

USO A LARGO PLAZO DE LURASIDONA EN PACIENTES CON DEPRESIÓN BIPOLAR.

Long-term use of lurasidone in patients with bipolar disorder: safety and effectiveness
over 2 years of treatment.

Pikalov A, Tsai J, *et al.*

Int J Bipolar Disord 2017

INVESTI

USO A LARGO PLAZO DE LURASIDONA EN PACIENTES CON DEPRESIÓN BIPOLAR.

Long-term use of lurasidone in patients with bipolar disorder: safety and effectiveness over 2 years of treatment.
Pikalov A, Tsai J, et al. Int J Bipolar Disord 2017

ANTECEDENTES

El trastorno bipolar es una enfermedad crónica, con un porcentaje de recurrencia a dos años del 50% entre individuos bajo tratamiento ambulatorio.

El objetivo de este estudio de continuación a 18 meses, fue evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo de lurasidona en pacientes que inicialmente habían presentado un episodio depresivo mayor asociado a trastorno bipolar y que habían completado un ensayo doble ciego controlado con lurasidona de al menos 6 semanas de duración.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes con depresión bipolar tipo I fueron enrolados en uno de tres estudios controlados frente a placebo, doble ciego, de 6 semanas de duración (uno de monoterapia con lurasidona y dos estudios con terapia adyuvante: lurasidona + litio o lurasidona + valproato). Aquellos pacientes que completaron los mismos, fueron elegidos para un estudio de extensión de 6 meses con lurasidona. Los que completaron ese estudio de extensión, fueron entonces elegidos para un ensayo de continuación adicional de 18 meses de duración; en éste se utilizaron dosis orales diarias flexibles de lurasidona de 20-80 mg. Se permitió terapia estabilizadora del humor durante los estudios abiertos de extensión y continuación.

EVALUACIONES DE SEGURIDAD Y EFICACIA

La eficacia de lurasidona se verificó utilizando la Escala de Impresión Clínica Global y Severidad Versión Bipolar (CGI-BP-S) tanto al inicio de la fase aguda doble ciego como al inicio de los 6 meses de extensión. En el presente estudio de continuación de 18 meses se empleó la Escala de Impresión Clínica Global de Severidad (CGI-S). La seguridad y tolerabilidad se evaluaron cada 3 meses. Los trastornos del movimiento fueron verificados utilizando la Escala de Rango de Acatisia de Barnes (BARS), Escala de Simpson-Angus (SAS) y Escala de Movimientos Anormales (AIMS). Evaluaciones adicionales de seguridad incluyeron: peso corporal, signos vitales, exámenes hematológicos, ionograma y análisis de orina. La ideación y comportamiento suicida se evaluaron utilizando la Escala de Columbia de Severidad y Rango Suicida (C-SSRS).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis primario de seguridad se basó en verificación de la incidencia de eventos adversos relacionados con el tratamien-

to, eventos adversos serios y abandonos debidos a intolerancia. Adicionalmente se realizó el cálculo estadístico descriptivo para las siguientes variables: peso corporal, proporción de pacientes con cambios $\geq 7\%$ en su peso corporal, índice de masa corporal (IMC), signos vitales, trastornos del movimiento verificados por las escalas BARS, SAS y AIMS; así como alteración de parámetros de laboratorio.

RESULTADOS

Se enrolaron un total de 1199 pacientes; 941 (78.5%) completaron la fase inicial aguda doble ciego del ensayo; de éstos, 559 (68.4%) completaron la fase de extensión de 6 meses. De ellos, 122 pacientes (21.8%) entraron al estudio de continuación de 18 meses; el 19.7% discontinuaron, 6.6% debido a eventos adversos y solo el 1.6% por falta de eficacia. La dosis modal de lurasidona durante el estudio de continuación fue de 60 mg/día. El promedio de variación del peso, desde los ensayos a 6 semanas al final de los 18 meses del estudio de continuación fue de +0.8 kg (completaron, n = 55); los cambios medios en colesterol y triglicéridos fueron de -3.0 mg/dl y +26.0 mg/dl, respectivamente. La probabilidad estimada de recaída durante el ensayo de continuación fue del 18.3% en el grupo monoterapia y 29.1% en el de terapia adyuvante. De los 122 pacientes tratados con lurasidona en el presente ensayo, 93 (76.2%) estuvieron recibiendo terapia adyuvante con una de varias formulaciones de ácido valproico (n = 58) o litio (n = 35). La terapia adicional concomitante incluyó: acetaminofeno (12.3%), lorazepam (9.0%), zolpidem (6.6%), levotiroxina (4.9%), trihexifenidilo (4.1%), y venlafaxina (4.9%). La dosis media diaria de lurasidona durante el estudio de 18 meses fue de 61,8 mg, similar tanto en los grupos de monoterapia como de tratamiento adyuvante.

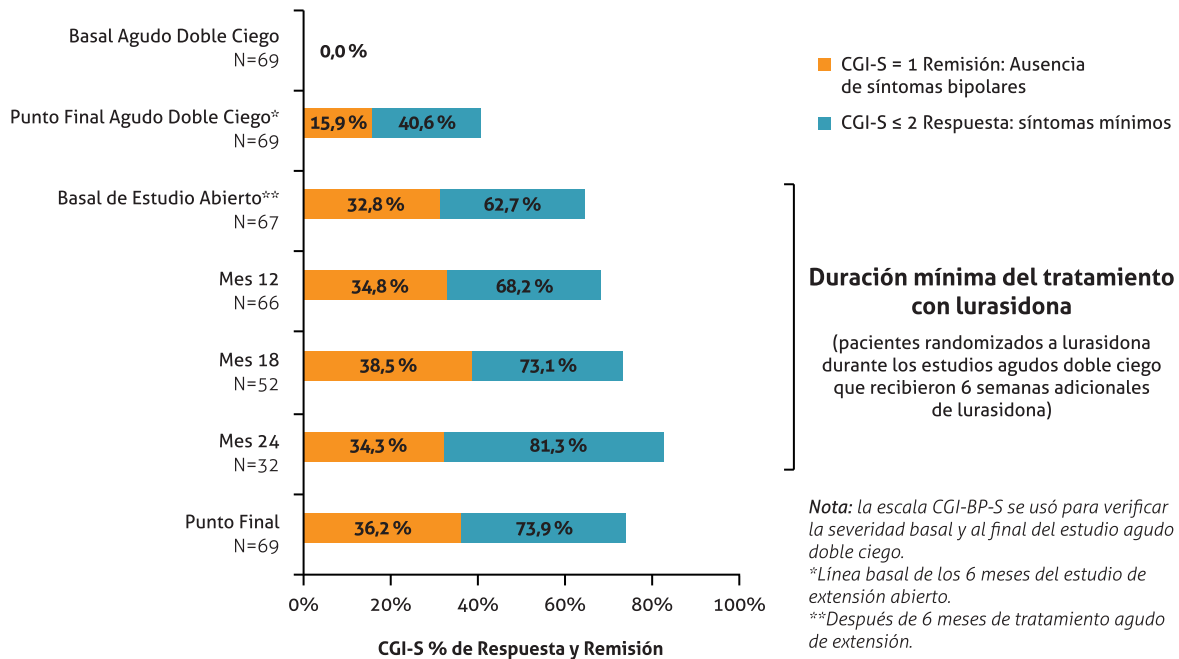
EFICACIA

La mejoría en la severidad de la enfermedad bipolar conseguida con lurasidona durante los ensayos inicial y de extensión del tratamiento, se mantuvo en la gran mayoría de los pacientes durante los 18 meses del presente ensayo de continuación. Al inicio del ensayo doble ciego, el puntaje promedio del CGI-BP-S fue de 4.3. Después de 6 semanas del estudio doble ciego, el promedio del CGI-BP-S fue de 2.7 en el grupo lurasidona y 2.9 en el placebo. Luego de 6 meses del estudio de extensión, el puntaje promedio del CGI-BP-S fue de 2.1. Este nivel de mejoría se mantuvo durante los 18 meses del

tratamiento de continuación (un mínimo de 24 meses de tratamiento total), con un promedio de puntaje de severidad CGI-S de 2.0 al mes 12, 1.8 al mes 18, 1.7 al mes 24, y 1.9 en el punto final. Durante los 18 meses del tratamiento de continuación, la es-

cala global de severidad de síntomas permaneció en un nivel bajo, con del 63–81% de los pacientes reportando respuesta clínica; definida como sin síntomas a síntomas leves o borderline (CGI-S ≤ 2) y del 33–39% reportando remisión completa de los síntomas (CGI-S = 1). **Figura 1**

Figura 1. Porcentaje de respuesta y remisión durante 2 años de tratamiento con lurasidona.



SEGURIDAD

Durante la fase de continuación de 18 meses, al menos un evento adverso fue reportado por el 42.6% de los pacientes; el 4.9% de ellos reportaron al menos un evento adverso como severo. Los eventos adversos más frecuentes incluyeron: cefalea (7.4%); diarrea, influenza y nasofaringitis (4.9% cada uno); depresión y vómitos (4.1% cada uno); aumento de enzimas hepáticas, manía, náuseas e infección viral respiratoria superior (3.3% cada uno); y síntomas parkinsonianos (2.5%). El 0,8% de los pacientes reportaron sedación y somnolencia. Cinco pacientes (4,1%) reportaron extrapiramidalismo (parkinsonismo y temblor, no hubo reporte de acatisia). En el curso del estudio y utilizando la C-SSRS (Columbia Suicide Severity Rating Scale), no se identificaron pacientes con ideación suicida activa.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

Los resultados del actual estudio sugieren que hasta 2 años de tratamiento con lurasidona, en el rango de dosis orales diarias de 20–80 mg, se asociaron con bajo potencial de ganancia de peso y eventos adversos metabólicos, los cuales no fueron clínicamente relevantes. La discontinuación debida a eventos adversos durante 18 meses de tratamiento fue baja

(6.6%). El porcentaje de eventos adversos fue notablemente bajo y menor que los previamente reportados con lurasidona durante el tratamiento del episodio agudo; un evento adverso, cefalea (7,4%), se presentó con una incidencia mayor del 5%. Los eventos adversos relacionados con extrapiramidalismo se reportaron en una pequeña proporción de pacientes (4.1%). La mejoría en los síntomas depresivos se mantuvo en la gran mayoría de los pacientes. Al inicio del presente estudio, el promedio basal del puntaje CGI-S fue de 2.1. Este promedio de CGI-S se sostuvo debajo de 2; un CGI-S = 1 representó ausencia de sintomatología bipolar.

Los resultados del análisis de Kaplan–Meier encontraron baja probabilidad de recaída durante los 18 meses del tratamiento de continuación con lurasidona, tanto en monoterapia (18.3%) como asociada a litio o valproato (29.1%). Esos resultados se comparan favorablemente con 1,5 a 2 años de seguimiento de pacientes bipolares que habían recibido terapia de mantenimiento habitual en la comunidad; los cuales reportaron porcentajes de recurrencia de depresión o manía en el rango del 40–60%.



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