

Eficacia y Seguridad de la Asociación Quetiapina + Ácido valproico/Litio en Pacientes con Bipolaridad Tipo I para la Fase Maníaca: Una Revisión Sistemática y Metaanálisis

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales
Carrera de Farmacia

María Belén Bottazzini
Tutora: María Sylvia Viola
Cotutora: M. Graciela López Ordieres

Año 2022

ÍNDICE

| | |
|--|-----------|
| RESUMEN | 2 |
| 1. INTRODUCCIÓN | 3 |
| 2. OBJETIVOS | 3 |
| 3. MARCO TEÓRICO | 3 |
| 3.1 TRASTORNO BIPOLAR | 3 |
| 3.2 HERRAMIENTAS DE EVALUACIÓN DEL TRASTORNO BIPOLAR..... | 4 |
| 3.3 TRATAMIENTOS PARA EL TRASTORNO BIPOLAR..... | 6 |
| 3.4 TRATAMIENTO CON LITIO | 6 |
| 3.5 TRATAMIENTO CON ÁCIDO VALPROICO..... | 7 |
| 3.6 TRATAMIENTO CON QUETIAPINA..... | 8 |
| 3.7 TRATAMIENTO COMBINADO CON QUETIAPINA + ESTABILIZADOR DE ÁNIMO..... | 8 |
| 4. EVIDENCIA CIENTÍFICA | 9 |
| 4.1 MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA..... | 9 |
| 4.2 NIVELES DE EVIDENCIA | 9 |
| 4.3 REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS..... | 13 |
| 4.4 DIAGRAMA DE FOREST..... | 15 |
| 4.5 SISTEMA GRADE | 15 |
| 5. MÉTODOS | 16 |
| 5.1 PROCEDIMIENTOS PARA LA REVISIÓN SISTEMÁTICA | 16 |
| 5.2 POBLACIÓN..... | 16 |
| 5.3 INTERVENCIÓN | 16 |
| 5.4 COMPARACIÓN..... | 16 |
| 5.5 MEDIDAS DE LOS RESULTADOS | 16 |
| 5.6 DISEÑO | 17 |
| 5.7 BÚSQUEDA DE ESTUDIOS | 17 |
| 5.8 RECOPIACIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS | 17 |
| 6. RESULTADOS | 19 |
| 6.1 SELECCIÓN DE ESTUDIOS..... | 19 |
| 6.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS..... | 21 |
| 6.3 RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS..... | 23 |
| 6.4 METAANÁLISIS DE LOS CAMBIOS EN EL PUNTAJE DE LA YMRS | 24 |
| 6.5 METAANÁLISIS DE LOS CAMBIOS EN EL PUNTAJE DE LA CGI-BP | 25 |
| 6.6 METAANÁLISIS DE LOS CAMBIOS EN EL PUNTAJE DE LA MADRS | 26 |
| 6.7 METAANÁLISIS DE LOS EFECTOS ADVERSOS | 27 |
| 6.7.1 <i>Somnolencia</i> | 27 |
| 6.7.2 <i>Dolor de cabeza</i> | 27 |
| 6.7.3 <i>Sequedad bucal</i> | 28 |
| 6.7.4 <i>Cambio de peso</i> | 29 |
| 6.7.5 <i>Diferencia de media del colesterol total</i> | 30 |
| 6.7.6 <i>Diferencia de media de glucosa en sangre</i> | 30 |
| 6.7.7 <i>Muertes</i> | 31 |
| 7. CALIDAD DE EVIDENCIA DE LOS RESULTADOS | 32 |
| 8. DISCUSIÓN | 36 |
| 9. CONCLUSIÓN | 39 |

Resumen

Una de las terapias elegidas para el tratamiento del trastorno bipolar de tipo I es la combinación de quetiapina (QTP) con litio (Li) o ácido valproico (AVP). En este trabajo el objetivo fue revisar sistemáticamente la eficacia y seguridad del tratamiento de QTP + AVP/Li en comparación con placebo (PCO) + AVP/Li en pacientes con diagnóstico de bipolaridad tipo I, en su fase maníaca.

Se realizó una revisión sistemática y metaanálisis con los lineamientos de la Cochrane. La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos de Cochrane Library, PubMed y EBSCO con las palabras claves: "Bipolar disorder", "quetiapine", "lithium" y "valproic acid". Se incluyeron ensayos clínicos, aleatorizados, doble ciego que comparaban el tratamiento de QTP + AVP/Li con el tratamiento de PCO + AVP/Li en pacientes con bipolaridad tipo I. El resultado primario que se tomó como mejora de la fase maníaca, fue el cambio en el puntaje de las escalas que evalúan la manía en estos pacientes: la Young Mania Rating Scale (YMRS) y la Clinical Global Impression Scale for Bipolar Disorder (CGI-BP), y además los efectos adversos.

Se identificaron un total de 384 potenciales títulos en las tres bases respectivamente. Se eliminaron los duplicados y se seleccionaron los estudios en forma manual y sólo 5 estudios cumplieron con todos los criterios de inclusión del metaanálisis, incluyendo un total de 1760 participantes con trastorno bipolar tipo I y el tratamiento indicado. Se analizaron los sesgos que fueron muy bajos o moderados. Las variables analizadas presentaron una calidad de evidencia GRADE de moderada o alta. Los cambios de puntaje en las escalas fueron a favor de la terapia combinada: para la YMRS, una diferencia de -3.00 puntos, para un intervalo de confianza 95% entre -3.85 y -2.16, con $p < 0.00001$; y para la CGI-BP la diferencia de media entre ambos grupos fue de -0.30, con un IC 95% entre -0.60 y 0.00, $p=0.05$. También se realizaron los metaanálisis para algunos efectos adversos que indicaron que la terapia combinada causó un mayor número de casos de somnolencia, sequedad bucal y aumento de peso en los pacientes, aunque no se observaron casos de eventos adversos de gravedad en comparación con los observados en el grupo de tratamiento con PCO + AVP/Li.

Conclusión: Este metaanálisis pone en evidencia la mejora de los síntomas maníacos de la fase aguda a los 21 días del comienzo de la terapia combinada con QTP + AVP/Li para pacientes con diagnóstico de bipolaridad tipo 1. Además, se observó que los efectos adversos de los diferentes ensayos incluidos fueron de grado leve a moderado, y de igual cantidad a los del grupo tratado con PCO + AVP/Li. Se demuestra a partir de los resultados la eficacia y seguridad de la terapia.

Palabras clave: trastorno bipolar tipo I, quetiapina, litio, ácido valproico, Young Mania Rating Scale, Clinical Global Impression.

1. Introducción

El trastorno bipolar es una enfermedad psiquiátrica definida por la aparición de episodios de manía, hipomanía y depresión que pueden alternar entre sí, aunque generalmente, suele predominar uno de ellos sobre los otros. Es una enfermedad crónica, la cual presenta numerosas complicaciones si no es tratada de manera adecuada, siendo indispensable para ello, un diagnóstico preciso. Entre el 25-55 % de las personas que sufren de bipolaridad presentan un intento de suicidio a lo largo de la vida y entre el 10-20 % lo cometen¹. Los costos del tratamiento suelen ser altos, ya que normalmente se requiere hospitalización del paciente².

En las guías de recomendaciones se mencionan numerosos tratamientos farmacológicos posibles para la bipolaridad, aunque muchos pacientes no responden de manera adecuada o no toleran sus efectos adversos, generando una falta de adherencia a la medicación a lo largo del tiempo³. En los últimos años, se ha agregado a estas guías la recomendación de la terapia combinada con quetiapina (QTP) + litio (Li) o ácido valproico (AVP) y se ha convertido en uno de los tratamientos más elegidos para pacientes con bipolaridad⁴.

2. Objetivos

El objetivo de este estudio fue realizar una revisión sistemática y metaanálisis de la eficacia y seguridad del tratamiento combinado de QTP + AVP/Li en pacientes con trastorno bipolar de tipo I, para la fase maníaca de la enfermedad.

El objetivo secundario fue establecer recomendaciones acerca del tratamiento de acuerdo con el metaanálisis, con el fin de aportar información basada en la evidencia clínica para los médicos psiquiatras encargados de medicar a pacientes con este diagnóstico.

3. Marco teórico

3.1 Trastorno bipolar

El trastorno bipolar es una enfermedad crónica con una tasa de prevalencia mundial estimada del 2,4 %⁵. Se caracteriza por causar episodios inusuales de manía, depresión o, menos frecuentemente, episodios mixtos, de mayor o menor intensidad, que pueden alternar entre sí en un período de tiempo irregular. Estos cambios inusuales no alteran solamente el estado de ánimo de la persona, sino también el nivel de energía, la concentración y sociabilización, afectando directamente su capacidad de realizar muchas de las actividades diarias⁶.

La fase aguda del trastorno bipolar puede presentarse como: un episodio maníaco agudo, donde hay inicio de síntomas que se manifiestan como estado de ánimo eufórico, desinhibición y rapidez de pensamiento; también puede presentarse como un episodio depresivo agudo, donde el estado de ánimo se reduce y hay una serie de cambios en los pensamientos, las emociones y las funciones corporales como el sueño y el apetito; por último, se puede presentar como un episodio mixto, donde hay características de manía y depresión. Por lo general, hay una recuperación completa entre episodios de los síntomas afectivos, aunque la cognición puede permanecer deteriorada. El trastorno bipolar se presenta en una serie de subtipos: tipo I, tipo II, ciclado rápido (es aquel en el cual el paciente experimenta cuatro o más episodios afectivos por año), y otros menos frecuentes.

El trastorno bipolar tipo I es el llamado “maníaco-depresivo”, los pacientes que se encuentran dentro de esta categoría sufren episodios maníacos que duran al menos siete días seguidos, durante los cuales, en la mayor parte del tiempo, se mantiene el estado de ánimo maníaco. Generalmente, la mayoría de los pacientes que cumplen con el criterio de episodio maníaco sindrómico, también experimentan episodios de depresión mayor durante el transcurso de sus vidas, ya sea antes o después de transcurrir por etapas de manía⁷. En la mayoría de los casos, el primer episodio se presenta en la adolescencia y es importante un buen diagnóstico, en el que no se confunda la bipolaridad con otro tipo de trastorno mental, como la depresión mayor o la esquizofrenia, ya que el diagnóstico adecuado permite que el paciente sea tratado con la medicación necesaria para lograr el mayor período de eutimia posible sin sufrir recaídas.

El trastorno bipolar tipo II, por otro lado, implica mínimamente un episodio de depresión mayor que dura al menos dos semanas y uno de hipomanía con una duración mínima de cuatro días en el transcurso de la vida⁸. Unos años atrás, se creía que la bipolaridad tipo II era una forma más leve de la enfermedad que la de tipo I, aunque hoy en día se sabe que es un trastorno de condición grave para los pacientes, ya que muchos de ellos tienen dificultad para llevar una vida normal porque suelen pasar largo tiempo en estado depresivo, lo que afecta negativamente sus ámbitos laborales y familiares.

3.2 Herramientas de evaluación del trastorno bipolar

El diagnóstico de bipolaridad se puede realizar de acuerdo con los síntomas y signos descritos en el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder -5th edition (DSM-V)*⁷, aunque no siempre es fácil realizarlo, como tampoco es sencillo establecer si un paciente ha mejorado o no y en qué medida. Es un trabajo complejo y delicado que suele requerir mucha práctica y experiencia del profesional médico que realiza el seguimiento.

Sin embargo, se han elaborado distintas herramientas, escalas, para evaluar el tratamiento de estas patologías. Las escalas de valoración permiten cuantificar la gravedad de los síntomas y facilitan medir los cambios durante los tratamientos. Por último, las escalas, al ser estandarizadas, permiten que los

ensayos clínicos sean más confiables. Las tres escalas utilizadas para realizar mediciones en este estudio fueron:

- **Young Mania Rating Scale (YMRS)**: es un cuestionario de diagnóstico que consiste en 11 preguntas de elección múltiple que los psiquiatras utilizan para medir la presencia y la severidad de síntomas de manía en los pacientes. Se utiliza para diagnosticar, evaluar y cuantificar dicha sintomatología en pacientes con manía bipolar. El rango de puntaje es de 0 a 60, donde la mayor cantidad de puntos obtenidos se corresponden a un estado de manía más severo⁹. De las 11 preguntas, cuatro de ellas tienen mayor valor en el puntaje (se evalúan en una escala de 0 a 8 puntos) por ser los síntomas más relevantes: irritabilidad, habla, contenido del pensamiento y comportamiento disruptivo/agresivo. Mientras que los otros 7 ítems se evalúan con una escala de 0 a 4 puntos, con menor peso en el resultado final del puntaje obtenido. Estos últimos 7 ítems son: estado de ánimo elevado, actividad motora/energía incrementada, interés sexual, sueño, lenguaje/pensamientos desordenados, apariencia y visión¹⁰.
- **Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS)**: es un cuestionario de diagnóstico utilizado por psiquiatras para evaluar la intensidad de los episodios depresivos de los pacientes con trastornos de ánimo. Consiste en 10 ítems¹¹, los cuales se califican cada uno con un rango de puntaje entre 0-6 de acuerdo a la gravedad. El rango total es de 0 a 60 puntos, cuanto mayor es el puntaje obtenido en la escala se evalúa como más severa la depresión que está transitando el paciente¹².
- **Clinical Global Impressions scale for bipolar disorder (CGI -Bipolar Disorder)**: es una escala que mide la severidad de los síntomas, la respuesta a un tratamiento y la eficacia de los tratamientos en estudios de pacientes con desórdenes mentales, en este caso bipolaridad específicamente¹³. Es una escala que mide 3 ítems: la severidad de la enfermedad, el mejoramiento global y el índice de eficacia del efecto del tratamiento. Cada ítem se mide por separado y tiene su puntuación única. La severidad analiza qué tan enfermo se encuentra el paciente, con puntaje del 1 al 7, donde 1= normal o no enfermo y 7= extremadamente enfermo. El mejoramiento global estudia el cambio del paciente desde la admisión debido únicamente al tratamiento con la droga de estudio, siendo el puntaje más bajo 1= extremadamente mejor y el más alto 7= extremadamente peor. Por último, el índice de eficacia analiza el efecto terapéutico y los efectos adversos en el paciente debido a la droga de estudio, a partir de un cuadro en el que se mide la intersección de ambos efectos en una escala de 1 a 16, siendo 1 el mejor puntaje posible a obtener (mayor efecto terapéutico y menor efectos adversos) y 16 el puntaje más grave (empeorado o sin cambios terapéuticos y con presencia de efectos adversos graves)¹⁴.

3.3 Tratamientos para el trastorno bipolar

Los tratamientos para la bipolaridad se basan en terapias farmacológicas acompañada de apoyo emocional y psicoterapia. Existen distintas escuelas y recomendaciones para el manejo de los síntomas y fases del trastorno bipolar, por ejemplo, el Instituto Nacional para la Excelencia en salud y atención (NICE), la Red Canadiense para el Estado de Ánimo y la Ansiedad (CANMAT) y la Asociación Británica de Psicofarmacología (BAP).

El tratamiento farmacológico de primera línea consiste en un estabilizador de ánimo asociado a un antipsicótico de segunda generación. Los estabilizadores de ánimo ayudan a equilibrar determinados neurotransmisores previniendo así, episodios de manía, hipomanía y depresión. Los antipsicóticos, por otro lado, son muy efectivos para el tratamiento de episodios agudos de manía ya que actúan de manera rápida mejorando los síntomas y previniendo también nuevos episodios⁸. Según la CANMAT el tratamiento con litio, quetiapina, divalproato y lamotrigina son las monoterapias de primera elección con nivel de evidencia tipo 1 acorde a la información de los ensayos clínicos y experiencia clínica de dichas drogas en estos pacientes.

En las guías de recomendación para el tratamiento del trastorno bipolar, hay evidencias de que la combinación entre un estabilizador del ánimo (litio o ácido valproico) con un antipsicótico de segunda generación (por ejemplo, la quetiapina y la olanzapina entre otros) presenta mayores beneficios que la monoterapia para tratar la manía aguda, por lo menos en los 6 primeros meses de tratamiento, aunque pueden asociarse a su vez con un aumento del peso corporal a largo plazo. Por otro lado, este tipo de terapia puede reducir en gran medida el riesgo de recurrencia de un episodio anímico, ya sea maníaco o depresivo en pacientes con dicha enfermedad⁴. La elección de una terapia combinada de dos fármacos con perfiles de seguridad alto, que permita disminuir las dosis de estos y mejore la sintomatología de los pacientes, es un objetivo por alcanzar para muchos médicos psiquiatras.

3.4 Tratamiento con litio

El litio (Li) es uno de los principales estabilizadores del estado de ánimo que se utiliza para el tratamiento de la bipolaridad. Es el estabilizador más antiguo, y por lo tanto se conoce bien sobre todos sus efectos, tanto los beneficiosos como también los no deseados. El Li es elegido con mucha frecuencia para los pacientes con trastorno bipolar debido a que reduce la tendencia suicida, en mayor medida que otras terapias¹⁵. Además, ha demostrado resultados muy favorables para la prevención de las recaídas de los episodios maníacos y depresivos. Es importante que los pacientes entiendan la importancia del tratamiento continuo a lo largo del tiempo, ya que su eficacia se basa principalmente en el cumplimiento de este. La interrupción precipitada del tratamiento implica un alto riesgo de recaídas y de comportamientos suicidas.

Se desconoce el mecanismo bioquímico específico de la acción del Li, aunque se cree que su efecto sobre los trastornos de ánimo se debe al impacto sobre las monoaminas y el segundo mensajero, entre

otros mecanismos intracelulares¹⁵. Los estudios realizados en animales sugieren que el Li facilita la liberación de serotonina (5HT), desensibilizando receptores 5HT_{1B} (receptores en las terminales nerviosas que regulan la liberación de 5HT)¹⁶. Los principales efectos adversos del Li son el aumento de peso, temblores, reacciones alérgicas y exacerbación de la psoriasis, somnolencia, ataxia (dificultad para hablar), alopecia, entre otros¹⁷.

El litio tiene un estrecho margen de seguridad¹⁸. Con el uso a largo plazo se ha demostrado que genera, muchas veces a dosis terapéuticas, efectos adversos en los sistemas cardiovascular, gastrointestinal, neuro-endócrino y nervioso central¹⁹. En el caso de la manía sólo se puede administrar en pacientes con función renal normal. En las últimas décadas, el ácido valproico ha reemplazado el uso del litio en pacientes con trastornos psiquiátricos debido a su mejor perfil de seguridad.

3.5 Tratamiento con ácido valproico

El ácido valproico (AVP) es un anticonvulsivante que fue aprobado en 1994 para el tratamiento del trastorno bipolar como estabilizador de ánimo, con una efectividad comparable a la del litio sobre la reducción de la intensidad y la frecuencia de los episodios depresivos y maníacos/hipomaniacos. Por otro lado, se describieron resultados altamente beneficiosos del AVP para la prevención crónica de los episodios maníacos y mixtos en el trastorno bipolar²⁰. También, se puede indicar para la profilaxis de los episodios depresivos, aunque se ha demostrado una eficacia más baja. Por lo tanto, se recomienda agregar otros fármacos, por ejemplo: antidepresivos, antipsicóticos típicos y atípicos, entre otros.

Al igual que el litio, no se conoce el mecanismo de acción específico del valproato como agente estabilizador de ánimo. Los estudios realizados en animales demostraron dos mecanismos principales de acción de esta droga como anticonvulsivante. El primero se debe a la reducción de la corriente de calcio y de sodio por inhibición de sus canales voltaje-dependientes²¹. El segundo mecanismo se debe a que el AVP actúa sobre el sistema GABA, aumentando el contenido cerebral por estimular la síntesis y la inhibición de la degradación²². Los estudios clínicos demostraron que la dosis terapéutica del valproico presenta efectos anti-maníacos a los 3-5 días de comenzado el tratamiento¹⁵. Los efectos adversos más frecuentes del AVP son el aumento de peso corporal, náuseas y vómitos, sedación, ataxia, alopecia, entre otros. Durante el tratamiento con AVP se requiere un seguimiento riguroso de los valores hepáticos del paciente ya que suele generar un aumento en las transaminasas hepáticas en la mayor parte de los pacientes tratados²².

Como ya se comentó, durante los últimos años se han realizado numerosos ensayos clínicos comparando litio con ácido valproico en pacientes maníaco-depresivos y los resultados no han demostrado diferencias relevantes con respecto a la eficacia de los mismos. La principal diferencia reflejada en estos estudios es que los pacientes tratados con AVP durante un tiempo prolongado tuvieron mayor probabilidad de mantener el tratamiento que los tratados con Li. Las tasas de abandono de tratamiento con AVP por eventos adversos no superan el 6%, en comparación con los tratados con

Li que presentan un 11%²³. Esto se debe al mejor perfil de seguridad que presenta el AVP²⁴. Por otro lado, es importante que, al prescribir esta droga, se tengan en cuenta sus principales efectos adversos, entre ellos el aumento de peso, anemia, trombocitopenia, trastornos hepáticos, entre otros²⁵.

3.6 Tratamiento con quetiapina

La quetiapina (QTP) es un antipsicótico atípico que actúa como antagonista de múltiples receptores de neurotransmisores en el cerebro: los serotoninérgicos 5HT_{1A} y 5HT₂, dopaminérgicos D₁ y D₂, histamino-receptores H₁ y los adrenérgicos α 1 y α 2. Su mecanismo de acción en el tratamiento para la esquizofrenia y los episodios de manía aguda en pacientes con trastorno bipolar no se conocen completamente, aunque se lo vincula con el antagonismo de los receptores serotoninérgicos tipo 2 (5-HT₂) y los dopaminérgicos tipo 2 (D₂). El efecto antagónico que presenta la QTP sobre otros receptores cerebrales puede explicar los efectos adversos que produce esta droga. Por ejemplo, el antagonismo de los histamino-receptores (H₁) puede explicar la somnolencia, y el antagonismo sobre los receptores α 1 la hipotensión ortostática que se observa en pacientes tratados con QTP²⁶.

La quetiapina está indicada para el tratamiento de la esquizofrenia y del trastorno bipolar. En pacientes con este último diagnóstico, se utiliza para tratar los episodios maníacos de moderados a graves. Además, se indica para la prevención de la recurrencia de episodios maníacos o depresivos en pacientes que previamente hayan respondido al tratamiento con la QTP. Para los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar, la QTP se debe administrar dos veces al día; la dosis efectiva habitual está en el rango de 400 a 800 mg/día²⁷.

Los efectos adversos más frecuentes de la QTP incluyen somnolencia, hipotensión ortostática, mareos y xerostomía (sequedad bucal). No obstante, también pueden observarse cuadros graves como la hiperglucemia, el coma diabético y la cetoacidosis. Es importante llevar a cabo un control riguroso de los distintos parámetros vitales de los pacientes bajo este tratamiento para evitar efectos adversos graves.

3.7 Tratamiento combinado con quetiapina + estabilizador de ánimo

Los antipsicóticos de segunda generación se utilizan como tratamiento de primera línea en pacientes con casos de episodios maníacos graves ya que actúan de manera rápida y son más seguros que muchos de los antipsicóticos más antiguos.

Desde el descubrimiento y la aparición de los antipsicóticos atípicos se ha comenzado a utilizar la combinación de alguno de ellos con el litio y el ácido valproico para el tratamiento de pacientes con trastorno bipolar. Esta combinación fue aumentando su popularidad y a su vez su uso, debido a los resultados observados en estudios^{28 29 30}. En el año 2003, la quetiapina fue aprobada por *la Food and Drug Administration* (FDA) para el uso de pacientes diagnosticados con esta enfermedad.

Según un estudio realizado en pacientes con trastorno bipolar²⁹, la combinación entre un estabilizador de ánimo y la quetiapina causa un sinergismo de los efectos antidepresivos y estabilizadores del humor de dichos fármacos. Esto es considerado una interacción beneficiosa, la cual permite una mejora en el tratamiento de determinados pacientes con bipolaridad, algunos de los cuales se encuentran bajo la monoterapia con ácido valproico y no se puede aumentar más la dosis, y para otros que necesitan un mayor control de algunos síntomas como la manía. Por otro lado, la combinación de ambas terapias podría presentar efectos adversos serios por interacciones tanto farmacocinéticas como farmacodinámicas³¹.

Con respecto a la costo-efectividad de la terapia combinada entre uno de estos agentes estabilizadores (litio y ácido valproico) con la quetiapina, se demostró que se disminuyen los gastos en salud al reducir el número de hospitalizaciones de los pacientes y los costos de atención médica³².

Suicidio/pensamientos de suicidio o empeoramiento clínico

La depresión en el trastorno bipolar se asocia a un aumento del riesgo de pensamientos de suicidio, autolesiones y suicidio, riesgo que persiste hasta que se produce una remisión significativa.

También, existe un alto riesgo de este tipo en la suspensión brusca del tratamiento con la QTP. Y se han descrito síntomas de retirada agudos tales como insomnio, náuseas, cefalea, diarrea, vómitos, mareo e irritabilidad tras la interrupción repentina de la QTP. Se aconseja una retirada gradual del tratamiento durante un período de al menos una a dos semanas³³.

4. Evidencia científica

4.1 Medicina basada en la evidencia

La Biblioteca Nacional de Medicina introdujo el término “*medicina basada en la evidencia*” (EBM) en 1997, como un tema médico más para publicar en el índice de PubMed. El concepto de EBM fue desarrollado por Gordon Guyatt y colaboradores en Canadá en 1990. Luego, David Sackett la definió como “la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia científica clínica disponible para tomar decisiones sobre el cuidado de pacientes individuales”. Este método pretende ayudar a los médicos a hacer un diagnóstico adecuado, diseñar el mejor plan de pruebas, elegir el mejor tratamiento y métodos de prevención de enfermedades, así como desarrollar directrices para grandes grupos de pacientes con la misma enfermedad³⁴.

4.2 Niveles de evidencia

Existen 6 niveles de evidencia científica, siendo el primer nivel aquel de menor importancia científica y

subiendo a mayores niveles a la hora de tomar decisiones (Figura 1). Estos niveles están dados por los estudios realizados y publicados; de acuerdo con el tipo de pregunta de un estudio se elige el mejor diseño para contestarla y según el diseño tendrá mayor o menor jerarquía para la toma de decisiones.

Los diseños de estudios que constituyen la evidencia científica se relatan de menor a mayor importancia:

- 1) **A- Estudios en animales, *in vitro* o *in silico*:** estos estudios no clínicos son los pilares necesarios para evaluar los posibles efectos en el hombre, sirven para determinar no sólo la toxicidad, sino para predecir si será posible utilizar en humanos. Por sí solos no ayudan a tomar una determinación en la clínica, pero son fundamentales en la investigación terapéutica y se colocan en el escalón inferior de la pirámide de la evidencia.

B- Opiniones editoriales de expertos: al no ser estudios no son consideradas pruebas sólidas. Además, no tienen grupo de control, por lo tanto, los resultados no tienen valor estadístico. Sin embargo, la experiencia de los expertos es valiosa y puede ser necesaria para tomar una decisión.

- 2) **Series y reportes de casos:** son documentos que describen informes de casos sobre el mismo tema. Aunque las series de casos son consideradas pruebas muy débiles, sirven al propósito de introducir las condiciones raras e inusuales a la práctica.
- 3) **Estudios de casos y controles:** observan a los participantes del estudio que ya tienen una condición, para determinar si la exposición a algo en particular causó esa condición. Los estudios de casos y controles son estudios observacionales retrospectivos. Son vulnerables a las mismas limitaciones que los estudios de cohortes retrospectivos. También es difícil determinar cuánta de esa exposición pudo haber causado la condición.
- 4) **Estudios de cohortes:** Son observacionales de grandes poblaciones a lo largo del tiempo para determinar si la exposición a algún factor (por ejemplo, fumar) o una condición de salud (por ejemplo, la obesidad) dará lugar a cierto efecto. Los estudios de cohortes no son aleatorios, y puede haber otras condiciones de confusión que afectan los resultados. Por estas razones, son menos fiables que los ensayos clínicos controlados aleatorizados. Existen dos tipos de estudios de cohortes: prospectivos y retrospectivos. Un estudio prospectivo sigue a los participantes en el futuro. Por ejemplo, si los investigadores quisieran determinar si la obesidad causa enfermedades del corazón, seguirían a una población de pacientes obesos, a veces durante años, para determinar qué porcentaje de ellos tenía enfermedad cardíaca en comparación con la población "normal". Este tipo de estudio es costoso, y algunos pacientes se pierden para el seguimiento porque abandonan. El estudio retrospectivo recolecta datos del pasado de las historias clínicas de los

hospitales o de entrevistas de los pacientes. Aunque estos estudios pueden ser más baratos, las historias incompletas o las respuestas erróneas pueden sesgar los resultados.

- 5) **Ensayos controlados aleatorios:** Son estudios experimentales prospectivos. Los sujetos se asignan aleatoriamente a un grupo control (sin intervención o placebo) o a un grupo experimental (los que reciben tratamiento o realizan una prueba diagnóstica). Un método para prevenir el sesgo se llama cegamiento. Esto significa que los pacientes no saben si están recibiendo el tratamiento activo o un placebo. El doble ciego es cuando ni el investigador ni los participantes del estudio saben quién está recibiendo el tratamiento experimental o el placebo y elimina también los sesgos. Es el diseño experimental de mayor calidad.

- 6) **Revisiones sistemáticas y metaanálisis:** Resultan de una exhaustiva búsqueda bibliográfica con la intención de responder a alguna pregunta clínica. Los artículos son revisados, se seleccionan sólo los estudios válidos, ensayos controlados, aleatorios pertenecientes a un tema específico y se resumen los resultados. El análisis estadístico de una revisión sistemática es el metaanálisis. Los metaanálisis son válidos si están diseñados con criterios de inclusión y exclusión y se utiliza una compleja metodología estadística para combinar los resultados de cada estudio, como si vinieran de un gran estudio. Cuando el metaanálisis proviene de ensayos clínicos controlados aleatorizados, constituyen una muy buena calidad de evidencia para la toma de decisiones y algunos expertos colocan a estos metaanálisis en la parte superior de la pirámide de evidencia.

En el siguiente gráfico (Figura 1) se observa la pirámide de la evidencia médica:



Figura 1. La pirámide de la evidencia médica³⁵

De acuerdo con el rigor científico del diseño de los estudios, se construyen escalas de clasificación jerárquica de la evidencia y se establecen recomendaciones respecto a la adopción de un determinado procedimiento médico o intervención sanitaria. Existen diferentes escalas de graduación de la calidad de la evidencia científica, todas ellas son muy similares. Aquí presentamos las usadas por la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*³⁶ (**Tabla 4** y **Tabla 5**).

| Nivel de evidencia | Tipo de estudio |
|--------------------|---|
| 1++ | Meta-análisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos con muy bajo riesgo de sesgos. |
| 1+ | Meta-análisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados de bajo riesgo de sesgos. |
| 1- | Meta-análisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con alto riesgo de sesgos. |
| 2++ | Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles, o Estudios de cohortes o de casos y controles de alta calidad, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una alta probabilidad de que la relación sea casual. |
| 2+ | Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados, con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una moderada probabilidad de que la relación sea casual. |
| 2- | Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de confusión, sesgos o azar y una significativa probabilidad de que la relación no sea casual. |
| 3 | Estudios analíticos (observaciones clínicas y series de casos). |
| 4 | Opiniones de expertos. |

Tabla 1. Niveles de evidencia (SIGN)

| Grado de recomendación | Nivel de evidencia |
|------------------------|---|
| A | Al menos un meta-análisis, revisión sistemática o ensayo clínico aleatorizado calificado como 1++ y directamente aplicable a la población objeto, o Una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados o un cuerpo de evidencia consistente principalmente en estudios calificados como 1+ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados. |
| B | Un cuerpo de evidencia que incluya estudios calificados como 2++ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o Extrapolación de estudios calificados como 1++ o 1+. |
| C | Un cuerpo de evidencia que incluya estudios calificados como 2+ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o Extrapolación de estudios calificados como 2++. |
| D | Niveles de evidencia 3 o 4, o Extrapolación de estudios calificados como 2+. |

Tabla 2. Grados de recomendación (SIGN)

Con estas escalas es posible calificar el grado de evidencia para dar una recomendación, surgiendo así las guías de tratamiento como las de tratamiento de hepatitis C, entre otras. En conclusión, la EBM pretende aportar más ciencia al arte de la medicina, siendo su objetivo disponer de la mejor información científica disponible –la evidencia– para aplicarla a la práctica clínica.

4.3 Revisión sistemática y metaanálisis

Como ya se mencionó, una revisión sistemática es un tipo de investigación científica mediante la cual se realiza una búsqueda entre la literatura existente sobre un tópico específico, partiendo de

una pregunta formulada de forma clara y objetiva. Para localizar y seleccionar críticamente las investigaciones relevantes a la pregunta realizada, se utilizan métodos sistemáticos y explícitos. Para la recogida de los datos e información de dichas investigaciones se aplican protocolos sistemáticos con el objetivo de alcanzar conclusiones válidas y objetivas sobre qué es lo que dicen las evidencias sobre dicho tópico. En conclusión, buscan resumir la evidencia disponible sobre una pregunta de investigación. Además, usan una estrategia estadística que se denomina metaanálisis, que sirven para la toma de decisiones en salud³⁷.

El metaanálisis es el análisis estadístico de una gran colección de resultados de trabajos individuales con el propósito de integrar los hallazgos obtenidos y que puede, aunque no necesariamente, formar parte de una revisión sistemática. Las revisiones sistemáticas facilitan la integración de la información para una decisión racional sobre el tema, además de promover la transparencia y claridad en este proceso. Por otro lado, demuestran también cuando los efectos en salud son consistentes y cómo varían; disminuyen los errores sistemáticos y permiten tomar decisiones basadas en la totalidad de la evidencia disponible.

La Colaboración Cochrane es una organización internacional fundada en 1993, cuyo propósito principal es ayudar a tomar decisiones sanitarias bien fundamentadas preparando, manteniendo y promocionando el acceso a las revisiones sistemáticas basadas en la evidencia. Las revisiones Cochrane se publican en la Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas. El Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones contiene una guía metodológica para la preparación y la actualización de las revisiones³⁸.

Para realizar una revisión sistemática cuantitativa según el método PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), se requiere desarrollar una serie de etapas similares a las de cualquier investigación empírica³⁹, las cuales son:

- 1) Formulación del problema o pregunta de investigación.
- 2) Definición de los criterios de inclusión y búsqueda de los estudios.
- 3) Realizar la búsqueda sistemática.
- 4) Codificación de las características de los estudios que puedan moderar los resultados y extraer los datos de interés.
- 5) Valorar el riesgo de sesgo de los estudios seleccionados.
- 6) Cálculo del tamaño del efecto.
- 7) Técnicas de análisis estadístico e interpretación.
- 8) Evaluar la certeza de la evidencia y el sesgo del reporte.
- 9) Publicación de la revisión sistemática.

4.4 Diagrama de Forest

El diagrama de Forest es una representación gráfica de una revisión sistemática, un resumen gráfico. Se presenta una tabla que muestra los resultados de cada estudio (las puntuaciones medias y desviaciones) y, además, el resumen estadístico del número total de estudios (estimador global o "total").

Es un gráfico que tiene una línea horizontal que representa cada estudio de la revisión, trazada de acuerdo con la diferencia de medias estandarizada (DME) y las desviaciones. A grandes rasgos, ésta es la diferencia entre la puntuación media de los participantes en el grupo de intervención y el puntaje promedio de los participantes en el grupo control. La diferencia media se representa mediante un cuadrado en la línea del intervalo de confianza. En esta tesina se puede observar en la Figura 5 y en las otras Figuras de los resultados, los metaanálisis y al lado de ellos, los diagramas de Forest. El resultado final que reúne a todos los estudios se representa con un diamante negro en la parte inferior de la gráfica que depende del tamaño medio de efecto de los estudios y arriba los cuadrados que corresponden a los estudios individuales (Centro de Intervención Basada en la Evidencia de Universidad de Oxford, 2003)⁴⁰.

4.5 Sistema GRADE

Uno de los mayores objetivos de la MBE es establecer el grado de credibilidad de los resultados científicos, para utilizarlo como referencia para la toma de decisiones en tratamientos y para desarrollar guías de prácticas clínicas para el estudio, diagnóstico, tratamiento o prevención de una enfermedad o problema de salud. Para escribir estas guías los expertos deben utilizar métodos que jerarquicen la evidencia y utilicen recomendaciones como el sistema *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Este sistema permite evaluar la calidad de la evidencia científica clasificando los resultados en 4 categorías: alta, moderada, baja y muy baja. El objetivo de utilizar la escala GRADE es considerar cuánta confianza se puede tener en una estimación particular del efecto, si el resultado es sostenible y si es probable que cualquier nuevo hallazgo de investigación cambiará el nivel de evidencia⁴¹. La calificación de la evidencia incluye la evaluación de cinco factores principales: riesgo de sesgo, imprecisión, inconsistencia, falta de direccionalidad de los resultados y probabilidad de sesgo de publicación.

Esta revisión sistemática y metaanálisis busca analizar la eficacia y la seguridad del tratamiento con QTP + AVP/Li en pacientes diagnosticados con trastorno bipolar tipo I durante la fase maníaca, calificando la calidad y credibilidad de los resultados obtenidos según el método GRADE.

5. Métodos

5.1 Procedimientos para la revisión sistemática

Para identificar las publicaciones de los ensayos clínicos aleatorizados de pacientes con trastornos bipolar de tipo I medicados con QTP + AVP/Li vs PCO + AVP/Li fue realizada una búsqueda siguiendo los lineamientos de las guías PRISMA⁴² y el manual de la Cochrane³⁸.

Se definió la Población, Intervención, Comparación y Resultado (PICO) según el objetivo del estudio:

- Población: pacientes con trastornos bipolar tipo I
- Intervención: QTP + AVP/Li
- Comparación: PCO + AVP/Li
- Resultado: cambio de puntaje en las escalas YMRS y CGI-BP

5.2 Población

Se incluyeron hombres y mujeres a partir de doce años con diagnóstico de trastorno bipolar de tipo I de acuerdo con los criterios internacionalmente aceptados, como los establecidos por la Organización Mundial de la Salud en su Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) y también los criterios utilizados por el Manual Diagnóstico y Estadístico en su última edición (DSM-5⁷).

5.3 Intervención

La intervención fue la terapia con quetiapina combinada con ácido valproico o litio para el tratamiento de la fase maníaca de pacientes diagnosticados bipolares del tipo I.

5.4 Comparación

La comparación se realizó con placebo combinado con uno de los dos estabilizadores de ánimo de estudio, ácido valproico o litio.

5.5 Medidas de los resultados

Se eligieron los parámetros que permitieron definir los niveles de depresión y manía de los pacientes al momento de ingreso al estudio clínico. Se compararon con los puntajes obtenidos una vez tratados (o durante el tratamiento) para evaluar la eficacia de estos.

Resultados primarios:

1. Ensayos clínicos que hayan evaluado el cambio de los síntomas depresivos y maníacos en los pacientes durante el tratamiento de estudio.

2. Escalas validadas: estudios en los cuales se haya analizado la diferencia de puntaje obtenido en la *Young Mania Rating Scale* (YMRS) y en la *Montgomery Asberg Depression Rating Scale* (MADRS). También se analizarán los ensayos clínicos que hayan utilizado como medida de eficacia la escala *Clinical Global Impression scale modified for Bipolar Disorder* (CGI-BD).
3. Efectos adversos: se analizaron también los efectos adversos específicos considerando su repetición, intensidad, duración y seriedad.

Resultados secundarios:

1. Tasa de mortalidad general del tratamiento de estudio versus la terapia de control.

5.6 Diseño

- 1- Ensayos clínicos controlados, aleatorizados que hayan sido publicados a partir del año 2000 y que evalúen la eficacia y la seguridad del tratamiento combinado de quetiapina con ácido valproico o litio en pacientes mayores a doce años diagnosticados con bipolaridad tipo I.
- 2- Estudios paralelos o cruzados en los que los participantes reciben por un lado el tratamiento combinado a estudiar, y por el otro, un tratamiento combinado con placebo.
- 3- Estudios en los que la psicosis ocurre en el contexto de un episodio bipolar; se excluyeron los estudios de trastornos psicóticos primarios debido a otras enfermedades mentales.

5.7 Búsqueda de estudios

Se realizó una búsqueda de los ensayos clínicos en las bases de datos PubMed, EBSCO y Cochrane, utilizando como términos claves: "Bipolar disorder", "quetiapine", "lithium" y "valproic acid". Para la selección de ensayos se utilizó como criterio de elegibilidad aquellos que estudian la combinación entre quetiapina y litio o ácido valproico en pacientes mayores a 12 años diagnosticados con bipolaridad tipo I. La selección de los estudios fue realizada de forma manual.

5.8 Recopilación y análisis de datos

- [Selección de estudios](#)

Dos autores de la revisión verificaron los estudios generados por las estrategias de búsquedas de forma independiente, para asegurarse de cumplir con los criterios de inclusión previamente definidos. Cualquier desacuerdo se resolvió mediante una discusión por consenso con un tercer miembro del equipo de revisión.

- [Extracción de datos y manejo de estos](#)

Dos autores de la revisión, de forma independiente, extrajeron los datos de los estudios incluidos con respecto a las características de los participantes, los detalles de la intervención y las medidas de resultado y evaluaron la calidad metodológica. Cualquier desacuerdo se discutió y las decisiones se documentaron; en el caso de ser necesario, se contactó con un tercer investigador para aclarar dudas.

Los datos fueron introducidos en el software Review Manager 5⁴³ por un autor de la revisión y fueron revisados por un segundo autor.

- [Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos](#)

Dos autores de la revisión evaluaron de forma independiente la calidad metodológica de los estudios incluidos, según el Manual Cochrane³⁸. Cuando los evaluadores no llegaron a un acuerdo, la calificación final se hizo por consenso con la participación de otro miembro del grupo de revisión. La evaluación de la calidad de los estudios también incluyó la evaluación de cuestiones metodológicas claves como el cegamiento, la integridad del seguimiento y el informe de los retiros de los estudios. En el caso que los detalles proporcionados de la asignación al azar y otras características de los ensayos fueran inadecuados, se estableció contacto con los autores para obtener información adicional.

- [Medidas del efecto del tratamiento](#)

Las medidas del efecto se presentan con su intervalo de confianza (IC), generalmente del 95%. Los datos continuos se analizaron mediante diferencias de medias (con intervalos de confianza del 95%) o diferencias de medias estandarizadas (DME) (para las diferentes escalas de medición). Para los resultados dicotómicos se calcularon los riesgos relativos (RR) con intervalos de confianza del 95%. Se utilizó el modelo de efectos aleatorios para las variables que tuvieran alta heterogeneidad, y de los efectos fijos en el caso de que la heterogeneidad fuera moderada. Se procesaron los datos con el programa Review Manager 5⁴³.

- [Evaluación de la heterogeneidad](#)

La heterogeneidad entre los estudios se evaluó mediante la prueba de chi cuadrado con un valor p menor o igual a 0,01 para indicar heterogeneidad. También interpretando la medida "I²" de Higgins, en la que se tomará que I² con un 0% sugiere que el azar es el responsable de la variabilidad, mientras que un 100% sugiere que la variabilidad es excesiva. Si bien no existe un punto de corte definitivo, Cochrane sugiere que un I² de hasta 40% sería lo esperado por el azar, y más allá de eso tendría otras causas. Si se identifica heterogeneidad significativa, se considerarán las fuentes potenciales de la misma.

- [Resultados y su síntesis](#)

La certeza de la evidencia se evaluó mediante el enfoque GRADE para los resultados en forma individual⁴¹. El sistema GRADE es un método para realizar recomendaciones en la práctica clínica. Este utiliza la siguiente escala de evidencia:

- ❖ Calidad alta (⊕⊕⊕⊕) – estamos muy seguros de que el verdadero efecto está cerca a la estimación de este.
- ❖ Calidad moderada (⊕⊕⊕○) –tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto verdadero esté cerca de la estimación de este, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.
- ❖ Baja calidad (⊕⊕○○) – nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente al de la estimación del efecto.
- ❖ Muy baja calidad(⊕○○○) – tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: es probable que el efecto verdadero sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

6. Resultados

6.1 Selección de estudios

Se realizó la búsqueda bibliográfica en tres bases de datos distintas: EBSCO, PubMed y Cochrane Library, utilizando como estrategia los siguientes términos claves: “*Bipolar disorder*” AND “*quetiapine*” AND “*valproic acid*” AND “*lithium*”. En el screening inicial, se identificaron un total de 384 potenciales títulos, 199, 128 y 57, en las tres bases respectivamente. Se eliminaron 146 duplicados de las tres fuentes obteniendo un total de 238 publicaciones diferentes (Figura 2. Diagrama de flujo PRISMA).

La selección de los estudios se realizó de forma manual, se incluyeron únicamente los ensayos clínicos que comparaban el AVP o Li en combinación con la QTP contra PCO asociado a alguno de los dos estabilizadores de ánimo. De esta manera se excluyeron un total de 225 estudios por diferentes razones: no estar asociados a la terapia combinada de estudio (127), revisiones, metaanálisis o casos de reporte (51), recomendaciones y guías (39) y, por último, análisis farmacológicos (8).

Una vez realizada esta selección, se obtuvieron 13 ensayos clínicos que estudiaban la terapia combinada de QTP + AVP/Li para trastorno bipolar. Al realizar un análisis más detallado y riguroso de las 13 publicaciones en estudio, se descartaron 8 de las mismas por no cumplir con todos los criterios de inclusión del trabajo: 6 fueron excluidas por no utilizar PCO + AVP/Li como grupo de comparación, 1 ensayo excluido porque fue realizado en un grupo de pacientes que presentaba dependencia al alcohol y, por último, 1 ensayo fue descartado porque analizaba únicamente la farmacocinética de la medicación de estudio. Así, se obtuvieron finalmente 5 ensayos clínicos que cumplieron con todos los criterios de inclusión requeridos para estudiar en este metaanálisis (Figura 2).

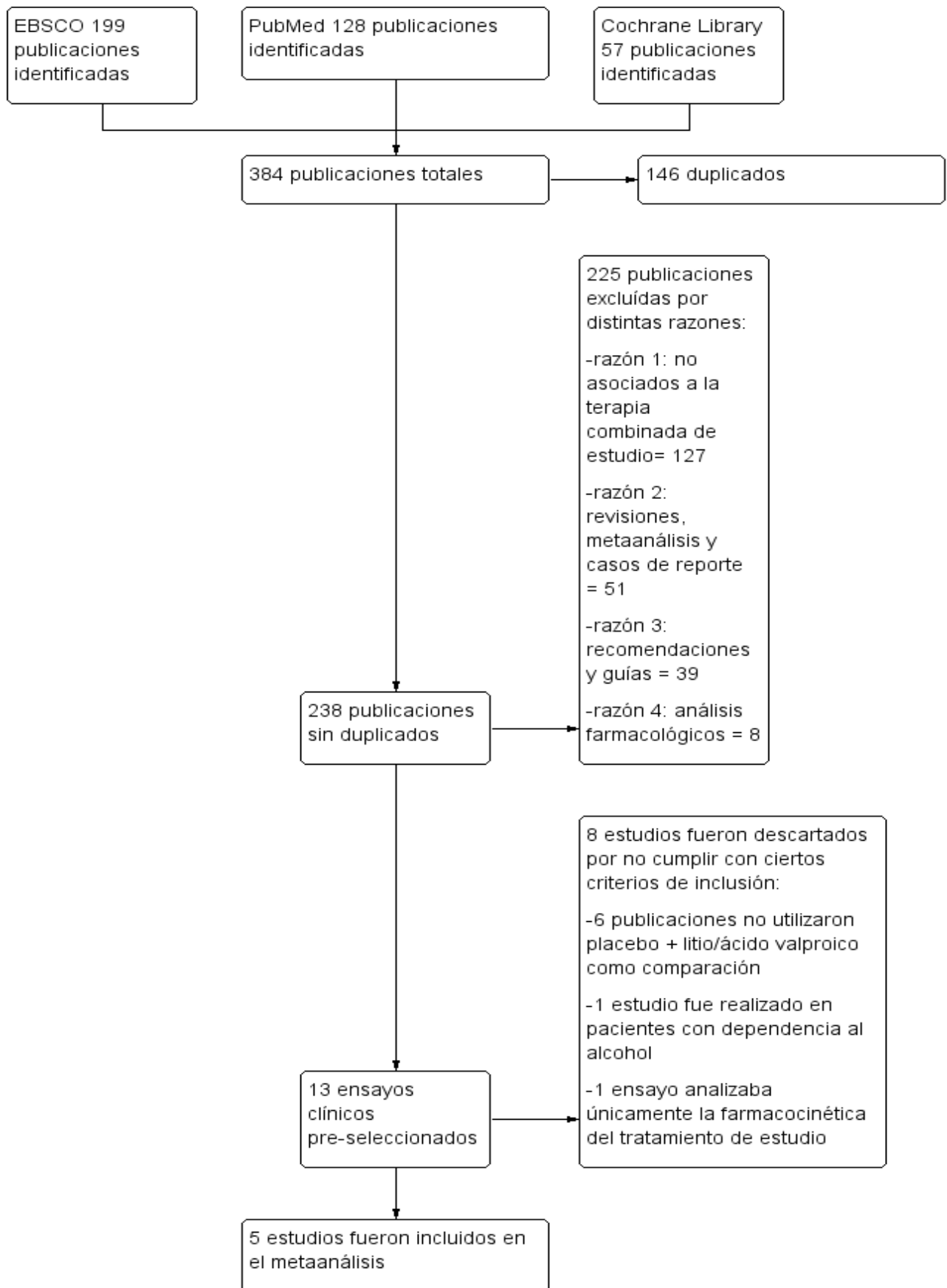


Figura 2. Diagrama de flujo PRISMA

6.2 Características de los estudios incluidos

Cinco estudios cumplieron con todos los criterios de inclusión del metaanálisis, incluyendo un total de 1760 participantes (Tabla 3). Uno de los estudios fue realizado en pacientes mayores de 12 años (Del Bello y col., 2002), mientras que el resto fueron realizados en mayores de 18 años. El rango de dosis utilizado para la quetiapina en todos los estudios fue de 400-800 mg/día. Por otro lado, las dosis del ácido valproico y el litio fueron definidas para que los valores de las concentraciones séricas estuvieran entre 50–130 µg/mL y 0.5–1.3 mEq/L, respectivamente, en todos los estudios seleccionados.

La escala YMRS fue la medida analizada en todos los estudios incluidos, siendo la variable primaria para 3 de los seleccionados (Del Bello y col., 2002, Sachs y col., 2004 y Yatham y col., 2007), mientras que para los otros 2 fue una variable secundaria (Vieta y col., 2008 y Suppes y col., 2009). El resumen de los trabajos incluidos se muestra en la Tabla 3.

| Estudio (Autor y año) | Duración del estudio | Tratamiento | Nº de pacientes | Tipo de administración | Edad de pacientes | Medida de los resultados |
|-----------------------|----------------------|--|-----------------|---------------------------------|-------------------|--|
| Del Bello (2002) | 6 semanas | QTP: 250-450 mg/día. AVP: concentración sérica 80–130 mg/dL | 30 | AVP monoterapia vs AVP + QTP | 12-18 años | YMRS (variable primaria) |
| Sachs (2004) | 21 días | AVP: concentración sérica 50–100 µg/mL. Li: concentración sérica 0.7–1.0 mEq/L. | 190 | QTP + AVP/Li vs PCO + AVP/Li | ≥ 18 años | YMRS (variable primaria) |
| Yatham (2007) | 6 semanas | QTP: dosis máxima de 800 mg/día. AVP: concentración sérica 50–100 µg/mL. Li: concentración sérica 0.7–1.0 mEq/L. | 211 | QTP + AVP/Li vs PCO + AVP/Li | ≥ 18 años | YMRS (variable primaria) |
| Vieta (2008) | Hasta 104 semanas | QTP: 400–800 mg/día AVP: concentración sérica 50–125 µg/mL Li: concentración sérica 0.5–1.2 mEq/L | 706 | QTP + AVP/Li vs PCO + AVP/Li | ≥ 18 años | Tiempo transcurrido hasta la recurrencia de cualquier evento del estado de ánimo (variable primaria). YMRS (variable secundaria). |
| Suppes (2009) | Hasta 104 semanas | QTP: 400–800 mg/día. AVP: concentración sérica 50–125 µg/mL. Li: concentración sérica 0.5–1.2 mEq/L. | 623 | QTP + AVP/Li vs PCO + AVP/Li | ≥ 18 años | Tiempo transcurrido hasta la recurrencia de cualquier evento del estado de ánimo (variable primaria). YMRS (variable secundaria). |

Tabla 3. Características de los estudios incluidos

6.3 Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Los estudios incluidos fueron evaluados sobre cada elemento de riesgo de sesgo: generación de secuencia al azar, asignación, ocultamiento, ciego de los participantes y el personal, ciego de los evaluadores, sesgo de desgaste o pérdida de resultados, sesgo de informe y otros sesgos, utilizando las herramientas de riesgo de sesgos de la Cochrane (Figura 3 y 4).

En algunos de los estudios faltaba la información sobre la aleatorización central y la asignación de tratamientos para poder ser calificados, como en el caso de Yatham y col., 2007, Vieta y col., 2008 y Suppes y col., 2009. Por lo tanto, se contactó a los investigadores por e-mail, para consultarles sobre los métodos utilizados para el ciego y la aleatorización. La respuesta fue: “la aleatorización se hizo de forma centralizada a través de un sistema de distribución de números al azar por ordenador” y también explicaron que la asignación de tratamientos fue a doble ciego, por lo tanto, ni los pacientes, ni los investigadores, incluyendo a los evaluadores en este último grupo tuvieron acceso a dicha información.

En los ensayos clínicos más antiguos, Del Bello y col., 2002 y Sachs y col., 2004, se aclara en la publicación que el diseño fue aleatorizado y doble ciego, aunque no se especifica el método utilizado (Figura 3 y 4).

Con respecto a la evaluación de los riesgos de sesgos de los 5 estudios, se observó que fue bajo para todas las áreas evaluadas, excepto para “otros sesgos” donde se consideró que el patrocinio de AstraZeneca (laboratorio que comercializa la quetiapina) en los estudios incluidos podría causar sesgo y se los calificó con alto riesgo, con la excepción de Del Bello y col., 2002 que no fue patrocinado.

| Yatham 2007 | Vieta 2008 | Suppes 2009 | Sachs 2004 | Del Bello 2002 | |
|-------------|------------|-------------|------------|----------------|--|
| + | + | + | + | + | Generación de secuencia aleatoria (sesgo de selección) |
| + | + | + | + | + | Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección) |
| + | + | + | + | + | Cegamiento de participantes y personal (sesgo de rendimiento) |
| + | + | + | + | + | Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección) |
| - | + | + | + | + | Datos de resultado incompletos (sesgo de deserción) |
| - | + | + | + | ? | Informe selectivo (sesgo de informe) |
| - | - | - | - | + | Otros sesgos |

Figura 3. Evaluación de riesgo de sesgo usando la herramienta de la Cochrane

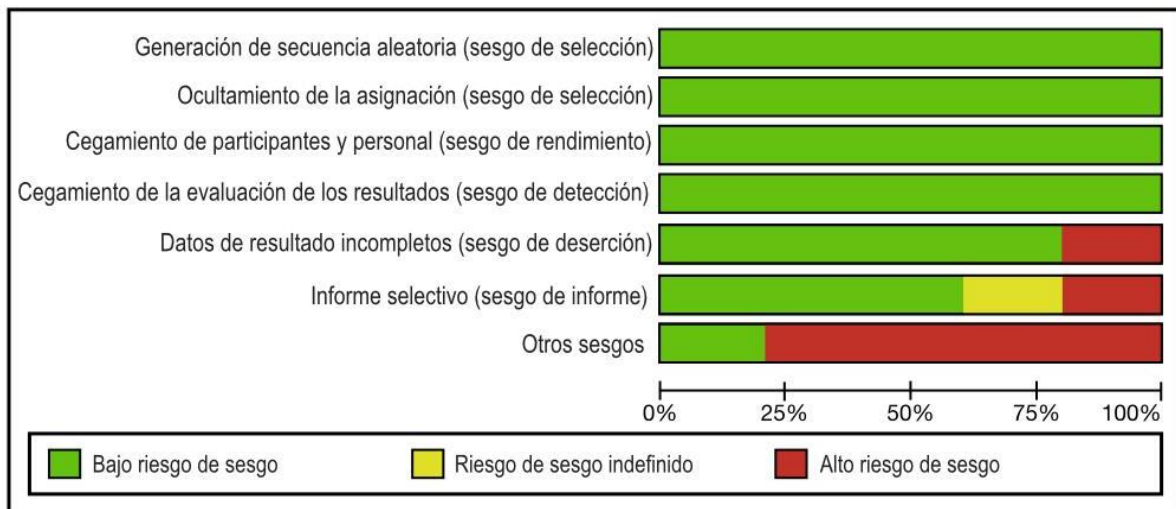


Figura 4. Resumen de la evaluación de riesgo por dominio usando la herramienta de la Cochrane

6.4 Metaanálisis de los cambios en el puntaje de la YMRS

En cada ensayo se evaluó la diferencia de puntaje obtenido en la YMRS desde el día 1 de inclusión hasta el día 21 de tratamiento de todos los pacientes. Al ser una variable continua se tomó la diferencia de medias y debido a la heterogeneidad se asumió un modelo de efectos al azar. En todos los estudios

incluidos, excepto el de Suppes y col., 2009, se observaron disminución de la escala con el tratamiento con QTP + AVP/Li en comparación con el grupo de PCO.

En la Figura 5 se presenta el metaanálisis para los cambios en la YMRS, donde se observó una diferencia significativa a favor del grupo tratado con QTP + AVP/Li, con una media de -3.00 puntos e intervalo de confianza (IC) del 95%, entre -3.85 y -2.16, con $p < 0.00001$.

En el *Forest plot* se observó que el diamante que representa la diferencia total de todos los ensayos se ubica a favor del tratamiento combinado, a pesar de la alta heterogeneidad. En conclusión, los pacientes tratados con QTP + AVP/Li demostraron una mayor disminución del puntaje en la escala de la YMRS en comparación con el grupo de tratamiento con placebo.

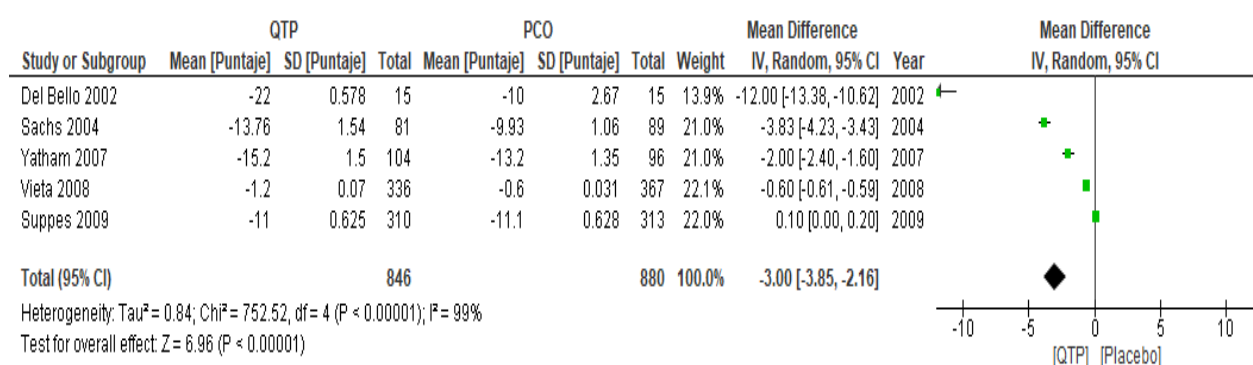


Figura 5. Metaanálisis de la YMRS para la QTP + AVP/Li comparado con PCO + AVP/Li. *Forest plot* para la diferencia de puntaje en la YMRS.

6.5 Metaanálisis de los cambios en el puntaje de la CGI-BP

La CGI-BP se determinó al ingresar al estudio y al finalizarlo, se registraron los cambios ocurridos en ese período de tiempo bajo el tratamiento de ambas terapias. Esta escala se midió únicamente en 3 ensayos clínicos incluidos en este análisis: Sachs y col., 2004, Yatham y col., 2007 y Vieta y col., 2008.

Se observó que el tratamiento con QTP + AVP/Li produjo una disminución significativa desde el comienzo hasta el final del estudio en comparación con el PCO + AVP/Li. La diferencia de media entre ambos grupos fue de -0.30, IC 95% entre -0.60 y 0.00, $p=0.05$ (Figura 6). Esto se demuestra en el *Forest plot* donde el diamante se ubica a favor del tratamiento con QTP + AVP/Li.

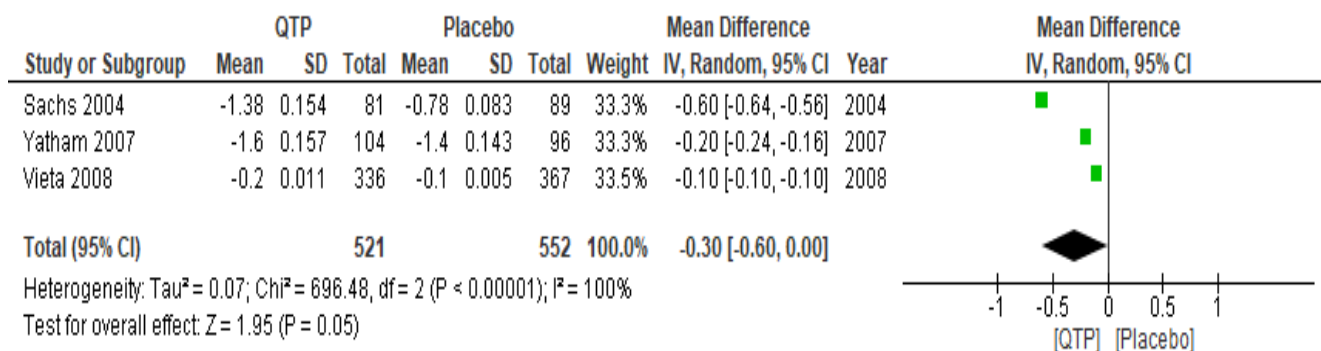


Figura 6. Metaanálisis de la CGI-BP para la QTP + AVP/Li comparado con PCO + AVP/Li. Forest plot para la diferencia de puntaje en la CGI-BP.

6.6 Metaanálisis de los cambios en el puntaje de la MADRS

Los cambios del puntaje de la MADRS se evaluaron en los pacientes al ingresar a los ensayos clínicos y al finalizarlos. Los únicos estudios que realizaron su medición fueron Sachs y col., 2004 y Suppes y col., 2009.

En el metaanálisis de la MADRS (Figura 7) no se observaron diferencias significativas en el puntaje obtenido entre el tratamiento con QTP + AVP/Li y con PCO + AVP/Li: -0.9, IC 95% entre -1.04 y 0.86, p=0.86.

En el estudio de Sachs y col., 2004 se observó una mayor disminución en el puntaje de la MADRS para el tratamiento con QTP + AVP/Li, mientras que en el estudio de Suppes y col., 2009, se vio el resultado opuesto. Esto se refleja en el *Forest plot* de la Figura 7, donde el diamante se ubica casi en el medio (punto cero) de la gráfica.

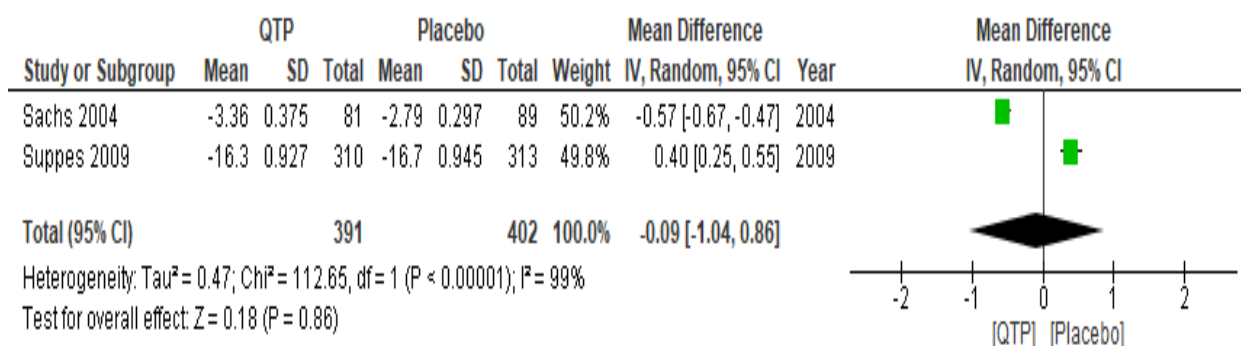


Figura 7. Metaanálisis de la MADRS para la QTP + AVP/Li comparado con PCO + AVP/Li. Forest plot para la diferencia de puntaje en la MADRS.

6.7 Metaanálisis de los efectos adversos

Se realizó el análisis de los efectos adversos más frecuentes de las 3 drogas utilizadas en los ensayos incluidos en esta revisión: QTP, AVP y Li. Se analizaron los eventos desde el ingreso hasta la finalización de los estudios comparando ambos grupos de tratamiento entre sí. Para los efectos adversos dicotómicos se utilizó el modelo de los efectos fijos.

6.7.1 Somnolencia

La somnolencia es un efecto adverso muy usual en pacientes que son tratados con QTP, con AVP y/o con Li. Al elegir la combinación entre algunos de estos agentes, el riesgo puede elevarse, por eso es importante controlarlo. Tres de los cinco ensayos incluidos en el metaanálisis estudiaron la somnolencia.

El metaanálisis de la relación de riesgo (RR) para ambos grupos de tratamiento muestra una diferencia significativa entre los dos grupos de 3.51, IC 95% entre 2.35 a 5.25, $p=0.000$, con muy baja heterogeneidad. En la figura 8 se observa en el *Forest plot* que el diamante se ubica a favor de la QTP, indicando un mayor riesgo a sufrir somnolencia en estos pacientes.

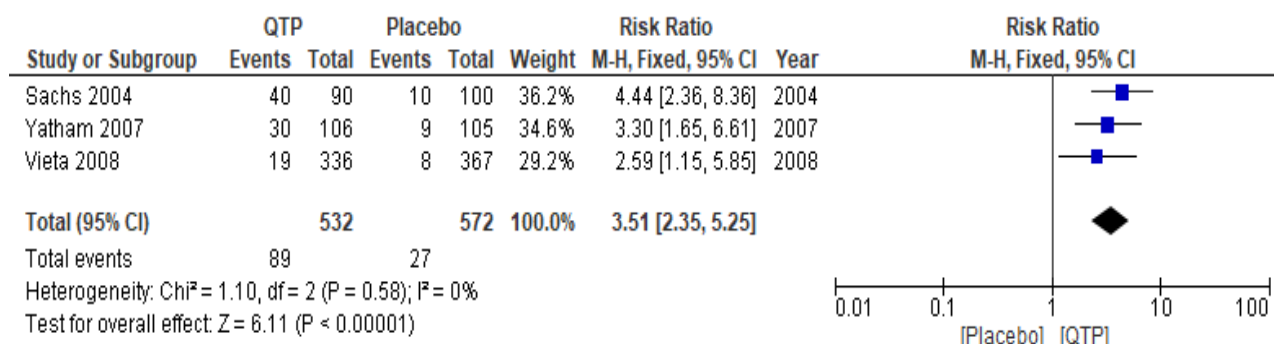


Figura 8. Metaanálisis de somnolencia para la QTP + AVP/Li comparado con PCO + AVP/Li. *Forest plot* para la somnolencia.

6.7.2 Dolor de cabeza

El dolor de cabeza es muy frecuente en pacientes tratados con los tres agentes de estudio: AVP, Li y QTP. En todos los estudios incluidos, excepto Yatham y col., 2007, se reportó este efecto adverso.

Los resultados obtenidos fueron inconsistentes. El estudio de Del Bello y col., 2002 indicó que no hubo diferencia entre los grupos de tratamiento. Por otro lado, el ensayo de Sachs y col. presentó resultados a favor del grupo PCO + AVP/Li, siendo menor el riesgo de sufrir este efecto adverso en ese grupo de tratamiento, mientras que, Vieta y col., 2008 y Suppes y col., 2009, obtuvieron resultados opuestos a este: mayor riesgo de presentar este efecto adverso en el grupo PCO + AVP/Li.

El metaanálisis sobre el dolor de cabeza indicó un RR de 0.91, IC 95% entre 0.69 y 1.20, con $p=0.52$ y heterogeneidad baja (Figura 9). Se analiza en el *Forest plot* que a pesar de que el diamante se encuentra del lado del PCO + AVP/Li, indicando que existe un mayor riesgo en este grupo, también se observa que el diamante contiene al 1, lo que refleja que no hay diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento.

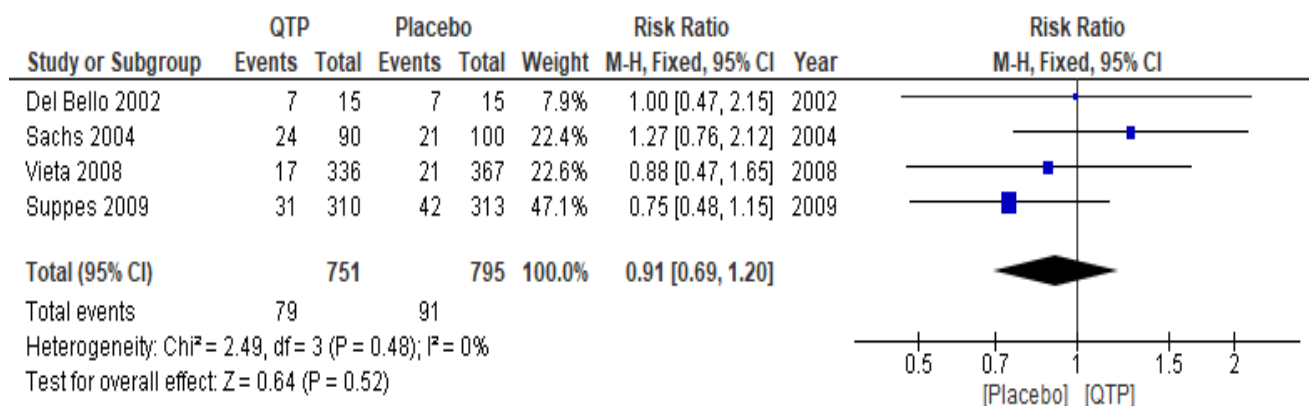


Figura 9. Metaanálisis de dolor de cabeza para QTP + AVP/Li comparado con PCO + AVP/Li. Forest plot para dolor de cabeza.

6.7.3 Sequedad bucal

La sequedad bucal es uno de los principales efectos adversos de la QTP debido a sus efectos antimuscarínicos y también es frecuente en el tratamiento con Li. Tres de los cinco ensayos reportaron sequedad bucal.

Según el análisis realizado en los estudios de Del Bello y col., Sachs y col. y Yatham y col., se reportó siempre mayor cantidad de pacientes con sequedad bucal en los grupos de QTP + AVP/Li que en los de PCO + AVP/Li (Figura 10). El RR obtenido entre ambos grupos de tratamiento es de 5.62, IC 95% entre de 2.71 a 11.65, $p < 0.00001$, y heterogeneidad baja. Estos resultados se ven reflejados en el *Forest plot* para sequedad bucal en el que el diamante se ubica a favor del grupo tratado con QTP + AVP/Li.



Figura 10. Metaanálisis de sequedad bucal para QTP + AVP/Li comparado con PCO + AVP/Li. Forest plot para sequedad bucal.

6.7.4 Cambio de peso

El aumento de peso corporal es una de las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con QTP y con AVP. Es por eso que se controla el cambio de peso durante el tratamiento con estas drogas, ya que puede implicar otras complicaciones médicas, además de numerosos casos de abandono del tratamiento por la percepción estética.

Todos los ensayos incluidos en el metaanálisis midieron el cambio de peso corporal total de los pacientes desde el día 1 de tratamiento hasta el último día del ensayo clínico, en ambos grupos de tratamiento. Los resultados obtenidos indicaron un aumento en el peso corporal del total de los pacientes pertenecientes al grupo de QTP + AVP/Li, y en la mayor parte de los tratados con PCO + AVP/Li también; la diferencia de media fue 1.88, IC 95% entre 1.48 y 2.28, $p < 0.00001$ aunque con heterogeneidad alta (Figura 11).

En el *Forest plot* se observa que el diamante se ubica a favor del tratamiento con QTP + AVP/Li, demostrando que se produjo un mayor aumento en el peso corporal de los pacientes pertenecientes a este grupo.

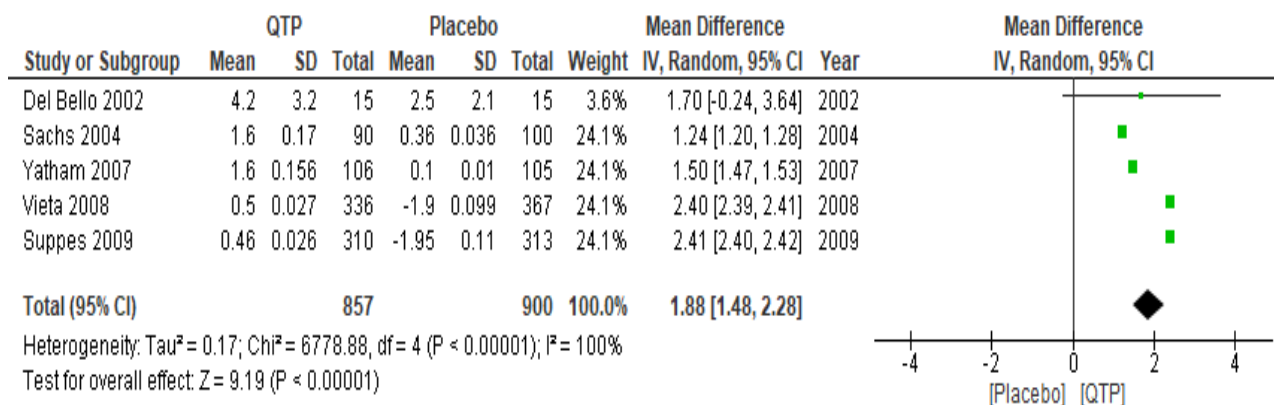


Figura 11. Metaanálisis del cambio de peso para QTP + AVP/Li comparado con PCO + AVP/Li. Forest plot para el cambio de peso corporal.

6.7.5 Diferencia de media del colesterol total

El aumento del colesterol total es uno de los efectos adversos posibles de la quetiapina, y únicamente dos de los ensayos clínicos realizaron medidas al comienzo y al final de estos.

Al analizar los resultados obtenidos del cambio en el valor del colesterol total en los pacientes incluidos en los estudios de Vieta y col., 2008 y Suppes y col., 2009, se observó que en ambos estudios no se produjeron cambios significativos en los valores de colesterol total. La diferencia de media obtenida entre QTP + AVP/Li y PCO + AVP/Li fue semejante en los dos grupos: 7.42 con un intervalo de confianza (95%) de 7.26 a 7.58 (Figura 12).

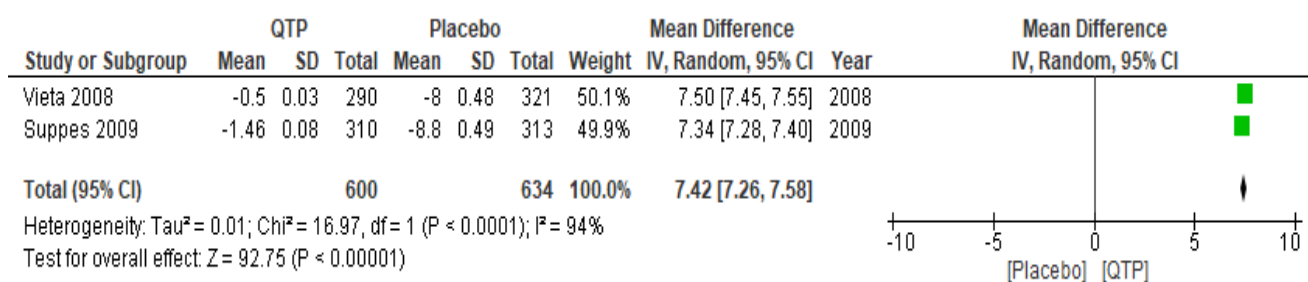


Figura 12. Metaanálisis del cambio del colesterol total para QTP + AVP/Li comparado con PCO + AVP/Li. Forest plot para el cambio del colesterol total.

6.7.6 Diferencia de media de glucosa en sangre

El aumento de glucosa en sangre a niveles hiperglucémicos es una reacción adversa frecuente en pacientes tratados con quetiapina. Dos de los estudios incluidos en el metaanálisis realizaron controles de este efecto: Vieta y col., 2008 y Suppes y col., 2009, desde el ingreso al ensayo clínico hasta finalizar el mismo.

Al analizar los valores de glucosa se observó una gran diferencia en la media obtenida entre los grupos de tratamiento con QTP y con PCO + AVP/Li. Los pacientes bajo la terapia combinada aumentaron en ambos ensayos los valores de glucosa en sangre desde el estado basal. Por lo tanto, la diferencia de medias total obtenida entre ambos grupos de tratamiento fue de 7.03 con un intervalo de confianza (95%) de 4.77 a 9.05. En la figura 13 se observa el *Forest plot*, en donde el diamante se ubica a favor de la QTP + AVP/Li, que indica que hay un mayor riesgo de sufrir un aumento en la glucosa medida en sangre bajo este tratamiento, en comparación con la terapia con PCO + AVP/Li.

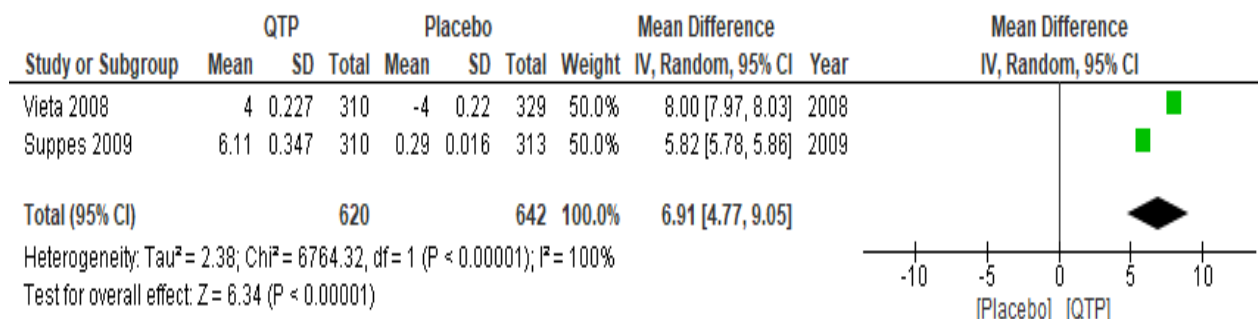


Figura 13. Metaanálisis del cambio de glucosa en sangre para QTP + AVP/Li comparado con PCO + AVP/Li. *Forest plot* para el cambio de glucosa en sangre.

6.7.7 Muertes

Entre todos los ensayos clínicos incluidos en el metaanálisis se contabilizaron cinco muertes en total. Cuatro de esos pacientes se encontraban en el grupo de PCO + AVP/Li. El RR medido entre ambos grupos de tratamiento en los ensayos en los que sí se presentaron muertes (Yatham y col., 2007, y Vieta y col., 2008) fue de 0.35 con un intervalo de confianza (95%) de 0.06 a 2.21, con p = 0.26 y baja heterogeneidad.

En la Figura 14 se observa en el *Forest plot* que el diamante se ubica del lado del PCO + AVP/Li, y el IC contiene al 1,

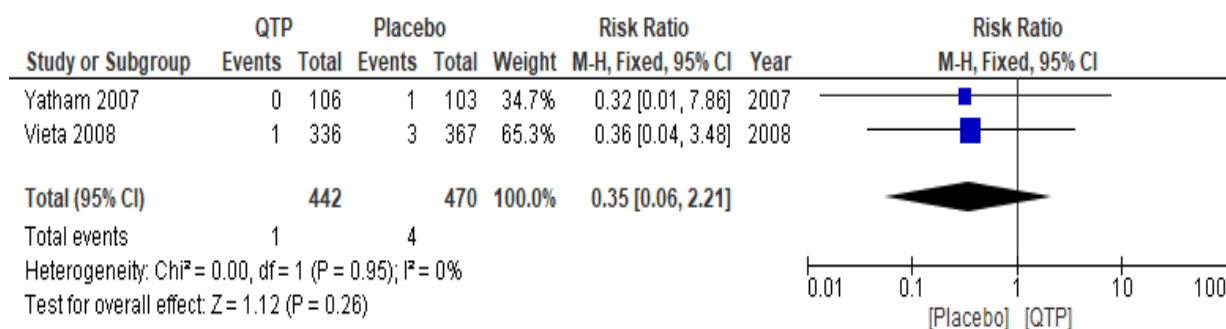


Figura 14. Metaanálisis de muertes para QTP + AVP/Li comparado con PCO + AVP/Li. *Forest plot* para muertes.

7. Calidad de evidencia de los resultados

En la Tabla 4 se presenta el resumen de los resultados obtenidos del metaanálisis, describiendo además la calidad de estos, a partir del método GRADE⁴¹.

Los efectos evaluados en este metaanálisis fueron de calidad alta, porque todos los ensayos incluidos fueron aleatorizados. Luego, se analizaron los factores principales que afectan la calidad: riesgo de sesgo, imprecisión, inconsistencia, falta de direccionalidad de los resultados y probabilidad de sesgo de publicación, de manera individual para cada efecto. En el caso de encontrar una limitación importante o muy importante en uno de estos factores, se disminuyó la calidad de la evidencia del efecto. Cada limitación disminuye la calidad final de la evidencia y cuanto más importante es la limitación, más la disminuye. Cualquier desacuerdo sobre la calidad de la evidencia de este metaanálisis fue resuelto por consenso entre los autores.

Al analizar los resultados, se observó que ninguno de los efectos estudiados presentó una evidencia baja ni una muy baja tampoco. Todos ellos presentaron una calidad de evidencia GRADE moderada o alta. Las variables que fueron clasificadas con calidad moderada fueron aquellos que presentaban resultados inconsistentes entre sí, sin resultados significativos entre todos los ensayos. Este fue el caso de la escala MADRS y del efecto adverso de dolor de cabeza. Además, se puede observar en la Tabla 4 que los valores medidos para la diferencia de colesterol total y de glucosa en sangre fueron determinados únicamente en 2 estudios, siendo muy baja la cantidad de estudios que realizaron estas mediciones.

Por último, la escala de la YMRS y el cambio de peso total fueron clasificados como moderados debido a que presentaban una heterogeneidad alta a pesar de que los resultados eran todos consistentes entre sí. En ambos casos de los efectos, uno de los estudios presentaba valores que no eran completamente consistentes a los obtenidos en el resto de los ensayos.

Quetiapina + ácido valproico/litio en comparación con placebo + ácido valproico/litio en pacientes con trastorno de bipolaridad tipo I

Pacientes: Pacientes con diagnóstico de bipolaridad tipo 1.

Lugar: [Pacientes ambulatorios e internados**]

Intervención: Quetiapina + ácido valproico/litio

Comparación: Placebo + ácido valproico/litio

| Medidas de resultados | Efectos absolutos anticipados* (95% CI) | | EFECTO RELATIVO (95% CI) | Nº de participantes (estudios) | Calidad de la evidencia (GRADE) | Comentarios |
|---|--|---|-------------------------------------|--|---------------------------------|---|
| | PCO + AVP/Li | QTP + AVP/Li | | | | |
| <p>Young Mania Rating Scale (YMRS)</p> <p>El rango de puntaje es de 0 a 60, resultando en una manía más severa a mayor cantidad de puntos obtenidos.</p> | <p>Promedio de la DM= 8.966, IC [-13.2 a -0.6]</p> | <p>Promedio de la DM= 12.632, [-22.0 a -1.2]</p> | <p>DM: -3.00 (-3.85, -2.16)</p> | <p>1726 participantes (5 estudios)</p> | <p>⊕⊕⊕⊖ Moderada</p> | <p>Suppes y col. 2009 presenta valores que no se diferencian con el PCO. De los 5 estudios es el que aporta heterogeneidad.</p> |
| <p>Clinical Global Impressions Scale in Bipolar Disorder Illness (CGI-BP)</p> <p>Mide la severidad de la enfermedad (CGI-S), el mejoramiento global (CGI-I) y el índice de eficacia. La CGI-S puntúa de 1 (no enfermo) a 7 (extremadamente más enfermo). La CGI-I puntúa del 1 (extremadamente mejorado) al 7 (extremadamente empeorado). El índice de eficacia mide de 1 (mayor efecto terapéutico y menor efectos adversos) a 16 (empeorado o sin cambios terapéuticos y con presencia de efectos adversos graves).</p> | <p>Promedio de la DM= -0.76, IC [-1.4 a -0.1]</p> | <p>Promedio de la DM= -1.06, IC [-1.6 a -0.2]</p> | <p>DM: -0.30 (-0.60, -0.00)</p> | <p>1073 participantes (3 estudios)</p> | <p>⊕⊕⊕⊕ Alta</p> | <p>Los resultados son consistentes entre los ensayos, aunque la heterogeneidad es alta.</p> |

| | | | | | | |
|--|--|---|-------------------------|---------------------------------|-------------------------|--|
| Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) El rango de puntaje es de 0 a 60; cuanto mayor es el puntaje obtenido en la escala, se clasifica como más severa la depresión que está transitando el paciente. | Promedio de la DM= -9.745, IC [-16.7 a -2.79] | Promedio de la DM = -9.83, IC [-16.3 a -3.36] | DM: -0.09 (-1.04, 0.86) | 793 participantes (2 estudios) | ⊕⊕⊕⊖ Moderada | Los resultados no son consistentes entre sí, y presentan una heterogeneidad alta. |
| Somnolencia | Promedio eventos = 9, IC [8 a 10] | Promedio eventos = 29.67, IC [19 a 40] | RR: 3.51 (2.35, 5.25) | 1104 participantes (3 estudios) | ⊕⊕⊕⊕ Alta | Hay consistencia en los resultados de los estudios y no presenta heterogeneidad. |
| Dolor de cabeza | Promedio eventos = 22.75, IC [7 a 42] | Promedio eventos = 19.75, IC [7 a 31] | RR: 0.91 (0.69, 1.20) | 1546 participantes (4 estudios) | ⊕⊕⊕⊖ Moderada | Se observa inconsistencia de los resultados, ya que no todos fueron a favor o en contra del mismo grupo de tratamiento, aunque la heterogeneidad fue baja. |
| Sequedad de boca | Promedio eventos = 2.66, IC [2 a 4] | Promedio eventos = 14.33, IC [5 a 21] | RR: 5.62 (2.71, 11.65) | 431 participantes (3 estudios) | ⊕⊕⊕ Alta | No se presenta inconsistencia en los resultados de los estudios, su heterogeneidad es baja. |
| Cambio de peso | Promedio de la DM= -0.178 kg, IC [-1.95 a 2.5] | Promedio de la DM= +1.67 kg, IC [0.46 a 4.2] | DM: 1.88 (1.48, 2.28) | 1757 participantes (5 estudios) | ⊕⊕⊕⊖ Moderada | No hay inconsistencia en los resultados, aunque la heterogeneidad medida es alta. |

| | | | | | | |
|--|--|--|--------------------------|------------------------------------|-------------------------|---|
| Diferencia de media de colesterol total | Promedio de la DM = -8.4, IC [-8.8 a -8.0] | Promedio de la DM = -0.98, IC [-1.46 a -0.5] | DM: 7.42 (7.26, 7.58) | 1234 participantes (2 estudios) | ⊕⊕⊕⊖ Moderada | Los resultados son consistentes, aunque son pocos los estudios en los que se midió el parámetro a estudiar. Además, la heterogeneidad presentada es alta. |
| Glucosa | Promedio de la DM = -1.855, IC [-4 a 0.29] | Promedio de la DM = 5.055, IC [4 a 6.11] | DM: 6.91 (4.77, 9.05) | 1262 participantes (2 estudios) | ⊕⊕⊕⊖ Moderada | La cantidad de participantes es baja debido a que muchos estudios no realizaron la determinación del parámetro. Por otro lado, los resultados son consistentes entre sí, aunque la heterogeneidad es alta. |
| Muertes | Promedio = 2, IC [1 a 3] | Promedio = 0.5, IC [0 a 1] | RR: 0.35 (0.06, 2.21) | 912 participantes (2 estudios) | ⊕⊕⊕⊕ Alta | Los resultados son consistentes y su heterogeneidad es baja. |
| <p>Grados de evidencia del Grupo de Trabajo GRADE: Alta calidad (⊕⊕⊕⊕): es muy poco probable que estudios de investigación adicionales cambien la confianza en la estimación del efecto. Calidad moderada (⊕⊕⊕⊖): es probable que los estudios de investigación adicionales tengan una repercusión importante sobre la confianza en la estimación del efecto y puedan cambiar la estimación. Baja calidad (⊕⊕⊖⊖): es muy probable que los estudios de investigación adicionales tengan una repercusión importante sobre la confianza en la estimación del efecto y es probable que cambien la estimación. Calidad muy baja (⊕⊖⊖⊖): No se puede asegurar la estimación del efecto.</p> <p>**Yatham, y Sachs: Los pacientes permanecieron hospitalizados durante los primeros 7 días del período de aleatorización, después de lo cual, dependiendo de sus requisitos clínicos, podían ser tratados como pacientes hospitalizados o ambulatorios.</p> <p>Del Bello: Tratamiento de la manía aguda en adolescentes bipolares hospitalizados. Los médicos asistentes (no asociados con el estudio) dieron de alta a los participantes del estudio de la unidad de psiquiatría para pacientes hospitalizados cuando determinaron que los sujetos estaban clínicamente estables.</p> <p>DM: diferencia de medias; IC: intervalo de confianza; QTP: quetiapina; AVP: ácido valproico; Li: litio; PCO: placebo</p> | | | | | | |

Tabla 4. Resumen de los resultados

8. Discusión

Se realizó la revisión sistemática y metaanálisis de cinco ensayos clínicos aleatorizados con el fin de aportar información clara y basada en evidencia clínica acerca de la terapia combinada de quetiapina con ácido valproico o litio para el tratamiento de episodios maníacos agudos en la bipolaridad tipo I. Se eligieron los estudios clínicos, aleatorizados y doble ciego que comparaban el tratamiento de QTP o PCO en combinación con AVP/Li. A todos los pacientes se le midieron distintos parámetros (escalas y efectos adversos) al ingreso, durante y al final de los ensayos para controlar los efectos de la terapia de estudio y compararlos con el placebo.

Se incluyeron únicamente pacientes con trastorno bipolar de tipo I, con el fin de que el análisis sea de mayor precisión. Es reconocido que algunos ensayos involucran grupos heterogéneos, porque incluyen pacientes con trastornos esquizoafectivos y trastornos depresivo unipolar, por lo tanto, siempre se eligieron los estudios que separaron bien en los grupos de diagnóstico.

Los resultados obtenidos de las distintas escalas evaluadas, para la YMRS se observó que el grupo tratado con QTP + AVP/Li tuvo una disminución significativamente mayor que el tratado con PCO + AVP/Li desde el comienzo del estudio hasta el día 21: una diferencia de 3 puntos entre sí. Esto indica que la terapia combinada mejora en mayor medida los síntomas maníacos de los pacientes a los 21 días de tratamiento, demostrando ser un tratamiento efectivo para la bipolaridad tipo I, que es el subtipo con mayor tendencia a sufrir eventos de esta índole, ya que son los más frecuentes y de mayor preocupación para las personas con este diagnóstico⁷.

Los resultados de la escala CGI-BP, que mide la mejora global del paciente, demostraron que los pacientes bajo el tratamiento con QTP + AVP/Li disminuyeron el puntaje en forma más pronunciada que los del grupo PCO + AVP/Li desde el comienzo de los ensayos hasta finalizarlos: 0.3 puntos de diferencia de media. Estos resultados reflejan que el tratamiento combinado mejora los síntomas de la enfermedad bipolar tipo I en mayor medida que la monoterapia con Li o AVP, con una mejora global más pronunciado del paciente.

En el metaanálisis realizado para la MADRS, escala que analiza los síntomas depresivos, los dos estudios incluidos presentaron resultados opuestos (Sachs y col., 2004, Suppes y col., 2009). El objetivo principal de este metaanálisis fue estudiar los síntomas maníacos de los pacientes y no los síntomas depresivos, por lo que muy pocos estudios incluyeron esta escala. Por lo tanto, en esta revisión no se comprueba que la terapia de estudio mejore la fase depresiva de estos pacientes.

Con respecto a los efectos adversos analizados, el dolor de cabeza y la somnolencia son reacciones adversas comunes para las tres drogas utilizadas^{25, 44, 45}. El metaanálisis del dolor de cabeza (Figura 9) demostró que tanto los pacientes tratados con QTP + AVP/Li como los tratados con PCO + AVP/Li presentaron dolor de cabeza, siendo variados los valores obtenidos en ambos grupos, a pesar de que

el análisis final indique un mayor riesgo de presenciar este efecto no deseado en el grupo PCO + AVP/Li (RR=0.91). Por otro lado, al analizar la somnolencia se observó que la cantidad de pacientes que reportaron este efecto adverso fue mayor en el grupo de tratamiento con QTP + AVP/Li (RR= 3.51). Esto demuestra que el riesgo relativo aumenta al combinar estas drogas, por lo cual es importante supervisar y advertir a los pacientes acerca del mismo.

La sequedad bucal es un efecto adverso muy característico del tratamiento con QTP⁴⁵ y también es común para el Li⁴⁴. Los análisis realizados demostraron que este efecto adverso fue significativamente más alto en todos los grupos que fueron tratados con QTP + AVP/Li en comparación con el grupo PCO + AVP/Li: 5.62 puntos de diferencia. Esto demuestra que el riesgo de presentar esta reacción adversa es mucho mayor al utilizar la combinación de fármacos.

Al analizar el cambio de peso en los pacientes desde el comienzo hasta el final de los ensayos, se observó que aumentó en todos los grupos tratados con QTP + AVP/Li, mientras que en los grupos tratados con PCO + AVP/Li los aumentos fueron menos pronunciados y los cambios de peso más variados. Los valores obtenidos por Del Bello en el grupo de PCO + AVP/Li (un aumento de 2.5 kg del peso corporal) fueron mucho mayores que en los grupos de PCO en otros ensayos, los cuales no superaron los 0.4 kg de aumento (Figura 11). Esto se debe a que en el estudio de Del Bello, se utilizó únicamente el AVP como terapia de combinación tanto para la QTP como para el PCO, aumentando los casos afectados por el efecto de dicha droga. Estos resultados se deben a que el aumento de peso es uno de los principales y más característicos efectos adversos de la QTP⁴⁵ y también del AVP²⁵. Es por esto que los resultados obtenidos demuestran que el riesgo es mayor al utilizar la terapia combinada de ambas drogas (DM=1.88).

También se analizó el cambio en el colesterol total y la glucosa en sangre de los pacientes en ambos grupos de tratamiento, ya que son efectos adversos frecuentes para la QTP⁴⁵. Los valores obtenidos en las medidas de colesterol total no reflejaron cambios significativos entre ambos grupos de tratamiento. Por otro lado, con respecto a la glucosa en sangre, se observó que el grupo bajo la terapia combinada presentó un aumento mayor que el grupo de PCO + AVP/Li desde el comienzo hasta el final de los ensayos analizados (DM=6.91), un resultado esperable. Estos efectos son difíciles de calificar porque no fue analizado si los pacientes presentaban patologías concomitantes como diabetes, hiperlipidemia y síndrome metabólico.

Por último, las muertes informadas en todos los estudios incluidos en la revisión fueron 5 desde el momento en el que se comenzó a administrar las distintas terapias a los pacientes hasta finalizar los ensayos. Cuatro de ellas fueron pacientes que estaban siendo tratados con PCO + AVP/Li, mientras que una fue bajo el tratamiento con QTP + AVP/Li. Esta última fue un suicidio que no fue considerado relacionado al tratamiento según el investigador de ese ensayo (Yatham y col., 2007). Por otro lado, de las cuatro muertes que sucedieron en el grupo control, dos fueron por causas no relacionadas a la bipolaridad (fallo cardíaco y sepsis) ni al tratamiento. Otra de las muertes fue un suicidio, el cual se lo

consideró relacionado a la terapia de investigación, mientras que la cuarta muerte no fue conocida su causa.

Se consideró de bajo riesgo de sesgo a todos los ensayos sobre el doble ciego y la aleatorización a pesar de no especificar el método utilizado, porque son estudios realizados antes del 2013, fecha de la última revisión de la Declaración de Helsinki. Desde entonces, se exige el registro de todo estudio de investigación en seres humanos y se pide la descripción detallada del método de aleatorización y ciego de los mismos para las publicaciones⁴⁶. Los estudios incluidos fechan de años anteriores a esta obligación, por lo tanto, no se les exigía ser registrados en la base de datos de clinicaltrials.gov y las revistas en donde se publicaban estos ensayos no consideraban que fuera necesario que especifiquen el método utilizado para realizar el ciego y la aleatorización.

Se ha realizado un metaanálisis en red que demostró que, para el tratamiento del trastorno bipolar tipo I, la mayoría de los fármacos analizados fueron más eficaces que el placebo y generalmente bien tolerados, aunque se debe tener en cuenta las diferencias en la calidad de la evidencia y los perfiles de efectos secundarios. Ciertamente, tomando la evaluación de la prevención del episodio maníaco como medida de eficacia o la recaída o recurrencia del episodio depresivo, y la mejor calidad de la evidencia de apoyo, el litio debe seguir siendo el tratamiento de primera línea cuando se prescribe un fármaco de prevención de recaídas en pacientes con trastorno bipolar, a pesar de su perfil de seguridad⁴⁷. Además, en pacientes estabilizados durante el tratamiento con QTP en la etapa aguda, se observó que aumentó significativamente el tiempo hasta la recurrencia de cualquier evento anímico, maníaco o depresivo en comparación con el placebo. El Li también fue más efectivo que el PCO para la prevención de eventos maníacos y depresivos⁴⁸. Por estos estudios, la Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT⁴) ha considerado que la QTP tiene evidencia de nivel I en el tratamiento para la bipolaridad tipo I tanto en monoterapia como asociado a AVP o Li.

Una revisión sistemática y metaanálisis en red realizada en el 2021 comparó la eficacia, aceptabilidad y seguridad de distintas intervenciones farmacológicas para el tratamiento de pacientes con manía bipolar aguda. Se compararon muchos antipsicóticos como aripiprazol, asenapina, carbamazepina, cariprazina, haloperidol, litio, olanzapina, paliperidona, quetiapina, risperidona, tamoxifeno, valproato y ziprasidona y la mayoría fueron superiores al placebo. El aripiprazol, la olanzapina, la quetiapina y la risperidona tuvieron menos abandonos del tratamiento y el topiramato fue el que presentó mayor discontinuación. En comparación con el placebo, el aripiprazol, asenapina, carbamazepina, cariprazina, haloperidol, litio, olanzapina, paliperidona, quetiapina, risperidona, tamoxifeno, valproato y ziprasidona superaron la mejora de los síntomas de manía⁴⁹.

Los efectos adversos y tolerabilidad de los tratamientos son un aspecto muy importante por considerar al momento de elegir un tratamiento. Un estudio publicado en el 2007 demostró que en los pacientes tratados con aripiprazol y con risperidona presentaron un significativo aumento de eventos no

deseados, principalmente efectos extrapiramidales en comparación con carbamazepina, haloperidol, litio, olanzapina, quetiapina y valproato⁵⁰.

Este trabajo es el primer metaanálisis de QTP + AVP/Li en pacientes con trastorno bipolar tipo I, únicamente en fase maníaca, que toma como criterio de eficacia los cambios de puntaje en la YMRS y en la CGI-BP, con resultados significativos frente al placebo. El uso de estas escalas como criterio es un acercamiento distinto a los otros metaanálisis publicados, debido a que estos últimos no estudian de manera específica la fase maníaca del trastorno bipolar y, además, todos cuentan con patrocinadores pudiendo sesgar los resultados obtenidos.

La elección de una terapia combinada de dos fármacos con perfiles de seguridad alto, que permita disminuir las dosis de estos y mejore la sintomatología de los pacientes, es un objetivo por alcanzar para muchos médicos psiquiatras. Por eso, si bien hay distintos estudios que aportan información de posibles tratamientos para los pacientes con trastorno bipolar, se siguen necesitando nuevas terapias continuamente debido a que es una enfermedad de alta complejidad. Es importante continuar investigando y realizando estudios de control y revisiones sistemáticas para poder responder a las preguntas clínicas con precisión. Es responsabilidad de los farmacéuticos asesorarse para analizar la evidencia y familiarizarse con las técnicas de metaanálisis para aportar información de calidad.

9. Conclusión

Este metaanálisis pone en evidencia la mejora de los síntomas maníacos de la fase aguda a los 21 días del comienzo de la terapia combinada con QTP + AVP/Li para pacientes con diagnóstico de bipolaridad tipo 1. Además, se observó que los efectos adversos de los diferentes ensayos incluidos fueron de grado leve a moderado, y de igual cantidad a los del grupo tratado con PCO + AVP/Li. Estos resultados demuestran la eficacia y seguridad de la terapia combinada.

Bibliografía

-
- ¹ Goodwin FK, Jamison KR. (1990). Manic-Depressive Illness. Chapter 8 -Suicide-. Oxford: Oxford University Press.
- ² Woods SW. (2000). The Economic Burden of Bipolar Disease. *J Clin Psychiatry*, 61 Supp 13: S38–S41.
- ³ Keck PE, McElroy SL, Strakowski SM y col. (1998). 12-Month Outcome Of Patients With Bipolar Disorder Following Hospitalization For A Manic Or Mixed Episode. *Am J Psychiatry*, 155: 646–652.
- ⁴ Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, O'Donovan C, Macqueen G, McIntyre RS, Sharma V, Ravindran A, Young LT, Milev R, Bond DJ, Frey BN, Goldstein BI, Lafer B, Birmaher B, Ha K, Nolen WA, Berk M. (2013). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord.*, 15(1):1-44. doi: 10.1111/bdi.12025. Epub 2012 Dec 12. PMID: 23237061.
- ⁵ Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, Viana MC, Andrade LH, Hu C, Karam EG, Ladea M, Medina-Mora ME, Ono Y, Posada-Villa J, Sagar R, Wells JE, Zarkov Z. (2011). Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*, 68(3): 241-51. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.12. PMID: 21383262; PMCID: PMC3486639.
- ⁶ NIMH National Institute of Mental Health. (2022). Trastorno Bipolar. Publicación de NIH Núm. 22-MH-8088S. <https://www.nimh.nih.gov/health/publications/espanol/trastorno-bipolar>
- ⁷ American Psychiatric Association, DSM-5 Task Force. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™ (5th ed.). American Psychiatric Publishing, Inc. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- ⁸ Coryell W. (2021). Trastornos bipolares - Trastornos psiquiátricos - Manual MSD versión para profesionales. <https://www.msmanuals.com/es/professional/trastornos-psiqui%C3%A1tricos/trastornos-del-estado-de-%C3%A1nimo/trastornos-bipolares>
- ⁹ Young Mania Rating Scale Measure. MEASURE, Modelling Effective Antipsychotic Therapeutic Success by utilizing Real Evidence, Patient Education Tools. (2006). Sponsored by The France Foundation <https://dcf.psychiatry.ufl.edu/files/2011/05/Young-Mania-Rating-Scale-Measure-with-background.pdf>
- ¹⁰ Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. (1978). A rating scale for mania: reliability, validity, and sensitivity. *Br J Psychiatry*, 133:429-35. doi: 10.1192/bjp.133.5.429. PMID: 728692.
- ¹¹ Williams JB, Kobak KA. (2008). Development and reliability of a structured interview guide for the Montgomery Asberg Depression Rating Scale (SIGMA). *Br J Psychiatry*, 192 (1): 52-8. doi: 10.1192/bjp.bp.106.032532. PMID: 18174510.
- ¹² Quilty LC, Robinson JJ, Rolland JP, Fruyt FD, Rouillon F, Bagby RM. (2013). The structure of the Montgomery-Åsberg depression rating scale over the course of treatment for depression. *Int J Methods*

Psychiatr Res. 22(3):175-84. doi: 10.1002/mpr.1388. Epub 2013 Aug 19. PMID: 24038301; PMCID: PMC6878407.

¹³ Spearing MK, Post RM, Leverich GS, Brandt D, Nolen W. (1997). Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) Scale for use in bipolar illness (BP): the CGI-BP. *Psychiatry Res.* 5;73(3):159-71. doi: 10.1016/s0165-1781(97)00123-6. PMID: 9481807.

¹⁴ Clinical Global Impression (CGI). (1976). Guy W, editor. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, MD, U.S. Department of Health, Education, and Welfare <https://www.psywellness.com.sg/docs/CGI.pdf>

¹⁵ Meyer J. (2018). Capítulo 16: Farmacoterapia de la psicosis y manía. En Brunton L.L., Hilal-Dandan, R., y Knollmam B.C. (Eds.), Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica (13^{ra} ed.). New York, EE.UU.: Mac Graw Hill.

¹⁶ Grandjean EM, Aubry JM. (2009). Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach: part III: clinical safety. *CNS Drugs*; 23(5):397-418. doi: 10.2165/00023210-200923050-00004. PMID: 19453201.

¹⁷ Roxane Laboratories, Inc. (2011). LITHIUM CARBONATE Tablets USP, LITHIUM CARBONATE Capsules USP, LITHIUM Oral Solution USP. Food and Drug Administration; Columbus, Ohio 43216; Reference ID: 3031563. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/017812s028,018421s027lbl.pdf

¹⁸ Goodwin, G. M. (2003). Evidence-Based Guidelines for Treating Bipolar Disorder: Recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*, 17(2), 149–173. <https://doi.org/10.1177/0269881103017002003>

¹⁹ De Fazio P, Gaetano R, Caroleo M, Pavia M, De Sarro G, Fagiolini A, Segura-Garcia C. (2017). Lithium in late-life mania: a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 13:755-766 <https://doi.org/10.2147/NDT.S126708T>

²⁰ Martínez-Cue C. y Flórez J. (2014). Capítulo 31: Fármacos antipsicóticos y neurolepticos. En Flórez, J. (Ed.), *FARMACOLOGÍA HUMANA* (6ta.ed. Barcelona, España:Elsevier Masson.

²¹ Kelly K, Gross R, Macdonald R. (1990). Valproic acid selectively reduces the low-threshold (T) calcium current in rat nodose neurons. *Neuroscience Letters*, 116; 233-238; Elsevier Scientific Publishers Ireland Ltd.

²² Meyer J. (2018). Capítulo 17: Farmacoterapia de la epilepsia. En Brunton L.L., Hilal-Dandan, R., y Knollmam B.C. (Eds.), Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica (13^{ra} ed.). New York, EE.UU.: Mac Graw Hill.

²³ Toro Martínez E. (2000). Tratamiento psiquiátrico del trastorno bipolar. *Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiátrica* XI, 9, 1. <https://www.alcmeon.com.ar/9/33/ToroMartinez.htm#:~:text=La%20FDA%20la%20aprob%C3%B3%20como,sin%20restricciones%20seg%C3%BAn%20la%20edad>

²⁴ Cipriani A, Reid K, Young AH, Macritchie K, Geddes J. (2013). Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 10. Art. No.: CD003196. DOI: 10.1002/14651858.CD003196.pub2.

²⁵ Vidal Vademecum Spain. (2019). Valproico Ácido.

<https://www.vademecum.es/principios-activos-valproico+acido-n03ag01>

- ²⁶ AstraZeneca Pharmaceuticals LP. (2003). Seroquel (quetiapine fumarate) tablets. Seroquel S016 and S017 approval, Food and Drug Administration.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2004/20639se1-017,016_seroquel_lbl.pdf
- ²⁷ Seroquel. (2009). Ficha técnica o Resumen de las Características del Producto, etiquetado y prospecto. CHMP, EMA.
- ²⁸ Sokolski KN, Denson TF. (2003). Adjunctive quetiapine in bipolar patients partially responsive to lithium or valproate. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27: 863–866.
- ²⁹ Winter HR et al. (2007). Open-label steady-state pharmacokinetic drug interaction study on co-administered quetiapine fumarate and divalproex sodium in patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, or bipolar disorder. *Hum Psychopharmacol* 22: 469–476.
- ³⁰ Garriga M, Solé E, González-Pinto A, Selva-Vera G, Arranz B, Amann BL, Saiz-Ruiz J, Pérez-Blanco J, Vieta E. (2017). Efficacy of quetiapine XR vs. placebo as concomitant treatment to mood stabilizers in the control of subthreshold symptoms of bipolar disorder: Results from a pilot, randomized controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 27(10):959-969. doi: 10.1016/j.euroneuro.2017.08.429. Epub 2017 Sep 4. PMID: 28882405.
- ³¹ Vella T, Mifsud J. (2014). Interactions between valproic acid and quetiapine/olanzapine in the treatment of bipolar disorder and the role of therapeutic drug monitoring. *J Pharm Pharmacol*. 66(6):747-59. doi: 10.1111/jphp.12209. Epub 2014 Jan 7. PMID: 24392714.
- ³² Woodward TC, Tafesse E, Quon P, Lazarus A. (2010). Cost effectiveness of adjunctive quetiapine fumarate extended-release tablets with mood stabilizers in the maintenance treatment of bipolar I disorder. *Pharmacoeconomics*. 28(9):751-64. doi: 10.2165/11538350-000000000-00000. PMID: 20623994.
- ³³ Quetiapina Ficha técnica. (2008). Ministerio de sanidad, política social e igualdad. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios, revisión de texto Noviembre 2020.
- ³⁴ Céniga M, Allegue N, Bellmunt S, López C, Riera R, Solanich T, Pardo J. (2009). Medicina Basada en la evidencia: concepto y aplicación. *ANGIOLOGÍA*. 2009; 61: 29-34. DOI: 10.1016/S0003-3170(09)11004-0
- ³⁵ Evidence-Based Practice: Study Design. (2022). Medical Center Library and Archives. Duke University. <https://guides.mclibrary.duke.edu/ebm/studydesign>
- ³⁶ Primo J. Niveles de Evidencia y Grados de recomendación. (2003). Ponencia presentada en el Symposium “Gestión del conocimiento y su aplicación en la Enfermedad Inflamatoria Crónica Intestinal”, organizado por GETECCU (Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa).
- ³⁷ Fernández-Chinguel JE, Zafra-Tanaka JH, Goicochea-Lugo S, Peralta, Christopher I, y Taype-Rondan A. (2019). Aspectos básicos sobre la lectura de revisiones sistemáticas y la interpretación de meta-análisis. *Acta Médica Peruana*, 36(2), 157-169. Recuperado en 08 de octubre de 2022, de http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172019000200013&lng=es&tlng=es.

³⁸ Higgins JPT, Green S (editors). (2011). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. *Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones*, versión 5.1.0 [actualizada en marzo de 2011] Centro Cochrane Iberoamericano; 2012. Disponible en <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>

³⁹ Sánchez Meca J. (2010). Cómo realizar una revisión sistemática y un meta-análisis. *Aula abierta*, 38, 2, 2010, 53-64.

⁴⁰ Manterola C., Asenjo-Lobos C. & Otzen, T. (2014). Jerarquización de la evidencia: Niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. *Revista chilena de infectología*, 31(6), 705-718. <https://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182014000600011>

⁴¹ Aguayo-Albasini JL, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. (2014). Sistema GRADE: clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación / GRADE system: Classification of quality of evidence and strength of recommendation. *Cir. Esp.*; 92(2): 82-88.

⁴² Gerard Urrútia & Xavier Bonfill. (2009). Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. Elsevier Doyma España, SL. doi: 10.1016/j.medcli.2010.01.015

⁴³ Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.

⁴⁴ Vidal Vademecum Spain. (2016). Litio. <https://www.vademecum.es/principios-activos-litio-n05an01>

⁴⁵ Vidal Vademecum Spain. (2018). Quetiapina. <https://www.vademecum.es/principios-activos-quetiapina-n05ah04>.

⁴⁶ Dal-Ré, Rafael, Delgado, Miguel, & Bolumar, Francisco. (2015). El registro de los estudios observacionales: es el momento de cumplir el requerimiento de la Declaración de Helsinki. *Gaceta Sanitaria*, 29(3), 228-231. <https://dx.doi.org/10.1016/j.gaceta.2014.10.006>

⁴⁷ Miura, Tomofumi; Noma, Hisashi; Furukawa, Toshi A; Mitsuyasu, Hiroshi; Tanaka, Shiro; Stockton, Sarah; Salanti, Georgia; Motomura, Keisuke; Shimano-Katsuki, Satomi; Leucht, Stefan; Cipriani, Andrea; Geddes, John R; Kanba, Shigenobu. (2014). Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments in the maintenance treatment of bipolar disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 1(5), 351–359. doi:10.1016/s2215-0366(14)70314-1

⁴⁸ Weisler RH, Nolen WA, Neijber A, Hellqvist A, Paulsson B. (2011). Trial 144 study I. Continuation of quetiapine versus switching to placebo or lithium for maintenance treatment of bipolar I disorder (Trial 144: a randomized controlled study). *J Clin Psychiatry*, 72:1452-64.

⁴⁹ Kishi T, Ikuta T, Matsuda Y, Sakuma K, Okuya M, Nomura I, Hatano M, Iwata N. (2022). Pharmacological treatment for bipolar mania: a systematic review and network meta-analysis of double-blind randomized controlled trials. *Mol Psychiatry*, 27(2):1136-1144. doi: 10.1038/s41380-021-01334-4. Epub 2021 Oct 12. PMID: 34642461; PMCID: PMC9054678.

⁵⁰ Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Tacchi MJ, Taylor D. (2007). Pharmacological interventions for acute bipolar mania: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Bipolar Disord*, 9(6):551-60. doi: 10.1111/j.1399-5618.2007.00468.x. PMID: 17845269.