bajo investigación para el tratamiento de alucinaciones y delirios asociados con PRD en cinco demencias neurodegenerativas comunes: demencia de EA, demencia de EP, demencia por cuerpos de Lewy (DCL), demencia frontotemporal (DFT) y demencia vascular (DV). Este trabajo analizó la neurobiología de la psicosis, el conocimiento actual sobre la neurobiología de los síntomas psicóticos en la demencia y el papel hipotético de la pimavanserina en el tratamiento de la PRD.

Neurobiología de la psicosis

Se desconocen los mecanismos subyacentes de la psicosis en la demencia. La evidencia sugiere que pueden contribuir a alteraciones en múltiples vías de señalización (neurotransmisión dopaminérgica, gabaérgica, glutamatérgica y serotoninérgica). Se demostró que el exceso de señalización de dopamina en la vía mesolímbica, que se proyecta desde el área tegmental ventral (ATV) hasta el núcleo *accumbens*, promueve principalmente delirios y alucinaciones. La inhibición de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) reduce la actividad inhibitoria de las interneuronas gabaérgicas, lo que da como resultado hiperfunción glutamatérgica.

Múltiples vías de señalización contribuyen a la psicosis, entre las que se incluyen la activación

del receptor de dopamina D2 por medio de psicoestimulantes, la inhibición del receptor de glutamato NMDA por medio de anestésicos disociativos y la activación del receptor de serotonina 5-HT_{2A} por medio de psicodélicos, todos los cuales precipitan síntomas psicóticos. Tanto la metanfetamina como la cocaína inducen delirios paranoides, así como alucinaciones auditivas y táctiles en individuos dependientes de estimulantes. La ketamina aumenta significativamente las alucinaciones y los delirios en pacientes esquizofrénicos después de la administración de dosis subanestésicas. La administración del agonista del receptor de serotonina 5-HT_{2A} dietilamida del ácido lisérgico (LSD) a voluntarios sanos, aumenta el flujo sanguíneo cerebral y brinda mayor conectividad funcional en la corteza visual, que se correlaciona con alucinaciones visuales. La administración de psilocibina a adultos sin alucinógenos precipita delirios místicos.

En conjunto, la evidencia neurobiológica y farmacológica apunta a una vía de psicosis cortical-límbica común e interconectada. Se sugiere una posible convergencia de muchas de estas vías en sistemas modulados por 5-HT_{2A}, lo que condujo a la elaboración de la pimavanserina.

La vía de la psicosis cortical-límbica proporciona numerosos puntos en los que la disfunción podría desencadenar delirios o alucinaciones. La enfermedad y la disfunción pueden ser diferentes en demencias específicas, pero cada una está posicionada para afectar la función del sistema cortical-límbico.

Demencia de la enfermedad de Parkinson

Si bien la depleción de dopamina en el cuerpo estriado dorsal debido a la pérdida de neuronas nigroestriatales da como resultado síntomas motores característicos de la EP, se cree que la disfunción de la serotonina es la causa subyacente de la psicosis. Los análisis *post mortem* indican que el depósito de cuerpos de Lewy y neuritas de Lewy en el núcleo del rafe *magnus*, *obscurus* y *pallidus*, y el núcleo gigantocelular de los núcleos de formación reticular lateral medular precede al depósito en las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo. Además, se observan disminuciones significativas en la serotonina, el transportador de serotonina (SERT) y el metabolito de la serotonina ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en el caudado en los análisis *post mortem* de pacientes con EP. A medida que avanza la enfermedad, la expresión de SERT en el caudado disminuye. En pacientes con alucinaciones visuales, se observó aumento de los receptores 5-HT_{2A} en la corteza temporal inferolateral, en el procesamiento visual complejo, así como en otras porciones de la vía visual ventral, incluida la circunvolución occipital inferior bilateral y la circunvolución fusiforme derecha. Este aumento puede representar un mecanismo compensatorio mediante el cual el cerebro intenta contrarrestar las reducciones en los niveles de serotonina.



Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

Demencia por cuerpos de Lewy

En estos pacientes, la densidad de los cuerpos de Lewy en las áreas límbicas es significativamente mayor que en las áreas neocorticales. Se cree que la disfunción de la serotonina es la causa subyacente de la psicosis. La unión cortical de 5-HT₂ difiere entre pacientes con DCL con y sin alucinaciones. Se observan déficits significativos en la unión de 5-HT₂ en las capas corticales III y V en pacientes que no experimentaron alucinaciones, mientras que se verificó un déficit de unión de 5-HT₂ solo en una capa cortical superior en pacientes que sí experimentan alucinaciones.

Demencia en la enfermedad de Alzheimer

Aunque la señalización serotoninérgica se altera en la EA, puede que no sea la disfunción principal que contribuye a la psicosis. En comparación con los controles sanos, se observaron reducciones significativas en la unión y expresión del receptor 5-HT₂ en las cortezas frontal, temporal y cingulada, así como en la amígdala y el hipocampo. En pacientes con EA de inicio tardío, el polimorfismo 102-T/C del receptor 5-HT_{2A} se asoció significativamente con alucinaciones visuales y auditivas, y el polimorfismo Cys23Ser del receptor 5-HT_{2C} con alucinaciones visuales.

Existen datos de que disfunción gabaérgica y glutamatérgica en la EA podría interrumpir la vía de la psicosis cortical-límbica. En circunstancias normales, el glutamato regula el tono inhibitorio de estas neuronas GABA, el amiloide parece aumentar la sensibilidad de estos receptores al glutamato, lo que conduce a una hiperactivación glutamatérgica y una degeneración neuronal gabaérgica. Durante las últimas etapas de la progresión de la enfermedad, la degeneración neuronal gabaérgica excesiva causa una hipofunción del receptor de NMDA.

Demencia frontotemporal

Se informaron deficiencias en el sistema serotoninérgico en pacientes con DFT. Se observó disminución de la expresión del receptor 5-HT_{2A} en las cortezas orbitofrontal, frontal medial y cingulada. También se informó pérdida de células piramidales glutamatérgicas y neuronas gabaérgicas en las capas superiores de las cortezas frontal y temporal. Con resonancia magnética se observó atrofia límbica generalizada, que sugiere interrupción de la vía de la psicosis cortical-límbica.

Demencia vascular

La disfunción serotoninérgica está presente en esta demencia, con aumento de la unión a los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A} observado en la corteza temporal de muestras de tejido *post mortem* de pacientes con múltiples infartos.

Mecanismo propuesto para la psicosis relacionada con la demencia

El mecanismo implicaría una vía común de psicosis cortical-límbica. La disfunción de la interneurona

cortical gabaérgica o del receptor NMDA originaría la pérdida del tono inhibitorio, lo que conduce a la hiperactividad de las neuronas glutamatérgicas que envían señales al ATV. Alternativamente, la señalización excesiva a través de los receptores 5-HT_{2A} en las neuronas piramidales de glutamato puede conducir a neuronas glutamatérgicas hiperactivas que envían señales al ATV. La señalización glutamatérgica hiperactiva sostenida produce hiperactivación de la vía de la dopamina mesolímbica, lo que causa alucinaciones y delirios.

Mecanismo de acción propuesto de la pimavanserina

El antagonismo del receptor 5-HT_{2A} representa un punto común de regulación e intervención para el tratamiento con antipsicóticos. La pimavanserina posee 40 veces menos actividad en los receptores 5-HT_{2C} y no tiene afinidad por los receptores dopaminérgicos, histaminérgicos, muscarínicos o adrenérgicos. Se propone que actúa como un serotoninérgico modulador de circuitos dirigido. Se cree que la pimavanserina reduce la actividad de estos receptores por debajo de los niveles basales, y regula los efectos de los déficits gabaérgicos corticales y el exceso de señalización serotoninérgica cortical. Esto disminuiría las alucinaciones visuales y atenuaría las señales de glutamato a la ATV y la vía mesolímbica, con mayor disminución de los delirios y las alucinaciones.

Conclusión

La PRD es un fenómeno común en las demencias, y no se cuenta con ningún agente farmacológico aprobado para su tratamiento. Los antipsicóticos típicos y atípicos poseen efectos secundarios serios que limitan su indicación. Si bien se desconoce la etiología de la PRD, la evidencia respalda una vía de psicosis cortical-límbica común e interconectada que media la psicosis, que puede modificarse mediante agonismo/antagonismo inverso del receptor 5-HT_{2A}. El único agente aprobado por la FDA para tratar las alucinaciones y delirios asociados con la psicosis de la EP es la pimavanserina, y se investiga en la PRD.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/168960

4 - Eficacia y Tolerabilidad de las Intervenciones Farmacológicas y no Farmacológicas en Pacientes Mayores con Trastorno Depresivo Mayor: Una Reseña Sistemática, Metanálisis en Red y por Pares

Krause M, Gutsmedl K, Leucht S y colaboradores

Technical University of Munich, Munich, Alemania

[Efficacy and Tolerability of Pharmacological and Non-pharmacological Interventions in Older Patients with Major Depressive Disorder: A Systematic Review, Pairwise and Network Meta-analysis]

European Neuropsychopharmacology 29(9):1003-1022, Sep 2019

Esta reseña aporta una evaluación integral de la eficacia y de 116 eventos adversos de las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas, lo que permite una mejora del proceso de toma de decisiones individualizado en los adultos mayores con trastorno depresivo mayor. Las pruebas existentes acerca de los tratamientos no farmacológicos y de la mayoría de los antidepresivos son escasas, por lo que se necesitan más estudios en esta población.

La prevalencia de depresión en las personas mayores oscila entre el 10% y el 20%, y tiene consecuencias negativas ya que afecta la calidad de vida, conlleva mayor riesgo de otras enfermedades y, en casos extremos, muerte por suicidio. De hecho, las tasas más altas de suicidio se observan en los mayores de 75 años. Los antidepresivos son el tratamiento más utilizado y demostraron ser eficaces en la población general, en comparación con el placebo, pero no se determinó cuál es el antidepresivo de elección para las personas mayores. Los pacientes mayores con trastorno depresivo mayor (TDM) difieren sustancialmente del grupo de edad adulta, y estas diferencias deberían conducir a un tratamiento individualizado para este subgrupo. Las diferencias fisiológicas comprenden cambios relacionados con la edad que afectan la farmacocinética, alta multimorbilidad, probabilidad elevada de interacciones farmacológicas debido a la polifarmacia, deterioro del control postural asociado con mayor riesgo de caídas y mayor sensibilidad a los eventos adversos. El otro pilar del tratamiento son las diversas formas de psicoterapia y las intervenciones psicosociales, así como otros enfoques no farmacológicos, algunos de los cuales pueden ser mejores opciones de tratamiento para esta población. Sin embargo, su eficacia en los adultos mayores (> 65 años) no se evaluó de forma sistemática. Según los autores, actualmente no existe una evaluación integral sobre la eficacia y seguridad de las intervenciones en pacientes ancianos con TDM y, por ello, llevaron a cabo una reseña sistemática y un metanálisis en red y por pares sobre todas las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas en este grupo etario.

Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática y exhaustiva en el registro especializado de Cochrane, sobre los trastornos mentales comunes, Medline, Embase, PsycINFO, *Cochrane Library* y ClinicalTrials.gov, así como el registro de la Organización Mundial de la

Salud (OMS), hasta el 12 de diciembre de 2017, para identificar todos los ensayos controlados y aleatorizados sobre el tratamiento del TDM en pacientes mayores de 65 años. Además, se revisaron las referencias bibliográficas de los estudios incluidos y las reseñas anteriores. El criterio principal de valoración fue el número de pacientes que respondieron al tratamiento, con una reducción de, al menos, 50% en la *Hamilton Depression Scale* (HAM-D), la *Montgomery-Asberg-Depression Scale* (MADRS), el *Beck Depression Inventory* o cualquier otra escala de depresión validada; o un puntaje 1 o 2 (mucho o muy mucha mejoría) en la escala *CGI-Improvement*. Los criterios secundarios de valoración fueron la remisión, los síntomas depresivos, los abandonos totales, los abandonos debido a ineficacia o a eventos adversos, la calidad de vida y el funcionamiento social. Además, se analizaron 116 eventos adversos. Se realizó un metanálisis de efectos aleatorios por pares y en red.

Resultados

Se identificaron 129 referencias de 53 ensayos controlados y aleatorizados, con 9274 participantes, y publicados entre 1990 y 2017. La edad promedio de los participantes fue de 73.7 años (68.9-83.2 años), el 68% fueron mujeres y la duración promedio de la enfermedad fue de 9.08 años. La duración promedio de los ensayos fue de 9 semanas. Los antidepresivos fueron la intervención más estudiada (44 de 53 ensayos incluidos), seguidos de 8 trabajos sobre intervenciones no farmacológicas y una investigación de quetiapina controlada con placebo. La dosis promedio de los 17 antidepresivos incluidos en el análisis fue de 30.20 mg/día en equivalentes de fluoxetina.

En cuanto al criterio principal de valoración, de respuesta al tratamiento, el metanálisis en red mostró una superioridad significativa para quetiapina y duloxetina, en comparación con placebo y otros fármacos, como escitalopram, venlafaxina, citalopram, clomipramina, mianserina, trazodona, fluoxetina, tianeptina, nortriptilina y maprotilina. Los 4 últimos fármacos mencionados se asociaron con tasas de respuesta significativamente inferiores, en comparación con otros medicamentos. Además, la agomelatina, la imipramina y la vortioxetina superaron al placebo en el metanálisis por pares.

La quetiapina, la mirtazapina y la duloxetina se asociaron con un número significativamente mayor de pacientes en remisión, en comparación con placebo. La quetiapina se vinculó con una remisión significativamente más frecuente, en comparación con duloxetina, vortioxetina, sertralina, citalopram, amitriptilina, bupropión, escitalopram, nortriptilina, venlafaxina, fluoxetina y tianeptina. La venlafaxina, la fluoxetina y la tianeptina se asociaron con tasas de remisión significativamente inferiores, en comparación con muchos otros fármacos.

En el metanálisis en red solo el escitalopram mostró una reducción significativamente superior de los síntomas depresivos, en comparación con placebo. En los metanálisis por pares, la agomelatina, la duloxetina, el

escitalopram, la imipramina, la quetiapina, la tianeptina y la vortioxetina se asociaron con mayor reducción de los síntomas depresivos, en comparación con placebo.

La fluoxetina y la amitriptilina se correlacionaron con un número significativamente mayor de abandonos, en comparación con placebo. La agomelatina mostró significativamente menos abandonos que el citalopram, la paroxetina, la fluoxetina, la mianserina, la sertralina, la venlafaxina, la fluvoxamina, la amitriptilina, la nortriptilina, la maprotilina y la lofepramina. Además, hubo significativamente más abandonos entre los pacientes tratados con duloxetina que en aquellos que recibieron amitriptilina. La quetiapina y la duloxetina se asociaron con un número significativamente inferior de abandonos debido a la ineficacia, en comparación con placebo. La duloxetina, el escitalopram, la sertralina, la fluoxetina, la paroxetina, la quetiapina, la amitriptilina, la mianserina, la venlafaxina y la nortriptilina generaron significativamente más abandonos debido a eventos adversos que el placebo.

La quetiapina se asoció con un aumento significativo de la calidad de vida, en comparación con placebo, y también se vinculó con una calidad de vida significativamente mejor que con citalopram, duloxetina y bupropión.

Solo el bupropión mostró una mejora significativa en el funcionamiento social, en comparación con placebo.

La quetiapina, la dotiepinina, la duloxetina, la reboxetina, la mirtazapina, la amitriptilina y la imipramina se relacionaron con más efectos secundarios anticolinérgicos que el placebo y que la tianeptina, el citalopram y la fluoxetina. La duloxetina, la reboxetina, la mirtazapina, la amitriptilina y la imipramina se asociaron significativamente con más efectos secundarios anticolinérgicos, en comparación con otros fármacos.

No hubo diferencias significativas entre ninguna intervención y placebo en los síntomas de ansiedad. La venlafaxina se vinculó significativamente con menos ansiedad que la fluoxetina y la paroxetina.

La maprotilina y la mianserina se asociaron significativamente con menos insomnio, en comparación con el citalopram, la imipramina, el bupropión, el escitalopram, la venlafaxina y la fluoxetina.

La duloxetina, el escitalopram, la quetiapina, la mianserina, la maprotilina y la nortriptilina se correlacionaron con más sedación que el placebo. La reboxetina, la paroxetina, el milnaciprán y la mirtazapina se asociaron con una sedación significativamente inferior, en comparación con otros fármacos. El escitalopram, la quetiapina, la mianserina, la maprotilina y la nortriptilina produjeron una sedación significativamente superior que otros agentes.

La duloxetina, la venlafaxina y la imipramina se asociaron con significativamente más mareos, en comparación con placebo, mientras que la tianeptina se vinculó con menos eventos adversos, en comparación con placebo. La tianeptina provocó significativamente menos mareos que la quetiapina y la mayoría de los otros antidepresivos. La imipramina y la venlafaxina se asociaron significativamente con más mareos, en comparación con otros antidepresivos.

Solo hubo 6 estudios con una duración superior a 12 semanas y se realizó un metanálisis por pares. Los únicos resultados estadísticamente significativos fueron que la duloxetina fue superior al placebo en cuanto a los síntomas depresivos y los abandonos por ineficacia, pero produjo más abandonos debido a eventos adversos y efectos secundarios anticolinérgicos que el placebo.

Si bien hubo efectos significativos para algunos tratamientos no farmacológicos, las pruebas existentes generales sobre los tratamientos no farmacológicos en el TDM son insuficientes, porque se basan en unos pocos ensayos con tamaños de las muestras generalmente pequeños. Los datos muy limitados indican que el entrenamiento de memoria competitivo, los grupos de tratamiento en hogares geriátricos y la meditación pueden reducir los síntomas depresivos.

Discusión y conclusión

Según los autores, el suyo es el primer metanálisis en red que evaluó todas las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas en pacientes mayores con TDM, con un análisis completo de la eficacia y la tolerabilidad. En cuanto al criterio principal de valoración de respuesta al tratamiento, la quetiapina y la duloxetina fueron significativamente superiores al placebo en el metanálisis en red. Además de esos 2 fármacos, la agomelatina, la imipramina y la vortioxetina superaron al placebo en los metanálisis por pares. Diversos fármacos fueron más eficaces que el placebo en los criterios secundarios de eficacia, remisión y síntomas depresivos. Hay pruebas muy limitadas que indicaron que el entrenamiento competitivo de la memoria, el grupo de tratamiento en hogares geriátricos y la meditación reducen los síntomas depresivos a corto plazo y la atención colaborativa a largo plazo. Refieren que es difícil comparar estos hallazgos con los de publicaciones anteriores. No obstante, los resultados de las reseñas anteriores se pueden resumir de la siguiente manera: varios metanálisis mostraron una eficacia significativamente superior de diversos antidepresivos, en comparación con placebo, en los adultos mayores, aunque los tamaños del efecto variaron; sin embargo, a diferencia del presente metanálisis en red, no se habían detectado diferencias de eficacia entre los antidepresivos en ese grupo etario.

En conclusión, en cuanto a la práctica clínica, esta reseña aporta una evaluación integral de la eficacia y de 116 eventos adversos de las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas, lo que permite una mejora del proceso de toma de decisiones individualizado en los adultos mayores con TDM. Las pruebas existentes acerca de los tratamientos no farmacológicos y de la mayoría de los antidepresivos son escasas y se necesitan más estudios en esta población. La quetiapina, un fármaco que se elaboró originalmente como antipsicótico, se encontró entre los fármacos más eficaces.

5 - La Aceptabilidad del Escitalopram es Similar a la de la Duloxetina

Nakagome K, Yokoi Y, Abe T y colaboradores

Journal of Affective Disorders 282:1011-1020, Mar 2021

El trastorno depresivo mayor (TDM) se caracteriza por el estado de ánimo deprimido, la pérdida de interés, la pérdida de apetito, el insomnio, la fatiga, las dificultades de concentración, la culpa extrema y la ideación suicida. Este trastorno mental afecta significativamente la vida social y la productividad. Los antidepresivos son los agentes más utilizados para tratar el TDM, pero se estima que solo el 50% de los pacientes tratados con antidepresivos responden y solo un tercio logra la remisión. Las directrices recomiendan cambiar a un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) o mirtazapina en el caso de la falta de respuesta a un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), a mirtazapina en el caso de falta de respuesta a los IRSN, y a IRSN en el caso de falta de respuesta a la mirtazapina. El escitalopram es un ISRS que ha demostrado ser eficaz y seguro para tratar el TDM. La duloxetina es uno de los IRSN más recetados que también se ha establecido que es eficaz y seguro para el TDM. Algunos estudios sugieren que los IRSN tienen una eficacia inherente mayor que los ISRS como clase. En la actualidad, no está claro qué antidepresivo específico debe usarse primero para los pacientes con TDM que no respondieron al fármaco inicial. Además, el escitalopram y la duloxetina no se han comparado de forma directa como tratamiento de segunda línea del TDM. La aceptabilidad, es decir la continuidad del tratamiento, es considerada una medida de resultado potencial de la eficacia clínica, y un factor clave para mejorar el resultado de los antidepresivos.


El objetivo del presente estudio fue comparar la aceptabilidad entre el escitalopram y la duloxetina en pacientes con TDM cuyas respuestas al tratamiento antidepresivo inicial fueron subóptimas.

El presente ensayo multicéntrico, aleatorizado, de dosis flexible, de grupos paralelos, de tres pasos y de no inferioridad fue realizado en Japón entre diciembre de 2013 y marzo de 2017. Se incluyeron pacientes de entre 20 y 65 años diagnosticados con TDM, según los criterios de la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV), sin antecedentes de trastorno bipolar, esquizofrenia u otros trastornos psicóticos, que habían sido tratados con una dosis terapéutica de solo un ISRS, IRSN o mirtazapina durante al menos 3 semanas, sin una respuesta óptima definida por el puntaje de la *Clinical Global Impression of Severity* (CGI-S) ≥ 4 . En el Paso 1 los pacientes

fueron aleatorizados para recibir escitalopram (Grupo A) o duloxetina (Grupo B) durante 8 semanas. En el Paso 2, que también duró 8 semanas, el fármaco asignado se cambiaba al otro en pacientes con puntaje de la CGI-S ≥ 4 y puntaje de la *Clinical Global Impression of Improvement* (CGI-I) ≥ 4 o intolerantes al fármaco, de lo contrario se continuaba con el agente asignado. Después de la semana 16, se siguió a los pacientes hasta la semana 52, mientras se evaluaba la adhesión terapéutica, la eficacia, los eventos adversos y los resultados de salud. El criterio de principal de valoración fue la tasa de interrupción de la medicación por cualquier motivo (intolerancia, voluntaria, empeoramiento de los síntomas, problemas de seguridad u otras razones) en la semana 8. Los criterios secundarios de valoración fueron la interrupción de la medicación en las semanas 16 y 52, la eficacia, la seguridad y los resultados de salud a lo largo del estudio. Se utilizaron cuestionarios estandarizados para valorar la gravedad de los síntomas, la calidad de vida, y el deterioro funcional. Los análisis se realizaron por intención de tratar. La no inferioridad del escitalopram frente a la duloxetina se evaluó mediante el intervalo de confianza del 95% (IC 95%) unilateral para la diferencia entre grupos en la proporción de discontinuación de la medicación (escitalopram-duloxetina). Si el límite superior del IC 95% unilateral era menor que el margen de no inferioridad, el escitalopram se consideraba no inferior a la duloxetina.

Ciento sesenta y un pacientes se inscribieron en el presente estudio. Ochenta y tres sujetos fueron asignados a escitalopram (Grupo A) y 78, a duloxetina (Grupo B). Un paciente del Grupo A retiró su consentimiento antes de tomar el fármaco del estudio. Por lo tanto, los datos de 82 pacientes del Grupo A y de 78 individuos del Grupo B se sometieron a análisis estadísticos. Las características demográficas y clínicas de los participantes de ambos grupos no difirieron significativamente. La mayoría de los pacientes habían sido tratados previamente con ISRS, especialmente sertralina.

El criterio principal de valoración de no inferioridad del escitalopram frente a la duloxetina en la tasa de interrupción en la semana 8, se estableció cuando el límite de confianza superior unilateral del 95% (-0.06) cayó por debajo del margen de no inferioridad de 0.10, y el escitalopram (4.9%) estuvo significativamente por debajo de la duloxetina (19.2%) en la tasa de interrupción (diferencia: -0.14, IC 90%: -0.23 a -0.06, $p = 0.007$). En términos de la tasa de interrupción en las semanas 16 y 52, el Grupo A (9.8%) estuvo significativamente por debajo del Grupo B (26.9%) en la semana 16 (diferencia: 0.17, IC 95%: -0.27 a -0.07, $p = 0.005$), mientras que en la semana 52 esta diferencia entre grupos (Grupo A: 31.7%; Grupo B: 43.6%) ya no fue significativa (diferencia: 0.12, IC 95%: -0.22 a 0.01, $p = 0.12$).

 Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

Los cambios en las medidas de eficacia y resultado en cuanto a la salud fueron similares en ambos grupos. No hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento asignados en la tasa de respuesta o de remisión en ningún momento. Tampoco se registraron diferencias importantes en los resultados de seguridad entre los grupos de estudio. Durante el Paso 1, del 40% al 50% de los pacientes de ambos grupos experimentaron al menos un evento adverso. Los eventos adversos informados por al menos el 5% de los pacientes en cualquiera de los grupos fueron resfriado, somnolencia, diarrea, dolor de cabeza, náuseas, estreñimiento e influenza. No hubo diferencias significativas entre los grupos en la incidencia de ninguno de los eventos adversos.


Durante el período de 52 semanas, la proporción de sujetos que experimentaron al menos un evento adverso aumentó al 60% a 70%. El grupo A presentó una incidencia de cefalea significativamente mayor que el grupo B. No se observó una anomalía notable en la electrocardiografía ni en ningún elemento de los análisis de laboratorio a lo largo del estudio.

El presente estudio demostró la no inferioridad del escitalopram frente a la duloxetina como tratamiento de segunda línea en las tasas de interrupción dentro de las 8 semanas de tratamiento del TDM. La tasa de interrupción por cualquier motivo fue estadísticamente mayor en el grupo de duloxetina que en el grupo de escitalopram. La «retirada del consentimiento» y «voluntariamente» fueron las razones más referidas por los pacientes para la interrupción del tratamiento, y contribuyeron sustancialmente a la diferencia entre los grupos. No hubo diferencias significativas entre los grupos en las medidas de eficacia o seguridad durante el Paso 1. Por lo tanto, la aceptabilidad del tratamiento de segunda línea parece depender, en gran medida, de la intención del paciente, y las medidas de eficacia o seguridad por sí solas pueden no ser lo suficientemente sensibles como para reflejar la aceptabilidad. Casi la mitad de los pacientes continuaron con su antidepresivo de segunda línea, ya sea escitalopram o duloxetina, durante 52 semanas. Es importante señalar que la tasa de remisión no aumentó tanto como se esperaba en la semana 52 con escitalopram o duloxetina como fármaco de segunda línea, que fue aproximadamente del 36%.

Unos investigadores sugirieron que el escitalopram era significativamente superior a la duloxetina en términos de aceptabilidad, en cuanto al tratamiento de segunda línea del TDM. En un metanálisis que comparó las estrategias de cambio dentro de la clase frente a las estrategias de cambio entre clases, se encontró una ventaja significativa en las tasas de remisión en los pacientes no respondedores a ISRS que cambiaron a un antidepresivo no ISRS, en comparación con los que cambiaron a otro ISRS. Los expertos recomiendan un IRSN en caso de falta de respuesta a un ISRS. Sin embargo, se ha informado que no siempre habría ventajas en el cambio entre clases de antidepresivos, y

debería considerarse el cambio por otro agente de la clase de ISRS.

Los resultados del presente estudio indican que el escitalopram no es inferior a la duloxetina en cuanto a la aceptabilidad por parte de los pacientes con TDM que tuvieron una respuesta inadecuada al fármaco antidepresivo de primera línea, que en su mayoría eran ISRS. La tasa de interrupción a las 8 semanas fue significativamente menor en los pacientes asignados a escitalopram que a duloxetina, como antidepresivo de segunda línea. La diferencia persistió durante al menos 16 semanas con el cambio a otro fármaco, en caso de que el antidepresivo de segunda línea inicial no fuera eficaz. Cuando los médicos se encuentran con pacientes con TDM con una respuesta inadecuada o intolerancia a un ISRS, cambiar a un no ISRS puede no ser necesariamente más beneficioso que cambiar a otro ISRS.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/169068

6 - Los Antidepresivos Reducen la Densidad de la Red Neuronal del Dolor

Wang Y, Bernanke J, Posner J y colaboradores

The Lancet Psychiatry 6(8):667-674, Ago 2019

La depresión es una enfermedad común, con una prevalencia de casi el 20%, que afecta de manera significativa y con consecuencias negativas a largo plazo en distintos aspectos que influyen en la calidad de vida del individuo.

Los antidepresivos pueden brindar un tratamiento eficaz, pero, aun así, el 50% de los casos no presenta mejoría o padecen efectos adversos que condicionan la continuidad de la terapia.

Un enfoque neurobiológico sobre los mecanismos involucrados en los efectos de los antidepresivos a nivel cerebral, podría ayudar a identificar objetivos biológicos para futuros tratamientos.

La presente investigación buscó identificar los efectos del tratamiento con antidepresivos sobre la conectividad neuronal, y evaluar si los efectos se asocian con una mejoría de los síntomas, y si es reproducible en los dos estudios.

Se realizaron resonancias magnéticas (RM) en ambos estudios, tanto antes como después del tratamiento, controlados con placebo, que evaluaron a adultos con depresión persistente.

Uno de los estudios empleó duloxetina frente a placebo, mientras que el segundo utilizó desvenlafaxina frente a placebo.

Tanto el estudio de duloxetina como el de desvenlafaxina fueron de tipo aleatorizado, controlados con placebo y a doble ciego, y se realizaron en el *New York State Psychiatric Institute*.

Se efectuaron RM antes del tratamiento y luego de este. En el estudio con duloxetina a 10 semanas,

las dosis fueron desde 30 hasta 120 mg/día, con un promedio de 92.1 mg/día. En el caso del estudio de desvenlafaxina a 12 semanas, la dosis fue desde 50 a 100 mg/día, con una media de 93.6 mg/día. Tanto en el esquema con duloxetina como en el de desvenlafaxina, los participantes incluidos debían presentar, según criterios del DSM-5, trastorno depresivo persistente. Se excluyeron del protocolo los individuos con riesgo alto de suicidio, trastorno bipolar, antecedentes psicóticos o de abuso de sustancias, demencia, entre otras afecciones.

Se buscó determinar si el tratamiento con antidepresivos representó cambios en la conectividad, dentro de una red neuronal definida. La inspección visual habría sugerido una superposición sustancial entre los resultados del análisis de multivoxel con respecto a las marcas neurológicas de dolor físico, que representa una red neuronal asociada con la experiencia del dolor físico.

Se realizaron correlaciones parciales entre el cambio en la densidad de la red neuronal y la mejoría de la gravedad del dolor, con el ajuste por edad y por sexo.

Además, se evaluaron las correlaciones parciales entre el cambio en la densidad de la red neuronal y la mejoría en los síntomas de depresión.

Los datos se analizaron mediante asociaciones no paramétricas, no lineales y análisis de regresión multivariados. Además, se examinó el papel que la red neuronal del dolor puede tener en la vía para el tratamiento hasta el objetivo (mejoría de síntomas pretratamiento frente a postratamiento, según un puntaje de evaluación de síntomas de depresión). Las mediciones iniciales de la densidad de la red neuronal, como el puntaje de gravedad de la depresión inicial, el sexo y la edad, se categorizaron como covariables.

Entre enero de 2006 y noviembre de 2011 se incluyeron en el estudio con duloxetina 65 participantes, de los cuales 51 aportaron imágenes de RM. De estos, 41 sujetos realizaron las imágenes pretratamiento y 32 finalizaron ambas imágenes.

Entre agosto de 2012 y enero de 2016 el estudio con desvenlafaxina incluyó a 59 participantes, con una submuestra de 42 individuos que aportaron imágenes de RM. De estos, 34 pacientes brindaron imágenes al inicio y al final del protocolo.

Ambos estudios habrían demostrado efectos significativos del tratamiento activo, en comparación con placebo, en cuanto a los síntomas de depresión.

En el estudio con duloxetina, la densidad de la red de dolor disminuyó en el grupo de tratamiento activo, en comparación con el grupo placebo.

De la misma manera, en el ensayo con desvenlafaxina, el tratamiento activo disminuyó la densidad de la red de dolor, frente al placebo. Al unir los resultados de ambas investigaciones, los efectos del tratamiento activo no difirieron entre ambas.

Antes del tratamiento, la densidad de la red neuronal no difería entre el grupo placebo y los grupos de tratamiento activo, tanto en conjunto como en cada uno por separado.

Luego de ajustar por edad y sexo, la mejora de los síntomas –según el cuestionario empleado para evaluarlos–, se asoció con un cambio en la densidad de la red de dolor en ambos estudios.

La mejora de los síntomas, además, se vinculó con una disminución en la densidad de la red neuronal del dolor en el grupo de tratamiento con desvenlafaxina, pero no con el grupo con duloxetina.

No se detectaron asociaciones entre la mejora de los síntomas del dolor y el cambio en la densidad de la red neuronal de dolor en los grupos placebo de cada estudio. Por otro lado, luego de ajustar por edad y sexo, la mejora de los síntomas de depresión no se relacionó con cambios en la densidad neuronal en la red de dolor. Sin embargo, dentro del grupo de tratamiento activo, la mejora en el puntaje de la escala que evalúa síntomas de depresión se asoció con disminución en la mejora de la red neuronal de dolor en ambos estudios, al considerarlos separadamente.

Se observó, además, empeoramiento de los síntomas vinculados con disminución en la red neuronal de dolor dentro del grupo placebo del estudio con duloxetina, pero no en el grupo con desvenlafaxina.

Esta correlación entre la mejoría en el puntaje de depresión y el cambio en la red neuronal fue mayor en el grupo con tratamiento activo, en comparación con el grupo placebo, en ambos estudios.

Al unir las dos investigaciones, se halló que el tratamiento activo mejoró los síntomas de depresión; asimismo, se observó un efecto mediado por la interacción, que es congruente con la hipótesis de que es necesario disminuir la densidad de la red de dolor para que el tratamiento activo pueda reducir los síntomas de la depresión.

Según los datos obtenidos de dos estudios controlados, aleatorizados y a doble ciego, los inhibidores no selectivos de la recaptación de serotonina (INSRS) reducen la conectividad, de manera significativa, dentro de la red tálamo-córtico-periacueductal asociada con el dolor. El placebo no generó cambios en la densidad de esta red.

Estos cambios en la densidad de la red del dolor se correlacionaron con mejoras en los síntomas depresivos, únicamente detectables en el grupo de tratamiento activo.

Los resultados obtenidos sugieren asociaciones importantes entre esta red del dolor y el tratamiento antidepresivo. Esta red se ha identificado mediante RM y contiene 16 regiones que se activan durante el dolor físico, en distintas zonas, como la región periacueducta y la ínsula, entre otras.

La depresión y el dolor físico presentarían alteraciones neurológicas comunes, por lo que el tratamiento con INSRS podría ser eficaz en este trastorno.



El tratamiento con duloxetina atenuaría las activaciones relacionadas con la estimulación dolorosa; asimismo, la mejoría temprana en los síntomas de dolor en pacientes con depresión predice mejor remisión.

El dolor físico puede conllevar a la depresión, particularmente cuando el dolor es crónico, y, de manera simultánea, la depresión puede, al disminuir el umbral del dolor, favorecer la presentación de dolor.

El estudio presentó hallazgos congruentes con la hipótesis de que los antidepresivos disminuyen la densidad de la red de dolor y que este efecto facilitaría la eficacia del tratamiento con fármacos. Sin embargo, la asociación entre los cambios en la red del dolor y la mejora de los síntomas de depresión diferían significativamente entre los grupos con tratamiento activo con respecto a los grupos placebo. Ante la ausencia de tratamiento activo, se observó que las reducciones en la densidad de la red del dolor se asociaron con empeoramiento de los síntomas de depresión, lo que sugeriría que estas reducciones en la densidad en la red del dolor podrían no ser suficientes para disminuir estos síntomas de depresión. Por este motivo, los hallazgos señalan que las reducciones de la conectividad en la red del dolor deberían vincularse con un tratamiento farmacológico para facilitar la mejora de los síntomas.

Los hallazgos observados en este estudio apoyan dos hipótesis alternativas: que los antidepresivos reducirían la densidad de la red neuronal y que este efecto en la red del dolor contribuyen a la mejora de los síntomas depresivos, o que los antidepresivos pueden reducir los síntomas de depresión y este efecto contribuiría a la reducción de la densidad en la red de dolor. Se necesitan más investigaciones para aclarar estas posibilidades.

El presente estudio tuvo algunas limitaciones, entre ellas que tanto en el ensayo con duloxetina como en el de desvenlafaxina, los análisis de RM incluyeron subgrupos de participantes con diferencias en edad y sexo, en relación con la muestra total, por lo que este sesgo de selección podría afectar la generalización de estos hallazgos. Por otro lado, algunas variables no medidas, como el antecedente de tabaquismo o el ciclo menstrual, podrían ser factores confundidores, entre otros.

Según los autores, se encontraron hallazgos congruentes con la hipótesis de que los antidepresivos disminuyen la densidad de la red de dolor y que este efecto facilitaría la eficacia del tratamiento con fármacos. Consideran, asimismo, que la red neuronal del dolor es un objetivo novedoso e importante para el enfoque de nuevos tratamiento antidepresivos.

7 - Efectos a Largo Plazo del Tratamiento Multimodal en los Adultos con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad

Lam A, Matthies S, Philipson A y colaboradores

JAMA Network Open 2(5):1-17, May 2019

Si bien las normas recomiendan tratamientos multimodales en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), se cuenta con pocos estudios que hayan investigado la eficacia a largo plazo de las intervenciones que combinan la psicoterapia y la medicación estimulante, en comparación con las intervenciones que no incluyen farmacoterapia en los adultos. Debido a la escasez de datos de seguimiento a largo plazo, la posibilidad de generalizar los resultados de la psicoterapia cognitivo conductual grupal (GPT) combinada con la farmacoterapia es muy limitada. Además, la calidad de las pruebas se evaluó como deficiente en una revisión Cochrane de 2018. El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia a largo plazo del tratamiento multimodal para el TDAH en adultos. Según los autores, el estudio *Comparison of Methylphenidate and Psychotherapy Study* (COMPAS) es el primero y más grande ensayo clínico aleatorizado multicéntrico que evaluó los efectos de la GPT, en comparación con el tratamiento médico (TM) combinado con metilfenidato (MTF) o placebo en adultos con TDAH, durante un período de tratamiento de un año. Para evaluar los efectos a largo plazo de los tratamientos multimodales, los participantes del COMPAS se reevaluaron 1.5 años después de que finalizaran las intervenciones.

El COMPAS fue un ensayo clínico prospectivo, multicéntrico y aleatorizado, que comparó la GPT con el TM y el MTF con el placebo (diseño factorial 2 × 2). El reclutamiento comenzó en enero de 2007 y terminó en agosto de 2010, y los tratamientos finalizaron en agosto de 2011, con un seguimiento hasta marzo de 2013. En total, participaron en el ensayo 433 adultos con TDAH y 256 (59.1%) lo hicieron en la evaluación de seguimiento. El análisis comenzó en noviembre de 2013 y finalizó en febrero de 2018. El estudio básico comprendió un tratamiento intensivo de 12 semanas, seguido de una terapia de mantenimiento durante 9 meses. La evaluación de seguimiento (paso 3) se realizó 2.5 años después del inicio. Después de un año de tratamiento con GPT o TM y MTF o placebo, no se impusieron más restricciones al tratamiento.

El criterio principal de valoración fue el cambio en el puntaje en el índice de TDAH de la *Conners Adult ADHD Rating Scale* (CAARS), entre el inicio y el seguimiento. Los criterios secundarios de valoración comprendieron los puntajes en las escalas *Clinical Global Impression scale* (CGI) y *Beck Depression Inventory* (BDI-II).

En el seguimiento participaron 256 de los 433 pacientes aleatorizados. De los 256 pacientes que participaron en el seguimiento, se evaluó el puntaje en la CAARS en 251. La edad promedio al inicio fue de 36.3 años (desviación estándar 10.1);

125 pacientes (49.8%) fueron hombres y la muestra estaba bien equilibrada (GPT y MTF: 64 de 107; GPT y placebo: 67 de 109; TM y MTF: 70 de 110, y TM y placebo: 55 de 107). Al inicio, el puntaje promedio para todos los grupos en la CAARS fue de 20.6 y mejoró en el seguimiento, con una media ajustada de 14.2 para la GPT y 14.7 para el grupo de TM, sin diferencias significativas entre los grupos (diferencia -0.5; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: -1.9 a 0.9; $p = 0.48$). La media ajustada disminuyó a 13.8 para el grupo de MTF y a 15.2 para el grupo placebo (diferencia -1.4; IC 95%: -2.8 a -0.1; $p = 0.04$). Al igual que en el estudio principal, el MTF se asoció con mayor reducción de los síntomas que el placebo en el seguimiento. Estos resultados se mantuvieron sin cambios cuando se tuvo en cuenta el tratamiento con MTF en el seguimiento.

Comparado con los participantes del grupo de TM, los pacientes aleatorizados a la GPT tuvieron síntomas menos graves, según los puntajes de síntomas de TDAH autoinformados del puntaje total de síntomas según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, cuarta edición de la CAARS (diferencia media ajustada [DMA]: -2.1; IC 95%: -4.2 a -0.1; $p = 0.04$) y en la subescala de reducción de los síntomas de hiperactividad pura, medida por la *Diagnostic Checklist for the diagnosis of ADHD in adults* (DMA: -1.3; IC 95%: -2.8 a 0.1; $p = 0.08$).

En cuanto a la evaluación de la eficacia en la escala CGI, la diferencia entre la GPT y el TM se mantuvo como significativa en el seguimiento (*odds ratio*: 1.63; IC 95%: 1.03 a 2.59; $p = 0.04$). No se encontraron diferencias para cualquier comparación relativa a la depresión medida en el BDI-II.

Según los autores, los resultados del estudio COMPAS indicaron una mejora duradera de 1.5 años en los síntomas del TDAH, en pacientes adultos con este trastorno, después de un año de tratamiento multimodal, con un efecto significativo del MTF en los síntomas del TDAH 1.5 años después de la interrupción del tratamiento, luego de un período de ingesta controlada de un año en un marco terapéutico multimodal. Los resultados confirman el requerimiento de reevaluación del tratamiento con MTF durante los períodos sin medicación, como proponen las directrices del *National Institute for Health and Care Excellence*. Sin embargo, se necesitan más ensayos para investigar las causas de los efectos a largo plazo de los tratamientos multimodales sobre los síntomas del TDAH. Señalan que se debe investigar especialmente la respuesta adaptativa del cerebro al MTF en ensayos clínicos aleatorizados con estudios por imágenes funcionales longitudinales, con el fin de clarificar las modificaciones cerebrales.

En conclusión, el tratamiento con MFT combinado con GPT o TM recibido durante un año, proporcionó

un beneficio en los síntomas de TDAH que perduró 1.5 años en los pacientes adultos con este trastorno. No se encontraron diferencias significativas entre la GPT y el TM.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/168964

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Psiquiatría 4 (2022) 26

Por cada artículo extenso de *Trabajos Distinguidos* se formula una pregunta, con cuatro opciones de respuesta. La correcta, que surge de la lectura atenta del respectivo trabajo, se indica en el sector *Respuestas correctas*, acompañada de su correspondiente fundamento escrito por el especialista que elaboró la pregunta.

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Cuál es la dosis de cariprazina recomendada para el tratamiento de los síntomas depresivos en pacientes con trastorno bipolar tipo I?	A) 1.5 mg. B) 2.5 mg. C) 3 mg. D) 3.5 mg. E) 10 mg.
2	¿Cuál de las siguientes es una característica del trastorno bipolar tipo II?	A) Un episodio maníaco o más. B) Un episodio hipomaniaco o más. C) Ausencia de episodios depresivos graves. D) Todas las respuestas son correctas. E) Ninguna es correcta.
3	Respecto a la pimavanserina, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es correcta?	A) Es el único tratamiento aprobado para las alucinaciones y los delirios asociados con la psicosis de la enfermedad de Parkinson. B) Es el único tratamiento aprobado para las alucinaciones y los delirios asociados con la psicosis de la enfermedad de Alzheimer. C) Es el único tratamiento aprobado para las alucinaciones y los delirios asociados con la psicosis de la demencia por cuerpos de Lewy. D) Es el único tratamiento aprobado para las alucinaciones y los delirios asociados con la psicosis de la demencia frontotemporal. E) Es el único tratamiento aprobado para las alucinaciones y los delirios asociados con la psicosis de la demencia vascular.
4	Según datos de una reseña sistemática reciente, ¿cuál parece ser el fármaco más eficaz para el tratamiento del trastorno depresivo mayor en las personas mayores?	A) Fluoxetina. B) Escitalopram. C) Quetiapina. D) Venlafaxina. E) Citalopram.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	1.5 mg.	Los estudios publicados de forma reciente apoyan el uso de cariprazina 1.5 mg para el tratamiento de los síntomas depresivos en pacientes con trastorno bipolar tipo I.	A
2	Un episodio hipomaniaco o más.	Se reconocen dos formas de trastorno bipolar: el tipo I (con al menos un episodio maníaco) y el tipo II (un episodio hipomaniaco o más y un episodio depresivo grave o más).	B
3	Es el único tratamiento aprobado para las alucinaciones y los delirios asociados con la psicosis de la enfermedad de Parkinson.	La pimavanserina, un antipsicótico atípico que actúa como agonista/antagonista inverso selectivo de la serotonina en los receptores 5-HT _{2A} (y, en menor medida, en los receptores 5-HT _{2C}), es el único tratamiento aprobado por la <i>Food and Drug Administration</i> para las alucinaciones y los delirios asociados con la psicosis de la enfermedad de Parkinson. Se encuentra bajo investigación para el tratamiento de alucinaciones y delirios relacionados con la psicosis en la demencia de la enfermedad de Alzheimer, la demencia por cuerpos de Lewy, la demencia frontotemporal y la demencia vascular.	A
4	Quetiapina.	La quetiapina, un fármaco que se elaboró originalmente como antipsicótico, se encontró entre los agentes más eficaces.	C