



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL.

ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA.

SECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN

Estudio Aleatorizado, Multicéntrico, para Comparar la Eficacia y Seguridad del Fumarato De Quetiapina de Liberación Prolongada como Monoterapia o en Combinación con Litio en el Tratamiento de Pacientes Con Depresión Bipolar Aguda

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRO EN
CIENCIAS DE LA SALUD, EN EL ÁREA DE
INVESTIGACIÓN CLÍNICA:

P R E S E N T A

Q. F. B. **JESÚS ENRIQUE RODRÍGUEZ GARCÍA.**



Directores de Tesis:

Dr. Juan Asbun Bojalil

M. en C. Jorge Skiold López Canales

México D. F. Junio 2010



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO
ACTA DE REVISIÓN DE TESIS

En la Ciudad de México siendo las 8:00 horas del día 14 del mes de Enero del 2011 se reunieron los miembros de la Comisión Revisora de Tesis, designada por el Colegio de Profesores de Estudios de Posgrado e Investigación de La ESM del IPN para examinar la tesis titulada:

"Estudio Aleatorizado, Multicéntrico, para Comparar la Eficacia y Seguridad de Fumarato de Quetiapina de Liberación Prolongada como Monoterapia o en Combinación con Litio en el Tratamiento de Pacientes con Depresión Bipolar Aguda"

Presentada por el alumno:

Rodríguez
Apellido paterno

García
Apellido materno

Jesús Enrique
Nombre(s)

Con registro:

B	0	8	1	5	1	5
---	---	---	---	---	---	---

aspirante de:

Maestría en Ciencias de la Salud

Después de intercambiar opiniones los miembros de la Comisión manifestaron **APROBAR LA TESIS**, en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

LA COMISIÓN REVISORA

Directores de tesis

Dr. Juan Asbun Bojalil

M. en C. Jorge Skiold López Canales

Dr. Carlos Castillo Henkel

Dra. María del Carmen Castillo Hernández

Dra. Elvia Mera Jiménez

PRESIDENTE DEL COLEGIO DE PROFESORES

Dr. Eleazar Lara Padilla



SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PÚBLICA
MEXICO, D.F.
ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA
I.P.N.
SECCION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACION
CONTROL ESCOLAR



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

CARTA CESIÓN DE DERECHOS

En la Ciudad de México el día 14 del mes enero del año 2011, el que suscribe Jesús Enrique Rodríguez García alumno del Programa de Maestría en Ciencias de la Salud con número de registro B081515, adscrito a Escuela Superior de Medicina, manifiesta que es autor intelectual del presente trabajo de Tesis bajo la dirección de Dr. Juan Asbun Bojalil y M. en C. Jorge Skiold López Canales y cede los derechos del trabajo intitulado “Estudio Aleatorizado, Multicéntrico, para Comparar la Eficacia y Seguridad de Fumarato de Quetiapina de Liberación Prolongada como Monoterapia o en Combinación con Litio en el Tratamiento de Pacientes con Depresión Bipolar Aguda” al Instituto Politécnico Nacional para su difusión, con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficas o datos del trabajo sin el permiso expreso del autor y/o director del trabajo. Este puede ser obtenido escribiendo a la siguiente dirección jesusrg_qfb@hotmail.com. Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

Jesús Enrique Rodríguez García

Nombre y firma

RESUMEN

Objetivo: El principal objetivo de este trabajo fue demostrar que la eficacia en el uso de Quetiapina en monoterapia una vez al día no es inferior al uso de la combinación de Quetiapina una vez al día combinada con Litio dos veces al día. **Método:** 88 pacientes, varones y mujeres de 18 a 65 años de edad con diagnóstico DSM-IV para trastorno bipolar I o II, con un episodio confirmado de depresión mayor reciente y con duración de menos de un año pero más de 2 semanas. Los pacientes fueron aleatorizados en dos brazos de tratamiento, ya sea recibiendo monoterapia de Quetiapina con ajuste de (50 mg o 100 mg o 200 mg o 300 mg), o tratamiento combinado, siendo la misma dosis de Quetiapina más Litio dos veces al día (300 mg/día a 1800 mg/día), de acuerdo con el criterio del investigador. La principal medida de eficacia fue el cambio en el valor desde la basal hasta el valor de la octava semana en la escala Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS). Como medida adicional se incluyó la escala de evaluación Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D 17). **Resultados:** Ambos tratamientos demostraron mejora en la escala MADRS y la escala HAM-D. Sin embargo se demuestra estadísticamente a través de la prueba de student, que la mejoría en la condición del paciente con el tratamiento de monoterapia con Quetiapina una vez al día no es inferior a la mejoría observada con la terapia dual de Quetiapina una vez al día combinada con Litio dos veces al día. **Conclusiones:** La monoterapia con Quetiapina no es inferior a la terapia de Quetiapina en combinación con Litio en el tratamiento de la depresión mayor.

ABSTRACT

Objective: The main purpose of this work is to demonstrate that Quetiapine used in monotherapy once daily is not inferior to the combination of Quetiapine once daily with Lithium twice a day.

Method: 88 patients, male and female, 18 to 65 years old, with a diagnostic of Bipolar disorder I or II by DSM-IV, with at least one recent and confirmed mayor depression episode, shorter than year but longer than two weeks. Patients were randomized in two treatment branches Quetiapina (50 mg o 100 mg o 200 mg o 300 mg) or combined treatment of Quetiapine with Lithium twice a day (300 mg/day to 1800 mg/day). The primary efficacy measure was mean change from baseline to week 8 in the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale total score. Additional efficacy assessments included the Hamilton Depression Rating Scale. **Results:** Both treatments demonstrated an improvement in the total score for MADRS and HAM-D scales. It's demonstrated statistically, through the t-student, that the improvement in patients condition treated with Quetiapine monotherapy is not inferior to the improvement observed with the combine therapy with lithium twice a day. **Conclusions:** The monotherapy with Quetiapine is not inferior to the therapy of Quetiapina combined with Lithium in the treatment of Mayor Depression

Contenido

RESUMEN.....	4
ABSTRACT	5
Contenido	6
1. INTRODUCCIÓN.....	8
2. ANTECEDENTES.....	9
2.1. Trastorno Bipolar.....	9
2.2. Depresión y Depresión Mayor.....	12
2.3. Prevalencia.....	14
2.4. Métodos diagnósticos.....	15
2.4.1. DSM-IV(Información extraída de Manual (7))	16
2.4.2. ICD-10 (Información extraída de manual (8)).....	18
2.5. Principales métodos de evaluación.....	22
2.6. Guías de Tratamiento.....	24
2.7. Quetiapina.....	26
2.8. Litio	27
2.9. Tratamientos en Monoterapia Actuales.....	27
2.10. Tratamientos de Terapia en Combinación Actuales.....	28
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	29
4. HIPÓTESIS DE ESTUDIO.....	30
4.1. Primaria.....	30
4.2. Secundarias.....	30
5. JUSTIFICACIÓN.....	30
6. EVALUACIÓN RIESGO/BENEFICIO Y ÉTICAS.....	31
7. OBJETIVOS.....	31
7.1. Primario:.....	31
7.2. Secundarios:.....	31
8. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	31
9. CONDUCCIÓN DEL ESTUDIO.....	32
9.1. Enrolamiento de los pacientes y aleatorización.....	32
9.2. Procedimientos para la aleatorización.....	32
9.3. Ciego y procedimientos para eliminar el ciego del estudio.....	33
10. TRATAMIENTOS.....	33
10.1. Dosis y esquemas de tratamiento.....	33
10.2. Almacenamiento.....	34
10.3. Tratamiento(s) concomitante(s) y posterior(es) al estudio.....	35
10.4. Apego al tratamiento.....	37
10.5. Responsabilidades.....	37
11. RECOPIACIÓN DE LAS VARIABLES DE ESTUDIO.....	38
11.1. Registro de datos.....	38
11.2. Procedimientos de selección de pacientes y demográficos.....	38
12. POBLACIÓN OBJETIVO DE PACIENTES.....	39
13. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	39
14. CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN.....	40

15. Plan de Estudio.....	44
16. RETIRO DE PACIENTES.....	46
16.1. Criterios para la discontinuación del estudio.....	46
17. INFORMACIÓN DE SEGURIDAD.....	48
17.1. Evento Adverso Serio (EAS) (50) (51).....	48
17.2. Lineamientos para el reporte de EAS (50) (51).....	48
18. RESULTADOS.....	49
19. ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	50
20. DISCUSIÓN.....	53
21. BIBLIOGRAFÍA.....	55
22. APENDICES.....	58
22.1. Apéndice 1. Criterios de depresión bipolar del DSM-IV.....	58
22.2. Apéndice 2. Información para prescribir de carbonato de litio.....	60

Índice de Figuras

Ilustración 1. Formas evolutivas del estado de ánimo.....	10
Ilustración 2. Esquemas de manejo.....	25
Ilustración 3. Fumarato de Quetiapina.....	26
Ilustración 4. HAM-D.....	51
Ilustración 5. MADRS.....	52
Ilustración 6. YMRS.....	53

Índice de Tablas

Tabla 1. Síntomas (1).....	11
Tabla 2. MADRS vs HAMD(17 y 24).....	23
Tabla 3. Recomendaciones para el tratamiento de la Depresión Bipolar Aguda.....	24
Tabla 4. Tabletas de Quetiapina XR.....	33
Tabla 5. Carbonato de Litio.....	33
Tabla 6. Programa de administración de fumarato de quetiapina en el brazo de monoterapia.....	33
Tabla 7. Programa de administración de fumarato de quetiapina en el brazo de tratamiento combinado.....	34
Tabla 8. Programa de administración de carbonato de litio en el brazo de tratamiento combinado.....	34
Tabla 9. Medicamentos y tratamientos prohibidos antes del estudio.....	36
Tabla 10. Medicamentos concomitantes prohibidos, permitidos con restricciones o permitidos.....	36
Tabla 11. Plan de trabajo Visita 1.....	38
Tabla 12. Plan de trabajo Visitas de Seguimiento.....	39
Tabla 13. Plan del estudio.....	45
Tabla 14. HAM-D.....	49
Tabla 15. MADRS.....	50
Tabla 16. YMRS.....	50

1. INTRODUCCIÓN.

El trastorno bipolar es un trastorno psiquiátrico que se caracteriza por episodios, ya sea maníacos, depresivos o mixtos; generalmente se acompaña de episodios depresivos mayores. Es una condición médica seria y crónica que se relaciona con intentos de suicidio. En México sigue siendo un problema de salud pública casi ignorado y se calcula que sólo una pequeña cantidad de casos de trastorno bipolar recibe tratamiento adecuado.

La fase depresiva, la cual se estudiará en este trabajo, involucra síntomas muy graves los cuales bajan la calidad de vida de los pacientes al punto en donde se ven afectados tanto la vida personal y familiar como la laboral del sujeto, siendo el peor de los desenlaces, el suicidio.

El Fumarato de quetiapina (quetiapina) es un derivado de dibenzotiazepina aprobado en muchos países de todo el mundo, incluido México, ha sido desarrollado por AstraZeneca para el tratamiento de pacientes con esquizofrenia, tratamiento de episodios de manía relacionados con trastorno bipolar y para el tratamiento de episodios de depresión moderados a severos de trastorno bipolar. La Quetiapina se ha estudiado en varios programas toxicológicos y clínicos orientados a apoyar la evaluación clínica en humanos.

De acuerdo con esto, el objetivo del presente trabajo fue demostrar que el tratamiento de Quetiapina en monoterapia no es inferior al tratamiento dual de Quetiapina y Litio.

2. ANTECEDENTES.

2.1. Trastorno Bipolar.

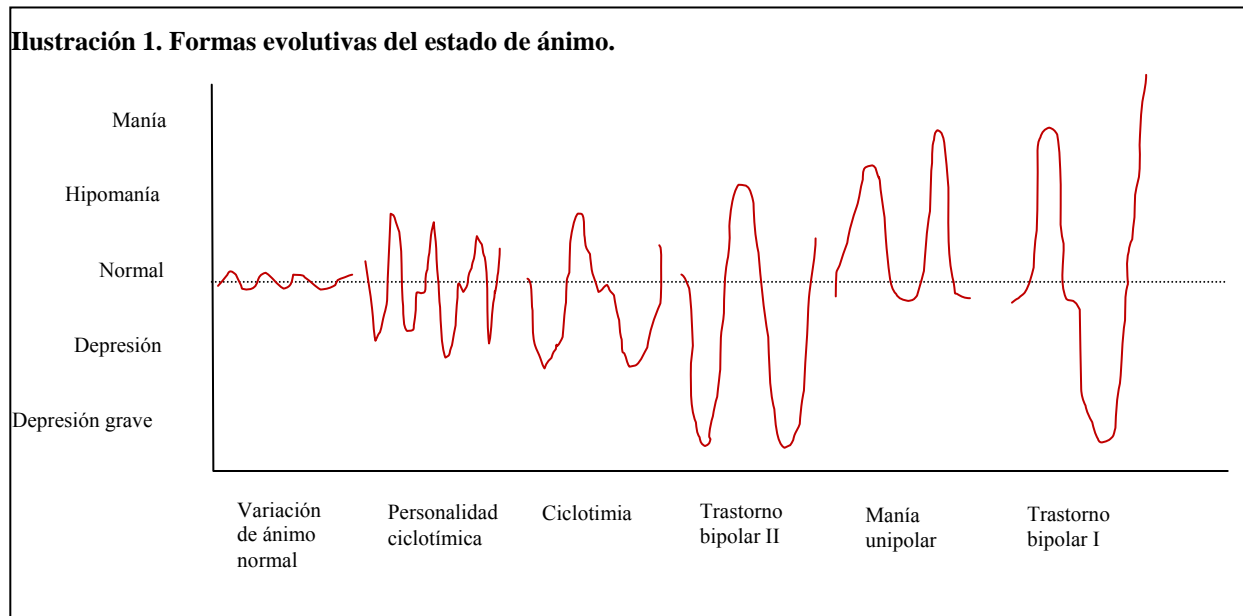
El trastorno bipolar, anteriormente conocido como depresión maníaca o psicosis maniaco-depresiva (1) (2) (3). Es una enfermedad psíquica que predispone a padecer estados emocionales alterados y persistentes, uno de tristeza o depresión y otro de euforia o manía, a lo largo de la vida (1) (4); dichas alteraciones emocionales son invalidantes, dificultando o impidiendo el funcionamiento cotidiano, laboral o social y familiar, en muchos casos no precisando de un desencadenante (1) (5) (6). Suelen aparecer de forma espontánea o bien en desproporción al acontecimiento que lo precede (si lo hubiese), y persiste en el tiempo más allá de la resolución de dicho evento (1).

El concepto es asimilado por los dos principales sistemas de clasificación del diagnóstico de padecimientos mentales el “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders” o DSM y publicado por la American Psychiatric Association, y el “International Classification of Disease” o ICD publicado por la OMS (3) (7) (8).

El trastorno bipolar se diferencia de la depresión unipolar debido a que en esta última hay episodios recurrentes de depresión sin episodios de euforia (1). Las personas que tienen trastorno bipolar pueden tener más episodios de manía o más episodios de depresión en el curso de su enfermedad (4). Al igual que otras enfermedades crónicas, el trastorno bipolar puede tratarse. El trastorno bipolar está asociado con una alta tasa de suicidio (1) (2) (4) (6). Es importante que las personas con trastorno bipolar reciban el diagnóstico y el tratamiento adecuados con un psiquiatra lo antes posible para minimizar el riesgo de lastimarse a sí mismas.

Lo característico es que se produzca una recuperación completa entre los episodios aislados (3) (9). A diferencia de otros trastornos del humor (afectivos) la incidencia en ambos sexos es aproximadamente la misma (10) (1) (11). Dado que los enfermos que sufren únicamente episodios repetidos de manía son relativamente escasos y de características muy parecidas al resto de los enfermos que tienen al menos episodios ocasionales de depresión, estos enfermos se clasifican como otro trastorno bipolar (7). En la Ilustración 1, se observa la evolución de estos

trastornos en cuestión de episodios que van de un estado de ánimo normal a hipomanía y a manía, y la fluctuación a depresión y depresión mayor (1) (4).



Los episodios de manía comienzan normalmente de manera brusca y se prolongan durante un período de tiempo que oscila entre dos semanas y cuarto a cinco meses, siendo la duración mediana de cuatro meses (2) (12). Los episodios de depresión tienden a durar más, con una duración mediana de seis meses, rara vez se prolongan más de un año, excepto en personas de edad avanzada. Aunque su presencia o ausencia no es esencial para el diagnóstico, ambos tipos de episodios sobrevienen a menudo a raíz de acontecimientos estresantes u otros traumas psicológicos, sin embargo la magnitud de los episodios es desproporcional al evento que los genera (1) (5). El primer episodio puede presentarse a cualquier edad, desde la infancia hasta la senectud. La frecuencia de los episodios, la forma de las recaídas y remisiones pueden ser muy variables, aunque las remisiones tienden a ser más cortas y las depresiones más frecuentes y prolongadas al sobrepasar la edad media de la vida (10) (9). Así también se acepta que no todos los pacientes que experimentan manía y depresión se vuelven psicóticos y por tanto el diagnóstico de psicosis no debería ser requerido (3).

Hay dos tipos principales de trastorno bipolar. Las personas con el trastorno bipolar I han tenido al menos un episodio completo de manía con períodos de depresión grave. En el pasado, el

trastorno bipolar I se denominaba depresión maníaca (9) (13). Más información sobre el diagnóstico y diferenciación entre el trastorno bipolar I y II se expone en el apartado 2.4 Métodos diagnósticos.

Las personas con trastorno bipolar II rara vez experimentan un episodio maníaco completo y en su lugar presentan períodos de hipomanía que se caracterizan por presentar niveles elevados de energía e impulsividad que no son tan extremos como los síntomas de la manía. Dichos períodos hipomaniacos alternan con episodios de depresión grave (1) (5) (9).

Una forma leve de trastorno bipolar llamado “ciclotimia” implica períodos de hipomanía y depresión leve, con menos fluctuaciones en el estado de ánimo. Existe una condición intermedia entre las oscilaciones normales de ánimo y la ciclotimia, sin alcanzar la gravedad de esta última que se denomina personalidad ciclotímica (1) (3) (7). Es posible que las personas con trastorno bipolar II o ciclotimia sean diagnosticadas erróneamente como pacientes que padecen únicamente depresión (3) (7).

Los pacientes con Trastorno Bipolar pueden presentar una variedad de síntomas (1), sin embargo los más frecuentes se encuentran descritos en la Tabla 1.

Tabla 1. Síntomas (1)	
Fase Maníaca ¹	<ul style="list-style-type: none"> · Agitación o irritación · Elevación del estado de ánimo · Hiperactividad · Incremento de la energía · Falta de autocontrol · Pensamientos apresurados · Autoestima elevada (delirios de grandeza, creencias falsas en habilidades especiales) · Poca necesidad de sueño · Compromiso exagerado en las actividades · Control deficiente del temperamento · Comportamientos imprudentes · Incurrir en excesos de comida, bebida o consumo de drogas · Deterioro de la capacidad de discernimiento · Promiscuidad sexual · Hacer gastos exagerados · Tendencia a distraerse fácilmente
Fase Depresivo ²	<ul style="list-style-type: none"> · Dificultad para concentrarse, recordar o tomar decisiones · Trastornos en la alimentación · Pérdida del apetito y pérdida de peso

	<ul style="list-style-type: none"> · Consumo exagerado de alimentos y aumento de peso · Fatiga y desgano · Sentimiento de desesperanza, culpa y falta de valor · Pérdida de la autoestima · Tristeza permanente · Pensamientos frecuentes acerca de la muerte · Trastornos del sueño · Somnolencia excesiva · Incapacidad para dormir · Pensamientos suicidas · Apatía por las actividades que alguna vez fueron placenteras · Aislamiento de los amigos
<p>¹ Estos síntomas de manía se observan con el trastorno bipolar I. En las personas con trastorno bipolar II, los episodios hipomaniacos implican síntomas similares que son menos intensos.</p> <p>² La fase depresiva de ambos tipos de trastorno bipolar, involucra síntomas muy graves de depresión.</p>	

Existe un alto riesgo de suicidio con el trastorno bipolar y en cualquiera de las dos fases los pacientes pueden abusar del alcohol u otras sustancias, lo cual puede empeorar los síntomas (3). Aproximadamente 17% de los pacientes con trastorno bipolar I y el 24% de los pacientes con trastorno bipolar II intentan suicidarse durante el transcurso de sus padecimientos (14). Algunas veces, hay una superposición entre las dos fases. Los síntomas maníacos y depresivos se pueden presentar simultáneamente o en una sucesión rápida denominada estado mixto (1) (9).

2.2. Depresión y Depresión Mayor

La Depresión es una patología afectiva que se fundamenta para la medicina y la psiquiatría, cuando la intensidad de la tristeza no constituye una respuesta razonable para la mayoría de las personas; que exista sin factores desencadenantes, ya sean aparentes o reales; cuando se instala en el sujeto por un tiempo más prolongado del esperado; cuando la tristeza se le agregan otros síntomas que integran un complejo sindromático. A esto se le conoce como depresión (6) (13) (15).

El riesgo de suicidio se ve elevado en gran medida durante los episodios depresivos (14). Muchos intentos, exitosos y fallidos, de suicidio ocurren durante la fase depresiva de la enfermedad, siendo los pacientes con trastorno bipolar II los de más alto riesgo (16).

Los pacientes presentan de manera común alteraciones del sueño, insomnio o hipersomnia (3) (6) (17) (18). El paciente se manifiesta con lenguaje lento, aumento en las pausas para responder, conversación monótona y disminución del vocabulario (3) (6) (5).

El paciente reconcentra sus pensamientos hacia el pasado, sobre todo a los fracasos y pecados, pierde la atención hacia el mundo externo (1). El sentimiento de inutilidad oscila desde los sentimientos de incapacidad hasta la evaluación negativa e irreal de la propia dignidad. Exagera los fracasos y se reprocha a si mismo los pequeños errores, buscando en su entorno motivos que le confirmen su autoevaluación negativa (6).

Las ideas de muerte son habituales (6) y con frecuencia existe la convicción de que el paciente como los demás estarían mejor muertos. Puede haber ideas de suicidio con o sin planes definidos (3) (6).

Es frecuente que se presenten los siguientes datos clínicos: cambios en el apetito y del sueño, pérdida de peso, astenia, adinamia y en ocasiones dolores musculares y/o articulares, el paciente puede sentirse verdaderamente enfermo, presentando con esto sintomatología que pudiera hacer pensar en trastornos somatoformes, así como de manera secundaria, rasgos obsesivo-compulsivos (6) (8) (19). Además, la referencia que realiza el paciente hacia un estado depresivo debe tomarse en cuenta para realizar el diagnóstico (19).

Cuando la depresión manifestada en el trastorno bipolar alcanza un grado mayor, entonces esta se convierte en Depresión Mayor, definiéndose esta cuando el paciente manifiesta al menos 5 síntomas durante un periodo de 2 semanas (15) (9), siendo cuando menos uno de estos síntomas humor depresivo o pérdida de interés o placer. Adicionalmente, debe haber cambios en al menos tres de los siguientes: peso, sueño, nivel de actividad, energía, habilidad para pensar o concentrarse y tendencia suicida (3) (9). En niños, el estado de ánimo deprimido puede tener el equivalente a un estado de ánimo irritable, pérdida de interés o placer durante al menos dos semanas (6). Más información sobre el diagnóstico y caracterización de la depresión mayor se expone en el apartado 2.4 Métodos diagnósticos.

Es de suma importancia realizar el diagnóstico diferenciado de la depresión mayor de la depresión generada por estados secundarios de estrés, alcohol o drogas, enfermedades médicas o por pérdida de una persona cercana (7). Un historial médico detallado que incluya historial familiar, ayuda en la mayoría de

los casos ha diferenciar los diagnósticos. Se estima que la prevalencia es de un 15% en hombres y de un 25% en mujeres (9).

2.3. Prevalencia.

El Informe Mundial sobre la Salud de 2001, refiere que la prevalencia puntual de depresión en el mundo para los hombres es de 1.9% y de 3.2% para las mujeres; la prevalencia para un periodo de 12 meses es de 5.8% y 9.5%, respectivamente (17) (18).

Actualmente se calcula que 450 millones de personas en el mundo padece de alguna forma de trastorno mental, que les genera sufrimiento e incapacidad. Aproximadamente 121 a 150 millones de ellos sufren depresión (5) (20).

En México sigue siendo un problema de salud pública casi ignorado por los planes gubernamentales; Pocos estudios epidemiológicos confiables se han realizado en México, sin embargo podemos destacar los realizados por Caraveo-Anduaga (1998, 1999) (11) (21), Bautista Sanchez (2001) (19) y Maria E. Medina(2003) (22), donde se establece que la frecuencia de la depresión oscila alrededor de 7.9% para habitantes de la Ciudad de México, cuyas edades oscilan entre los 18 y 65 años de edad (22). La prevalencia nacional de depresión en el año 2000 fue de 3.3%, mientras que en 2004 fue de 4.5%, 5.8% en las mujeres y 2.5% en hombres (10) (19) (23). La prevalencia se incrementa con la edad y disminuye al aumentar la escolaridad. En los hombres la prevalencia es más alta en áreas rurales que en zonas urbanas (19) (12). Un alto porcentaje de los afectados no refiere haber recibido atención médica y/o farmacológica adecuada, en gran medida por la falta de recursos y programas destinados a salud mental (5).

Se estima que, en México, los trastornos neuro-psiquiátricos ocupan el quinto lugar como carga de enfermedad al considerar indicadores de muerte prematura y días vividos con discapacidad (23) (22). Se espera que el índice de enfermos se incremente debido a problemas tales como la pobreza, la violencia, el aumento en el abuso de drogas y el envejecimiento de la población, entre otros factores (23) (22).

Se ha encontrado que el 2% de niños y adolescentes de hasta 18 años en México lo padece, lo que equivale a que dos millones de personas hayan padecido al menos un episodio de depresión mayor con un promedio de siete episodios a lo largo de su vida (22). Estos datos apoyan los registros de los trastornos mentales que ubican a la depresión entre las 10 enfermedades mas incapacitantes y 4 de ellas son trastornos mentales, esquizofrenia, depresión, obsesión-compulsión y alcoholismo (5) (22). Se estima que la depresión llegará a ser la segunda causa de discapacidad nivel mundial en el 2020, convirtiéndose así en un problema de salud pública (5) (10).

En México los factores de riesgo para que se presente la depresión son referidos a variables como la edad, sexo femenino, nivel socioeconómico bajo, expectativas de vida, realización de metas a largo plazo, religión, tipo de trabajo que desempeña la persona; pero en otros casos, las causas de la depresión son explicadas con cambios orgánicos que presenta la persona y son determinados por algunas sustancias como la noradrenalina y serotonina, aunado a modificaciones como ocurre, por ejemplo, con los estrógenos y la hormona luteinizante. Los factores psicológicos contribuyen en gran medida a la causalidad de la depresión, esto puede ser explicado por la alta co-morbilidad de trastornos de personalidad y afectivos que se presentan y que puede llegar a cifras de correlación de 90%.

Los costos sociales también pueden ser significativos e incuantificables en términos del rechazo social, estigmatización, discriminación, y ausencia de oportunidades de trabajo para las personas con trastornos mentales (5) (22).

Algunos estudios señalan que en Latinoamérica para el 2020, padecimientos similares como la depresión mayor unipolar, tendrán un aumento en la incidencia del 11.6% (24).

2.4. Métodos diagnósticos.

Tanto el DSM-IV como el ICD-10 delimitan los criterios para el diagnóstico del trastorno bipolar (7) (8). Sin embargo ambos criterios no son idénticos. Diferencias cruciales se centran en el número de episodios requeridos para un diagnóstico y definir la diferencia entre trastorno bipolar I y II (3).

2.4.1. DSM-IV(Información extraída de Manual (7))

El DSM-IV hace diferencias entre el trastorno bipolar I, el trastorno bipolar II, la ciclotimia y el trastorno bipolar no especificado. Hay seis criterios para el trastorno bipolar I: episodio maníaco único, episodio más reciente hipomaníaco, episodio más reciente maníaco, episodio más reciente mixto, episodio más reciente depresivo y episodio más reciente no especificado.

• **Trastorno bipolar I.** La característica esencial del trastorno bipolar I es un curso clínico caracterizado por uno o más episodios maníacos o episodios mixtos. Es frecuente que los sujetos también hayan presentado uno o más episodios depresivos mayores. La recidiva viene indicada por un cambio en la polaridad del episodio o por un intervalo entre los episodios de al menos 2 meses sin síntomas maníacos. Un cambio en la polaridad se define como un curso clínico en el que un episodio depresivo mayor evoluciona hasta un episodio maníaco o un episodio mixto, o en el que un episodio maníaco o un episodio mixto evolucionan hasta un episodio depresivo mayor. Por el contrario, un episodio hipomaníaco que evolucione hasta un episodio maníaco o un episodio mixto, o un episodio maníaco que evolucione hasta un episodio mixto (o viceversa), se considera que sólo es un episodio único. En los trastornos bipolares recidivantes la naturaleza de los episodios actuales (o del más reciente) puede ser especificada como sigue: episodio más reciente hipomaníaco, episodio más reciente maníaco, episodio más reciente mixto, episodio más reciente depresivo y episodio más reciente no especificado.

NOTA: Los episodios de trastorno del estado de ánimo inducidos por sustancias, otros tratamientos somáticos de la depresión, una droga o la exposición a un tóxico, o los trastornos del estado de ánimo debidos a enfermedad médica no se tienen en cuenta para establecer el diagnóstico de trastorno bipolar I. Además, los episodios no pueden explicarse mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo y no están superpuestos a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.

• **Trastorno bipolar II.** La característica esencial, es un curso clínico caracterizado por la aparición de uno o más episodios depresivos mayores acompañados por al menos un episodio hipomaníaco. Los episodios hipomaníacos no se tienen que confundir con los días de eutimia que pueden seguir a la remisión de un episodio depresivo mayor. La presencia de un episodio maníaco o mixto impide que se realice el diagnóstico de trastorno bipolar II. Los síntomas deben provocar un malestar clínicamente significativo o un deterioro social, laboral o de otras

áreas importantes de la actividad del individuo. En algunos casos los episodios hipomaniacos no causan deterioro por sí mismos. En su lugar, el deterioro puede ser consecuencia de los episodios depresivos mayores o de un patrón crónico de episodios afectivos impredecibles y de una actividad interpersonal o laboral con fluctuaciones. Los sujetos con un trastorno bipolar II puede que no consideren patológicos los episodios hipomaniacos, a pesar de que los demás se vean afectados por su comportamiento cambiante. Con frecuencia los sujetos, especialmente cuando se encuentran en pleno episodio depresivo mayor, no recuerdan los períodos de hipomanía, a no ser por mediación de los amigos o los familiares. La información de otras personas suele ser crucial para establecer el diagnóstico de un trastorno bipolar II.

NOTA: Los episodios de trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias o los trastornos del estado de ánimo debidos a enfermedad médica no se consideran válidos para establecer el diagnóstico de trastorno bipolar II. Además, los episodios no deben explicarse mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo y no han de estar superpuestos a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.

• **Episodio depresivo mayor.** La característica esencial de un episodio depresivo mayor es un período de al menos 2 semanas durante el que hay un estado de ánimo deprimido o una pérdida de interés o placer en casi todas las actividades. En los niños y adolescentes el estado de ánimo puede ser irritable en lugar de triste. El sujeto también debe experimentar al menos otros cuatro síntomas de una lista que incluye cambios de apetito o peso, del sueño y de la actividad psicomotora; falta de energía; sentimientos de infravaloración o culpa; dificultad para pensar, concentrarse o tomar decisiones, y pensamientos recurrentes de muerte o ideación, planes o intentos suicidas. Para indicar la existencia de un episodio depresivo mayor, un síntoma debe ser de nueva presentación o haber empeorado claramente si se compara con el estado del sujeto antes del episodio. Los síntomas han de mantenerse la mayor parte del día, casi cada día, durante al menos 2 semanas consecutivas. El episodio debe acompañarse de un malestar clínico significativo o de deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo. En algunos sujetos con episodios leves la actividad puede parecer normal, pero a costa de un esfuerzo muy importante. Frecuentemente, el estado de ánimo en un episodio depresivo mayor es descrito por el sujeto como deprimido, triste, desesperanzado, desanimado. En algunos casos, la tristeza puede ser negada al principio, pero más tarde puede ser suscitada

por la entrevista. En los niños y los adolescentes, más que un estado de ánimo triste o desanimado, puede presentarse un estado de ánimo irritable o inestable. Los sujetos pueden referir el sentimiento de estar menos interesados en sus aficiones. Frecuentemente, los familiares notan el aislamiento social o el abandono de aficiones. En algunos sujetos hay una reducción significativa de los niveles previos de interés o de deseo sexual. La alteración del sueño asociada más a menudo a un episodio depresivo mayor es el insomnio. Son frecuentes los pensamientos de muerte, la ideación suicida o las tentativas suicidas.

NOTA: No se realiza el diagnóstico de episodio depresivo mayor si los síntomas cumplen los criterios para un episodio mixto. Los episodios mixtos se caracterizan por presentar síntomas tanto de un episodio maníaco como de un episodio depresivo mayor prácticamente a diario durante al menos 1 semana. El grado de incapacidad asociado a un episodio depresivo mayor es variable, pero hasta en los casos leves ha de haber un malestar clínico significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo

2.4.2. ICD-10 (Información extraída de manual (8))

Por su parte el ICD-10 define en su Capítulo V, apartados del F00 al F99 desórdenes Mentales y de conducta, siendo de especial interés los listados del F30 al F39, en donde se menciona los desórdenes de humor (afectivos). Esta sección contiene desórdenes en los cuales la principal alteración es el cambio en el afecto o humor hacia la depresión (con o sin asociación a ansiedad) o hacia la euforia. El cambio de humor es usualmente acompañado por un cambio en nivel general de actividad; la mayoría de los demás síntomas son también secundarios al cambio en el humor y la actividad. La mayoría de estos desórdenes tienden a ser recurrentes y el comienzo de los episodios individuales frecuentemente puede ser relacionado a eventos o situaciones estresantes.

El ICD-10 enumera 7 grupos en la sección desórdenes de humor:

- F30 - Episodios Maníacos.
- F31 - Desórdenes Bipolares afectivos
- F32 - Episodios Depresivos.
- F33 - Desórdenes depresivos recurrentes.
- F34 - Desórdenes del Humor (Afectivos) Persistentes.

- F38 - Otros Desordenes del Humor (Afectivos).
- F39 - Desordenes del Humor (Afectivos) Inespecíficos.

Siendo de nuestro interés solo los incisos F31 y F32, como se detallan a continuación:

• **F31. Afecciones afectivas bipolares.** Afecciones caracterizadas por dos o más episodios en los cuales el humor del paciente y niveles de actividad están significativamente perturbados, estas perturbaciones consisten en algunas ocasiones de una elevación del ánimo y elevada energía y actividad (hipomanía o manía) y en otros de una baja de humor y reducida energía y actividad (depresión). Repetidos episodios de hipomanía o manía solo se clasifican como bipolar.

○ **Incluye:** maniaco-depresivo:

- Enfermedad.
- Psicosis
- Reacción.

○ **Excluye:** Afecciones bipolares, Episodios maniacos únicos, Ciclotimia.

F31.0. Trastornos afectivos bipolares, con episodio actual de hipomanía.

El paciente se encuentra actualmente en hipomanía, y ha tenido al menos algún otro episodio afectivo (hipomanía, manía, depresión o mixto) en el pasado.

F31.1. Trastornos afectivos bipolares, con episodio actual de manía sin síntomas psicóticos.

El paciente se encuentra actualmente en manía, sin síntomas, y ha tenido al menos algún otro episodio afectivo (hipomanía, manía depresión o mixto) en el pasado.

F31.2. Trastornos afectivos bipolares, sin episodio actual de manía sin síntomas psicóticos.

El paciente se encuentra actualmente en manía, con síntomas psicóticos, y ha tenido al menos algún otro episodio afectivo (hipomanía, manía depresión o mixto) en el pasado.

F31.3. Trastornos afectivos bipolares, con episodio actual de depresión leve o moderada.

El paciente se encuentra actualmente deprimido, en un episodio depresivo de severidad tanto leve como moderada, y tiene al menos un episodio afectivo hipomaniaco, maniaco o mixto probado en el pasado.

F31.4. Trastornos afectivos bipolares, con episodio actual de depresión severa sin síntomas psicóticos.

El paciente se encuentra actualmente deprimido, en un episodio depresivo severo sin síntomas psicóticos, de severidad tanto leve como moderada, y tiene al menos un episodio afectivo hipomaniaco, maniaco o mixto probado en el pasado.

F31.5. Trastornos afectivos bipolares, con episodio actual de depresión severa con síntomas psicóticos.

El paciente se encuentra actualmente deprimido, en un episodio depresivo severo con síntomas psicóticos, de severidad tanto leve como moderada, y tiene al menos un episodio afectivo hipomaniaco, maniaco o mixto probado en el pasado.

F31.6. Trastornos afectivos bipolares, con episodio actual mixto.

El paciente ha tenido al menos un episodio afectivo hipomaniaco, maniaco o mixto probado en el pasado, y actualmente exhibe tanto una mezcla o alteración rápida de síntomas maniacos y depresivos.

Excluye: episodios afectivos mixtos únicos.

F31.7. Trastornos afectivos bipolares, actualmente en remisión.

El paciente ha tenido al menos un episodio afectivo hipomaniaco, maniaco o mixto probado en el pasado, y al menos un episodio afectivo (hipomaniaco, maniaco o mixto) en adición, pero no padeciéndolo actualmente de alguna perturbación significativa del ánimo, y no lo ha hecho por varios meses.

F31.8. Otros Trastornos afectivos bipolares.

Trastorno Bipolar II.

Episodios maniacos recurrentes sin otra indicación.

F31.9. Trastornos afectivos bipolares inespecíficos.

- **F32. Episodios depresivos.** En los típicos episodios depresivos leves, moderados o severos, el paciente sufre de baja de ánimo, reducción de la energía y descenso en la actividad. La capacidad para el disfrute, interés y concentración están reducidas, y un marcado cansancio después del mas mínimo esfuerzo es común. Usualmente el sueño se encuentra perturbado y el apetito menguado. La autoestima y autoconfianza están casi siempre reducidas y en su menor nivel, algunas ideas de culpa o inutilidad están presentes con frecuencia. El humor bajo varia

poco de día en día, es irresponsivo a circunstancias y puede ser acompañado por el llamado síntoma somático, como pérdida de interés y sentimientos placenteros, caminar en la mañana por varias horas antes del momento acostumbrado, marcado retardo psicomotor, agitación, pérdida de apetito, pérdida de peso y pérdida del libido. Dependiendo del número y severidad de los síntomas, un episodio depresivo puede especificarse como leve, moderado o severo.

Incluye: episodios aislados de:

Reacción depresiva.

Depresión psicogénica

Depresión reactiva.

Excluye: Trastorno de desajuste, trastorno depresivo recurrente y asociaciones con desordenes de la conducta.

F32.0. Episodio depresivo leve.

Dos o tres síntomas arriba mencionados están usualmente presentes. El paciente está usualmente afligido por ellos, pero probablemente habilitado para continuar con la mayoría de sus actividades.

F32.1. Episodio depresivo moderado.

Cuatro o más de los síntomas arriba mencionados están usualmente presentes. El paciente tiene una gran dificultad para continuar con sus actividades ordinarias.

F32.2. Episodio depresivo severo sin síntomas psicóticos.

Un episodio de depresión en donde muchos de los síntomas están marcados y afligiendo. Típica pérdida de autoestima e ideas de inutilidad o culpa. Pensamientos y actos suicidas son comunes y un número de síntomas somáticos están usualmente presentes.

Depresión agitada, episodio único sin síntomas psicóticos.

Depresión Mayor, episodio único sin síntomas psicóticos.

Depresión vital, episodio único sin síntomas psicóticos.

F32.3. Episodio depresivo severo con síntomas psicóticos.

Un episodio como el descrito en F32.2, pero con la presencia de alucinaciones, delusiones, retardo psicomotor, o estupor tan severo que las actividades sociales ordinarias son imposibles; puede haber peligro de suicidio deshidratación o inanición. Las alucinaciones pueden ser o no congruentes con el humor.

Episodios aislados de:

Depresión Mayor con síntomas psicóticos.

Psicosis depresiva psicogénica.

Depresión psicótica.

Psicosis depresiva reactiva.

F32.8. Otros Episodios depresivos.

Depresión atípica.

Episodios aislados de depresión enmascarada sin otra indicación.

F32.9. Otros Episodios depresivos.

Depresión sin otra indicación.

Trastornos depresivos sin otra indicación.

2.5. Principales métodos de evaluación.

En la actualidad el trastorno depresivo es medido a través de varios métodos, sin embargo la “Hamilton Depression Rating Scale” (HAM-D) y el “Montgomery-Asberg Depression Rating Scale” (MADRS) (25) son dos de las escalas más frecuentemente usadas para medir la intensidad de los síntomas que con mayor frecuencia se observan en pacientes con depresión mayor. Es importante mencionar que no son instrumentos de diagnóstico, pero sí métodos eficaces para sondear el tipo y magnitud de los síntomas presentes, por tanto deben ser considerados como medidores de la severidad de la enfermedad. Ambas escalas han llevado un considerable estudio psicométrico y son aceptadas como estándares válidos para la evaluación de resultados de síntomas en estudios de depresión mayor. (26)

El HAM-D fue desarrollado durante al inicio del año 1960 (27), mientras que el MADRS se desarrolló posteriormente a mediados de 1979 (28). Ambas escalas fueron originalmente desarrolladas como meras herramientas de medición para evaluar el cambio en los síntomas en estudios con agentes psico-farmacológicos. De las dos escalas, el HAM-D ha sido el más comúnmente utilizado para evaluar cambios con tratamiento agudo en estudios con fármacos antidepresivos, terapia electroconvulsiva (TEC) y estimulación magnética transcraneal (EMT) (27).

Cada escala evalúa un grupo de síntomas. En el caso del HAM-D, la escala original propuesta por Hamilton contenía 17 puntos que eran considerados como consistentes en la detección de cambios. Otros puntos fueron desarrollados y agregados a través del tiempo por Hamilton y otros investigadores. Por lo general, la versión original de 17 puntos y la posterior de 24 puntos son las más comúnmente utilizadas. En el caso de la escala MADRS, un pequeño grupo de síntomas es usado por lo que solo 10 puntos son enlistados. Como se puede apreciar en la Tabla 2; **Error! No se encuentra el origen de la referencia.**, hay similitudes en varios puntos, sin embargo también hay diferencias. Por ejemplo, el HAM-D, da más lugar a la ansiedad y a síntomas físicos de estrés que el MADRS. El HAM-D también sondea un rango más amplio de síndromes puramente psiquiátricos. Sin embargo, es generalmente aceptado que el HAM-D y el MADRS están bien correlacionados. En estudios aleatorizados (n=325), desde la basal el coeficiente de correlación para el MADRS y el HAM-D24 fue de 0.6199, y para el MADRS y HAM-D17 fue de 0.6347.

(29)

Tabla 2. MADRS vs HAMD(17 y 24). (26) (27) (29) (30)		
Síntomas	MADRS (10 Puntos)	HAMD (24 Puntos)
Humor	Depresión (aparente) - 1 punto Depresión (reportada) - 1 punto Pérdida de interés - 1 punto Ideas suicidas - 1 punto	Depresión - 1 punto Ideas suicidas - 1 punto
Ansiedad	Tensión - 1 punto	Ansiedad psíquica - 1 punto Ansiedad somática - 1 punto
Función sexual	--	Libido reducido - 1 punto
Apetito	Apetito reducido - 1 punto	Apetito reducido - 1 punto Pérdida de peso - 1 punto
Sueño	Insomnio - 1 punto	Insomnio - 1 punto
Estado funcional	Dificultad en actividades - 1 punto	Trabajo / Actividades - 1 punto Agitación - 1 punto Retraso en actividades - 1 punto
Habilidad para pensar	Concentración - 1 punto	--
Síntomas físicos	--	Fatiga / Dolor - 1 punto
Hipocondriasis	--	Dolor físico - 1 punto
Variación diurna	--	**Síntomas diurnos - 1 punto
Aflicción psiquiátrica general	Pesimismo - 1 punto	**Despersonalización - 1 punto **Sentimientos paranoides - 1 punto **Síntomas obsesivos - 1 punto **Impotencia - 1 punto **Desesperanza - 1 punto **Desimportancia - 1 punto Sentimientos de culpa - 1 punto Entendimiento de la enfermedad - 1 punto
**Puntos adicionales contenidos en la escala HAMD24 y no en la escala HAMD17		

El HAMD y el MADRS son conducidos como una entrevista semi-estructurada clínicamente medida, sin embargo, la escala entre ambos instrumentos varía. El MADRS tiene una escala ajustada a siete puntos (de 0 a 6), mientras que la escala HAMD se basa en algunos puntos de

valor elevado, variando de punto en punto. Debido a estas diferencias, y como puede ser esperado, el MADRS generalmente reporta una ligera mayor variancia que el HAMD en los resultados totales.

2.6. Guías de Tratamiento

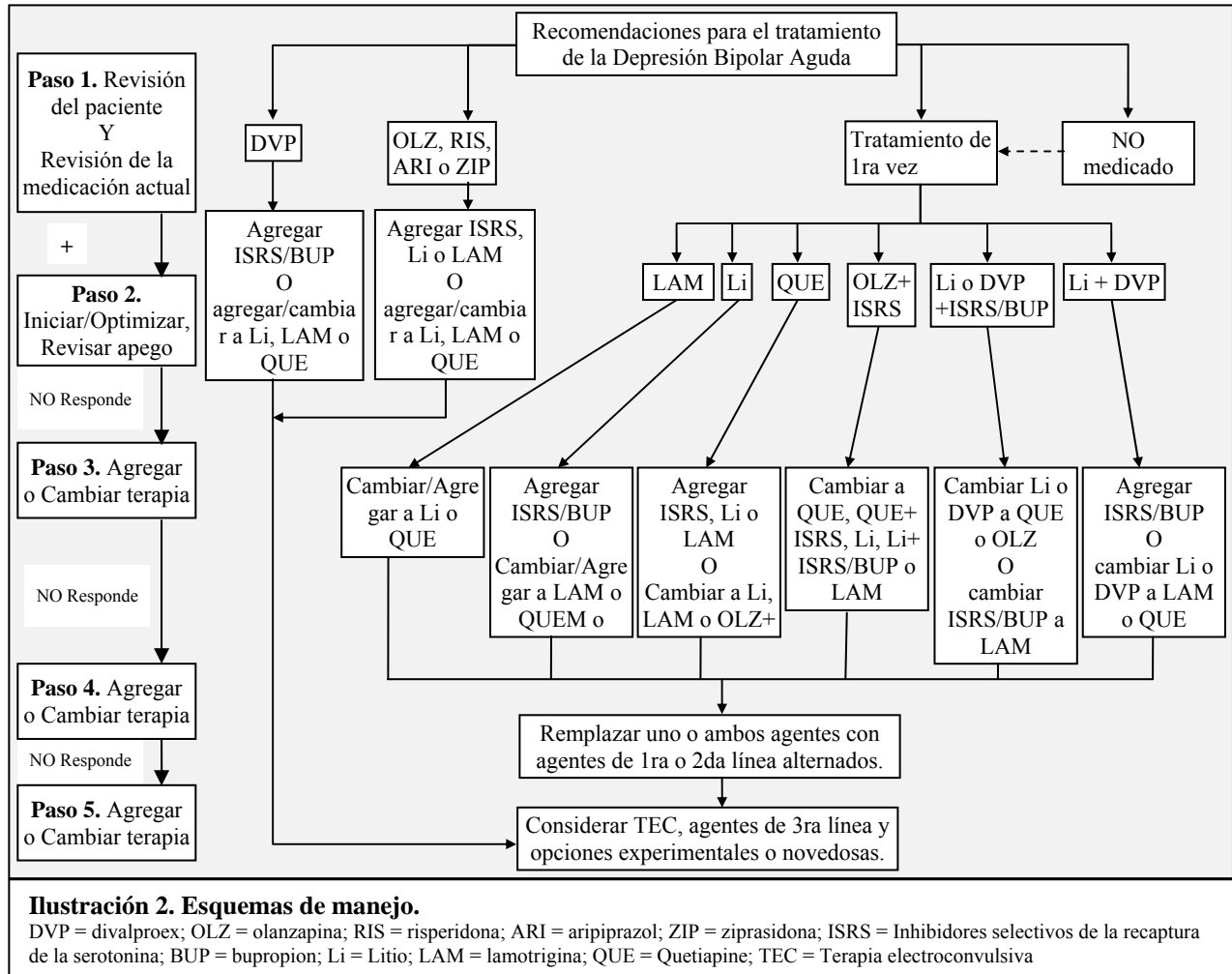
El trastorno bipolar es con frecuencia pasado por alto por las guías de tratamiento (12), sin embargo tiene un importante impacto clínico en la vida de los pacientes.

1ra línea	Litio, Lamotrigina, Quetiapina, Litio o Divalproex + ISRS, Olanzapina + ISRS, Litio + Divalproex, Litio o Divalproex + Bupropion
2da línea	Quetiapina + ISRS, Divalproex, Litio o Divalproex + Lamotrigina. Adjuntar Modafinilo.
3ra línea	Carbamazepina, Olanzapina, Litio + Carbamazepina, Litio + Pramipexole, Litio o Divalproex + Venlafaxine, Litio + IMAO, TEC, Litio o Divalproex o APA + ADT, Litio o Divalproex o Carbamazepina + ISRS + Lamotrigina. Adjuntar AEP, adjuntar Riluzole, adjuntar Topiramate
No Recomendado	Monoterapia con Gabapentina. Monoterapia con Aripiprazol.
<small>ISRS = Inhibidores selectivos de la recaptura de la serotonina; IMAO = Inhibidores de la monoaminoxidasa; TEC = Terapia electroconvulsiva; APA = Anti-psicótico atípico; ADT = Anti-depresivo tricíclico; AEP = Ácido eicosapentanóico.</small>	

De acuerdo a las guías mencionadas por la CANMAT del 2009 (12), existe una amplia variedad de tratamientos y combinaciones para el tratamiento farmacológico y con procedimientos para la Depresión Mayor, Tabla 3. Así mismo el proceder debe seguir 5 pasos específicos y detallados a continuación e ilustrados en el algoritmo mostrado en la Ilustración 2.

- **Paso 1.** Revisar los principales factores del estado del paciente y evaluar la medicación actual del paciente.
- **Paso 2.** Iniciar u optimizar la terapia adecuada y revisar adherencia a la misma (terapias de primera línea): Se recomiendan como terapia de elección de primera línea para la depresión bipolar el Litio, Lamotrigina, Litio o Divalproex + ISRS, Olanzapina + ISRS, Litio + Divalproex, litio o Divalproex + Bupropion, Monoterapia de Quetiapina.
- **Paso 3.** Agregar o cambiar terapia, Alternar terapias de 1era o 2da línea).
- **Paso 4.** Agregar o cambiar terapia, Alternar terapias de 1era o 2da línea).

- **Paso 5.** Agregar o cambiar terapia, se recomienda usar medicamentos de era línea y terapias nuevas o experimentales como Inhibidores de la monoaminoxidasa (31) (32). Aunque no se recomiendan monoterapia con Aripiprazol (33)



Así mismo y de acuerdo con las guías de la CANMAT del 2009 (12), existe un alto riesgo de mal apego a tratamiento por causas como nivel socio cultural, aumento de los episodios depresivos, aumento de peso y efectos secundarios sobre la cognición (34). Así también puede haber un aumento en la recurrencia del padecimiento si existen síntomas maniaco-depresivos en la recuperación o mantenimiento a corto plazo, así como tendencia a ciclado rápido (35). De la misma manera en pacientes que se encuentran en mantenimientos a largo plazo, los que presentaron síntomas maniaco-depresivos en la recuperación tienen tres veces más riesgo de recurrencia que aquellos que lograron una recuperación asintomática (36). Es por tanto de suma

importancia documentar y tratar los síntomas residuales inmediatamente después de la recuperación clínica del paciente.

2.7. Quetiapina

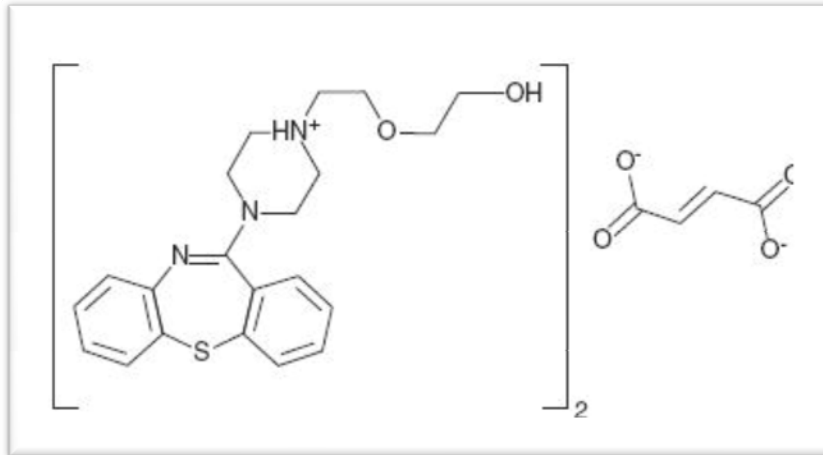


Ilustración 3. Fumarato de Quetiapina

El Fumarato de Quetiapina (Quetiapina) es un derivado de dibenzotiazepina aprobado en muchos países de todo el mundo, incluido México, desarrollado por AstraZeneca para el tratamiento de pacientes con esquizofrenia, tratamiento de episodios de manía relacionados con trastorno bipolar y para el tratamiento de episodios de depresión moderados a severos de trastorno bipolar. Fumarato de quetiapina se denomina químicamente como bis[2-(2-[4-(dibenzo[b,f][1,4]-tiazepina-11-il)piperazina-1-il]etoxi)etanol]fumarato (Ilustración 3). La Quetiapina se ha estudiado en varios programas toxicológicos y clínicos orientados a apoyar la evaluación clínica en humanos. (37)

La eficacia potencial de la Quetiapina en los síntomas depresivos se presenta en los datos del estudio QUEST (Quetiapine Experience with Safety and Tolerability Trial) de la seguridad y tolerabilidad de quetiapina y en estudios iniciados por investigadores en pacientes con trastornos del estado de ánimo. En un estudio abierto para evaluar la seguridad y tolerabilidad de quetiapina, más de 700 pacientes con esquizofrenia y otros trastornos psicóticos fueron aleatorizados a tratamiento con quetiapina o risperidona. Los pacientes tratados con quetiapina experimentaron una mayor mejoría en los síntomas depresivos en comparación con los pacientes tratados con risperidona, una diferencia promedio de 1.3 puntos en HAMA-D después de ajustar para las diferencias basales ($p=0.028$) (38).

Otro estudio de quetiapina en 20 pacientes dependientes de neurolépticos con desorden bipolar o esquizoafectivo también sugirió efectos positivos en los síntomas depresivos y psicóticos de estos desordenes (39). En general, en 10 pacientes con desorden bipolar y 10 con trastorno esquizoafectivo que recibieron tratamiento abierto con quetiapina a la dosificación clínica óptima (25 a 800 mg), se observó una mejoría significativa en la Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica (BPRS) (40), escala de Young para la Evaluación de la Manía (YMRS) (41) y puntuaciones de HAM-D. (27)

Por otro lado, ya se ha demostrado que la monoterapia con quetiapina es eficaz en la depresión bipolar aguda. En dos estudios aleatorizados de 542 y 509 pacientes tratados con monoterapia con quetiapina o placebo, demostró resultados positivos sobre placebo en el tratamiento de un episodio depresivo en pacientes con trastorno bipolar durante hasta 8 semanas. Se demostró eficacia clínicamente relevante, definida por el cambio desde la aleatorización en la escala de Montgomery-Asberg para la evaluación de la depresión (28) , en ambos brazos de tratamiento, 300 mg/día y 600 mg/día en ambos estudios (42) (43)

2.8. Litio

El uso adyuvante de medicamentos para estabilizar el estado de ánimo como carbonato de litio (LiCO_3) es común y puede disminuir la probabilidad de complicaciones. La evidencia indica que los medicamentos con propiedades estabilizadoras del estado de ánimo que producían niveles bajos de manía, hipomanía o aceleración del ciclo, pueden ser útiles como monoterapia en el tratamiento de depresión bipolar y la mayoría de los datos disponibles de estudios clínicos son de tratamiento combinado con un antidepresivo o un agente antipsicótico (20) (44). Recientemente se aprobó la comercialización de una tableta de combinación fija con olanzapina y fluoxetina en un número limitado de países para uso en esta población de pacientes.

2.9. Tratamientos en Monoterapia Actuales.

Aunque hay una extensa y emergente literatura guiando el tratamiento de la fase maníaca del trastorno bipolar así como muchos compuestos aprobados para el tratamiento de depresión unipolar, el tratamiento de la depresión bipolar no se ha estudiado ampliamente y las guías de

tratamiento se encuentran en sus primeros estadios. El uso del antidepresivo actualmente disponible para monoterapia en depresión bipolar, no está del todo definido y a menudo es problemático ya que pueden aumentar el "ciclaje" a hipomanía o manía desde depresión, o aumentar la aceleración del ciclo (45) (35).

En la actualidad se utilizan una variedad de tratamientos, tanto en monoterapia, como en terapias combinadas. El antiepiléptico lamotrigina produjo una mejoría en las puntuaciones de HAM-D y MADRS en un estudio de 7 semanas doble ciego, controlado con placebo, en los pacientes que finalizaron este estudio (46). El agente antimaniaco divalproex demostró una mejoría numérica sobre placebo en el porcentaje de pacientes con depresión bipolar que obtuvieron una reducción del 50% en las puntuaciones de HAM-D sin manía en un estudio de 8 semanas (47), pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Se ha demostrado que el carbonato de litio, también aprobado para el tratamiento de manía, es eficaz como agente monoterapéutico en aproximadamente el 50% de los pacientes con depresión bipolar (13) (48) (44). Sin embargo, hay limitaciones de eficacia y tolerabilidad que pueden prohibir el uso generalizado de estos tratamientos.

En un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo se demostró la eficacia del antipsicótico atípico olanzapina como monoterapia para el tratamiento de depresión bipolar (49). El cambio porcentual en MADRS del objetivo final fue significativamente mayor en pacientes tratados con olanzapina (-15.0 puntos) que los pacientes tratados con placebo (-11.9 puntos). La manía emergente con el tratamiento no difirió significativamente entre los grupos. También hay evidencia de estudios pequeños no controlados de que otros antipsicóticos atípicos como risperidona y clozapina tienen actividad antidepresiva leve a moderada cuando se usan en pacientes con trastornos del estado de ánimo. Estos estudios pequeños también indican poca probabilidad de que estos compuestos causen que los pacientes "ciclen" a manía.

2.10. Tratamientos de Terapia en Combinación Actuales

Aun siendo una práctica común, el uso de tratamientos en combinación ha sido poco estudiada a través de estudios clínicos de la industria o por estudios independientes (48). La principal razón para combinar tratamientos generalmente es alguna de las siguientes (48):

- a) El tratamiento en monoterapia ha sido solo parcialmente efectivo en los síntomas principales.
- b) El tratamiento en monoterapia ha sido efectivo en los síntomas principales, pero para síntomas secundarios se requiere una segunda medicación.
- c) Una combinación en particular podría ser beneficiosa como tratamiento novedoso para una indicación.
- d) La combinación podría mejorar la tolerabilidad, dado que ambos compuestos pueden ser usados en dosis más bajas que las que producen eventos adversos.

Hay una buena evidencia de que la mayoría de los anti-psicóticos probados, en especial la Quetiapina, muestran eficacia en manía aguda cuando son adicionados al litio o al valproato en pacientes que muestran una respuesta parcial o nula al litio o al valproato en monoterapia (48) (44). En algunos estudios, se muestra que la quetiapina puede actuar por si sola como un controlador del estado de ánimo (44).

En el estudio Trial 127 (44), un estudio multicéntrico, aleatorizado, con grupos paralelos, doble ciego y comparando Quetiapina mas litio o divalproex y placebo mas litio o divalproex, en tratamiento de pacientes adultos con trastorno bipolar I por 104 semanas y conducido en 127 centros con 628 pacientes, se mostro que la Quetiapina en combinación era significativamente más efectiva que el placebo en combinación en el aumento del tiempo de recurrencia de cualquier evento de humor (44). Así mismo, se redujo, significativamente la recaída a depresión, manía o estados mixtos, comparado con monoterapia de litio o valproato, sin embargo en pacientes con baja o pobre reacción profiláctica al litio o al valproato, la quetiapina en monoterapia, mostro una mejora en la prevención de todos los eventos de humor, maniacos y depresivos. (48) (44).

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la eficacia del fumarato de Quetiapina de liberación prolongada, en tabletas como monoterapia o en combinación con litio, en el tratamiento de pacientes con depresión bipolar aguda?

4. HIPÓTESIS DE ESTUDIO

4.1. *Primaria.*

La monoterapia con fumarato de quetiapina no será inferior al tratamiento combinado con litio para reducir el nivel de síntomas depresivos medido por medio del cambio desde la evaluación basal hasta el punto final en la puntuación total de la escala Hamilton para Depresión (HAM-D) en pacientes con depresión bipolar aguda.

4.2. *Secundarias.*

4.2.1. La monoterapia con fumarato de quetiapina no será inferior al tratamiento combinado con litio para reducir el nivel de síntomas depresivos medido por medio del cambio desde la evaluación basal hasta el punto final en la puntuación total de la escala Montgomery-Asberg para la evaluación de la depresión (MADRS) en pacientes con depresión bipolar aguda.

4.2.2. La seguridad y tolerabilidad de la monoterapia con fumarato de quetiapina tampoco será inferior a la terapia combinada con litio respecto a la incidencia y naturaleza de todos los eventos adversos y eventos adversos relacionados con la droga y discontinuación del sujeto debido a eventos adversos durante el tratamiento.

5. JUSTIFICACIÓN

La escasez de tratamientos satisfactorios disponibles puede indicar una necesidad médica insatisfecha para el tratamiento de la depresión bipolar, por lo tanto, hay una necesidad evidente de agentes eficaces y bien tolerados para tratar y prevenir episodios de manía aguda y depresión. Aunque algunos pacientes pueden ser tratados en forma segura con antidepresivos y/o controladores de el estado de ánimo, la mayoría de los pacientes requieren medicamentos múltiples para manejar los numerosos síntomas del trastorno bipolar. Este estudio puede documentar que la monoterapia con quetiapina es tan eficaz y segura en el tratamiento agudo de depresión bipolar como el tratamiento combinado con litio.

6. EVALUACIÓN RIESGO/BENEFICIO Y ÉTICAS

El estudio se realizará de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki y son consistentes con las BPC/ICH así como los requerimientos regulatorias aplicables.

7. OBJETIVOS.

7.1. *Primario:*

Comparar la eficacia de la monoterapia de fumarato quetiapina con la terapia combinada de fumarato de quetiapina y litio en el tratamiento de depresión mayor en pacientes con trastorno bipolar después de recibir tratamiento durante 8 semanas y mediada, mediante la comparación del cambio desde la evaluación basal hasta la evaluación final en la puntuación total de la escala de HAM-D. La finalidad es demostrar que la monoterapia es tan eficaz como la combinación ya que este es un estudio de no inferioridad.

7.2. *Secundarios:*

Los objetivos secundarios son comparar la seguridad y tolerabilidad de la monoterapia con fumarato de quetiapina y la combinación de fumarato de quetiapina y litio respecto a la incidencia y naturaleza de todos los eventos adversos y eventos adversos relacionados con los tratamientos en relación con lo siguiente:

- 7.2.1. La incidencia y naturaleza de todos los eventos adversos.
- 7.2.2. La incidencia y naturaleza de los eventos adversos relacionados con el fármaco.
- 7.2.3. Retiro de pacientes debido a eventos adversos durante el tratamiento.

8. DISEÑO DEL ESTUDIO

Este es un estudio de 8 semanas, multicéntrico, ciego para el evaluador, de grupos paralelos, controlado con activo, aleatorizado para comparar la eficacia y seguridad de fumarato de quetiapina administrado como monoterapia o en combinación con litio en el tratamiento del trastorno bipolar en pacientes con al menos un episodio depresivo mayor.

La elegibilidad para el estudio se evaluará en el reclutamiento y en la aleatorización. El paciente será aleatorizado a los grupos de tratamiento en la visita 2 después de satisfacer todos los

criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión. Todas las visitas permiten una ventana de ± 2 días calculada desde la aleatorización. El manejo de las evaluaciones fuera de las ventanas de visitas permitidas se describe en la sección estadística.

El estudio comprende 3 periodos, es decir, un periodo de reclutamiento de hasta 7 días, un periodo de lavado de 7 a 28 días y un periodo de tratamiento aleatorizado de 8 semanas.

9. CONDUCCIÓN DEL ESTUDIO.

No hay otras restricciones que no sean los criterios de inclusión/exclusión listados anteriormente y los medicamentos concomitantes y tratamientos listados.

9.1. *Enrolamiento de los pacientes y aleatorización*

El Investigador Principal deberá:

1. Obtener el consentimiento informado firmado del paciente o su representante legal antes de iniciar cualquier procedimiento específico del estudio.
2. Determinar la elegibilidad del paciente.
3. Asignar al paciente elegible un número de reclutamiento consecutivo de 3 dígitos comenzando con 001 durante el periodo de reclutamiento.

Si el paciente discontinúa su participación del estudio, entonces su código no podrá ser reasignado. No se permitirá el re-enrolamiento.

9.2. *Procedimientos para la aleatorización*

La aleatorización se hará estrictamente en orden consecutivo y no se utilizará ninguna estratificación. Los pacientes elegibles se aleatorizarán en bloques para recibir monoterapia con fumarato de quetiapina o tratamiento combinado con litio en una relación 1:1. La aleatorización se hará a través del sistema de sobres y cada centro recibirá 10 sobres cerrados durante la visita de inicio. Cada sobre cerrado tendrá dos dígitos del sitio y el número secuencial de los pacientes. Durante el suministro inicial, cada centro recibirá sobres cerrados con los siguientes números pre-impresos: ###001 al ###010, ## es el número de cada centro.

9.3. *Ciego y procedimientos para eliminar el ciego del estudio*

Este es un estudio abierto, cegado para el evaluador. Cada centro del estudio tendrá por lo menos un evaluador calificado para administrar pruebas psicométricas de acuerdo con el protocolo del estudio. El investigador principal del centro del estudio no podrá ser asignado como evaluador. El(los) evaluadores no tendrán acceso al esquema de aleatorización mientras se realiza el estudio y será ciego al tratamiento del estudio. El procedimiento de ciego para el evaluador se deberá documentar claramente y esta será actualizada según las necesidades de cambio del evaluador de cada sitio.

10. TRATAMIENTOS

Los productos de investigación se surtirán en formas para uso oral de acuerdo con la descripción en las siguientes tablas (Tabla 4 y Tabla 5).

Fármaco	Fabricante	Concentraciones	Presentación
Fumarato de quetiapina	AstraZeneca Inglaterra	50 mg	Tabletas ovaladas color durazno
Fumarato de quetiapina	AstraZeneca Inglaterra	300 mg	Tabletas ovaladas color crema

Fármaco	Fabricante	Concentraciones	Presentación
Carbonato de litio	Kocak Ilac Sanayi A.S.	300 mg	Cápsulas color vino

10.1. *Dosis y esquemas de tratamiento*

Los pacientes serán aleatorizados a tratamiento ya sea monoterapia o tratamiento combinado.

En el brazo de monoterapia, quetiapina XR (liberación prolongada) se administrará una vez al día en forma de tabletas orales, día 1: 50 mg, día 2: 100 mg, día 3: 200 mg, día 4 en adelante: 300 mg (Tabla 6).

Día del estudio	Dosis diaria total (mg) (número de tabletas)
1	50 (1 x 1; tabletas de 50 mg)
2	100 (1 x 2; tabletas de 50 mg)
3	200 (1 x 4; tabletas de 50 mg)
4-56	300 (1 x 1; tabletas de 300 mg)

En el brazo de terapia combinada, quetiapina XR se administrará una vez al día en forma de tabletas orales, día 1: 50 mg, día 2: 100 mg, día 3: 200 mg, día 4 en adelante: 300 mg (Tabla 7).

El tratamiento de litio se administrará dos veces al día a lo largo del período de tratamiento (del día 1 al día 56). Del Día 1 al Día 7 la dosis diaria total de litio podría aumentarse gradualmente

dentro del rango de dosis 300 mg/día a 1800 mg/día, de acuerdo con el criterio del investigador. Del día 8 al día 56, la dosis diaria total de litio podría ajustarse de 600 mg/día a 1800 mg/día, a criterio del investigador. El ajuste de las dosis de litio será a criterio del investigador para lograr el control de los síntomas, para minimizar los efectos colaterales y lograr concentraciones séricas dentro del rango objetivo de 0.8 – 1.2 mmol/L. Si la concentración de litio es menor de 0.8 mmol/L y no 0 mmol/L, se aumentará la dosis. Si la concentración de litio se encuentra entre 0.8 mmol/L y 1.2 mmol/L, no se harán cambios a la dosis. Si la concentración de litio excede 1.2 mmol/L, se disminuirá la dosis (Tabla 7).

Día del estudio	Dosis diaria total (mg) (número de tabletas)
1	50 (1 x 1; tabletas de 50 mg)
2	100 (1 x 2; tabletas de 50 mg)
3	200 (1 x 4; tabletas de 50 mg)
4-56	300 (1 x 1; tabletas de 300 mg)

Dosis diaria total (mg)	Dosis de la mañana (mg)	Dosis de la tarde (mg)
300 ^a	0	300
600	300	300
600	300	300
1200	300+300	300+300
1500	300+300	300+300+300
1800	300+300+300	300+300+300

^a 300 mg/día sólo está disponible del día 1 al día 7.

Los medicamentos del estudio se empacarán como pack de visita en cantidad para 8 semanas. Para litio se usarán las cajas comerciales. Cada paquete de visita contiene las correspondientes diferentes dosis con los días del estudio, del día 1 al día 56. El medicamento de estudio se le entregará a cada paciente en la visita 2 en cantidad suficiente para lograr todas las dosis específicas por 8 semanas.

10.2. *Almacenamiento*

Todos los productos de investigación se deben mantener en un lugar seguro en las condiciones adecuadas de almacenamiento. En la etiqueta del paquete/frasco del producto de investigación y en el manual del investigador se especifican las condiciones adecuadas de almacenamiento y transporte.

10.3. *Tratamiento(s) concomitante(s) y posterior(es) al estudio*

Estará restringido el uso de fármacos psicoactivos, incluidos antidepresivos, hipnóticos, estabilizadores del estado de ánimo, ansiolíticos, antipsicóticos o sedantes que no sean los fármacos específicamente permitidos durante el estudio. El medicamento actual del paciente se revisará en el reclutamiento y nuevamente antes de la aleatorización en el día 1 para asegurar que los fármacos prohibidos por el protocolo se retiren con el tiempo suficiente antes de la aleatorización y permitir un periodo de lavado adecuado.

Los pacientes con tratamiento previo con quetiapina o litio serán excluidos. El paciente puede ser reclutado si el tratamiento con estos fármacos está en niveles subterapéuticos (concentración sérica de litio ≤ 0.6 mmol/L o dosis de fumarato de quetiapina oral < 300 mg/día).

El uso de cualquier fármaco psicoactivo incluidos los antidepresivos, hipnóticos, fármacos estabilizadores del estado de ánimo y antipsicóticos no está permitido de un periodo de 5 vidas medias de eliminación antes de la aleatorización hasta el final del estudio. Fluoxetina se debe suspender por lo menos 28 días antes de la aleatorización. La risperidona de liberación prolongada se debe de discontinuar por lo menos 14 días antes de la aleatorización. Las inyecciones de depósito de antipsicóticos como el decanoato de haloperidol y decanoato de flufenazina se deben suspender por lo menos 28 días antes de la aleatorización. Clozapina se debe suspender por lo menos 28 días antes de la aleatorización (Tabla 7).

Los inductores potentes del citocromo P450 3^a4 (por ejemplo, barbitúricos, carbamazepina, glucocorticoides, fenitoína, rifampina, rifutina, tioridazina y hierba de San Juan) se deben suspender por lo menos 14 días antes de la aleatorización y su uso está prohibido durante todo el estudio. Los inhibidores potentes del citocromo P450 3^a4 (por ejemplo, antibióticos macrólidos [claritromicina, eritromicina, troleandomicina], antimicóticos azólicos [fluconazol, itraconazol, ketoconazol, excepto para uso tópico], inhibidores de proteasa [indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir], fluvoxamina, nefazodona) se deben suspender por lo menos 14 días antes de la aleatorización y su uso está prohibido durante todo el estudio.

El uso de terapia electroconvulsiva (TEC) está prohibido a partir de 28 días antes de la aleatorización hasta el día 56.

Los medicamentos no psicotrópicos, incluidos los medicamentos de venta libre, que toma el paciente para tratar condiciones estables antes de la aleatorización, podrían continuarse durante el estudio.

Se pueden administrar otros medicamentos considerados necesarios para la seguridad del paciente y su bienestar a discreción del investigador. La administración de todo medicamento (incluyendo los productos de investigación) se debe registrar en la sección apropiada del CRF. Después de terminar el periodo de estudio, el siguiente tratamiento del paciente es a criterio del investigador dependiendo de la enfermedad y práctica médica.

Las mujeres que ingresen al estudio y que tengan colocado un dispositivo intrauterino, que usen anticonceptivos orales o agentes hormonales inyectables o implantes hormonales diseñados para prevenir el embarazo, deben continuar estos tratamientos durante todo el estudio.

Después de suspender o finalizar el estudio, se debe tratar al paciente de acuerdo con la práctica normal.

Tabla 9. Medicamentos y tratamientos prohibidos antes del estudio	
Medicamento o tratamiento	Periodo de tiempo
Antidepresivos, hipnóticos, estabilizadores del estado de ánimo y antipsicóticos	5 vidas medias del fármaco antes de la aleatorización
Fluoxetina	28 días antes de la aleatorización
Clozapina, antipsicóticos de depósito como decanoato de haloperidol y decanoato de flufenazina	28 días antes de la aleatorización
Benzodiazepinas en exceso de 4 mg al día de lorazepam, o el equivalente	28 días antes de la aleatorización
Inhibidores o inductores del P450 3 ^a 4	14 días antes de la aleatorización
Terapia electroconvulsiva (TEC)	28 días antes de la aleatorización

Los medicamentos y tratamientos que están específicamente prohibidos o restringidos desde la aleatorización al día 56 se presentan en la Tabla 10.

Tabla 10. Medicamentos concomitantes prohibidos, permitidos con restricciones o permitidos		
Categoría de uso	Tipo de medicamento o tratamiento	Detalles
Prohibidos	Inductores del citocromo P450	Incluidos pero no limitados a carbamazepina, fenitoína, barbitúricos, rifampina, rifabutina, glucocorticoides, tioridazina, hierba de San Juan
	Inhibidores del citocromo P450	Incluidos pero no limitados a, ketoconazol (excepto para uso tópico), itraconazol, fluconazol, eritromicina, claritromicina, fluvoxamina, nefazodona, troleandomicina, indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir
	Fármacos psicoactivos	Incluidos antidepresivos, ansiolíticos, hipnóticos, estabilizadores del estado de ánimo, antipsicóticos y otros medicamentos sedantes que los descritos
	TEC	

Tabla 10. Medicamentos concomitantes prohibidos, permitidos con restricciones o permitidos		
Categoría de uso	Tipo de medicamento o tratamiento	Detalles
Permitidos con restricciones	Hipnóticos	Se podrían usar lorazepam o equivalentes para el tratamiento de agitación, ansiedad o falta de sueño a la dosis de hasta 6mg/día por vía oral o intramuscular. Se debe suspender lorazepam o equivalentes de lorazepam durante 6 horas antes de que se realicen las evaluaciones psiquiátricas
	Anticolinérgicos	Para el tratamiento de síntomas extrapiramidales emergentes No se deben usar profilácticamente
	Psicoterapia	Sólo se permite si ha sido constante durante por lo menos 3 meses antes de la aleatorización
Permitidos	Medicamentos no psicoactivos, incluidos los medicamentos de venta libre, que son necesarios para tratar la enfermedad o quejas que se presenten durante el estudio	Se pueden usar a criterio del investigador
	Otros medicamentos que se consideran necesarios para la seguridad y bienestar del paciente	Se pueden administrar a criterio del(los) investigador(es). Incluye medicamentos o dispositivos anticonceptivos.

10.4. Apego al tratamiento

El apego al tratamiento se evaluará basado en el total de tabletas regresadas. El número de tabletas se registrará en el CRF. Cuando sea necesario, se asesorará a los pacientes acerca del apego al tratamiento. Para fines del análisis de datos, se considerará que un paciente cumple con el tratamiento si el número total de tabletas regresadas al final del estudio coincide con el consumo de más del 75% de la dosis diaria total prescrita durante el tiempo que el paciente está en el estudio.

10.5. Responsabilidades

El investigador es responsable de establecer rutinas para el manejo correcto del producto de investigación para asegurar que:

1. El investigador/persona designada recibe correctamente las entregas del producto
2. Se mantienen registros exactos, dando cuenta de la recepción del producto de investigación y de la distribución del producto.
3. El producto de investigación se debe manejar y almacenar en forma segura, adecuada y de acuerdo con las instrucciones de almacenamiento proporcionadas.
4. Sólo el investigador, los subinvestigadores o una persona autorizada por el investigador principal pueden prescribir el producto de investigación.

5. En ninguna circunstancia el investigador permitirá que el producto de investigación se use para otros fines que no sean los indicados en el protocolo.
6. El paciente debe regresar todo el producto de investigación sin usar al investigador.

El producto de investigación devuelto y sin usar se cuenta y regresa para su destrucción .

11. RECOPIACIÓN DE LAS VARIABLES DE ESTUDIO

11.1. *Registro de datos*

Los investigadores se asegurarán que se entreguen las secciones apropiadas de los CRFs con datos exactos, completos y legibles en tiempos establecidos de acuerdo a las instrucciones.

Los investigadores entregarán todos los datos que se hayan generado durante el estudio desde las evaluaciones programadas del estudio. Se deberá asegurar que los datos reportados a AZ en el CRF de papel (pCRF) y en todos los reportes requeridos estén completos, exactos, legibles y que se entreguen en el tiempo adecuado. Para asegurar que el evaluador esté cegado, las escalas que serán llenadas durante las visitas del estudio estarán separadas de las otras partes del CRF.

11.2. *Procedimientos de selección de pacientes y demográficos*

Se debe de obtener el consentimiento informado por escrito antes de conducir cualquier procedimiento específico del estudio. Los siguientes datos se recolectaran según sea el caso.

Tabla 11

Tabla 11. Plan de trabajo Visita 1	
Enrolamiento (Visita 1)	Día 1
Demografía	
Historia Médica	
Antecedentes de medicamentos	
Criterios de Inclusión y Exclusión	
Entrevista clínica estructurada con DSM-IV (SCID, por sus siglas en inglés)	
Examen físico	
Pruebas toxicológicas en orina	
Prueba de embarazo (mujeres)	
Signos vitales (presión arterial de pie y decúbito, pulso), peso y talla	
ECG de 12-electrodos	
Evaluaciones de laboratorio incluyendo bioquímica y hematológica, pruebas de función tiroidea	
Escala de HAM-D	
Escala YMRS	
CGI-S	
Aleatorización (Visita 1)	Día 1
Criterios de Inclusión/exclusión	
Signos vitales y peso	

ECG de 12 derivaciones Evaluaciones de laboratorio, incluyendo la bioquímica y hematología y la prueba de función tiroidea Escala HAM-D Escala MADRS Escala YMRS Evaluación HAM-A CGS-I Eventos Adversos

El medicamento de estudio se iniciará después del periodo de lavado para antidepresivos, antipsicóticos, estabilizadores del ánimo por 7 a 28 días dependiendo de los medicamentos involucrados y para fluoxetina el periodo de lavado debe ser de 28 días.

Se planea un total de 10 visitas durante el estudio. Las siguientes evaluaciones se realizarán en las visitas de seguimiento, Tabla 12

Tabla 12. Plan de trabajo Visitas de Seguimiento	
Seguimiento (Visitas 2-10)	Días 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50 y 56
Signos vitales, peso y talla ECG de 12-derivaciones Evaluaciones de laboratorio incluyendo bioquímica y hematología, pruebas de función tiroidea. Concentración de litio en sangre Escala de HAM-D Escala de MDRS Escala YMRS Evaluación HAM-A CGI-S y CGI-I Eventos Adversos	

12. POBLACIÓN OBJETIVO DE PACIENTES

Se reclutarán en el estudio pacientes hombres o mujeres, de 18 a 65 años de edad, con diagnóstico de DSM-IV trastorno bipolar I o bipolar II con episodio depresivo mayor actual de una duración de menos de un año pero de más de 2 semanas.

13. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

En la selección (visita 1) los pacientes deben reunir todos los siguientes criterios:

- 1) Dar su consentimiento informado por escrito antes de iniciar cualquier procedimiento relacionado con el estudio. Los pacientes que se juzgen incapaces de dar su consentimiento pueden ser reclutados si se obtiene el consentimiento informado por escrito del representante autorizado legalmente del paciente.

- 2) Pacientes varones y mujeres de 18 a 65 años de edad.
- 3) Cumple los criterios del Manual de Estadística y Diagnóstico de Trastornos Mentales, 4a edición (DSM-IV, American Psychiatric Association 1994) para trastorno bipolar I o bipolar II, episodio depresivo más reciente (296.5x y 296.89x), confirmado por la versión modificada (por el Dr. Michael First) de la Entrevista Clínica Estructurada para DSM-IV (Structured Clinical Interview for DSM-IV; SCID). La duración del episodio depresivo mayor en curso debe ser de menos de un año pero más de 2 semanas.
- 4) Se reclutarán pacientes ambulatorios, pero el investigador puede decidir hospitalizar al paciente durante el periodo de lavado.
- 5) Puntuación total de HAM-D (17-incisos) ≥ 20 .
- 6) Puntuación de HAM-D inciso 1 (estado de ánimo deprimido) ≥ 2 .
- 7) Las mujeres en edad fértil deben tener una prueba de embarazo en orina con resultado negativo en el momento del reclutamiento y estar dispuestas a usar un método anticonceptivo confiable, es decir, método de barrera, anticonceptivo oral, implante, anticonceptivo dérmico, anticonceptivo inyectable a largo plazo, dispositivo intrauterino o ligadura de trompas durante el estudio.
- 8) Ser capaz de entender y cumplir con los requisitos del estudio, a criterio del investigador.

En la aleatorización (visita 2) los pacientes deben reunir los siguientes criterios:

- 1) Puntuación total en HAM-D (17-incisos) ≥ 20
- 2) Puntuación en HAM-D inciso 1 (estado de ánimo deprimido) ≥ 2 .

14. CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN.

Los pacientes no deben entrar al estudio si se cumple con cualquiera de los siguientes criterios de exclusión:

- 1) Pacientes con trastorno en curso del Eje 1 del DSM-IV distinto al trastorno bipolar en los últimos 6 meses antes del reclutamiento.
- 2) Antecedentes de no responder a un tratamiento adecuado (6 semanas) de más de 2 clases de antidepresivos durante su episodio actual.

- 3) Los pacientes tratados previamente con quetiapina o litio serán excluidos. El paciente puede ser reclutado si el tratamiento con estos fármacos se encuentra en niveles subterapéuticos (concentración sérica de litio ≤ 0.6 mmol/L o dosis oral de fumarato de quetiapina < 300 mg/día).
- 4) La dependencia o abuso de sustancias/alcohol en el reclutamiento (excepto dependencia en remisión total (> 12 meses) y excepto dependencia en café y nicotina) según se define en los criterios del DSM-IV. Los pacientes con un resultado positivo en pruebas de detección toxicológica en orina serán excluidos si reúnen los criterios del DSM-IV para abuso o dependencia. Sin embargo, una sola detección toxicológica en orina para cocaína, heroína o PCP llevaría a la exclusión.
- 5) El uso de fármacos que inducen o inhiben las enzimas metabolizadoras hepáticas del citocromo P450 3A4 durante los 14 días antes de la aleatorización (por ejemplo, inductores: fenitoína, carbamazepina, barbitúricos, rifampina, rifabutina, glucocorticoides, tioridazina y hierba de San Juan e inhibidores: ketoconazol (excepto para uso tópico), itraconazol, fluconazol, eritromicina, claritromicina, fluvoxamina, nefazodona, troleandomicina, indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir).
- 6) Terapia electroconvulsiva (TEC) en los 28 días antes de la aleatorización.
- 7) Pacientes que no puedan suspender todos los medicamentos psicoactivos (excluyendo benzodiazepinas PRN), incluidos antidepresivos, antipsicóticos y estabilizadores del estado de ánimo por lo menos 7 días antes de la aleatorización y congruente con la farmacocinética del fármaco.
 - 7.1) Pacientes tratados con fluoxetina que no han suspendido este medicamento durante por lo menos 28 días antes de la aleatorización.
 - 7.2) Pacientes tratados con clozapina que no han suspendido este medicamento por lo menos 28 días antes de la aleatorización.
 - 7.3) Pacientes tratados con risperidona de liberación prolongada que no hayan suspendido este medicamento por lo menos 14 días antes de la aleatorización.
 - 7.4) Pacientes tratados con inyecciones de depósito de antipsicóticos como el decanoato de haloperidol o decanoato de flufenazina que no han suspendido estos medicamentos por lo menos 28 días antes de la aleatorización.

- 8) Pacientes que, en opinión de los investigadores requerirán iniciar psicoterapia durante el periodo del estudio. Nota: La psicoterapia en curso por un mínimo de 3 meses, puede continuar.
- 9) Pacientes que, a criterio del investigador, presentan un riesgo actual de suicidio u homicidio en la visita 1 (puntuación de 3 o más en HAM-D inciso 3) o que hayan intentado suicidarse en los últimos 6 meses.
- 10) Pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca, renal, neurológica, cerebrovascular, metabólica o pulmonar clínicamente significativa, insuficiencia cardíaca congestiva u otra enfermedad o manifestación clínica que es inestable o que, en opinión del investigador, sería afectada negativamente por el medicamento del estudio o que afectaría al medicamento del estudio. Pacientes que han tenido un infarto del miocardio en el año anterior a la visita 1.
- 11) Pacientes con manifestaciones de laboratorio anormales clínicamente significativas detectadas en la visita 2.
- 12) Pacientes con una cuenta absoluta de neutrófilos (CAN) $\leq 1.5 \times 10^9/L$. Pacientes con insuficiencia renal (creatinina >1.5 mg/dL) o insuficiencia hepática (ALT o AST 3 veces el límite superior normal).
- 13) Pacientes cuya TSH es $>10\%$ por arriba del límite superior normal. Los pacientes que toman medicamento para la tiroides deben permanecer eutiroides durante un periodo de por lo menos 3 meses antes de la visita 1.
- 14) Pacientes con anomalías clínicamente significativas en ECG.
- 15) El riesgo de transmitir el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o hepatitis B, C a través de la sangre u otros líquidos corporales, a juicio del investigador.
- 16) Un paciente con diabetes mellitus (DM) no controlados que reúna uno de los siguientes criterios:
 - 16.1) Diabetes mellitus inestable definida como HbA1c (o HgA1c) $>8.5\%$ en el reclutamiento.
 - 16.2) Hospitalizado para tratamiento de DM o enfermedad relacionada con DM en las últimas 12 semanas.
 - 16.3) No estar bajo el cuidado de un médico responsable del cuidado de DM.

- 16.4) El médico responsable de la atención para DM del paciente no ha indicado que la DM del paciente esté controlada.
- 16.5) El médico responsable de la atención para DM del paciente no ha aprobado que el paciente participe en el estudio.
- 16.6) No ha estado a la misma dosis de fármaco(s) hipoglucémico(s) oral(es) y/o dieta durante las cuatro (4) semanas antes de la aleatorización. Para tiazolidinedionas (glitazonas) este periodo no debe ser menor a 8 semanas.
- 16.7) Recibiendo insulina cuya dosis diaria en una ocasión en las últimas 4 semanas ha sido más del 10% por arriba o debajo de la dosis promedio en las 4 semanas anteriores.

Nota: Si un paciente diabético reúne uno de estos criterios, el paciente debe ser excluido incluso si el médico tratante considera que el paciente se encuentra estable y puede participar en el estudio.

- 17) Mujeres que tengan una prueba de embarazo con gonadotropina coriónica humana (GCH) positiva en la visita 1 o que estén en etapa de lactancia o planeando embarazarse durante el curso del estudio.
- 18) Participación en un estudio clínico de un fármaco de investigación 4 semanas antes del enrolamiento en este estudio o más de acuerdo a la legislación local.
- 19) Pacientes que, en opinión del investigador, no cumplirían con el programa de visitas o procedimientos del estudio.
- 20) Antecedentes de hipotensión ortostática o condiciones que predispondrían a hipotensión (por ejemplo, deshidratación, hipovolemia).
- 21) Antecedentes de trastorno por crisis convulsivas, excepto convulsiones febriles.
- 22) Historia conocida de intolerancia, hipersensibilidad o falta de respuesta a quetiapina o litio o cualquiera de los componentes de las tabletas, a criterio del investigador.
- 23) Contraindicaciones según se detallan en la información para prescribir específicas del país para quetiapina o litio.
- 24) Reclutamiento o aleatorización previa en el presente estudio.

25) Participación en la planeación y realización del estudio (Aplica al personal de AstraZeneca o al personal del sitio de investigación).

26) Procedimientos para manejar a los pacientes incluidos incorrectamente

Los pacientes que no cumplan con los criterios de inclusión/ o tengan algún criterio de exclusión del estudio no deberán, bajo ninguna circunstancia ser enrolados en el estudio- no debe de haber excepciones a esta regla.

Cuando se hayan enrolado por error o aleatorizado incorrectamente algún paciente que no cumpla con los criterios del estudio, o cuando los pacientes no cumplan con los criterios del estudio después del enrolamiento, se deben de seguir los procedimientos para la discontinuación de los pacientes incluidos en el protocolo. Estos procedimientos deben de incluirse en el protocolo y deben de tomar en cuenta factores éticos y de seguridad y de cómo se tratarán a estos pacientes en el análisis.

Una vez que se identifique el error debe de haber una discusión entre el Médico del estudio de AZ y el Investigador para determinar si se continúa o discontinúa al sujeto del estudio. El medico del estudio de AZ debe de asegurarse que todas estas decisions sean documentadas apropiadamente. En las situaciones en donde no se pueda llegar a un acuerdo los sujetos deben suspender la terapia que les haya tocado y deben de ser discontinuados del estudio.

15. Plan de Estudio.

El objetivo es demostrar que la monoterapia es tan eficaz como la terapia combinada ya que este es un estudio de no inferioridad. En este estudio se reclutarán pacientes varones y mujeres, de 18 a 65 años de edad, que tengan un diagnóstico de trastorno bipolar I o bipolar II con un episodio depresivo mayor en curso con duración de menos de un año pero más de 2 semanas.

Debido a que la hipótesis primaria es una hipótesis de no-inferioridad, los análisis de eficacia se basarán en la población por protocolo (PP). La PP incluirá a pacientes que completaron el tratamiento del estudio y no presentaron violaciones mayores al protocolo o desviaciones que afecten la eficacia. 48 pacientes se aleatorizarán para tratamiento (monoterapia o combinación) en una relación de 1:1 para alcanzar el tamaño de muestra calculada de 24 pacientes (población PP).

La variable primaria del estudio es el cambio desde la evaluación basal en el puntaje total de HAM-D al día 56.

El estudio comprende 3 periodos (Tabla 13), es decir, un periodo de reclutamiento de hasta 7 días, un periodo de lavado y un periodo de tratamiento aleatorizado de 8 semanas. El periodo de lavado será de 7 a 28 días para los antidepresivo, antipsicóticos, estabilizadores del estado de ánimo, dependiendo de los medicamentos que se estén usando.

La elegibilidad para el estudio se evaluará en el reclutamiento y la aleatorización. Los pacientes serán aleatorizados a grupos de tratamiento en la visita 2 después de satisfacer todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión. Todas las visitas permiten una ventana de visitas de ± 2 días calculada desde la fecha de la aleatorización. El manejo de evaluaciones fuera de las ventanas de visita se describe en la sección estadística. Para poder ingresar al estudio los sujetos deben tener una puntuación en HAM-D (escala de 17 incisos) de ≥ 20 , una puntuación en HAM-D inciso 1 (estado de ánimo deprimido) ≥ 2 y una puntuación en YMRS ≤ 12 en ambas visitas, visita 1 y visita 2 (aleatorización) para ser elegibles para entrar en el estudio.

Después de dar su consentimiento informado y someterse a los procedimientos de reclutamiento, los pacientes serán aleatorizados al grupo de monoterapia con fumarato de quetiapina o al grupo de tratamiento combinado en el día 1. No se les permitirá a los pacientes el uso de ningún medicamento psicoactivo o antipsicótico durante el periodo del estudio diferente a los que se permiten en el protocolo.

En cada centro, la misma persona administrará todas las evaluaciones psiquiátricas específicas a un paciente en todas las visitas para reducir la variabilidad en la puntuación en las escalas.

Días	-7	-28 a -7	1 \pm 2	8 \pm 2	15 \pm 2	22 \pm 2	29 \pm 2	36 \pm 2	43 \pm 2	50 \pm 2	56 \pm 2
Visitas	1		2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Reclutamiento	Lavado	Aleatorización	Fase de tratamiento Semanas 1 a 8							

16. RETIRO DE PACIENTES

16.1. *Criterios para la discontinuación del estudio*

Los pacientes podrán ser discontinuados del tratamiento en estudio y de las evaluaciones del estudio en cualquier momento, a discreción del investigador(es). Los motivos específicos para suspender a un paciente de este estudio son:

- 16.1.1. Descontinuación voluntaria por parte del paciente que en cualquier momento tendrá la libertad de discontinuar su participación en el estudio, sin perjuicio de futuro tratamiento.
- 16.1.2. Empeoramiento de los síntomas psiquiátricos de manera que éstos constituyan un peligro para los pacientes u otras personas, a criterio del investigador.
- 16.1.3. Pacientes con puntuación de 16 o más en la puntuación total de YMRS en dos evaluaciones consecutivas ya que la hipomanía/manía puede requerir tratamiento con medicamento abierto que no está permitido en este estudio. En el caso de manía e hipomanía debe de registrarse como EA.
- 16.1.4. Uso de medicamentos psicotrópicos en cualquier momento del periodo de tratamiento.
- 16.1.5. Motivos de seguridad en opinión del investigador y/o AstraZeneca
- 16.1.6. Un EA clínicamente significativo o serio que no sería congruente con seguir participando en el estudio, según lo determine el investigador, AstraZeneca o el paciente
- 16.1.7. Si la cuenta de neutrófilos del paciente es $<1.0 \times 10^9/L$. (En el caso de una cuenta de neutrófilos de $<1.0 \times 10^9/L$, la prueba se debe repetir en un día. Si la segunda cuenta de neutrófilos es $<1.0 \times 10^9/L$, esto se debe reportar como un EA y se debe discontinuar al paciente del estudio. Además, estos pacientes se deben monitorear con un cuenta sanguínea completa y cuenta leucocitaria completa diferencial semanalmente hasta que sus cuentas se recuperen. Mientras experimenten neutropenia, los pacientes deben evitar procedimientos invasivos como tratamiento dental, exámenes rectales o enemas; la exposición a personas que están obviamente enfermas, y exposición a frutas frescas, verduras o flores. Si un paciente desarrolla

fiebre o síntomas de infección, debe contactarse con su médico y realizarse un hemograma con cuenta leucocitaria diferencial inmediatamente.)

16.1.8. Hemoglobina glucosilada (HbA1c) \geq 8.50%

16.1.9. Riesgo inminente de suicidio, basado en el criterio del investigador

16.1.10. Falta de cumplimiento severa al protocolo según lo determine el investigador y/o AstraZeneca, esto es, el Investigador y AZ deben discutir la decisión final.

16.1.11. Reclutamiento incorrecto, es decir, el paciente no reúne los criterios de inclusión/exclusión del estudio. Si es posible, se recomienda comunicarse con AstraZeneca antes de discontinuar al paciente.

16.1.12. Desarrollo de un padecimiento incluido en los criterios de exclusión. Si es posible, se recomienda comunicarse con AstraZeneca antes de discontinuar al paciente.

16.1.13. Uso de medicamentos concomitantes prohibidos por el protocolo de estudio clínico, como se describe en la sección 6.5. Si es posible, se recomienda comunicarse con AstraZeneca antes de la discontinuación.

16.1.14. El paciente no puede tolerar la dosis asignada de medicamento

16.1.15. Paciente perdido en el seguimiento.

16.1.16. El estudio es terminado por AstraZeneca, autoridades regulatorias o IEC.

Descontinuación voluntaria por parte del paciente.

Los pacientes tienen la libertad de discontinuar su participación en el estudio en cualquier momento, sin perjuicio de futuro tratamiento. Siempre se debe pedir a los pacientes que discontinúen el estudio que expliquen los motivos para discontinuar y sobre la presencia de eventos adversos. Ellos deben ser vistos y evaluados por un investigador(es). Se debe dar seguimiento a los eventos adversos y el paciente debe regresar todo el material del estudio incluidos los productos de investigación.

17. INFORMACIÓN DE SEGURIDAD

17.1. *Evento Adverso Serio (EAS) (50) (51)*

Un evento adverso grave es cualquier ocurrencia médica desafortunada que a cualquier dosificación tenga como resultado:

- **Muerte.**
- **Amenaza a la vida:**

Cualquier evento adverso en el que el paciente estuvo en riesgo real de muerte al momento que se presenta el evento.

- **Hospitalización o prolongación de la misma:**

Cualquier evento adverso que cause la hospitalización o prolongación de la misma, se considerará grave, a menos que existan cuando menos una de las siguientes excepciones:

- a) La admisión resulta en una estancia hospitalaria de menos de 12 horas.
- b) La admisión ya estaba planeada antes del estudio (por ejemplo, cirugía electiva o programada arreglada antes de iniciar el estudio).

- **Anomalía congénita/defecto de nacimiento:**

Cualquier anomalía congénita del recién nacido o el abortado debe registrarse como un EAS por separado.

- **Invalidez/ discapacidad persistente o significativa:**

La interrupción sustancial de la capacidad de una persona para llevar a cabo las funciones normales de la vida, excluyendo un estado en el que una enfermedad temporal, documentada por un certificado médico, presumiblemente resultará en una completa recuperación y no cumple por el término “persistente” o “significativo” de acuerdo a un juicio médico apropiado.

- **Evento médico importante:**

Se debe emplear un juicio médico y científico al decidir si un evento adverso se puede considerar serio ya que compromete la salud del sujeto o puede requerir intervención para evitar otra condición seria (muerte, una condición que amenaza la vida, hospitalización o incapacidad persistente o significativa).

17.2. *Lineamientos para el reporte de EAS (50) (51)*

- **Eventos adversos graves, fatales o que amenacen la vida.**

Las autoridades regulatorias deben ser notificadas tan pronto como sea posible pero no después de 7 días calendario después del primer conocimiento por parte del patrocinador de un caso que califique, seguido de un reporte tan completo como sea posible dentro de 8 días calendario adicionales, pero no más de 15 días.

Los datos mínimos necesarios para reportar de manera inicial un evento son:

- Iniciales del paciente: Iniciales del apellido paterno, materno y estrictamente del primer nombre (en caso de nombres compuestos).
- Datos del producto bajo investigación
- Fuente de reporte identificable
- Evento reportado, y el desenlace del mismo (si se conoce).

La información complementaria podrá reunirse dentro del plazo señalado por la norma oficial mexicana.

De manera general, los estudios comparativos cegados establecen lineamientos para romper el cegado en caso de un evento adverso grave (serio), a fin de que el médico tratante pueda tomar las medidas necesarias para el manejo del paciente ante un evento.

18. RESULTADOS.

Se dispuso de 88 pacientes de los cuales 66 fueron evaluables. En la Tabla 14. HAM-D, se recopila los resultados de la prueba HAM-D obtenidos a través de las visitas de los pacientes. El parámetro para la compilación es el Promedio/Mediana del los resultados de cada paciente en la prueba de cada visita. Así también se separa los resultados obtenidos a partir del tratamiento con fumarato de quetiapina administrado como monoterapia o en combinación con litio

	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10
Promedio A	31.18	30.45	28.36	22.00	19.36	16.00	14.36	12.00	8.64	8.50
Mediana A	31.00	29.00	27.00	22.00	19.00	17.00	13.00	11.00	7.00	8.00
Promedio B	34.00	30.42	26.42	20.75	16.00	10.92	8.25	7.08	6.33	5.75
Mediana B	35.00	32.50	27.00	21.00	17.00	10.50	6.50	7.50	7.00	6.00

En la Tabla 15. MADRS, se recopila los resultados de la prueba MADRS obtenidos a través de las visitas de los pacientes. El parametro para la compilación es el Promedio/Mediana del los

resultados de cada paciente en la prueba de cada visita. Así también se separa los resultados obtenidos a partir del tratamiento con fumarato de quetiapina administrado como monoterapia o en combinación con litio.

Tabla 15. MADRS										
	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10
Promedio A		32.27	29.91	24.18	20.82	17.45	15.18	12.18	9.27	8.40
Mediana A		29.00	27.00	22.00	20.00	19.00	16.00	12.00	9.00	7.00
Promedio B		30.75	25.92	20.42	17.17	12.92	8.25	7.92	5.83	5.83
Mediana B		29.50	25.00	21.00	16.50	14.00	8.50	9.00	7.00	6.50

En la Tabla 16. YMRS, se recopila los resultados de la prueba YMRS obtenidos a través de las visitas de los pacientes. El parametro para la compilación es el Promedio/Mediana del los resultados de cada paciente en la prueba de cada visita. Así también se separa los resultados obtenidos a partir del tratamiento con fumarato de quetiapina administrado como monoterapia o en combinación con litio.

Tabla 16. YMRS										
	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10
Promedio A	5.91	7.64	7.09	4.18	3.73	3.45	3.00	2.18	1.91	1.10
Mediana A	6.00	6.00	6.00	3.00	3.00	3.00	2.00	2.00	2.00	0.00
Promedio B	7.55	5.42	4.50	3.25	3.75	4.92	2.17	2.50	1.92	0.92
Mediana B	5.00	5.00	4.00	3.00	3.00	5.00	2.00	2.00	2.00	0.50

19. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Podemos observar en la Ilustración 4, para la prueba HAM-D, hay una tendencia de ambos tratamientos a la reducción del valor de la prueba a través de las visitas. Sin embargo, podemos observar que el tratamiento de fumarato de quetiapina administrado como monoterapia tiene un valor ligeramente menor al observado con el tratamiento de fumarato de quetiapina administrado en combinación con litio.

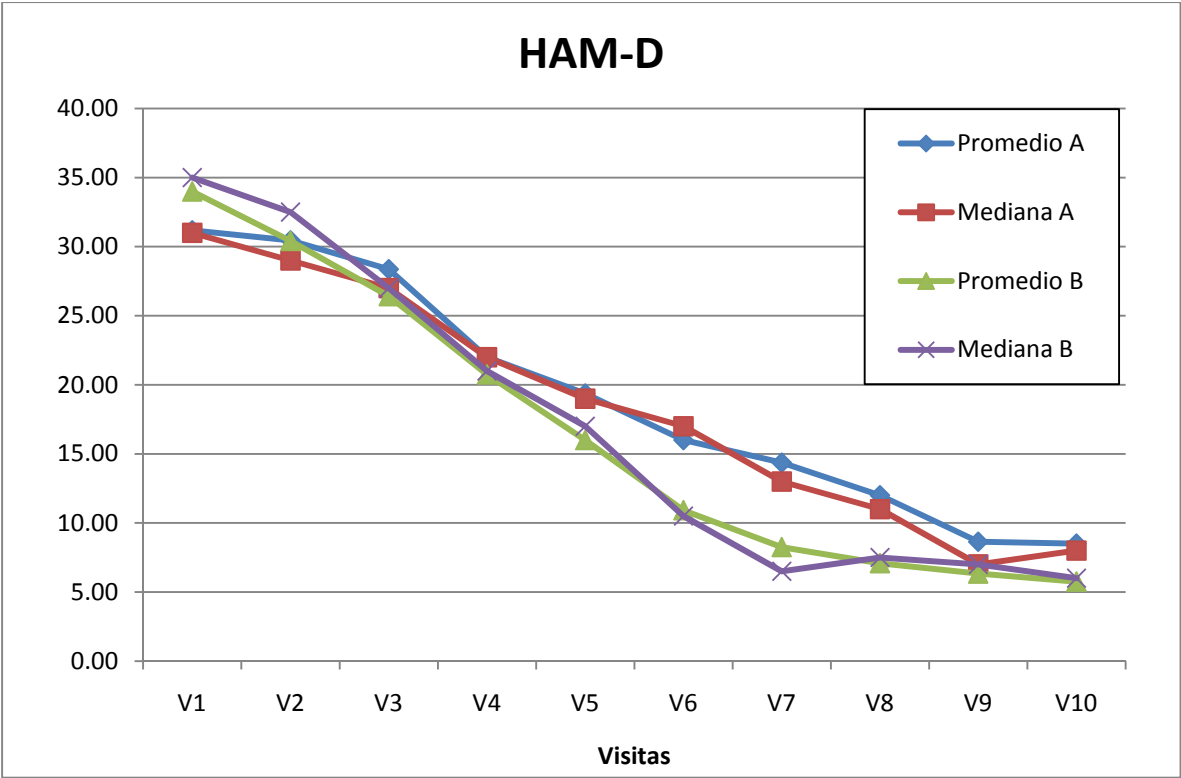


Ilustración 4. HAM-D

Del mismo modo en podemos observar en la Ilustración 5, para la prueba MADRS, hay una tendencia de ambos tratamientos a la reducción del valor de la prueba a través de las visitas. Nuevamente, podemos observar que el tratamiento con fumarato de quetiapina administrado como monoterapia se mantiene muy cerca de los resultados obtenidos por el tratamiento de fumarato de quetiapina administrado en combinación con litio.

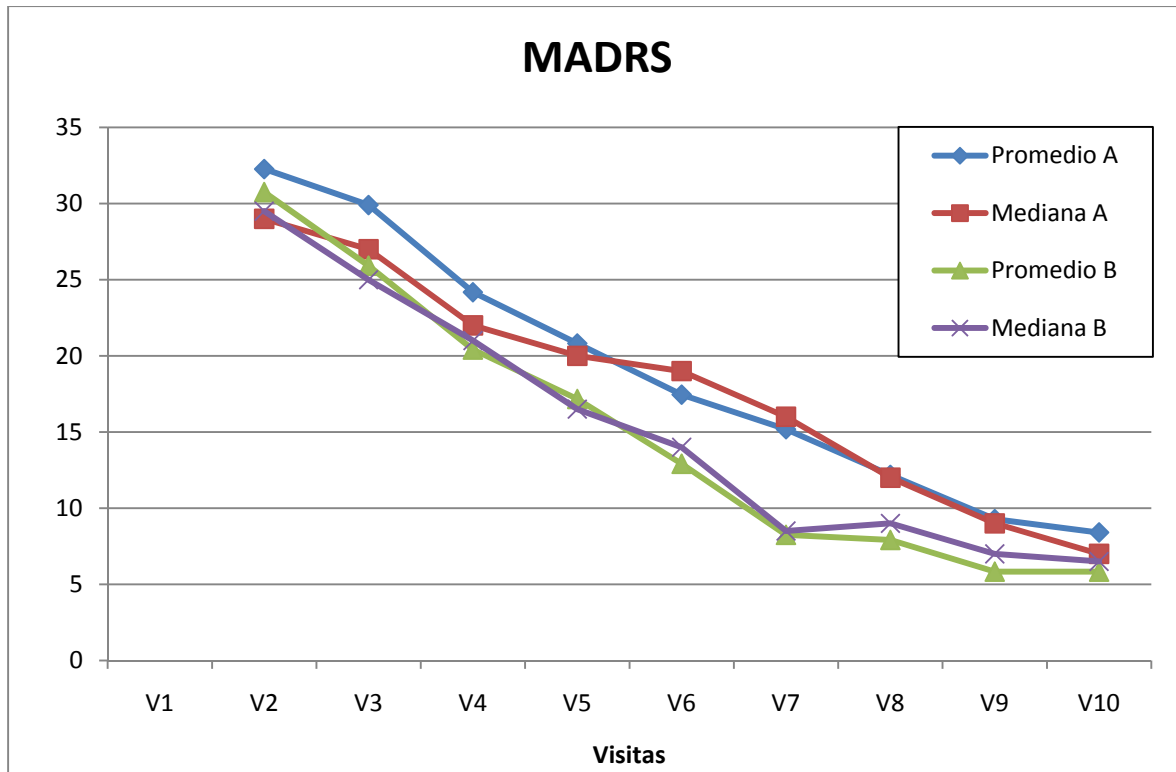


Ilustración 5. MADRS

Finalmente podemos observar en la Ilustración 6 Ilustración 5, la misma tendencia que en las ilustraciones anteriores. Ambos tratamientos brindan una reducción del valor de la prueba a través de las visitas. Nuevamente, podemos observar que el tratamiento de fumarato de quetiapina administrado como monoterapia se mantiene muy cerca de los resultados obtenidos por el tratamiento de fumarato de quetiapina administrado en combinación con litio.

Sin embargo es importante mencionar que este caso los valores no muestran una tendencia confiable, por lo que no son del todo analizables. Es a partir de vista 7 que observamos que las tendencias se estabilizan nuevamente y es aquí donde podemos nuevamente mencionar que la mono terapia se mantiene con resultados muy cerca de la terapia combinada.

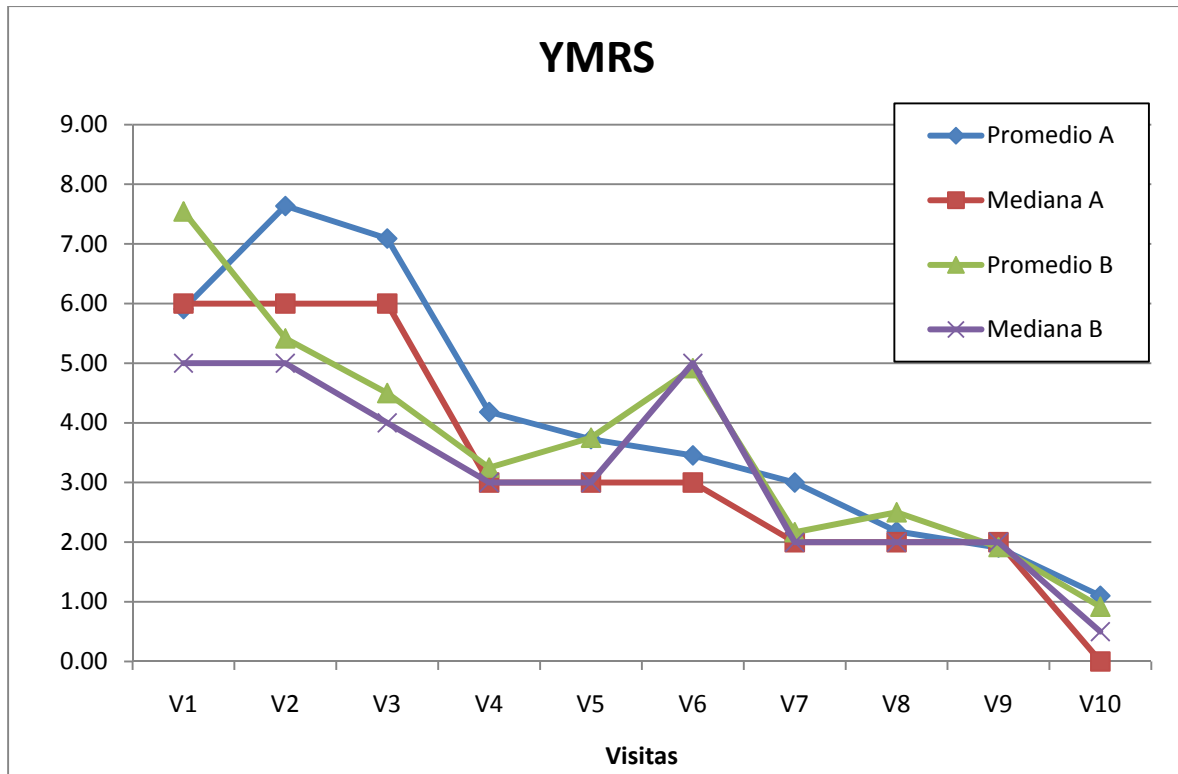


Ilustración 6. YMRS

20. DISCUSIÓN

Como se observo en el análisis anterior, todas las pruebas muestran que el tratamiento con Quetiapina en monoterapia, es efectivo para el tratamiento de la depresión mayor en el trastorno bipolar. El tratamiento en terapia combinada con litio demostró ser ligeramente mas efectivo en la reducción de puntajes en todas las pruebas.

Los resultados obtenidos muestran que los resultados obtenidos por ambos se encuentran muy cercanos y sin una diferencia significativa. Dado que se trata de un estudio de no inferioridad podemos afirmar que el tratamiento con fumarato de quetiapina administrado como monoterapia o en combinación con litio tiene la misma efectividad para el tratamiento de la depresión mayor en el trastorno bipolar.

Dado que podemos obtener los mismos resultados con ambos tratamientos, debemos considerar otros factores además de la eficacia para seleccionar un tratamiento adecuado. Es así que factores como facilidad de dosificación, costo del medicamento y apego a tratamiento del paciente pueden ser puntos fuertes a considerar para seleccionar un tratamiento.

Finalmente considero que el litio de ninguna forma debe ser descartado como tratamiento, sin embargo considero que debe ser seleccionado como tratamiento de elección solo en casos de pacientes muy específicos, o como tratamiento de rescate en caso de pérdida de control del estado del paciente. Esta responsabilidad recaerá al final en el criterio y evaluación del médico tratante, responsable del paciente.

21. BIBLIOGRAFÍA

1. **Cano, Ramón.** *Consejos, estrategias y pautas para Transtorno Bipolar.* Barcelona : Prous Science, 2006.
2. **U.S. Department Of Health And Human Services.** *Bipolar Disorder.* 2008.
3. *Bipolar Disorder. The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care.* **National Collaborating Centre for Mental Health.** 2006, The British Psychological Society and Gaskell.
4. **National Institute of Mental Health.** *Bipolar Disorder.* s.l. : U.S. Department of Health and Human Services, 2009.
5. *Transtornos Mentales y Problemas de Salud Mental.* **Valencia, Marcelo Collazos.** 2, Mexico : s.n., Marzo-Abril de 2007, Salud Mental, Vol. 30, págs. 75-80.
6. **Madrigal, Eduardo.** Diagnostico de la Depresión. [aut. libro] Carlos J Castañeda, Claudio García y Carlos Torner. *Psiquiatria Biologica Mexicana.* Mexico : Sociedad Mexicana de Psiquiatria, 1995, págs. 77-86.
7. *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, DSM-IV.* Barcelona : MASSON, S.A., 1995.
8. **World Health Organization.** ICD-10. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. *Chapter V, Mental and behavioural disorders (F00-F99).* [En línea] 2007. <http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>.
9. **Bayram, T, Gelenberg, A y Merriam, A.** *Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder.* The American Psychiatric Association. 2000.
10. *Prevalencia y diagnóstico de depresión en población adulta en México.* **Belló M, Puentes-Rosas E, Medina-Mora ME.** 2005, Salud Publica.
11. *Morbilidad psiquiátrica en la ciudad de México: prevalencia y comorbilidad a lo largo de la vida .* **Caraveo-Anduaga, Jorge J. y Colmenares B., Eduardo.** especial, Mexico : s.n., 1999, Salud Mental, Vol. 22.
12. *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 2009; Bipolar Disorders.* **Yatam, L N and Kennedy, S H.** 2009, Bipolar Disorders, Vol. 11, págs. 225-255.
13. *Clinical practice guidelines for bipolar disorder from the Department of Veterans Affairs.* **Bauer, MS, Callahan, AM y Jampala, C.** 01, s.l. : The Journal of clinical psychiatry, January de 1999, Vol. 60, págs. 9-21.
14. *Bipolar disorders and suicidal behaviour.* **Rihmer, Z y Kiss, K.** (Suppl. 1), 2002, Bipolar Disorders, Vol. 4, págs. 21-25.
15. *Psychopharmacologic Treatment Strategies for Depression, Bipolar Disorder, and Schizophrenia.* **Glick, Ira D, Suppes, Trisha y DeBastista, Charles.** 2001, Annals of Internal Medicine, Vol. 134, págs. 47-60.
16. *Suicide Risk and Treatments for Patients With Bipolar Disorder.* **Baldessarini, R J y Tondo, L.** 11, 17 de September de 2003, Journal of American Medical Association, Vol. 290, págs. 1517-1518.
17. *Carga de los tratamientos mentales y conductuales.* **Organización Mundial de la Salud.** 2001.
18. **Organizacion Mundial de la Salud.** *Invertir en Salud Mental.* 2004.

19. *Epidemiología De La Depresión En México*. **Bautista Sanchez, Asael, Rodriguez Garcia, Roberto y Rodriguez Guzman, Leoncio Miguel**. México : Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiologica, 2001.
20. *Antidepressant for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials*. **Gijnsman, Harm J, y otros**. s.l. : American Journal of Psychiatry, september de 2004, Vol. 161, págs. 1537-1547.
21. *Comorbidity Of Substance Use Disorders With Mood And Anxiety Disorders: Results Of The International Consortium In Psychiatric*. **Caraveo-Anduaga, Jorge J**. 1998, Substance and psychiatric disorders, págs. 893-907.
22. *Prevalencia de Transtornos Mentales y uso de servicios: resultados de la encuesta nacional de epidemiología psiquiátrica en México*. **Medina, Maria Elena, Borges, Guilherme y Lara, Carmen**. 004, México : Instituto Nacional de Psiquiatría Ramon de la Fuente, Agosto de 2003, Salud Mental, Vol. 26, págs. 1-16.
23. *Economía y salud: Propuesta para el avance del sistema de salud en Mexico*. **Frenk, J y Lozano, R**. Mexico : Fundación Mexicana para la Salud, 1999.
24. *Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study*. **Murray, Christofer y Lopez, Alan**. 24 de May de 1997, The Lancet, Vol. 349, págs. 1498-1504.
25. *Differentiating moderate and severe depression using the Montgomery-Åsberg depression rating scale (MADRS)*. **Müller, Matthias J y Himmerich, Hubertus**. 03, Mainz : Journal of Affective Disorders, December de 2003, Vol. 77, págs. 255-260.
26. *Moderate and severe depression: Gradations for the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*. **Müller, Matthias J y Szegedi, Armin**. 02, Mainz : Journal of Affective Disorders, 2000, Vol. 60, págs. 137-140.
27. *A Rating Scale for Depression*. **Hamilton, Max**. Leeds : Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 1960, Vol. 23, págs. 56-62.
28. *A New Depression Scale Designed to be Sensitive to Change*. **Montgomery, Stuart A y Asberg, Maria**. London : British Journal of Psychiatry, 1979, Vol. 134, págs. 382-389.
29. **Administration, U.S. Food and Drug**. FDA Dockets. [En línea] 2007.
[http://www.fda.gov/ohrms/dockets/AC/07/briefing/2007-4273b1_04-DescriptionofMADRSHAMDDepressionR\(1\).pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/AC/07/briefing/2007-4273b1_04-DescriptionofMADRSHAMDDepressionR(1).pdf).
30. *The assessment of anxiet states by rating*. **Hamilton, M**. 1959, British Journal of Medical Pshychology, Vol. 32, págs. 50-55.
31. *Tranylcypromine vs. lamotrigine in the treatment of refractory bipolar depression: a failed but clinically useful study*. **Nolen, W A, Kupka, R W y Hellemann, G**. s.l. : Acta Psychiatr Scand, 2007, Vol. 115, págs. 360–365.
32. *N-acetyl cysteine for depressive symptoms in bipolar disorder – a double-blind randomized placebo-controlled trial*. **Berk, M, Copolov, D L y Dean, O**. 2008, Biol Psychiatry, Vol. 64, págs. 468–475.
33. *Aripiprazole monotherapy in nonpsychotic bipolar I depression: results of 2 randomized, placebo-controlled studies*. **Thase, M E, Jonas, A y Khan, A**. 2008, J Clin Psychopharmacol Clin Psychopharmacol, Vol. 28, págs. 13–20.
34. *Factors that affect adherence to bipolar disorder treatments: a stated preference approach*. **Johnson, F R, Ozdemir, S y Manjunath, R**. 2007, Med Care, Vol. 45, págs. 545–552.
35. *The prospective course of rapid-cycling bipolar disorder: findings from the STEP-BD*. **Schneck, C D, Miklowitz, D J y Miyahara, S**. 2008, Am J Psychiatry, Vol. 165, págs. 370–377.

36. *Residual symptom recovery from major affective episodes in bipolar disorders and rapid episode relapse / recurrence.* **Judd, L L, Schettler, P J y Akiskal, H S.** 2008, Arch Gen Psychiatry, Vol. 65, págs. 386–394.
37. **AstraZeneca.** *Prescribing Information.* Delaware : AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 2009.
38. **Mullen, J.** A comparison of the relative safety, efficacy, and tolerability of quetiapine and risperidone in outpatients with schizophrenia and other psychotic disorders: the quetiapine experience with safety and tolerability (QUEST) study. *Clinical Therapy.* Delaware : s.n., 2001. Vol. 23, 11, págs. 1839-1854.
39. *Efficacy of Quetiapine and Risperidone Against Depressive Symptoms in Outpatients With Psychosis.* **Sajatovic, Martha, Mullen, Jamie A y Sweitzer, Dennis E.** 12, Dec de 2002, Journal of Clinical Psychiatry, Vol. 63, págs. 1156-1163.
40. *Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS).* **Overall, J E y Gorham, D R.** s.l. : Psychological Report, 1962, Vol. 10, págs. 199-812.
41. *A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity.* **Young, RC, Biggs, JT y Ziegler, VE.** 1978, British Journal of Psychiatry, Vol. 133, págs. 429-435.
42. *A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression.* **Calabrese, Joseph R, y otros.** s.l. : American Journal of Psychiatry, 2005, Vol. 162, págs. 1351-1360.
43. *Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study).* **Thase, Michael E, y otros.** 06, s.l. : Journal of clinical psychopharmacology, December de 2006, Vol. 26, págs. 600-609.
44. *Maintenance treatment for patients with bipolar I disorder: results from a north American study of quetiapine in combination with Lithium or Divalproex (Trial 127).* **Suppes, Trisha, Vieta, Eduard y Liu, Sherry.** 4 de April de 2009, American Journal of Psychiatry, Vol. 166, págs. 476-488.
45. *Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD).* **Perlis, R H, Ostacher, M J y Patel, J K.** 2006, Am J Psychiatry, Vol. 163, págs. 217–224.
46. *A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group.* **Calabrese, Joseph R y Bowden, CL.** 02, s.l. : The Journal of clinical psychiatry, February de 1999, Vol. 60, págs. 79-88.
47. *Divalproex versus placebo for the treatment of bipolar depression.* **Saschs, G.** s.l. : American College of Neuropsychopharmacology, 2001.
48. *Advantages and disadvantages of combination treatment with antipsychotics.* **Goodwin, Guy, y otros.** 2009, Europea Neuropsychopharmacology, Vol. 19, págs. 520-532.
49. *Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression.* **Tohen, Mauricio, y otros.** 02, Indiana : Archives of General Psychiatry, February de 2004, Vol. 60, págs. 1079-1088.
50. *Guía de Farmacovigilancia para el Reporte de Eventos Adversos en Investigación Clínica.* **Asociación Mexicana de Farmacovigilancia.** México : s.n.
51. *NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002, Instalación y operación de la farmacovigilancia.* **Secretaría de Salud.** México : Diario Oficial de la Federación, 07 de agosto de 2003.

22. APENDICES.

22.1. *Apéndice 1. Criterios de depresión bipolar del DSM-IV*

1. CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO PARA DEPRESIÓN BIPOLAR

El siguiente texto se adaptó del Manual de estadística y diagnóstico de trastornos mentales, cuarta edición (DSM-IV; Asociación Americana de Psiquiatría 1994). Los investigadores deben usar todas las fuentes de información disponibles (entrevista, informantes, observación) para determinar el diagnóstico.

1.1. Criterios de diagnóstico para trastorno bipolar I 296.5x, episodio depresivo más reciente

- a). Actualmente (o más recientemente) en un episodio de trastorno depresivo mayor (ver los criterios al reverso)
- b). Ha presentado anteriormente por lo menos un episodio maniaco o episodio mixto
- c). Los episodios del estado de ánimo en el criterio A y B no representan trastorno esquizoafectivo y no están superpuestos en esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno alucinatorio o trastorno psicótico no especificado

1.2. Criterios de diagnóstico para trastorno bipolar II 296.89, episodio depresivo más reciente

- a). Presencia o antecedentes de uno o más episodios depresivos mayores (ver los criterios al reverso)
- b). Antecedentes de por lo menos un episodio hipomaniaco
- c). Nunca a presentado un episodio maniaco o episodio mixto
- d). Los síntomas de estado de ánimo en los criterios A y B no representan un trastorno esquizoafectivo y no están superpuestos en esquizofrenia, trastorno esquizofrénico, trastorno alucinatorio o trastorno psicótico no especificado
- e). Los síntomas causan angustia clínicamente significativa o deterioro del funcionamiento social, laboral y otras áreas de funcionamiento.

NOTA: Criterios de diagnóstico para un episodio depresivo mayor

- f). Cinco (o más) de los siguientes síntomas se han presentado durante el mismo periodo de 2 semanas y representan un cambio del funcionamiento anterior; por lo menos uno de los síntomas es ya sea (1) estado de ánimo deprimido o (2) pérdida de interés o placer.

Nota: No incluye los síntomas que evidentemente se deben a una condición médica general, o ilusiones incongruentes o alucinaciones.

1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, indicado por el reporte subjetivo (por ejemplo, se siente triste o vacío) u observación hecha por otros (por ejemplo, se ve afligido). Nota: En niños y adolescentes puede ser estado de ánimo irritable.
2. Marcada falta de interés o placer en todas, o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días (como se indica en el reporte subjetivo u observación hecha por otras personas).
3. Pérdida de peso significativa sin estar a dieta o aumento de peso (por ejemplo, un cambio de más del 5% del peso corporal en un mes), o disminución o aumento del apetito casi todos los días. Nota, en niños, considere el no poder aumentar de peso.
4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días.
5. Agitación o retraso psicomotor casi todos los días (observable por otros, no simplemente sensaciones subjetivas de inquietud o de ser más lento).
6. Fatiga o pérdida de energía casi todos los días.

7. Sensación de inutilidad o culpabilidad excesiva o inadecuada (que puede ser alucinatoria) casi todos los días (no sólo un autoreproche o culpabilidad por estar enfermo)
8. Menor capacidad de pensar o concentrarse, o indecisión, casi todos los días (ya sea relato subjetivo y observado por otros).
9. Pensamientos recurrentes de muerte (no sólo temor de morir), ideas recurrentes de suicidio sin un plan específico para cometer suicidio.
 - 9.1. Los síntomas no cumplen los criterios de un Episodio Mixto.
 - g). Los síntomas causan angustia clínicamente significativa o deterioro en el funcionamiento social, laboral u otras áreas importantes.
 - h). Los síntomas no se deben a efectos psicológicos directos de una sustancia (por ejemplo, abuso de sustancias, un medicamento) o una condición médica general (por ejemplo, hipotiroidismo).
 - i). Los síntomas no se explican mejor por el luto, es decir, después de la pérdida de un ser querido, los síntomas persisten por más de 2 meses o se caracterizan por un marcado deterioro funcional, preocupación mórbida con ideas de inutilidad, suicidas, síntomas psicóticos o retraso psicomotor.

22.2. *Apendice 2. Información para prescribir de carbonato de litio*

PSICOFARMA, S.A. DE C.V.

Calz. de Tlalpan Núm. 4369 Col. Toriello Guera Deleg. Tlalpan C.P. 14050 México, D.F.
Tel.: 8503-8900 ext. 167 y 183
Fax: 8503-8907 - Lada (01800) 347-2080
www.psicofarma.com.mx
cim@psicofarma.com.mx



CARBOLIT

Tabletas

LITIO

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cada TABLETA contiene:

Carbonato de litio 300 mg
Excipiente, c.b.p. 1 tableta.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

CARBOLIT[®] contiene fármaco con actividad antimania, antipsicótica y antidepresiva. CARBOLIT[®] es un medicamento de primera elección en el tratamiento agudo de los episodios de manía del paciente hipomaniaco y en la profilaxis de la manía recurrente, en los desórdenes bipolares y/o el desorden afectivo tipo II. La administración del CARBOLIT[®] tiene las siguientes indicaciones adicionales, incluyendo el tratamiento agudo de la depresión mayor, prevención de la depresión mayor recurrente, psicosis esquizoafectiva, brotes de agresividad, síntomas periódicos que semejan histeria, fobias, obsesiones y comportamientos extravagantes, como cleptomanía, tensión premenstrual y en la cefalea de Horton; todos estos trastornos tienen en común periodos libres de patología. La acción de CARBOLIT[®] en estos padecimientos es profiláctica y su efecto se presenta en unas semanas a seis meses, disminuyendo considerablemente el número de episodios, su intensidad y su duración.

El tratamiento combinado con CARBOLIT[®] se inicia generalmente con un neuroléptico (en caso de manía o psicosis esquizoafectiva) o con un antidepresivo tricíclico (en caso de la depresión).

Si está indicado el empleo del CARBOLIT[®], éste se añadirá a tal medicación. Debe tenerse en cuenta que la combinación de CARBOLIT[®] con un neuroléptico o con un antidepresivo tricíclico, potencializa su efecto terapéutico, en cuyo caso es aconsejable disminuir su dosificación al momento de iniciar con CARBOLIT[®]. Más tarde, cuando se ha controlado el cuadro psicótico, el otro medicamento deberá eliminarse paulatinamente, dejando exclusivamente al paciente con la medicación con litio.

CARBOLIT[®], sólo en la manía tiene efectos terapéuticos, pero debido a que se presentan de inmediato (de 5 a 10 días), es necesario en un principio la administración de un neuroléptico potente como el haloperidol o la trifluoperazina para controlar el cuadro completo. Dado que un solo episodio o brote de manía o depresión puede llegar a presentarse en la vida del paciente, sólo aquellos pacientes que tengan por lo menos dos internamientos en un lapso de dos años deben ser sometidos a un tratamiento con CARBOLIT[®]; sin embargo, este esquema no debe ser rígido, de allí que el médico debe valorar a cada paciente en particular. En algunos casos CARBOLIT[®] debe ser tomado de por vida, sobre todo por aquellos pacientes que presentaron ya, varios episodios de manía.

La terapia con CARBOLIT[®] tiene éxito en 70 a 90% de los pacientes, de ahí que en cierto número de ellos no se obtenga beneficio alguno, en estos pocos casos se necesita utilizar por tiempo prolongado un neuroléptico o un antidepresivo según se trate de manía o depresión; o de una terapia alternativa como la carbamazepina y/o

clonazepam. Además se ha utilizado CARBOLIT[®] con efectos modestos en epilepsia de lóbulo temporal, agresión en adultos y en niños, psicopatía y sociopatía, esquizofrenia aguda y crónica, catatonía periódica, alcoholismo y en trastornos motores como discinesia tardía, corea de Huntington y tortícolis espasmódica, psicosis por corticosteroides y el tratamiento empírico de la leucopenia, además de su uso en la endocrinología como antitiroideo.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Farmacocinética: Después de la administración de litio vía oral, este principio activo es rápida y completamente absorbido en el tubo digestivo cuando se administra en forma de sales, alcanza concentraciones plasmáticas máximas entre 0.5-3 horas, su distribución en todo el organismo se completa en 6 a 10 horas y su unión a proteínas plasmáticas es nula. Las concentraciones más altas de este fármaco se han observado en huesos, tiroides y determinadas zonas del cerebro, excediendo las concentraciones registradas en plasma.

El litio se excreta en forma inalterada predominantemente a través de la orina, se han detectado pequeñas cantidades en heces, saliva y sudor; se ha observado que atraviesa la barrera placentaria y se excreta a través de la leche materna. Su vida media en pacientes con función renal normal es de 20-40 horas, pero aumenta con la función renal disminuida. En pacientes ancianos la vida media del fármaco es de aproximadamente 36 horas y de 40-50 horas en pacientes con insuficiencia renal. La excreción renal de litio es proporcional a su concentración plasmática.

Las concentraciones terapéuticas de mantenimiento habituales son del rango de 0.4-1 mmol/l, la concentración máxima de litio no debe de exceder de 1.5 mmol/l debido a la posibilidad de desarrollar efectos tóxicos.

Poblaciones especiales: El aclaramiento renal de litio no es constante durante el embarazo; se ha observado que en la segunda mitad del embarazo el aclaramiento se incrementa gradualmente de 30-50%, pero desciende de manera brusca y significativamente después del parto a los valores previos al embarazo.

Farmacodinamia: El ion litio (Li^+) compite con otros cationes y altera el intercambio en la bomba sodio-potasio (Na^+/K^+), acción que afecta los sistemas de neurotransmisión, en particular el serotoninérgico. También inhibe la adenilato ciclasa, lo que disminuye la concentración tisular del AMP cíclico y en menor proporción del GMP cíclico. También se supone que inhibe al adenosintrifosfato y aumentan el transporte de sodio en la membrana.

CONTRAINDICACIONES

CARBOLIT[®] está contraindicado en casos de hipersensibilidad al litio o alguno de los componentes de la fórmula.

Asimismo, está contraindicado en pacientes con historial de anuria y oliguria.

En pacientes que padecen la enfermedad de Addison u otros trastornos relacionados con el equilibrio de sodio y en pacientes con hipotiroidismo no tratado.

Este fármaco está contraindicado en pacientes con enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal, debilidad severa y deshidratación.

El uso de CARBOLIT[®] está contraindicado en el embarazo y la lactancia, así como en menores de 12 años de edad.

En caso de epilepsia, antecedentes de leucemia, parkinsonismo, infecciones intensas, enfermedad orgánica cerebral y la diabetes mal controlada, CARBOLIT[®] está contraindicado.

PRECAUCIONES GENERALES

El margen de seguridad entre la concentración terapéutica y la concentración tóxica es muy reducido, por lo que el tratamiento con litio debe ser consultado con un especialista y el monitoreo de las concentraciones plasmáticas deben realizarse en forma regular y en condiciones controladas.

La eficacia y la seguridad de litio en menores de 12 años no han sido establecidas.

Debido a la posibilidad de presentarse bocio e hipotiroidismo, la determinación periódica de la función tiroidea es necesaria.

El tratamiento de pacientes con antecedentes de miastenia grave y pacientes ancianos debe realizarse con precaución.

Los pacientes tratados con litio cuyas actividades laborales requieran de la operación de maquinaria de precisión o conducción de vehículos, deben ser advertidos de que pueden experimentar un deterioro en su rendimiento, por lo que dichas actividades deben ser interrumpidas.

En caso de que el paciente experimente vómito, diarrea, sudoración excesiva o cualquier otra afección que cause la pérdida de sodio, la disminución de la dosis o la discontinuación del tratamiento deben ser realizadas debido a la posibilidad de intoxicación por litio. Los niveles elevados de sodio probablemente reducirían las concentraciones plasmáticas de litio.

Los pacientes tratados con litio deben mantener una adecuada ingesta de líquido y evitar el incremento o disminución de la ingesta de sodio, debido a cambios en la dieta o toma de medicamentos que contengan sodio. Se debe tener precaución en pacientes que presenten daño cerebral orgánico y enfermedad cardíaca.

A fin de evitar una recaída, la retirada del tratamiento con litio debe realizarse en forma gradual.

En pacientes que serán sometidos a terapia electroconvulsiva (TEC) la administración de litio debe ser discontinuada por lo menos una semana antes de iniciar y de que el sodio sea retenido por varios días.

La capacidad para tolerar litio se incrementa durante la fase maniaca aguda y disminuye cuando los síntomas maniacos aminoran.

Se debe determinar frecuentemente el funcionamiento cardíaco y renal antes de iniciar el tratamiento en las enfermedades que modifiquen los electrolitos, principalmente el sodio y el potasio (pielonefritis, diarrea, vómitos, etc.), el paciente debe ser vigilado estrechamente y debe ser sometido a frecuentes controles de la litemia.

Los desórdenes subyacentes previamente existentes no necesariamente constituyen una contraindicación para el tratamiento con litio, en el hipotiroidismo, el monitoreo de la función tiroidea durante la estabilización y mantenimiento de litio permite la corrección de los cambios de los parámetros tiroideos, si existen, donde el hipotiroidismo ocurre durante la estabilización y mantenimiento del litio, el tratamiento tiroideo suplementario debe ser usado.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Este fármaco es clasificado por la FDA como categoría D.

El uso de CARBOLIT® durante el embarazo está contraindicado.

Las dosis superiores de litio que pueden ser necesarias para compensar el aumento de su aclaramiento durante la segunda mitad del embarazo pueden producir efectos tóxicos.

Generalmente, se considera conveniente la interrupción del tratamiento con litio durante los últimos días del embarazo para reducir el riesgo de toxicidad materna debido a la acumulación de este fármaco. Se ha descrito polihidramnios en el último trimestre del embarazo, atribuido a la toxicidad fetal por litio.

La reducción de la dosis durante los últimos días de embarazo ayuda también a reducir las concentraciones de litio en el recién nacido y evita los efectos adversos relacionados. Los efectos adversos descritos en los recién nacidos expuestos a litio *in utero* son: cianosis, letargo, flacidez, hipotonía, reflejos faríngeos y de succión débiles, problemas de alimentación, bradicardia, taquicardia, bocio, hipotiroidismo, diabetes nefrótica e ictericia, también se han reportado síntomas de abstinencia.

El litio se distribuye a través de la leche materna, por lo que este fármaco está contraindicado durante la lactancia. En caso de que la paciente requiera del tratamiento con litio, el médico debe valorar con precaución la discontinuación del tratamiento o la suspensión de la lactancia. El neonato puede experimentar, con la administración de litio durante la lactancia, los siguientes síntomas: hipotonía, hipertermia, bradicardia, soplos cardíacos e inversión de la onda T en el ECG y otros signos. Debido a sus efectos teratogénicos, las pacientes en tratamiento con CARBOLIT® deben evitar el embarazo con la ingesta de anticonceptivos. En caso de que la paciente quede embarazada debe informar inmediatamente a su médico.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

La toxicidad de CARBOLIT® está estrechamente relacionada con los niveles del litio en el plasma, pero pueden ocurrir también cerca de los niveles terapéuticos. En niveles plasmáticos de litio menores de 1.5 mEq/l, se presentan comúnmente náusea, vómito, diarrea, poliuria, polidipsia, temblor fino, ganancia de peso, leucocitosis, trombocitosis, hipercalcemia y también se ha reportado hipercaliemia.

En niveles plasmáticos de litio entre 1.5 a 2 mEq/l, se observan los efectos gastrointestinales más severos y los efectos de neurotoxicidad (adormecimiento, temblores, hipertonicidad y disartria). Cuando el paciente necesite

ser operado o narcotizado, se debe retirar CARBOLIT® tres días antes de tal acontecimiento para readministrarlo en la convalecencia.

Los efectos adversos por el uso crónico donde se incluyen el hipotiroidismo y menos frecuente, la necrosis tubular renal. En niveles plasmáticos de litio mayores de 2 mEq/l, se presentan los efectos cardiovasculares (arritmias, bloqueo AV, bradicardia y miocarditis). La intoxicación severa puede conducir a confusión, estupor, convulsiones, hipotensión y coma.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Diversos estudios clínicos han demostrado una potenciación de los efectos antimaniacos cuando se combina CARBOLIT® y fenotiazinas, esto puede deberse a que las fenotiazinas *in vitro* aumentan la cantidad de CARBOLIT® que se acumula en los eritrocitos. Cuando se combina con butirofenonas como el haloperidol, excepcionalmente se ha visto un cuadro encefalopático caracterizado por debilidad, estado confusional, fiebre, síntomas extrapiramidales marcados, leucocitosis, incremento de las enzimas plasmáticas y abatimiento de la glucosa; pudiendo llegar a daño cerebral irreversible. Aun cuando no se ha descrito este cuadro para el resto de los neurolépticos, es posible que lo puedan desencadenar, de tal manera que bajo dicha combinación, el médico deberá estar atento y, ante la presencia de cualquiera de estos signos, suprimir la medicación. CARBOLIT® inhibe la acción anticonvulsiva de la acetazolamida y posiblemente de otros antiepilepticos; potencializa el bloqueo neuromuscular de la succinilcolina y el decametonio. Si se administra con clorpromazina, este neuroléptico disminuye en el plasma hasta 40%. La carbamazepina incrementa el riesgo de neurotoxicidad. El bicarbonato de sodio, la teofilina, la aminofilina y la cafeína incrementan la eliminación de CARBOLIT® con el consiguiente decremento del efecto terapéutico. Por el contrario, los diuréticos tiazídicos y otros saluréticos impiden la excreción de CARBOLIT®, pudiendo llegar a niveles tóxicos. Por lo tanto, se debe determinar su concentración plasmática dos veces por semana y ajustar las dosis según sea el resultado de estas determinaciones.

La administración conjunta de compuestos yodatados (yoduro de potasio) pueden provocar hipotiroidismo. La indometacina y otros antiinflamatorios no esteroides incrementa los niveles plasmáticos del litio hasta en 50% de allí que se recomiende una valoración plasmática cuando se agreguen medicamentos que intervengan en la farmacocinética del litio. Si la diabetes insípida provocada por el litio es de importancia, se puede corregir con carbamazepina. La carbamazepina restaura el funcionamiento renal porque incrementa la sensibilidad renal a la hormona antidiurética.

ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

A la fecha se ha reportado únicamente un caso de trombocitopenia tras la reanudación del tratamiento con litio después de un intervalo de varias semanas sin tratamiento en un paciente. La retirada de litio produjo una mejora del recuento plaquetario, pero el recuento descendió cuando se reinstauró el tratamiento con litio.

La leucocitosis puede manifestarse con el uso de litio. Pese a que no se ha confirmado que el litio produzca leucemia, informes preliminares han mencionado anemia megaloblástica y aplásica y un caso de anemia hemolítica mortal.

El tratamiento crónico con CARBOLIT® puede provocar lesión renal, incremento de la concentración de creatinina sérica y reducción de la depuración a la creatinina.

PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Existen reportes relacionados con la administración de litio durante el embarazo que indican un incremento en el riesgo de anomalías congénitas, principalmente afecciones cardiacas.

Sin embargo, en un estudio prospectivo realizado en 138 mujeres embarazadas tratadas con litio no se detectó un efecto teratogénico importante, por lo que las mujeres con trastornos afectivos podían mantener el tratamiento con litio durante el embarazo siempre y cuando se realizaran pruebas de detección fetal adecuadas.

Posteriormente en otro estudio se concluyó que el riesgo teratogénico no era potencial, pero que sería prudente que las mujeres que desearan quedar embarazadas interrumpieran el tratamiento con litio, a ser posible, al menos durante el periodo de embriogénesis, no sin antes consultar a su médico.

A la fecha existen pocas pruebas de que el tratamiento con litio durante el embarazo incremente el riesgo de macrosomía fetal, parto prematuro y mortalidad perinatal.

El litio no parece interferir en la función sexual en la mayoría de los pacientes, pero se han reportado casos aislados de impotencia y pérdida de la libido.

Estudios *in vitro* han demostrado que a concentraciones comparables a las que se alcanzan en el semen, el litio puede inhibir la motilidad del esperma, pero se consideró improbable que las concentraciones encontradas en la mucosa cervicovaginal afecten la motilidad.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Oral.

Adultos: Los enfermos con tratamiento profiláctico o en tratamiento para evitar la recurrencia de la depresión. Se inicia con 600 a 1,800 mg de CARBOLIT® (2 a 6 tabletas). Posteriormente se ajusta la dosis a una concentración de litio en la sangre de 0.6 a 0.8 mEq/l (que se obtiene aproximadamente con 2 a 4 tabletas al día).

Estados maniacos agudos o la fase aguda de la manía en pacientes con enfermedad depresiva bipolar.

Dosis de 300 a 600 mg de CARBOLIT® tres veces al día; esta dosis se debe ajustar de acuerdo a la tolerancia y necesidades del paciente.

La dosis media de sostén es de 300 mg tres veces al día. En cualquier caso, los niveles séricos del litio deben ser siempre inferiores a 1.5 mEq/l. Se requiere una reducción de la dosis a la mitad en el paciente anciano y en el paciente con disfunción renal de acuerdo con la severidad de ésta.

Los enfermos con tratamiento profiláctico, deben ser instruidos sobre los signos tempranos que pueden indicar intoxicación y debe hacerse un reconocimiento clínico y de laboratorio periódico (función renal y tiroidea). Los alimentos que ingiera el paciente deben estar bien equilibrados para mantener un consumo de sodio normal y un consumo abundante en agua.

Niños: No se aconseja su uso en menores de 12 años.

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Los niveles séricos del litio superiores a 1.8 mEq/l (en el anciano, 1 mEq/l) pueden desencadenar vómito, diarrea, temblor grueso, incluso asterixis, debilidad muscular, pérdida de la coordinación, ataxia, afasia, visión borrosa, somnolencia, mareos, confusión mental, crisis convulsivas y coma. Estos síntomas suelen mimetizar una hemorragia cerebral, en cuyo caso es necesario suspender inmediatamente la administración de CARBOLIT®. Si no se produce mejoría y la intoxicación es moderada (2 mEq/l) es conveniente administrar dos litros de solución salina por vía endovenosa durante 4 horas.

Diuréticos como la urea, el manitol y la aminofilina incrementan la excreción del litio.

En caso de una intoxicación severa (4 mEq/l), la diálisis es el tratamiento indicado.

La presión venosa central, los electrólitos, la administración de líquidos y la excreción urinaria de sodio deben controlarse adecuadamente, como en cualquier otro tipo de intoxicación; en caso de que el paciente tomase muchas tabletas con fines suicidas, el lavado gástrico se recomienda, si todavía no se absorben.

En algunos pacientes se pueden desarrollar alteraciones permanentes en el SNC después de la intoxicación con litio.

PRESENTACIONES

Venta privada: Caja con 50 y 100 tabletas de 300 mg.

Exportación: Caja con 50 y 100 tabletas de 300 mg.

Todas las presentaciones en tiras de celopolial y envase de burbuja (PVC-Aluminio).

RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco.

Protéjase de la luz.

LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos. Su venta requiere receta médica que podrá surtirse en tres ocasiones con vigencia de 6 meses. No se deje al alcance de los niños. No se use durante el embarazo y la lactancia ni en menores de 12 años.