

NOVEDADES SOBRE LURASIDONA

Eficacia de lurasidona sobre cinco síntomas de la esquizofrenia.

Lurasidona como tratamiento adyuvante del litio o valproato en pacientes con trastorno bipolar I y depresión.

Beneficios y riesgos de lurasidona en el tratamiento de la depresión bipolar.

Actualización sobre lurasidona en la depresión bipolar I.

Experiencia con lurasidona en la cognición de pacientes con esquizofrenia.

INVESTI

Sumario

Eficacia de lurasidona sobre cinco síntomas de la esquizofrenia.	3
Lurasidona como tratamiento adyuvante del litio o valproato en pacientes con trastorno bipolar I y depresión.	7
Beneficios y riesgos de lurasidona en el tratamiento de la depresión bipolar.	11
Actualización sobre lurasidona en la depresión bipolar I.	15
Experiencia con lurasidona en la cognición de pacientes con esquizofrenia.	21

Eficacia de lurasidona sobre cinco síntomas de la esquizofrenia

Título original: Efficacy of lurasidone across five symptom dimensions of schizophrenia: Pooled analysis of short-term, placebo-controlled studies

Loebel A, *et al.*

Sunovion Pharmaceuticals Inc., Fort Lee, NJ; Semel Institute for Neuroscience at the University of California, Los Angeles; David Geffen School of Medicine, and the West Los Angeles VA Healthcare System, Los Angeles, CA, Estados Unidos.

European Psychiatry 2014.

LOS RESULTADOS DEMOSTRARON LA MEJORÍA QUE PRODUJO LURASIDONA A LO LARGO DE LOS CINCO FACTORES PANSS EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA.

INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es un trastorno heterogéneo caracterizado por síntomas que involucran varios dominios, como percepción, estado de ánimo, cognición y comportamiento. Una evaluación integral de la mejoría clínica a lo largo de una amplia gama de síntomas relevantes al estado funcional y la evolución a largo plazo puede ser facilitada por la escala PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*).

Lurasidona es un antipsicótico atípico con alta afinidad por los receptores D₂, 5-HT_{2A} y 5-HT₇ (donde actúa como antagonista). También posee afinidad moderada por los receptores 5-HT_{1A} (agonista parcial) y alfa_{2C} (antagonista). Estudios basados en la evidencia demostraron la eficacia de lurasidona en el tratamiento de la esquizofrenia y la depresión bipolar.

En este trabajo, los autores realizaron un estudio *post hoc* para evaluar la eficacia de lurasidona a través del espectro de síntomas de la esquizofrenia, utilizando un modelo de cinco factores establecidos de la escala PANSS.

MÉTODOS

Diseño del estudio

Los datos de los pacientes se obtuvieron de 5 es-

tudios similares de 6 semanas de duración, aleatorios, a doble ciego, y controlados con placebo, que demostraron la eficacia de lurasidona en el tratamiento de pacientes con exacerbaciones agudas de esquizofrenia. Los estudios 1 y 2 fueron en fase II y se realizaron en los Estados Unidos entre febrero de 2001 y diciembre de 2004, empleando la escala BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*), derivada de PANSS como el primer criterio de valoración y la CGI-S (*Clinical Global Impression-Severity*) como criterio secundario. Los estudios 3 a 5 fueron multinacionales en fase III y se realizaron entre octubre de 2007 y junio de 2010, utilizando la escala PANSS total como el criterio principal de valoración y la escala CGI-S como el criterio secundario. Se administraron dosis fijas de lurasidona 40 mg/día, 80 mg/día, 120 mg/día o 160 mg/día.

Los criterios de inclusión y de exclusión fueron similares en los 5 estudios. La edad de los pacientes osciló entre 18 y 75 años, con el diagnóstico de esquizofrenia durante un período mínimo de un año y que sufrieron exacerbaciones agudas de síntomas psicóticos.

Los participantes debían tener una puntuación CGI-S ≥ 4 y una puntuación PANSS total ≥ 80 , incluyendo una puntuación ≥ 4 en dos o más de los siguientes

ítems: delirios, desorganización conceptual, alucinaciones, pensamientos atípicos y sospechas.

Después de un breve período de depuración farmacológica, los pacientes fueron distribuidos en forma aleatoria para recibir durante 6 semanas:

- lurasidona 40 a 160 mg/día;
- placebo.

Todos los pacientes fueron inicialmente hospitalizados durante un mínimo de 3 a 4 semanas y el alta hospitalaria se concedió a los enfermos que alcanzaron una puntuación CGI-S ≤ 3 . La escala PANSS se administró al inicio y durante todas las visitas semanales. Los síntomas PANSS fueron agrupados en 5 factores: síntomas positivos, síntomas negativos, pensamiento desorganizado, hostilidad/excitación y depresión/ansiedad.

RESULTADOS

Completaron el estudio 1525 pacientes que recibieron lurasidona ($n = 1029$) o placebo ($n = 496$). El 73,0% de los pacientes eran hombres y la edad promedio fue de 38 años. Al inicio, la puntuación media de PANSS total fue de 96,1 y la puntuación media CGI-S fue de 4,9.

La tasa de abandono terapéutico fue significativamente menor con lurasidona en relación con placebo: 35,5% y 43,7%, respectivamente ($P = 0,007$).

El tratamiento con lurasidona redujo en forma significativa, respecto de placebo, las puntuaciones PANSS total y PANSS síntomas positivos y síntomas negativos (Figura 1).

El conjunto de análisis CGI-S (criterio de valoración secundario) mostró una mejoría significativa en relación con placebo al término de la semana 6 (-1,3 versus 1,8; respectivamente [$P < 0,001$]).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El estudio *post hoc* de un conjunto de trabajos evaluó la eficacia de lurasidona a través del espectro de los síntomas de esquizofrenia, utilizando un modelo PANSS de 5 factores desarrollado por Marder *et al*, en 1997.

Los resultados demostraron la mejoría que produjo lurasidona a lo largo de los cinco factores PANSS en pacientes con esquizofrenia. La magnitud de los efectos de lurasidona osciló entre 0,31 y 0,43 y el mayor beneficio se obtuvo con la dosis de 160 mg/día. La magnitud del efecto de lurasidona

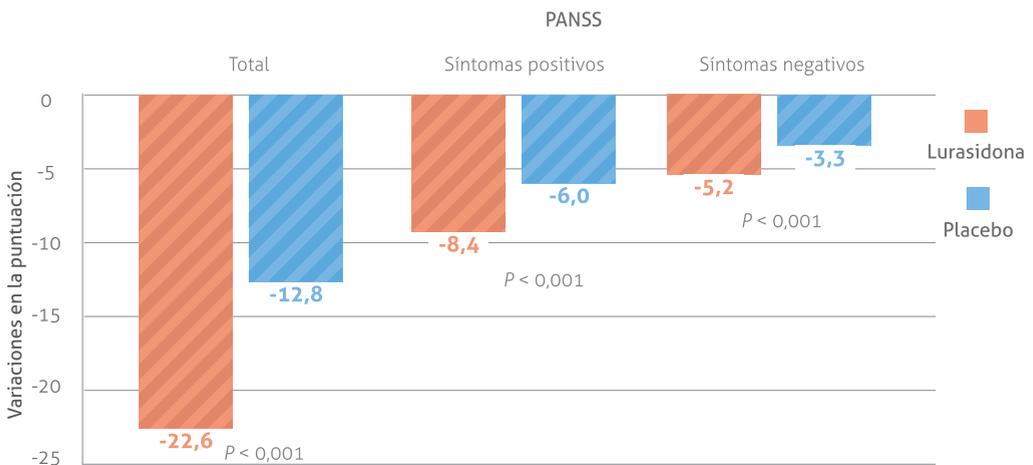


Figura 1. Variaciones en la puntuación PANSS total y PANSS síntomas positivos y síntomas negativos en los grupos lurasidona y placebo. En todos los casos la mejoría con lurasidona fue altamente significativa. Elaborado del contenido del artículo de Loebel *et al*.

dona 80 mg/día fue mayor que la de 40 mg/día para cuatro de los cinco factores y la magnitud del efecto con la dosis de 160 mg/día fue superior a la dosis de 80 mg/día para todos los factores. Se destaca que lurasidona mostró eficacia en los dominios de los síntomas negativos y en la desorganización cognitiva, aspectos que siempre fueron

de difícil tratamiento e impactan sobre las actividades sociales y laborales, y sobre la calidad de vida. Además, se observó que lurasidona redujo en forma significativa los síntomas de hostilidad y depresión que son frecuentes durante las exacerbaciones agudas de esquizofrenia y conducen a comportamientos agresivos y suicidas.

Lurasidona como tratamiento adyuvante del litio o valproato en pacientes con trastorno bipolar I y depresión

Título original: Lurasidone as Adjunctive Therapy With Lithium or Valproate for the Treatment of Bipolar I Depression: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study.

Loebel A, *et al.*

Sunovion Pharmaceuticals, Inc., Fort Lee, NJ, and Marlborough, Mass; University Hospitals Case Medical Center, Case Western Reserve University, Cleveland. Estados Unidos.

Am J Psychiatry 2014; 171:169-177.

LURASIDONA COMO MEDICACIÓN ADYUVANTE A LITIO O VALPROATO MEJORÓ SIGNIFICATIVAMENTE LOS SÍNTOMAS DE DEPRESIÓN Y LOS SÍNTOMAS ASOCIADOS DE ANSIEDAD, ASÍ COMO MEJORÓ LA CALIDAD DE VIDA Y LA CAPACIDAD FUNCIONAL, CON BUENA TOLERANCIA TERAPÉUTICA.

INTRODUCCIÓN

Los síntomas depresivos son muy frecuentes en el trastorno bipolar y producen deterioro en las actividades laborales, familiares y sociales, en una magnitud que puede ser superior a los episodios de manía.

Comparado con el trastorno depresivo mayor, los episodios depresivos bipolares imponen una mayor carga sobre el paciente, la persona que lo atiende y la sociedad, como también aumenta la tasa de suicidios.

El litio y el valproato son fármacos de primera línea para el tratamiento de la manía en el trastorno bipolar, pero su eficacia es limitada en la fase depresiva de la enfermedad.

Si bien los antidepresivos actuales son utilizados regularmente como tratamiento adyuvante, falta evidencia sólida de su eficacia en pacientes con trastorno bipolar. Incluso existe reticencia en su empleo debido a su capacidad potencial de inducir cambios maníacos y reducir la longitud de los ciclos.

En este estudio, los autores se propusieron demostrar la eficacia de lurasidona como tratamiento adyuvante con el litio y el valproato en la depresión bipolar I.

MÉTODOS

Pacientes

Se trata de un estudio prospectivo controlado con placebo en fase III que incorporó a pacientes ambulatorios con el diagnóstico de trastorno bipolar I, que presentaban un episodio depresivo mayor (≥ 4 semanas y < 12 meses de duración, según criterio del DSM-IV-TR), con ciclados rápidos o sin estos, sin componentes psicóticos y con antecedentes de al menos un episodio maníaco bipolar o mixto durante la vida. La edad de los participantes osciló entre 18 y 75 años.

Las herramientas utilizadas para el diagnóstico fueron el *Mini-International Neuropsychiatric Interview* y el *Bipolarity Index*. Tanto en la fase de pesquisa como al momento del inicio del tratamiento, los pacientes debían tener una puntuación ≥ 20 en la escala MADRS (*Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*) y una puntuación ≤ 12 en la escala YMRS (*Young Mania Rating Scale*).

Una de las condiciones para ingresar al protocolo fue la respuesta adecuada a un mínimo de 28 días de tratamiento con litio o valproato. En el momento de la pesquisa se determinaron los valores séricos de litio y valproato que debían ser de 0,6 a 1,2 mEq/l y de 50 a 125 mg/ml, respectivamente.

Se excluyeron del protocolo los pacientes que durante la fase de pesquisa y en el inicio presentaron una disminución $\geq 25\%$ en la puntuación total MADRS y una puntuación ≥ 4 en el ítem 10 de la escala MADRS (pensamientos suicidas). También se excluyeron los que tenían un riesgo inminente de suicidio o de agresión y daño a sí mismos o hacia terceros, los que fueron hospitalizados por un episodio maniaco o mixto dentro de los 60 días previos a la inclusión, o recibieron tratamiento con antidepresivos.

Diseño del estudio

Se trata de un estudio multicéntrico en el que participaron 58 instituciones de Europa, América del Norte, Asia y África. Sobre 672 casos pesquisados se incorporaron al estudio un total de 348 pacientes.

Los pacientes fueron estratificados en una relación 1:1 según estuvieran medicados con litio o valproato, para recibir lurasidona 20 a 120 mg/día como tratamiento adyuvante, o solo el fármaco de base que se consideró como grupo placebo.

Durante los 3 primeros días, la dosis de lurasidona fue de 20 mg/día y se la aumentó a 40 mg/día durante el resto de la semana y después a 60 mg/día, hasta el término del tratamiento, pero podía llegar a 120 mg/día según el criterio del investigador. La administración de lurasidona se realizó durante la noche y con las comidas, ya que se demostró que las concentraciones de la molécula aumentan con los alimentos que contienen ≥ 350 kcal. La dosis del estabilizador de estado de ánimo se ajustó para mantener un valor en plasma entre 0,6 y 1,2 mEq/l para litio o entre 50 y 125 mg/ml para valproato.

Determinación de la eficacia. La eficacia se evaluó al inicio y con intervalos semanales.

Criterio principal de valoración. El criterio principal de valoración fue la media de cambio de la puntuación total MADRS entre el inicio y la semana 6. También se evaluó en una escala de 0 a 60 el ítem 10 de MADRS.

Criterios secundarios de valoración. Se consideró la media de cambio entre el inicio y la semana 6 en la puntuación de la intensidad de la depresión según la escala CGI-BP (*Clinical Global Impression-BP*) para trastorno bipolar, que determina la intensidad de la depresión en una escala de 7 puntos.

Las determinaciones secundarias de eficacia incluyeron la escala QIDS (*Quick Inventory of Depressive Symptomatology*), de 16 ítems, la escala HAM-A (*Hamilton Anxiety Rating Scale*), la escala SDS (*Sheehan Disability Scale*) y el cuestionario (*Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire-Short Form*).

Seguridad y tolerabilidad. Estos dos parámetros se determinaron por la incidencia y gravedad de los episodios durante el estudio. Las alteraciones del movimiento se determinaron por la *Simpson-Angus Scale*, la *Abnormal Involuntary Movement Scale* y la *Barnes Akathisia Rating Scale*.

También se realizaron estudios de laboratorio y determinaciones del electrocardiograma.

Las ideaciones suicidas se evaluaron mediante la *Columbia Suicide Severity Rating Scale*.

RESULTADOS

La proporción de pacientes que recibieron litio o valproato fue aproximadamente del 50% para cada fármaco.

Las concentraciones de litio fueron similares en el grupo lurasidona y en el grupo placebo y lo mismo ocurrió con las proporciones de valproato. Las dosis medias iniciales de litio en el grupo lurasidona y en el grupo placebo fueron 897,2 mg/día y 947,3 mg/día, respectivamente. Las dosis medias iniciales de valproato fueron 1058,3 mg/día y 1117,8 mg/día, respectivamente.

Eficacia

Criterio principal de valoración. Escala MADRS:

- Las diferencias de las medias de mínimos cuadrados entre el inicio y la semana 6 en la puntuación MADRS total fueron significativamente superiores para el grupo lurasidona en relación con el grupo placebo (**Figura 1**). La diferencia a favor de lurasidona fue estadísticamente significativa a partir de la semana 3.

Criterios secundarios de valoración. Resultados de las diferentes escalas:

- Las diferencias de las medias de mínimos cuadrados entre el inicio y la semana 6 en la puntuación CGI-BP de intensidad de la depresión fue significativamente superior para el grupo lurasidona en relación con el grupo placebo ($P = 0,003$) (**Figura 1**). La diferencia a favor de lurasidona fue estadísticamente significativa a partir de la semana 2.
- Se observó una reducción estadísticamente significativa entre el inicio y la semana 6 en el núcleo de los síntomas depresivos (puntuación MADRS- subescala 6), en el grupo lurasidona comparado con placebo (-11,6 versus -9,1; $P = 0,003$).
- El tratamiento con lurasidona se asoció con

mayor mejoría comparado con placebo en cada uno de los 10 ítems MADRS, destacándose especialmente los siguientes ítems: tristeza evidente, información de tristeza, disminución del sueño, laxitud y pensamientos pesimistas.

- La proporción de pacientes que alcanzaron remisión al término del estudio fue significativamente mayor con lurasidona en relación con placebo (50% versus 35%; $P = 0,008$ [número necesario para tratar = 7]).
 - El tiempo medio de remisión fue significativamente más corto con lurasidona en relación con placebo (35 versus 43 días, $P = 0,001$).
- Las diferencias de cambios promedio de mínimos cuadrados desde el inicio hasta el término del estudio para los criterios secundarios de valoración (lurasidona versus placebo) fueron:
- Quick Inventory of Depressive Symptomatology* -8,1 versus -5,9; $P < 0,001$.
 - Hamilton anxiety scale* -8,0 versus -6,0; $P = 0,003$.
 - Quality of Life, Enjoyment, and Satisfaction Questionnaire–Short Form* +22,2 versus +15,9; $P = 0,003$.

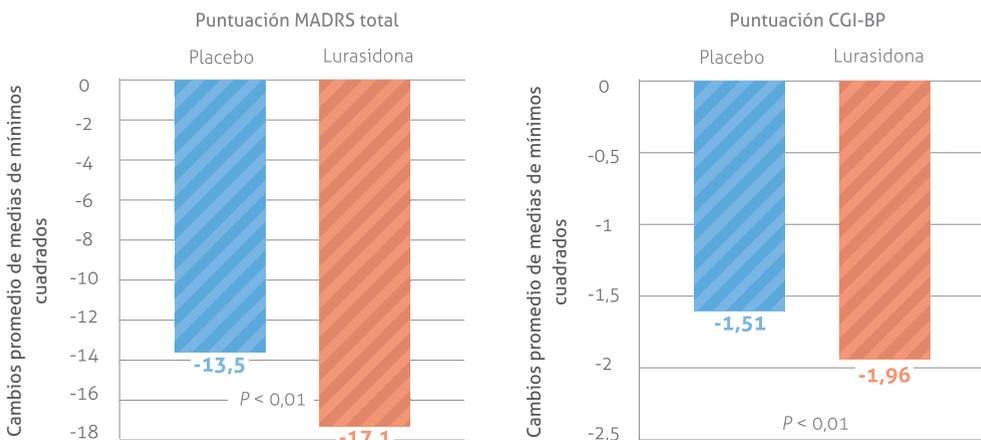


Figura 1. Variaciones de cambios promedio de mínimos cuadrados al término de la semana 6 de tratamiento en relación con el inicio. Diferencias entre lurasidona y placebo. Elaborado sobre el contenido del artículo de Loebel *et al.*

• *Sheehan Disability Scale* (-9,5 versus -7,0; $P = 0,012$).

Seguridad

Los eventos adversos fueron $\geq 5\%$ en el grupo lurasidona en relación con el grupo placebo y se caracterizaron por náuseas, somnolencia, temblor, acatisia e insomnio.

Lurasidona no produjo variaciones en el peso corporal ni en la circunferencia de cintura. Tampoco hubo variaciones en las determinaciones de labo-

ratorio, la presión arterial y demás signos vitales. No se observaron cambios en el electrocardiograma.

CONCLUSIONES

En los pacientes con depresión bipolar, lurasidona agregada como tratamiento adyuvante a dosis estables de litio o de valproato mejoró significativamente los síntomas de depresión y los síntomas asociados de ansiedad, así como mejoró la calidad de vida y la capacidad funcional. El tratamiento fue bien tolerado.

Beneficios y riesgos de lurasidona en el tratamiento de la depresión bipolar

Título original: Clinical assessment of lurasidone benefit and risk in the treatment of bipolar I depression using number needed to treat, number needed to harm, and likelihood of be helped or harmed.

Citrome L, Ketter TA, Cucchiaro J, *et al.*

New York Medical College, Valhalla, NY; Stanford University School of Medicine, California, Estados Unidos.

Journal of Affective Disorders 2014;155:20-27.

LURASIDONA DEMOSTRÓ VENTAJAS SOBRE EL NNT ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS EN RELACIÓN CON PLACEBO, TANTO PARA LA RESPUESTA COMO PARA LA REMISIÓN.

INTRODUCCIÓN

Lurasidona es un antipsicótico atípico de segunda generación y, si bien es similar a otros antipsicóticos atípicos como antagonista de los receptores de dopamina 2 (D_2) y de serotonina $5HT_{2A}$, también exhibe alta afinidad por el receptor de serotonina $5-HT_7$ (antagonista) y moderada afinidad por los receptores $5-HT_{1A}$ (agonista parcial) y de noradrenalina α_2 y α_2 (antagonista).

Lurasidona tiene baja o nula afinidad por los receptores de histamina H_1 y los receptores acetilcolina M_1 . La baja afinidad por los receptores histamérgicos reduce el riesgo de somnolencia, aumento de peso y otros efectos metabólicos asociados.

El número necesario para tratar (NNT) y el número necesario para producir algún daño (NNH) son determinaciones del tamaño del efecto y señalan cuántos pacientes deben ser tratados con un fármaco en lugar del comparador para que surja un beneficio adicional o un daño, respectivamente. Un bajo NNT, por ejemplo de 2, indica un alto impacto beneficioso, mientras que un NNT de 50 sugiere muy poco beneficio, ya que se necesitan tratar 50 enfermos para encontrar mejoría en uno. Asimismo, el concepto LLH (*Posibilidad de ser beneficiado o dañado*) es una forma útil de integrar información sobre los beneficios y los riesgos relativos del tratamiento. El LHH es consistente-

mente mayor que 1, lo que equivale a una favorable relación riesgo-beneficio.

MÉTODOS

Se presentan los datos de dos estudios controlados con placebo de 6 semanas de duración con lurasidona en pacientes con cicladados rápidos o sin ellos. Los tratamientos fueron:

- monoterapia con lurasidona en dosis flexibles 20-60 mg/día u 80-120 mg/día versus placebo;
- tratamiento adyuvante de lurasidona en dosis flexibles de 20-120 mg/día asociada a litio o valproato o placebo asociado a litio o valproato.

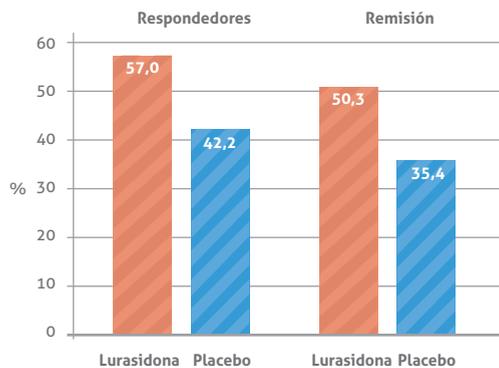


Figura 1. Porcentaje de respondedores y de remisiones con lurasidona como tratamiento adyuvante en dosis de 20-120 mg/día en relación con placebo al término del estudio. Elaborado sobre el contenido del artículo de Citrome *et al.*

La edad promedio de los pacientes osciló entre 41,0 y 42,6 años según los grupos.

Los parámetros analizados fueron:

- Respuesta: MADRS (*Montgomery Asberg Depression Rating Scale*) reducción $\geq 50\%$ en relación con el inicio.
- Remisión: puntuación final MADRS ≤ 12 .
- Abandono terapéutico por evento adverso.
- Aumento de peso $\geq 7\%$ en relación con el inicio.
- Incidencia de reporte espontáneo de eventos adversos.
- Variaciones del colesterol total de < 240 mg/dl a ≥ 240 mg/dl.
- Variaciones de C-HDL de < 160 mg/dl a ≥ 160 mg/dl.
- Variaciones de triglicéridos de < 200 mg/dl a ≥ 200 mg/dl.
- Variaciones de glucemia < 126 mg/dl a ≥ 126 mg/dl.

Se compararon las variaciones de estos parámetros con el inicio.

RESULTADOS

Eficacia

Lurasidona demostró ventajas sobre el NNT esta-

dísticamente significativas en relación con placebo, tanto para la respuesta como para la remisión. El NNT versus placebo para la respuesta fue de 5 para lurasidona monoterapia en ambas dosis y de 7 como tratamiento adyuvante. Los porcentajes de remisión y de respuesta se describen en las **Figuras 1 y 2** para monoterapia y tratamiento adyuvante, respectivamente.

Interrupción del tratamiento por eventos adversos

La interrupción del tratamiento por eventos adversos no fue estadísticamente significativa entre placebo y monoterapia con lurasidona 20-60 mg/día u 80-120 mg/día o con lurasidona como tratamiento adyuvante. Los cálculos de NNH resultaron en un número negativo (un NNH negativo significa una ventaja para lurasidona en relación con el daño potencial) para lurasidona adyuvante versus placebo, lurasidona monoterapia 80-120 mg/día versus placebo y para ambas dosis de lurasidona monoterapia combinadas. La **Tabla 1** muestra el impacto de los distintos grupos sobre las variables metabólicas.

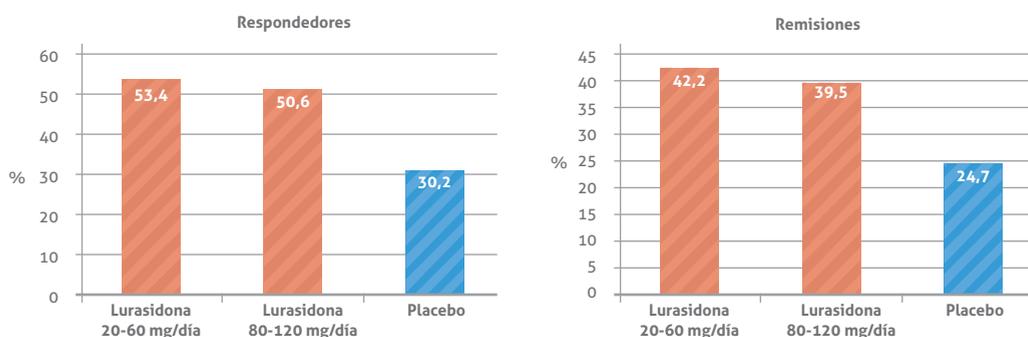


Figura 2. Porcentaje de respondedores y de remisiones con lurasidona como monoterapia en dosis de 20-60 mg/día y de 80-120 mg/día en comparación con placebo. Elaborado sobre el contenido del artículo de Citrome *et al.* Las cifras están indicando el valor de las columnas y no necesariamente tienen que estar al nivel tope de estas.

Tabla 1. Tasas de lurasidona versus placebo para las variables metabólicas. Diferencias con el inicio.

Variable	Tratamiento adyuvante lurasidona 20-120 mg/día	Tratamiento adyuvante placebo	Tratamiento monoterapia lurasidona 20-60 mg/día	Tratamiento monoterapia lurasidona 80-120 mg/día	Placebo
Aumento de peso \geq 7%	3,1%	0,7%	4,2%	0,7%	0,7%
Glucemia \geq 126 mg/dl	0%	1,6%	2,4%	5,4%	3,2%
Triglicéridos \geq 200 mg/dl	11,9%	8,3%	11,1%	10,4%	3,5%
Colesterol total \geq 240 mg/dl	5,2%	4,0%	4,4%	4,4%	4,2%
C-LDL \geq 160 mg/dl	4,2%	2,4%	4,1%	7,1%	3,2%

En contraste, las tasas análogas de interrupción terapéutica para quetiapina (todas las formulaciones) fueron 126/841 (15%) para la medicación activa versus 20/487 (4,1% para placebo Calabrese *et al.*, 2005; Thase *et al.*, 2006; Suppes *et al.*, 2010), resultando en un NNH de 10.

Para la combinación olanzapina-fluoxetina, la interrupción del tratamiento fue más alta (2/86, 2,3%; Tohen *et al.*, 2003 con un NNH de -37).

Consideración del beneficio sobre el daño (NNH)

Para lurasidona en el tratamiento de la depresión bipolar I, LHH fue sustancialmente y en forma consistente > 1 (señal de beneficio en lugar de daño) al evaluar tasas de respuesta y remisión versus eventos adversos. Por ejemplo, LHH para respuesta versus somnolencia fue $\geq 2,8$ para monoterapia con lurasidona 80-120 mg/día, lo que significa que esta dosis de lurasidona fue al menos 2,8 veces más proclive a producir una reducción del 50% de la puntuación total MADRS que los eventos adversos espontáneamente reportados de somnolencia.

Este resultado contrasta con quetiapina donde LHH para la respuesta versus somnolencia fue 3/6 o 0,5.

Para el aumento de peso $\geq 7\%$ en relación con el inicio, la monoterapia con lurasidona en do-

sis de 20-60 mg/día, el LHH de respuesta versus ganancia de peso fue 5,8. En contraste, la combinación olanzapina-fluoxetina, el LHH al comparar respuesta o remisión versus aumento de peso, se acercó a 1,0, lo que significa que la combinación olanzapina-fluoxetina para tratar la depresión bipolar I, la tasa de respuesta o remisión fue equivalente a la tasa de aumento de peso.

CONCLUSIONES

Comparado con otros fármacos utilizados para la depresión bipolar (quetiapina, combinación de olanzapina-fluoxetina), lurasidona produjo beneficios similares (todos tuvieron NNT de un solo dígito para la respuesta o la remisión).

Sin embargo, lurasidona tuvo menos riesgo de daño (NNH), doble dígito o más en relación con quetiapina para somnolencia y con olanzapina-fluoxetina para aumento de peso $\geq 7\%$.

En los pacientes con depresión bipolar 1, los autores encontraron que los efectos terapéuticos de lurasidona (como monoterapia o como tratamiento adyuvante), en relación con el placebo, dieron valores de NNT de un solo dígito (5-7 para respuesta y 6-7 para remisión). Estos valores fueron comparables con los NNT de un solo dígito de estudios previos con quetiapina (6 para respuesta y 6 para remisión) y para la combinación de olanzapina-fluoxetina (4 para respuesta y 5 para remisión).

Actualización sobre lurasidona en la depresión bipolar I

Título original: Lurasidone: A Review of Its Use in Adult Patients with Bipolar I Depression
Sanford M, *et al.*

Este artículo fue revisado por líderes de opinión de Columbia University Medical Center, New York Psychiatric Institute, New York, NY, Estados Unidos; University of Melbourne, Melbourne, Australia; University of Oxford, Oxford, Reino Unido; National Institute of Mental Health, Bethesda, MD, Estados Unidos; Keio University, Tokio, Japón.

LURASIDONA, COMO MONOTERAPIA O COMO ADYUVANTE, ES EFICAZ EN EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN BIPOLAR I Y SE ASOCIA CON BUENA TOLERABILIDAD Y BAJA TASA DE EVENTOS ADVERSOS.

INTRODUCCIÓN

El trastorno bipolar I se caracteriza por episodios maníacos o maníacos mixtos que en general alternan con otros de depresión mayor. Se asocia con síntomas discapacitantes durante largos períodos y afecta gravemente la calidad de vida del paciente y su entorno familiar. Durante el transcurso de la enfermedad son frecuentes las hospitalizaciones y el riesgo de suicidio. Existe mayor predominancia de los síntomas depresivos sobre los síntomas maníacos.

Una proporción importante de pacientes no responde en forma adecuada al tratamiento farmacológico y viran de la depresión a la manía, sufren eventos adversos o abandonan el tratamiento; esto aumenta las recidivas y la discapacidad.

Lurasidona es un nuevo antipsicótico empleado para la esquizofrenia; en Estados Unidos y Canadá fue también aprobado como monoterapia o como tratamiento adyuvante junto con litio o valproato en pacientes adultos con trastorno depresivo mayor (TDM) asociado con trastorno bipolar I.

En este artículo, los autores hacen una revisión global sobre la eficacia y la tolerabilidad de lurasidona en la depresión bipolar.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Perfil farmacodinámico

La molécula de lurasidona posee las siguientes características:

- Antagonista con potente capacidad de unión a los receptores de dopamina D_2
- Afinidad por los receptores de serotonina $5-HT_{2A}$ y $5-HT_7$
- Moderada afinidad por los receptores adrenérgicos α_{2C}
- Agonista parcial de los receptores de serotonina $5-HT_{1A}$
- Antagonista de los receptores adrenérgicos α_{2A}
- Mínima o nula afinidad por los receptores de histamina H_1 y muscarínicos M_1

Se cree que el mecanismo de acción de lurasidona se debería a la acción combinada antagonista de los receptores D_2 y $5-HT_{2A}$, que serían importantes para neutralizar los efectos antipsicóticos y antidepresivos.

Comparado con otros antipsicóticos (olanzapina, haloperidol, clozapina y risperidona), lurasidona posee mayor afinidad por los receptores D_2 , $5-HT_{2A}$ y $5-HT_7$.

Los estudios de tomografía por emisión de positrones, realizados en voluntarios sanos y pacientes con esquizofrenia, mostraron que la

molécula de lurasidona se fija en concentraciones terapéuticas a los receptores D₂, durante un período que supera las 24 horas.

Perfil farmacocinético

La dosis de lurasidona oscila entre 20 y 160 mg/día, con concentraciones del estado estacionario en plasma que se alcanzan dentro de los 7 días. El porcentaje de absorción oral llega hasta el 19% y ésta es rápida (1 a 3 horas).

Los alimentos aumentan considerablemente la absorción de la molécula por lo que se recomienda su ingestión durante las comidas o inmediatamente después de éstas, con una ingesta mínima de 350 calorías.

Lurasidona se metaboliza por el complejo enzimático hepático citocromo P450 (CYP) 3A4, formando dos metabolitos activos y varios inactivos. La mayor parte es excretada por el tubo digestivo.

Consideraciones especiales

No se requiere ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia hepática o renal leve, pero sí en la insuficiencia hepática y en la renal moderada y grave.

Lurasidona no debe ser administrada junto con fármacos con fuerte acción inhibitoria sobre el CYP3A4 (ketoconazol, voriconazol, claritromicina y ritonavir) o inductores del CYP3A4 (rifampicina, fenitoína, carbamazepina).

EFICACIA TERAPÉUTICA

Estudios PREVAIL

La eficacia de lurasidona en la depresión bipolar I se evaluó en tres trabajos doble ciego, controlados con placebo, de 6 semanas de duración. Estos estudios, PREVAIL 1, PREVAIL 2 y PREVAIL 3, fueron multinacionales, de fase III y tuvieron una extensión abierta de 24 semanas.

Metodología

En los estudios PREVAIL 1 y PREVAIL 3, lurasidona se administró como tratamiento adyuvante, mientras que en el PREVAIL 2 se utilizó como monoterapia. Todos los grupos fueron comparados con placebo y en los PREVAIL 1 y 3 placebo estuvo asociado con litio o valproato.

La edad de los pacientes osciló entre 18 y 75 años. Los participantes debían cumplir con dos requisitos: tener al inicio de los estudios una puntuación ≥ 20 en la escala MADRS (*Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*) y una puntuación ≤ 12 en la escala YMRS (*Young Mania Rating Scale*). Además, para los estudios en los que se utilizó como tratamiento adyuvante, los pacientes debían tener respuesta inadecuada al litio o al valproato y valores plasmáticos de estos fármacos dentro del rango terapéutico.

En el estudio PREVAIL 2 con lurasidona como monoterapia, se dividió a los pacientes en dos grupos: a uno se le suministró entre 20 y 60 mg/día, comenzando con 20 mg/día en la primera semana, mientras que el otro grupo recibió entre 80 y 120 mg/día, pero la dosis de la primera semana fue de 20-60 mg/día. A partir del octavo día la dosis en ambos grupos se ajustó hasta alcanzar los valores establecidos (60 y 120 mg/día, respectivamente).

En los estudios PREVAIL 1 y 3 de tratamiento adyuvante, la dosis inicial de lurasidona fue de 20 mg/día, que se aumentó hasta 60 mg/día al término de la primera semana, para luego ser ajustada en forma individual.

En los tres estudios la media de edad de los pacientes osciló entre 41 y 44 años.

El criterio principal de valoración fue la variación de la puntuación MADRS de 10 ítems entre el inicio y la semana 6.

La interrupción del tratamiento se produjo en el 22%, 18% y 27% de los pacientes en los

PREVAIL 1, 3 y 2, respectivamente. En los grupos placebo las interrupciones del tratamiento oscilaron entre el 18% y el 25%.

Resultados

Síntomas de depresión. De acuerdo con la escala MADRS, lurasidona 20–120 mg/día fue eficaz en el tratamiento de la depresión bipolar como monoterapia en el estudio PREVAIL 2 y como tratamiento adyuvante en el estudio PREVAIL 1, pero no en el estudio PREVAIL 3 (Figura 1).

Los pacientes que recibieron lurasidona como monoterapia en el PREVAIL 2 o tratamiento adyuvante en el PREVAIL 1 tuvieron reducción significativa de los síntomas de depresión en relación con el inicio y con los pacientes que recibieron placebo, logrando disminuciones del 50% al 56% en la media de las puntuaciones totales MADRS en la semana 6, en comparación con el 36% al 44% de los grupos placebo.

Lurasidona también redujo el núcleo de síntomas

depresivos en los estudios PREVAIL 1 y 2, según la subescala MADRS-6 (tristeza aparente, tristeza informada, tensión interior, lasitud, anhedonia y pensamiento pesimista).

En los tres estudios PREVAIL, la reducción de las puntuaciones de las subescalas MADRS-6 fue significativamente superior en la semana 6, en comparación con los grupos placebo ($P < 0,01$).

No hubo diferencias significativas entre los grupos respecto de la ideación suicida.

Respuesta y remisión del episodio depresivo mayor.

En los estudios PREVAIL 1 y 2, pero no en el PREVAIL 3, la respuesta y remisión del TDM, según las reducciones de las puntuaciones totales MADRS, fueron significativamente superiores en los grupos lurasidona en relación con los grupos placebo (Figura 2).

En el PREVAIL 2, el número necesario de casos tratados para obtener una respuesta favorable (NNT, por las siglas en inglés) fue de 5 para los grupos que

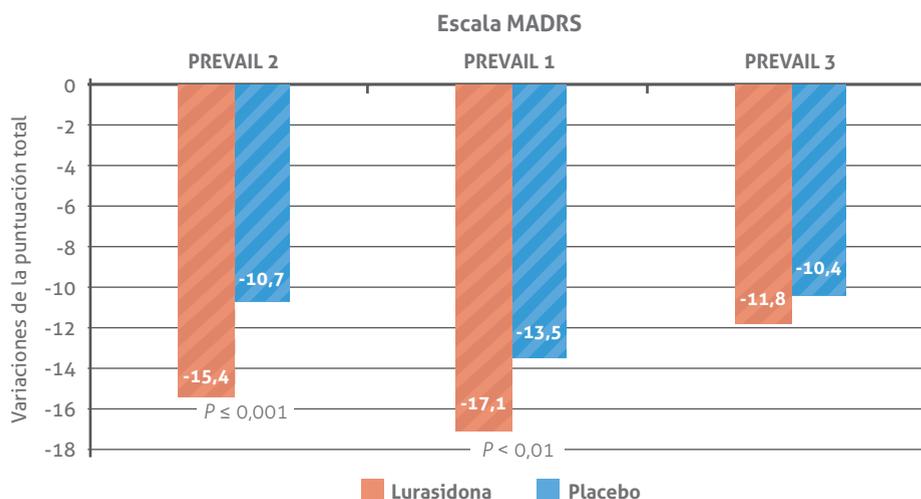


Figura 1. Variaciones en la puntuación total de la escala MADRS y la comparación con placebo en los 3 estudios PREVAIL. En este gráfico se unificaron los datos de los grupos de baja y alta dosis de lurasidona del PREVAIL 2, porque las puntuaciones fueron similares. En todos los casos placebo acompañó el tratamiento de base (litio o valproato). Elaborado sobre el contenido del artículo de Sanford y Dhillon.

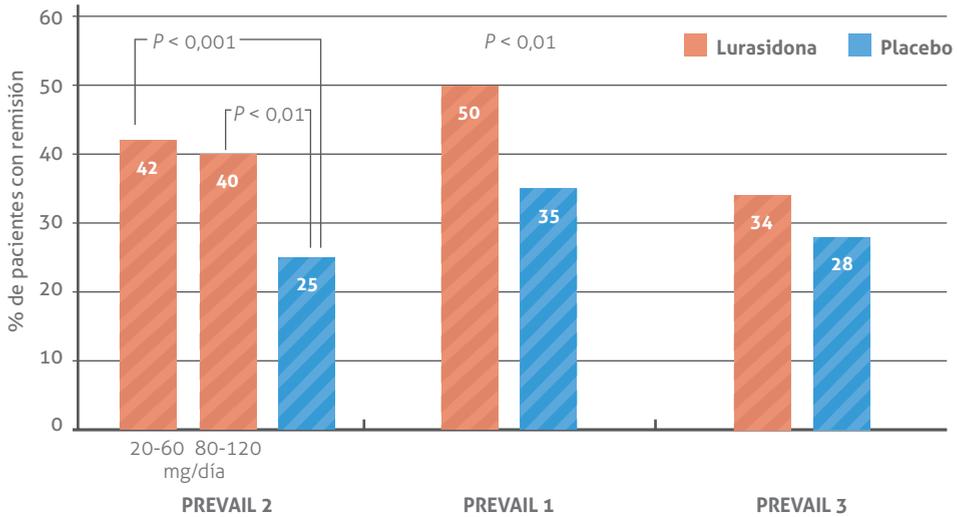


Figura 2. Porcentaje de pacientes con remisión en los tres estudios. Elaborado sobre el contenido del artículo de Sanford y Dhillon.

recibieron lurasidona, mientras que el NNT para presentar una remisión adicional fue de 6 para lurasidona 20-60 mg/día y de 7 para 80-120 mg/día. En el PREVAIL 1 los pacientes que recibieron lurasidona como tratamiento adyuvante, tuvieron medias de tiempo significativamente más cortas de respuesta (28 vs. 42 días) y de remisión (35 vs. 43 días), en relación con aquellos que recibieron placebo.

Síntomas de ansiedad. En los tres estudios PREVAIL, lurasidona redujo en forma significativa los síntomas en comparación con placebo, según la media de mínimos cuadrados de la puntuación total de la escala HAM-A (*Hamilton Anxiety Rating Scale*). Análisis adicionales mostraron que en el estudio PREVAIL 2 la monoterapia con lurasidona se asoció con una mejoría significativa ($P \leq 0,001$) en la puntuación del factor psíquico de la HAM-A, en relación con placebo. En el estudio PREVAIL 1, con lurasidona como tratamiento adyuvante, se observó mejoría significativa en las puntuaciones de los factores psíquico y somático ($P < 0,01$), en comparación con placebo.

Intensidad de la enfermedad, calidad de vida relacionada con la salud y discapacidad.

En los estudios PREVAIL 1 y 2, pero no en el PREVAIL 3, lurasidona mejoró significativamente la intensidad de la enfermedad en relación con el inicio y con placebo según la puntuación de la escala CGI-BP (*Clinical Global Impressions Scale for use in bipolar illness*) a las 6 semanas.

En los pacientes que recibieron lurasidona como monoterapia o tratamiento adyuvante, se observó mejoría significativa ($P < 0,05$) en todos los ítems de la escala SDS (*Sheehan Disability Scale*) que abarcan trabajo, escolaridad, vida social, vida familiar y responsabilidades del hogar, excepto sobre trabajo y escolaridad en el estudio PREVAIL 1.

Fase de extensión. En las fases de extensión abierta de 24 semanas, se continuó el tratamiento con lurasidona ($n = 813$, de los cuales 316 pacientes pertenecieron al estudio PREVAIL 2 con monoterapia y 497 a los estudios PREVAIL 1 y 3 de tratamiento adyuvante) en dosis flexible de 20-120 mg/día.

Los pacientes mostraron mejoría sostenida de los síntomas depresivos. El cambio promedio en la puntuación total MADRS fue aproximadamente -21,9, lo cual representa una reducción del 73% en relación con el inicio.

Se observaron beneficios similares en la gravedad de la enfermedad, los síntomas de ansiedad, la calidad de vida, la satisfacción por los placeres y la discapacidad.

TOLERABILIDAD

En los tres estudios lurasidona fue bien tolerada. En el PREVAIL 2, la tasa de eventos adversos para lurasidona 20-60 mg/día, 80-120 mg/día y placebo fue de 62%, 65% y 57%, respectivamente. Menos del 10% de estos eventos fue considerado grave. El abandono terapéutico por eventos adversos se dio en el 7%, 6% y 6%, respectivamente. Los síntomas más frecuentes fueron acatisia, somnolencia, síntomas extrapiramidales, náuseas, vómito y ansiedad.

Los antidepresivos pueden desencadenar episodios maníacos, pero en el caso de lurasidona, menos del 1% de los pacientes con depresión bipolar manifestaron episodios maníacos/hipomaníacos.

Metabolismo y sistema endocrino

Los antipsicóticos se asocian con aumento del peso corporal y alteraciones metabólicas, con diferencias entre las distintas moléculas. En estas experiencias con lurasidona, no se observaron modificaciones del peso, excepto un pequeño aumento en el PREVAIL 2 de monoterapia con lurasidona 20-60 mg/día.

Estos resultados coinciden con los hallazgos de otros estudios de tratamiento agudo y ensayos no controlados, realizados a largo plazo, en pacientes con esquizofrenia.

Tampoco se observaron variaciones importantes en los valores de colesterol total, triglicéridos y C-LDL.

No se registraron modificaciones sustanciales en los niveles de glucemia.

Lurasidona produjo un ligero aumento de los valores de prolactina, especialmente en mujeres. Menos del 1% de los pacientes tuvo valores de prolactina ≥ 5 veces por arriba del límite normal.

Tratamiento continuado de 24 semanas

En la fase de extensión abierta de los estudios PREVAIL 1, 2 y 3, todos los pacientes recibieron dosis flexibles de lurasidona 20-120 mg/día.

La presencia de eventos adversos durante esta fase fue similar a los de los períodos de doble ciego. Los eventos adversos más frecuentes fueron parkinsonismo, acatisia, somnolencia, insomnio, cefalea, náuseas y ansiedad.

Los cambios de peso corporal fueron $\leq 1,4$ kg y las variaciones en el perfil lipídico, la glucemia y la prolactinemia fueron mínimas. En los pacientes que al inicio del tratamiento tenían síndrome metabólico, los parámetros de presión arterial, metabolismo de la glucosa y de los lípidos, no sufrieron modificaciones sustanciales, aunque en los dos grupos PREVAIL de tratamiento adyuvante hubo mayor proporción de pacientes que reunieron los criterios de síndrome metabólico, en relación con el estudio PREVAIL 2 de monoterapia con lurasidona.

Dosis y administración

Se recomienda iniciar con una dosis de 20 mg/día y ajustarla progresivamente hasta llegar, en caso necesario, a los 120 mg/día. Lurasidona debe tomarse junto con los alimentos.

POSICIÓN DE LURASIDONA EN EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN BIPOLAR

El tratamiento del trastorno bipolar I tiene como objetivo controlar la manía aguda, la hipomanía

o los episodios depresivos mayores, reduciendo su recurrencia y mejorando el desempeño social. El tratamiento también pretende mejorar los síntomas relacionados con la calidad de vida.

El tratamiento de la depresión bipolar es difícil por la presencia de morbilidades clínicas y psiquiátricas asociadas que dificultan el cumplimiento terapéutico y aumentan el riesgo de eventos adversos.

Los eventos adversos más frecuentes observados con los antidepresivos son los cuadros extrapiramidales, el aumento de peso, las alteraciones metabólicas, la disfunción sexual, los mareos, la sequedad de la boca y la constipación. El temblor y la polidipsia son frecuentes con litio, mientras que con valproato son más comunes los casos de aumento de peso y las alteraciones metabólicas. Con menos frecuencia, pero con mayor impacto en cuanto a la gravedad, se puede presentar prolongación del intervalo QT.

Las últimas recomendaciones del *Harvard South Shore Psychiatry Program*, sugieren litio como tratamiento de primera línea, y en segunda línea, lamotrigina, quetiapina y lurasidona como monoterapia o como tratamiento adyuvante de litio y de valproato.

En los casos de urgencia, depresión psicótica y riesgo alto de suicidio se recomienda la terapia electroconvulsiva.

En los estudios PREVAIL 1 y 2 se observó mejoría

significativa con lurasidona, en comparación con los grupos placebo, en las puntuaciones MADRS de la semana 6 (criterio principal de valoración), las tasas de respuesta y remisión de episodios depresivos mayores, los síntomas de ansiedad, la calidad de vida y la discapacidad. La reducción de los síntomas depresivos fue mayor en los tratamientos extendidos de 24 semanas.

Los estudios PREVAIL no incluyeron a pacientes con síntomas psicóticos, riesgo alto de suicidio, escasa respuesta a múltiples antidepresivos y drogadicciones.

La tolerabilidad a lurasidona fue satisfactoria con baja tasa de abandono terapéutico por eventos adversos.

CONCLUSIONES

Lurasidona fue eficaz en la fase aguda del TDM asociado con trastorno bipolar I y este beneficio se mantuvo en la fase de extensión de 24 semanas.

Posee un perfil de tolerabilidad satisfactorio, con bajo riesgo de aumento de peso, de alteraciones metabólicas y de arritmias cardíacas, que son frecuentes con el empleo de otros fármacos comúnmente usados en el tratamiento de la depresión bipolar.

Por lo tanto, lurasidona, como monoterapia o como adyuvante, es una alternativa válida en el tratamiento de la depresión bipolar de pacientes adultos.

Experiencia con lurasidona en la cognición de pacientes con esquizofrenia

Título original: Effect of lurasidone dose on cognition in patients with schizophrenia: Post-hoc analysis of a long-term, double-blind continuation study. Harvey P, *et al.* University of Miami Miller School of Medicine, Miami, FL, Estados Unidos; COS & Associates Ltd., Central District, Hong Kong; Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd., Chuo-ku, Tokio, Japón; Sunovion Pharmaceuticals Inc., Fort Lee, NJ, Estados Unidos. Schizophrenia Research 2015;166:334-338.

EN UN ESTUDIO DE EXTENSIÓN A LARGO PLAZO, LURASIDONA FUE MÁS EFICAZ QUE QUETIAPINA PARA MEJORAR EL RENDIMIENTO COGNITIVO DE PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA.

INTRODUCCIÓN

En la esquizofrenia, el objetivo del tratamiento médico está variando desde el control y la prevención de las recaídas hacia el modelo de recuperación funcional, el bienestar del paciente y la restitución del funcionamiento en el mundo real.

El déficit cognitivo es una característica central en la esquizofrenia y es un factor pronóstico de mala evolución. Hasta el presente, no hay intervenciones farmacológicas aprobadas para tratar este componente de la enfermedad.

Los efectos de lurasidona sobre la cognición fueron evaluados en estudios preclínicos y en un estudio doble ciego de 3 semanas de duración, combinada con ziprasidona. En otro estudio doble ciego de 6 semanas de duración, lurasidona 160 mg/día resultó ser superior al placebo y a quetiapina 600 mg/día, en una puntuación neurocognitiva combinada, mientras que lurasidona 80 mg/día, quetiapina XR 600 mg/día y placebo no mostraron diferencias.

Es importante determinar el rango terapéutico y la respuesta a la dosis, por lo que con este objetivo los autores de este artículo realizaron una evaluación *post hoc* para evaluar los efectos de

lurasidona en la función cognitiva de pacientes con esquizofrenia.

MÉTODOS

El informe está constituido por datos de un estudio previo aleatorio, doble ciego, de 6 semanas de duración, comparado con placebo y un controlador activo, seguido de una prolongación doble ciego de un año de duración.

Participantes

Ingresaron al estudio pacientes con diagnóstico primario de esquizofrenia que habían sido recientemente hospitalizados por exacerbaciones agudas de síntomas psicóticos.

Los participantes fueron divididos en forma aleatoria en los siguientes grupos:

- Lurasidona 80 mg/día
- Lurasidona 160 mg/día
- Quetiapina XR 600 mg/día
- Placebo

Una vez completado el tratamiento de 6 semanas, los pacientes ingresaron en una fase de un año de doble ciego con dosis flexible de lurasidona 40-160 mg/día o quetiapina XR 200-800 mg/día.

La actividad cognitiva y la capacidad funcional se determinaron a los 3 y 6 meses.

Los participantes que habían recibido placebo durante las 6 semanas iniciales, fueron distribuidos en forma ciega a dosis flexible de lurasidona.

Determinaciones

A los pacientes se los evaluó con la *CogState Computerized Cognitive Battery* antes de que recibieran el tratamiento para establecer los datos basales, y luego a las 6 semanas, a los 3 meses y a los 6 meses. El criterio principal de valoración cognitiva fue la combinación de la puntuación Z, que se calculó como el promedio de 7 puntuaciones Z estandarizadas sobre los 7 dominios de trabajo.

También se utilizó la prueba UPSA-B (*The University of California San Diego [UCSD] Performance-based Skills Assessment-Brief version*), al inicio de la fase aguda (distribución aleatoria), a la semana 6 (final del estudio agudo), después de 3 meses (semana 19) y a los 6 meses (semana 32) del tratamiento continuado doble ciego. La prueba UPSA-B consiste en 2 de los 5 dominios UPSA originales, finanzas y comunicación, y mostró ser confiable y estar correlacionada con la forma extensa de la UPSA. Cada subescala aporta 50 puntos, de manera que la puntuación total oscila entre 0 y 100 puntos; cuanto mayor es la puntuación, mejores son los resultados.

RESULTADOS

Completaron el estudio de 6 semanas 292 pacientes que ingresaron en la fase de continuación doble ciego.

La mediana de la dosis última en el grupo global de lurasidona ($n = 151$) fue de 120 mg/día en el mes 6. De esta población, 49 (32,5%), 77 (51,0%) y 25 (16,6%) participantes recibieron dosis finales de lurasidona de 160 mg/día, 120 mg/día y 40-80 mg/día, respectivamente, en el mes 6.

La mediana de la dosis última en el grupo quetiapina XR ($n = 85$) fue 600 mg/día. En el mes 6, la última dosis de quetiapina XR 800 mg/día fue recibida por 28 pacientes (33%), la de 600 mg/día por 47 sujetos (55%) y la de 200-400 mg/día por 10 pacientes (12%).

Se detectó aumento significativo del rendimiento cognitivo en los pacientes que recibieron la última dosis de 120 mg/día ($P = 0,02$) y 160 mg/día ($P = 0,05$) en los grupos lurasidona, en comparación con el grupo quetiapina XR. Se observó una tendencia hacia una diferencia significativa en el grupo lurasidona 40-80 mg/día en comparación con el grupo quetiapina XR (**Figura 1**).

En el grupo quetiapina XR no se registró mejoría significativa en relación con el inicio.

La media de mejoría en la prueba UPSA-B en relación con el inicio fue significativa para todas las dosis de lurasidona, y varió entre 12,2 puntos para la última dosis de 40-80 mg/día y 9,2 puntos para la dosis de 160 mg/día.

Los pacientes que recibieron la última dosis de lurasidona 40-80 mg/día tuvieron mejor rendimiento en el aprendizaje visual ($P = 0,03$), la memoria operativa ($P = 0,01$) y la cognición social ($P = 0,01$), en comparación con el grupo quetiapina XR.

Los pacientes que recibieron la última dosis de lurasidona 160 mg/día tuvieron mejoría significativa en el rendimiento de la velocidad de procesamiento en relación con el grupo quetiapina XR ($P = 0,04$).

DISCUSIÓN

Este análisis *post hoc* amplía hallazgos previos respecto del efecto de lurasidona en el rendimiento neurocognitivo mediante la exploración del impacto de la dosis de lurasidona para mejorar el deterioro neurocognitivo en pacientes en quienes la dosis final del fármaco fue de 40-80 mg/día, 120 mg/día o 160 mg/día (*versus* dosis finales de

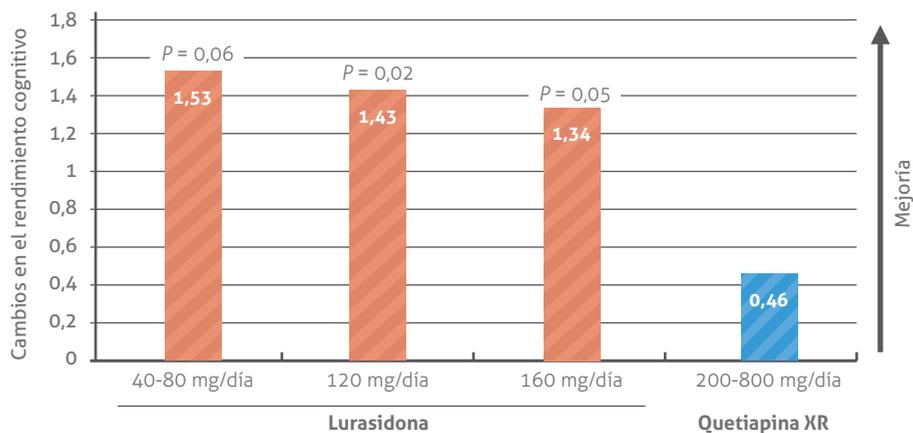


Figura 1. Cambios en el rendimiento cognitivo de la puntuación combinada Z a los 3 y 6 meses en los tres grupos lurasidona. La diferencia fue significativa en relación con el inicio y con la quetiapina XR. Elaborado sobre el contenido del artículo de Harvey *et al.*

quetiapina XR de 200-400 mg/día, 600 mg/día o 800 mg/día) en el mes 6 del estudio de extensión. Todas las dosis de lurasidona resultaron superiores a todas las dosis de quetiapina XR en la mejora del rendimiento cognitivo.

Los déficits cognitivos se presentan en todas las etapas de la esquizofrenia y están relacionados con los resultados funcionales. En este estudio se evaluaron los déficits cognitivos en una gama de dominios que suelen estar alterados en la esquizofrenia. Los resultados mostraron la superioridad de lurasidona sobre quetiapina XR en todos los dominios analizados.

El mayor beneficio en cuanto a la velocidad de procesamiento se observó en los pacientes que recibieron la dosis más alta de lurasidona (160 mg/día), mientras que en ciertos dominios, como aprendizaje visual, memoria operativa,

problemas de razonamiento y solución y cognición social, fueron más eficaces dosis menores de lurasidona (40-80 mg/día y 120 mg/día).

Los efectos beneficiosos de lurasidona sobre quetiapina se deberían, al menos en parte, a las diferencias farmacológicas de sus receptores. Quetiapina es un antagonista fuerte de los receptores H_1 , relacionados con la somnolencia diurna. Considerando que quetiapina XR estaría asociada con mayor tendencia a la somnolencia diurna, es posible que este efecto perjudique la actividad cognitiva.

En conclusión, en este trabajo de extensión a largo plazo, doble ciego, que siguió al estudio previo de 6 semanas de duración, el rendimiento cognitivo logrado con las diferentes dosis de lurasidona (entre 40 y 160 mg/día), fue superior a quetiapina XR en dosis de 200-800 mg/día.

LURAP

Lurasidona

El equilibrio es posible.



INVESTI