

EFICACIA DE LURASIDONA EN PACIENTES MAYORES DE  
55 AÑOS O MÁS CON DEPRESIÓN BIPOLAR:  
ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE DOS ESTUDIOS CLÍNICOS  
DOBLE CIEGO CONTROLADOS CON PLACEBO.

Artículo comentado por el Dr. Gerardo García Bonetto

Efficacy of Lurasidone in Adults Aged 55 Years and Older With Bipolar Depression: Post Hoc Analysis  
of 2 Double-Blind, Placebo-Controlled Studies.

Sajatovic M, Forester BP, Tsai J, Kroger H, Pikalov A, Cucchiaro J, Loebel A.

J Clin Psychiatry. 2016 Oct.

INVESTI

EL EQUILIBRIO ES POSIBLE.



# LURAP

Lurasidona

# EFICACIA DE LURASIDONA EN PACIENTES MAYORES DE 55 AÑOS O MÁS CON DEPRESIÓN BIPOLAR: ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE DOS ESTUDIOS CLÍNICOS DOBLE CIEGO CONTROLADOS CON PLACEBO.

Efficacy of Lurasidone in Adults Aged 55 Years and Older With Bipolar Depression: Post Hoc Analysis of 2 Double-Blind, Placebo-Controlled Studies.

Sajatovic M, Forester BP, Tsai J, Kroger H, Pikalov A, Cucchiari J, Loebel A.

J Clin Psychiatry. 2016 Oct; 77(10):1324-1331.

Escuela Universitaria de Medicina Case Western Reserve, Cleveland, Ohio EEUU.

***La monoterapia con lurasidona es un tratamiento efectivo para la depresión bipolar en adultos mayores de 55 años. Lurasidona, administrada como monoterapia o como adyuvante con litio o valproato, fue bien tolerada y sin impacto clínico sobre los parámetros metabólicos y cardiológicos.***

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad bipolar comienza habitualmente a temprana edad, con una prevalencia estimada del 3.9% en adultos de 18-30 años de edad. Debido a su cronicidad, persiste por encima de la quinta década en una gran proporción de pacientes. La prevalencia en pacientes mayores varía de un 0,5% a 1%, con aproximadamente un 10% padeciendo una tardía variante de enfermedad que incluye un primer episodio de manía después de los 50 años. Actualmente, 3 medicaciones han sido aprobadas por la FDA para el tratamiento de la depresión bipolar: la combinación de fluoxetina/olanzapina, quetiapina y lurasidona. Debido a su favorable perfil de seguridad en adultos jóvenes, lurasidona parece ser un buen candidato para el tratamiento de episodios depresivos en adultos mayores. Hasta ahora no se habían realizado estudios controlados que evaluaran la eficacia de agentes atípicos en esta población. Debido a que estos pacientes son más vulnerables a sus efectos adversos y a las interacciones farmacológicas, una evaluación en este grupo etario es clínicamente relevante.

## OBJETIVOS

Evaluar la eficacia de lurasidona en pacientes de 55 años o mayores con depresión bipolar.

## MÉTODOS

Se realizó un análisis retrospectivo en un subgrupo de adultos mayores (n=142), pacientes ambulatorios que cumplían los criterios diagnósticos del DSM-IV-TR para la depresión bipolar I. Los datos se obtuvieron a partir de 2 estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo que evaluaron la eficacia de lurasidona en el tratamiento de depresión bipolar tipo I, tanto como monoterapia o en conjunto con litio o valproato durante 6 semanas, entre 2009-2012. Un estudio comparó placebo con lurasidona como monoterapia en rangos de dosis flexibles de 20-60 mg/día ó 80-120 mg/día y el otro estudio de terapia adyuvante, comparó dosis flexibles de lurasidona 20-120 mg/

día o placebo como adyuvantes, con litio o valproato como terapia de soporte. El criterio de valoración principal fue el cambio medio en la semana 6 en la puntuación total del Puntaje de la Escala de Depresión Montgomery-Asberg (MADRS). El análisis de eficacia secundaria, cambio medio en la semana 6 desde la basal, incluyó: CGI-BP-S: Impresiones Globales Clínicas-Escala Bipolar-Severidad de Depresión; QIDS-SR<sub>16</sub>: Inventario Rápido de Sintomatología Depresiva -Reporte Personal- 16 ítems; HAM-A: Escala Hamilton de Puntaje de Ansiedad; Q-LES-Q-SF: Formulario Abreviado de Cuestionario de Satisfacción y Disfrute de Vida; SDF: Escala Sheehan de Discapacidad.

## RESULTADOS

### Eficacia

En el análisis se incluyeron 142 pacientes con edades mayores a 55 años. El promedio de edad fue de 60 años; 11% tuvieron 65 o más años. En la muestra, la proporción de adultos mayores fue de 88/505 (17,4%) en el estudio con monoterapia y 54/348 (15,5%) en el estudio de la terapia adyuvante. En el subgrupo de adultos mayores del estudio con monoterapia (Tabla 1) el cambio medio en la semana 6 en MADRS fue significativamente mayor para lurasidona vs. placebo (-14.8 vs -7,1; p = 0,003; tamaño de efecto, 0,83; dosis agrupadas). Sobre la base de criterios previos de MADRS, el tratamiento con lurasidona (rango de dosis agrupadas) comparado con placebo se asoció con una tasa de respondedores (46.4% vs. 14.8%, p=.008, número necesario a tratar (NNT)=4) y una tasa de remitentes (37,55% vs 14.8%,p=.036, NNT=5), significativamente altos. Por otra parte, en el estudio de terapia adyuvante, el cambio medio de lurasidona no fue significativamente diferente del placebo (-13,9 vs. -11,1; P = .398; tamaño de efecto, 0,26).

### TOLERABILIDAD

Los efectos adversos más frecuentes con lurasidona en dosis de 20-60mg/día y 80-120 mg/día respectivamente, fueron

náuseas (18,5 % y 9,7%) y somnolencia (11.1% y 0%). Los efectos adversos más frecuentemente vistos en dosis creciente de lurasidona fueron acatisia (9.7%) e insomnio (9.7%). No se observaron tratamientos emergentes clínicamente importantes ni cambios en los signos vitales, ECG, análisis de laboratorio y valores metabólicos en ambos grupos. Además, las tasas de interrupción debido a eventos adversos para lurasidona vs. placebo fueron similares para los estudios de monoterapia (6,8% vs 6,9%) como para los de terapia adyuvante (3,8% vs 7,1%).

## CONCLUSIONES

Este análisis retrospectivo, demostró que la monoterapia con lurasidona en pacientes adultos mayores con depresión bipolar, mejoró significativamente los síntomas depresivos comparado con placebo. Por otra parte, lurasidona como adyuvante

con litio o valproato no obtuvo diferencias significativas con placebo en esta población. La eficacia lograda con lurasidona como monoterapia fue robusta, con tamaño de efecto moderado a grande sobre las mediciones de severidad de síntomas de depresión tanto en los índices clínicos ( $d=0.83$ ) como en los reportes de pacientes ( $d=0.51$ ). Además, también se logró, que con lurasidona como adyuvante, la magnitud de mejoría de los criterios de valoración principal en las mediciones de severidad de síntomas depresivos (MADRS, CGI-BP-S, QIDS-SR<sub>16</sub>), fuera comparable al grupo de monoterapia. Lurasidona, administrada tanto en monoterapia ó como adyuvante con litio o valproato, fue bien tolerada y tuvo mínimos efectos sobre los parámetros metabólicos en esta población de adultos mayores con depresión bipolar.

**Tabla 1. Monoterapia con Lurasidona:** Cambios en el Criterio de Valoración Principal en las Mediciones de Eficacia Primaria y Secundaria.

Puntuación	n	Promedio Basal	Cambios en el Criterio de Valoración Principal Promedio LS (ES)	Valor de p	Tamaño de Efecto
Puntuación total MADRS (Criterio de Valoración Principal) a	56	30.4(4.7)	-14.8(1.4)	0.003	0.83
Lurasidona (dosis agrupadas)	27	29.7(4.8)	-7.1(2.0)		
Placebo					
Puntuación CGI-BP-S <sup>a</sup>	56	4.6(0.7)	-17(0.2)	0.12	0.69
Lurasidona (dosis agrupadas)	27	4.4(0.6)	-0.8(0.3)		
Placebo					
Puntuación total QIDS-SR <sub>16</sub> <sup>b</sup>	56	14.8(3.5)	-6.1(0.7)	0.035	0.51
Lurasidona (dosis agrupadas)	27	14.4(3.2)	-3.3(1.1)		
Placebo					
Puntuación total HAM-A <sup>b</sup>	52	16.1(5.8)	-6.0(1.0)	0.069	0.44
Lurasidona (dosis agrupadas)	27	15.9(6.5)	-2.6(1.5)		
Placebo					
Puntuación Q-LES-Q-SF <sup>b</sup>	51	35.7(10.6)	+13.6(2.2)	0.279	0.26
Lurasidona (dosis agrupadas)	26	28.8(10.5)	+9.0(3.4)		
Placebo					
Puntuación total SDS <sup>b</sup>	35	20.8(4.5)	-8.9(1.1)	0.315	0.32
Lurasidona (dosis agrupadas)	16	19.8(4.0)	-6.5(1.9)		
Placebo					

**a** Modelo mixto para análisis de mediciones repetidas.

**b** Análisis de covarianza últimas observaciones llevadas a cabo para análisis hacia adelante.

**LS:** Mínimos cuadrados.

**MADRS:** Puntaje de la Escala de Depresión Montgomery-Asberg.

**CGI-BP-S:** Impresiones Globales Clínicas-Escala Bipolar-Severidad de Depresión.

**QIDS-SR<sub>16</sub>:** Inventario Rápido de Sintomatología Depresiva-Reporte Personal-16 ítems.

**HAM-A:** Escala Hamilton de Puntaje de Ansiedad.

**Q-LES-Q-SF:** Formulario Abreviado de Cuestionario de Satisfacción y Disfrute de Vida.

**SDS:** Escala Sheehan de Discapacidad.

## Artículo comentado por el Dr. Gerardo García Bonetto

El Trastorno Bipolar (TB) es una enfermedad crónica y recurrente del estado de ánimo, que limita seriamente la funcionalidad del paciente y que afecta aproximadamente al 1,6% de la población. Se ha detectado un gran retraso en el diagnóstico y una excesiva disparidad en el tratamiento de estos pacientes. A partir de la publicación del DSM5, ocupa un capítulo propio en el texto, lo que da cuenta de la renovada atención sobre el mismo. Es de presentación frecuente, con particulares características clínicas y evolutivas que hacen especialmente complejo su diagnóstico y por lo tanto, su tratamiento.<sup>1</sup>

Según los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales en su última edición (DSM5), el diagnóstico del TB tipo I requiere de, al menos, un episodio maníaco o mixto.

El diagnóstico del TB tipo II requiere la presencia de múltiples episodios depresivos y al menos un episodio hipomaniaco.

En el "mundo real" el TB puede presentar una combinación de síntomas y solapamientos que oscurecen aún más el diagnóstico.

En el DSM5 se realizaron modificaciones respecto a la edición anterior pero no hay certezas sobre la mejoría en el diagnóstico, tanto en la fase depresiva cuanto en los episodios con especificador mixto.

Marikangas et al.<sup>2</sup> publicaron en 2011 un trabajo de gran repercusión donde se establece que el TB es una enfermedad muy seria, asociada a un deterioro de gran comorbilidad y con un significativo aumento de las tasas de suicidio en comparación a la población general.

Siempre es difícil y controversial la estimación de la prevalencia del TB. En nuestro medio carecemos de cifras epidemiológicas, pero nada hace suponer que su distribución sea diferente a las poblaciones donde sí se han realizado estudios.<sup>3</sup>

Cifras de prevalencia vida que oscilan entre 0,8 y 1,6% han sido informadas en varias publicaciones recientes<sup>4</sup>, pero cuando se toma el TB en su concepto más amplio de "Espectro Bipolar", la prevalencia aumenta entre el 2,8 y el 6,5%.<sup>5</sup>

La clínica del trastorno se caracteriza por la complejidad de su naturaleza polimodal y cíclica, además de presentar una comorbilidad significativa. Más allá de la recuperación sintomática entre episodios, es frecuente y habitual que los pacientes presenten deficiencias en el funcionamiento global y laboral, concomitantemente con sintomatología subsindrómica.<sup>6,7,8</sup>

Según la referencia de OMS, este trastorno afecta alrededor de 60 millones de personas en el mundo. Ocupa el lugar doce en la pérdida de años de vida saludable y en personas entre 10 y 25 años ocupa el cuarto lugar en cuanto a la carga global de la enfermedad, según el Estudio Global para la Carga de las enfermedades (GBD) de la OMS.<sup>9</sup>

En general, hay consenso en que para la fase maníaca existen más recursos y son más eficientes a la hora de conseguir re-

sultados. Lograr la remisión de los síntomas maníacos aparece hoy, con los recursos disponibles, una meta más accesible.

Aunque el episodio maníaco es una parte importante de la enfermedad y es la que se utiliza para realizar el diagnóstico en los sistemas DSM, representa solo un aspecto de la enfermedad.

La fase depresiva de la enfermedad y lo que es más importante aún, la persistencia de síntomas depresivos durante la remisión<sup>10</sup> o incluso la coexistencia de este tipo de síntomas durante la fase maníaca (características mixtas de los episodios), han hecho que cada vez se corra más la atención a la necesidad de contar con terapéuticas para este tipo de síntomas.

En un estudio ampliamente citado de Judd *et al*<sup>11</sup> se establece que los pacientes permanecen eutímicos por tiempos significativamente menores de lo que se pensaba anteriormente y que la carga de la enfermedad en términos temporales, es significativamente mayor en la fase depresiva que maníaca.

En sintonía con este concepto, los autores Forte, Tondo, Baldezarini y Gustavo Vázquez en un estudio de reciente publicación<sup>12</sup>, realizan un metanálisis de 25 estudios con una muestra de 6415 pacientes, de los cuales 3936 fueron diagnosticados como TB. Encuentran que la morbilidad de los síntomas afectivos fue entre el 43 y el 46% y que el componente depresivo fue del 86% de ese período.

Con estos datos, aparece como altamente prioritario contar con más y mejores recursos terapéuticos para el TB, particularmente para el tratamiento de la fase depresiva del trastorno. Hasta la aparición de lurasidona, solo existían dos fármacos con aprobación en esta indicación:

- La combinación de olanzapina y fluoxetina que fue aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) en 2003 para el tratamiento de los episodios agudos de Depresión en TB.
- Quetiapina fue aprobada en 2006 por la FDA para el tratamiento de episodios depresivos en pacientes con diagnóstico de TB I o TB II sobre la base de los resultados obtenidos en estudios controlados, como el Efficacy of Monotherapy Seroquel in BipOLar DEpression (EMBOLDEN).

Por último, en junio de 2013, la FDA aprueba la indicación de lurasidona para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de depresión bipolar I en monoterapia o combinado con litio o valproato. Esto fue por los resultados de los estudios PProgram to EVAluate the Antidepressant Impact of Lurasidone (PREVAIL). Según dichos resultados, la monoterapia con lurasidona en la depresión bipolar tipo I se asocia con un nivel superior de respuesta en comparación con el placebo. lurasidona mostró, además, ventajas frente a la quetiapina y a la combinación de olanzapina / fluoxetina en términos de respuesta al tratamiento.

Los eventos adversos más frecuentes de lurasidona fueron acatisia y náuseas. No se registraron cambios significativos del

peso corporal, parámetros metabólicos ni cardiovasculares. Estos beneficios se observaron tanto en el estudio en monoterapia como en combinación con litio o valproato.

En pacientes con depresión bipolar tipo I generalmente se observan síntomas de manía, es decir, características mixtas.

En estos estudios, además, lurasidona fue superior a placebo en el tratamiento de los individuos adultos con depresión bipolar en presencia o ausencia de hipomanía subclínica. En presencia de manía subclínica, la lurasidona disminuyó el puntaje de la Young Mania Rating Scale y la incidencia de manía. Otro dato importante es que lurasidona no afectó el perfil metabólico.

Con respecto al estudio de Sajatovich et al que comentaremos aquí, lo primero que debemos destacar es que se trata de un análisis retrospectivo (Post Hoc Analysis), sobre dos estudios que evaluaron la eficacia y seguridad de lurasidona en monoterapia y en terapia adjunta a litio o valproato.<sup>13,14</sup>

Esto significa que este estudio analiza datos recogidos de dos estudios que fueron diseñados específicamente para otro fin. Sobre estos datos aportados por estos dos estudios anteriores, se enfoca y se recortan los referidos a un sector de la muestra, en este caso, los pacientes de un grupo etario específico pacientes mayores de 55 años en adelante.

Los estudios sobre los que se toman los datos, tuvieron un diseño robusto que permitió demostrar la eficacia y seguridad de lurasidona en el tratamiento de la depresión Bipolar I y obtener para esta molécula la aprobación para la utilización en esta indicación de parte de la FDA. Varios centros de investigación en Argentina participamos en el estudio de terapia adjunta y los resultados parciales fueron en consonancia con los obtenidos a nivel global.

La muestra sobre la que se realizó el presente estudio incluyó 142 pacientes. Es un número relativamente pequeño que no permite generalizar los resultados.

El análisis sugiere que lurasidona en monoterapia fue efectiva para el tratamiento de la depresión bipolar en los adultos en un rango entre 55 y 69 años de edad.

Los resultados estadísticos sobre lurasidona vs placebo fueron significativamente mayores para lurasidona, con un tamaño del efecto 0,83 (diferencia de los resultados entre el grupo activo y placebo), con  $p=0,003$  y con un NNT= 4 (número de pacientes que deben ser tratados para que uno de ellos obtenga un beneficio) para respondedores y NNT=5 para remitentes. En cambio, el tratamiento de lurasidona en conjunto con valproato o litio no se asoció a mejoras significativas en los resultados.

En ambos casos, solo o asociado a litio o valproato, lurasidona mostró buena tolerabilidad en esta población con mínimos efectos adversos y sin observarse cambios metabólicos.

El tema de la seguridad y de la tolerabilidad no es menor en la población en estudio: los pacientes añosos son con frecuencia pacientes con comorbilidades y tratamientos para diferentes minusvalías orgánicas. Una medicación que tenga buenos da-

tos en la eficacia y evidencia robusta en la seguridad, debe ser tenida en cuenta como un recurso válido para el tratamiento.

Como comentario final sobre este trabajo, señalar que las conclusiones no pueden ni deben generalizarse más allá de lo señalado por los propios autores. Como señalamos al comienzo, no es un estudio diseñado para la población añosa, sino que es un análisis de dos estudios más generales.

Sería deseable que frente a los datos interesantes del presente artículo, se pongan en marcha estudios específicamente diseñados para conocer el comportamiento de lurasidona en diferentes grupos etarios.

Otro punto destacable, es que los pacientes incluidos en los estudios de referencia fueron pacientes con diagnóstico de TBI. Debemos recordar que es en el TB II donde la carga de depresión es mayor.

Sería también muy interesante correr estudios que permitieran la inclusión de pacientes con este diagnóstico.

Siempre será una buena noticia disponer de más y mejor evidencia de recursos terapéuticos para el tratamiento de TB en general y del episodio depresivo en particular. El trabajo presentado aquí no es una excepción.

## Bibliografía

1. Philippe Conus, Craig Macneil and Patrick D McGorry Public health significance of bipolar disorder: implications for early intervention and prevention. *Bipolar Disord* 2014; 16: 548–556.
2. Merikangas KR, He Jp et al Prevalence and correlates of Bipolar spectrum disorders in the World Mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*, 2011; 683.
3. Ferrari AJ, Baxter AJ, Whiteford H. A systematic review of the global distribution and availability of prevalence data for bipolar disorder. *J Affect Disord* 2011; 134: 1–13.
4. Regier DA, Farmer ME, Rae DS et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 1990; 264: 2511–2518.
5. Dunner DL. Clinical consequences of under-recognized bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2003; 5: 456–463.
6. Durden E, Bagalam E, Muser E et al. Characteristics, healthcare utilization and costs of bipolar disorder type I patients with and without frequent psychiatric intervention in a Medicaid population. *J Med Econ* 2010; 4: 698–704.
7. MacQueen GM, Young LT, Joffe RT. A review of psychosocial outcome in patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 103: 163–170.
8. Dion GL, Tohen M, Anthony WA, Waternaux CS. Symptoms and functioning of patients with bipolar disorder six months after hospitalization. *Hosp Community Psychiatry* 1988; 39: 652–657.
9. Gore FM, Bloem PJN, Patton GC et al. Global burden of disease in young people aged 10–24 years: a systematic analysis. *Lancet* 2011; 377: 2093–2102.
10. Joffe RT, MacQueen GM, Marriott M, Young LT. A prospective, longitudinal study of percentage of time spent ill in patients with bipolar I or bipolar II disorders. *Bipolar Disord* 2004; 6: 62–66.
11. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ et al. The long term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 530–537.
12. Alberto Forte, Ross J. Baldessarini, Leonardo Tondo, Gustavo H. Vázquez, Maurizio Pompili, Paolo Girardi. Long-term morbidity in bipolar-I, bipolar-II, and unipolar major depressive disorders. *Journal of Affective Disorders* 178(2015)71–78.
13. Loebel A, Cuchichiaro J, et al Lurasidone as adjunctive therapy with lithium or valproate for the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Am J Psychiatry*.2014;17(12): 169-177.
14. Loebel: Loebel A, Cuchichiaro J, et al Lurasidone monotherapy in the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Am J Psychiatry*.2014;17 (12):160-168.



# LURAP

El equilibrio es posible.



**LURAP 20 Lurasidona 20 mg:** Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

**LURAP 40 Lurasidona 40 mg:** Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

**LURAP 60 Lurasidona 60 mg:** Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

**LURAP 80 Lurasidona 80 mg:** Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Farmacovigilancia: Como todo producto de reciente comercialización, Lurap se encuentra sujeto a un Plan de Gestión de Riesgos.

INVESTI