

## RECOMENDACIÓN T.4

### INFORME DE BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES Guía de Práctica Clínica Trastorno Bipolar en personas de 15 años y más - 2018

#### A. PREGUNTA CLÍNICA

En personas con trastorno bipolar con episodio depresivo ¿Se debe usar quetiapina como monoterapia en comparación a usar litio como monoterapia?

#### Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

**Población:** Personas con trastorno bipolar con episodio depresivo.

**Intervención:** Quetiapina como monoterapia.

**Comparación:** Litio como monoterapia.

**Desenlace (outcome):** Sintomatología, viraje.

#### B. BÚSQUEDA DE EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas asociadas al tema de “Bipolar affective disorder”. Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsycINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. En caso de considerarse necesario, se integraron estudios primarios.

Seleccionadas las revisiones sistemáticas o estudios primarios asociadas a la temática, se clasificaron en función de las potenciales preguntas a las que daban respuesta. Al momento de definir la pregunta la evidencia ya se encontraba previamente clasificada según intervenciones comparadas. Los resultados se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L·OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

## C. SÍNTESIS DE EVIDENCIA

### Resumen de la evidencia identificada

Se identificaron 15 revisiones sistemáticas que incluyen 21 estudios primarios, de los cuales 20 corresponden a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”<sup>1</sup>, en el siguiente enlace: [Quetiapina para la depresión bipolar](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia seleccionada

Revisión Sistemática	15 [1-15]
Estudios primarios	20 [16-35] ensayos aleatorizados, 1 [36] observacional

### Estimador del efecto

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, si bien solo hay un estudio primario que evalúa la comparación directa [24], existe una revisión sistemática que utiliza la técnica de metanálisis en red [12], por lo que que permite estimar el efecto a partir de la información proveniente tanto de la evidencia directa, como indirecta (ensayos comparando quetiapina contra otros fármacos, y ensayos comparando litio contra otros fármacos, por lo que se decidió incorporar directamente sus resultados a la tabla resumen de resultados.

### Metanálisis

No aplica.

---

<sup>1</sup> **Matriz de Evidencia**, tabla dinámica que grafica el conjunto de evidencia existente para una pregunta (en este caso, la pregunta del presente informe). Las filas representan las revisiones sistemáticas y las columnas los estudios primarios que estas revisiones han identificado. Los recuadros en verde corresponden a los estudios incluidos en cada revisión. La matriz se actualiza periódicamente, incorporando nuevas revisiones sistemáticas pertinentes y los respectivos estudios primarios.

**Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)**

<b>QUETIAPINA COMO MONOTERAPIA COMPARADO CON LITIO COMO MONOTERAPIA PARA TRASTORNO BIPOLAR CON EPISODIO DEPRESIVO.</b>				
Pacientes	Personas con trastorno bipolar con episodio depresivo.			
Intervención	Quetiapina como monoterapia.			
Comparación	Litio como monoterapia.			
Desenlaces	Estudios/ pacientes	Efecto*	Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
Sintomatología **	-- 1 ensayo*** / 669 pacientes [24]	DME*: 0,15 menos (0,34 menos a 0,04 más)	⊕○○○ <sup>1,2</sup> Muy baja	Quetiapina comparada con litio podría tener poca o nula diferencia en sintomatología. Sin embargo, la estimación del efecto disponible no es confiable porque la certeza de la evidencia es muy baja.
Viraje	-- 1 ensayo***/ 669 pacientes [24]	OR 1,31 (0,38 a 4,55)	⊕○○○ <sup>1,2</sup> Muy baja	Quetiapina comparada con litio podría aumentar el riesgo de viraje. Sin embargo, la estimación del efecto disponible no es confiable porque la certeza de la evidencia es muy baja.
Efectos adversos	El desenlace efectos adversos no fue medido o reportado por el metanálisis en red (network metanálisis) ni el estudio primario.		--	--

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.

OR: Odds ratio.

DME: Diferencia de media estandarizada.

GRADE: Grados de evidencia Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

\* La diferencia de medias estandarizada se utiliza cuando el desenlace ha sido medido en diferentes escalas y es difícil de interpretar clínicamente. Una regla general es que valores menores a 0,2 son de poca relevancia clínica, valores de 0,5 de relevancia moderada y 0,8 relevancia clínica importante.

\*\* Depression Scale en diferencia de medias estandarizada. A menor puntaje menor sintomatología.

\*\*\* La red completa a partir de la cual se estimó el efecto corresponde a 29 ensayos (8331 pacientes)

<sup>1</sup> Se disminuyó en dos niveles la certeza de la evidencia por imprecisión debido a intervalo de confianza es amplio, y las decisiones clínicas serían sustantivamente diferentes en ambos extremos del intervalo.

<sup>2</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia, ya que el grueso de la información proviene de evidencia indirecta (metanálisis en red).

**Fecha de elaboración de la tabla:** Noviembre, 2018.

## Referencias

1. Cerullo MA, Strakowski SM. A systematic review of the evidence for the treatment of acute depression in bipolar I disorder. *CNS spectrums*. 2013;18(4):199-208.
2. Correll CU, Sheridan EM, DelBello MP. Antipsychotic and mood stabilizer efficacy and tolerability in pediatric and adult patients with bipolar I mania: a comparative analysis of acute, randomized, placebo-controlled trials. *Bipolar disorders*. 2010;12(2):116-41.
3. Gao K, Kemp DE, Fein E, Wang Z, Fang Y, Ganocy SJ, Calabrese JR. Number needed to treat to harm for discontinuation due to adverse events in the treatment of bipolar depression, major depressive disorder, and generalized anxiety disorder with atypical antipsychotics. *The Journal of clinical psychiatry*. 2011;72(8):1063-71.
4. Gentile S. Clinical usefulness of second-generation antipsychotics in treating children and adolescents diagnosed with bipolar or schizophrenic disorders. *Paediatric drugs*. 2011;13(5):291-302.
5. Glue P, Herbison P. Comparative efficacy and acceptability of combined antipsychotics and mood stabilizers versus individual drug classes for acute mania: Network meta-analysis. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*. 2015;49(12):1215-20.
6. Goikolea JM, Colom F, Torres I, Capapey J, Valentí M, Undurraga J, Grande I, Sanchez-Moreno J, Vieta E. Lower rate of depressive switch following antimanic treatment with second-generation antipsychotics versus haloperidol. *Journal of affective disorders*. 2013;144(3):191-8.
7. Peruzzolo TL, Tramontina S, Rohde LA, Zeni CP. Pharmacotherapy of bipolar disorder in children and adolescents: an update. *Revista brasileira de psiquiatria (São Paulo, Brazil : 1999)*. 2013;35(4):393-405.
8. Pillay J, Boylan K, Carrey N, Newton A, Vandermeer B, Nuspl M, MacGregor T, Jafri SHA, Featherstone R, Hartling L. First- and Second-Generation Antipsychotics in Children and Young Adults: Systematic Review Update. *AHRQ Comparative Effectiveness Reviews*. 2017;
9. Scherk H, Pajonk FG, Leucht S. Second-generation antipsychotic agents in the treatment of acute mania: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of general psychiatry*. 2007;64(4):442-55.
10. Selle V, Schalkwijk S, Vázquez GH, Baldessarini RJ. Treatments for acute bipolar depression: meta-analyses of placebo-controlled, monotherapy trials of anticonvulsants, lithium and antipsychotics. *Pharmacopsychiatry*. 2014;47(2):43-52.
11. Tamayo JM, Zarate CA, Vieta E, Vázquez G, Tohen M. Level of response and safety of pharmacological monotherapy in the treatment of acute bipolar I disorder phases: a systematic review and meta-analysis. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*. 2010;13(6):813-32.
12. Taylor DM, Cornelius V, Smith L, Young AH. Comparative efficacy and acceptability of drug treatments for bipolar depression: a multiple-treatments meta-analysis. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2014;130(6):452-69.
13. Yildiz A, Nikodem M, Vieta E, Correll CU, Baldessarini RJ. A network meta-analysis on comparative efficacy and all-cause discontinuation of antimanic treatments in acute bipolar mania. *Psychological medicine*. 2015;45(2):1-19.
14. Zhornitsky S, Potvin S, Motesafi H, Dubreucq S, Rompré PP, Stip E. Dose-response and comparative efficacy and tolerability of quetiapine across psychiatric disorders: a systematic

- review of the placebo-controlled monotherapy and add-on trials. *International clinical psychopharmacology*. 2011;26(4):183-92.
15. Vieta E, Locklear J, Günther O, Ekman M, Miltenburger C, Chatterton ML, Aström M, Paulsson B. Treatment options for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2010;30(5):579-90.
  16. BOLDER 1. Weisler RH, Calabrese JR, Thase ME, Arvekvist R, Stening G, Paulsson B, Suppes T. Efficacy of quetiapine monotherapy for the treatment of depressive episodes in bipolar I disorder: a post hoc analysis of combined results from 2 double-blind, randomized, placebo-controlled studies. *The Journal of clinical psychiatry*. 2008;69(5):769-82.
  17. BOLDER 2. Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, Chang W, Paulsson B, Khan A, Calabrese JR, BOLDER II Study Group. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *Journal of clinical psychopharmacology*. 2006;26(6):600-9.
  18. Bowden CL, Grunze H, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M, Vågerö M, Svensson K. A randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of quetiapine or lithium as monotherapy for mania in bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*. 2005;66(1):111-21.
  19. Calabrese JR, Keck PE, Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, Cutler AJ, McCoy R, Wilson E, Mullen J. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *The American journal of psychiatry*. 2005;162(7):1351-60.
  20. Cutler AJ, Datto C, Nordenhem A, Minkwitz M, Acevedo L, Darko D. Extended-release quetiapine as monotherapy for the treatment of adults with acute mania: a randomized, double-blind, 3-week trial. *Clinical therapeutics*. 2011;33(11):1643-58.
  21. DelBello MP, Chang K, Welge JA, Adler CM, Rana M, Howe M, Bryan H, Vogel D, Sampang S, Delgado SV, Sorter M, Strakowski SM. A double-blind, placebo-controlled pilot study of quetiapine for depressed adolescents with bipolar disorder. *Bipolar disorders*. 2009;11(5):483-93.
  22. DelBello MP, Findling RL, Acevedo LD, Stankowski J. Efficacy of quetiapine in children and adolescents with bipolar mania: a 3-week double-blind, randomized, placebo-controlled trial. 54th Annual Meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. 2007;
  23. DelBello MP, Kowatch RA, Adler CM, Stanford KE, Welge JA, Barzman DH, Nelson E, Strakowski SM. A double-blind randomized pilot study comparing quetiapine and divalproex for adolescent mania. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2006;45(3):305-13.
  24. EMBOLDEN 1. Young AH, McElroy SL, Bauer M, Philips N, Chang W, Olausson B, Paulsson B, Brecher M, EMBOLDEN I (Trial 001) Investigators. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I). *The Journal of clinical psychiatry*. 2010;71(2):150-62.
  25. EMBOLDEN 2. McElroy SL, Weisler RH, Chang W, Olausson B, Paulsson B, Brecher M, Agambaram V, Merideth C, Nordenhem A, Young AH, EMBOLDEN II (Trial D1447C00134) Investigators. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). *The Journal of clinical psychiatry*. 2010;71(2):163-74.

26. Findling RL, Pathak S, Earley WR, Liu S, DelBello MP. Efficacy and safety of extended-release quetiapine fumarate in youth with bipolar depression: an 8 week, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2014;24(6):325-35.
27. International trial 126. Vieta E, Suppes T, Eggens I, Persson I, Paulsson B, Brecher M. Efficacy and safety of quetiapine in combination with lithium or divalproex for maintenance of patients with bipolar I disorder (international trial 126). *Journal of affective disorders*. 2008;109(3):251-63.
28. Li H, Ma C, Wang G, Zhu X, Peng M, Gu N. Response and remission rates in Chinese patients with bipolar mania treated for 4 weeks with either quetiapine or lithium: a randomized and double-blind study. *Current medical research and opinion*. 2008;24(1):1-10.
29. McIntyre RS, Brecher M, Paulsson B, Huizar K, Mullen J. Quetiapine or haloperidol as monotherapy for bipolar mania--a 12-week, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled trial. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2005;15(5):573-85.
30. Pathak S, Findling RL, Earley WR, Acevedo LD, Stankowski J, Delbello MP. Efficacy and safety of quetiapine in children and adolescents with mania associated with bipolar I disorder: a 3-week, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of clinical psychiatry*. 2013;74(1):e100-9.
31. Sachs G, Chengappa KN, Suppes T, Mullen JA, Brecher M, Devine NA, Sweitzer DE. Quetiapine with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar disorders*. 2004;6(3):213-23.
32. Suppes T, Datto C, Minkwitz M, Nordenhem A, Walker C, Darko D. Effectiveness of the extended release formulation of quetiapine as monotherapy for the treatment of acute bipolar depression. *Journal of affective disorders*. 2010;121(1-2):106-15.
33. Trial 127. Suppes T, Vieta E, Liu S, Brecher M, Paulsson B, Trial 127 Investigators. Maintenance treatment for patients with bipolar I disorder: results from a north american study of quetiapine in combination with lithium or divalproex (trial 127). *The American journal of psychiatry*. 2009;166(4):476-88.
34. Yatham LN, Paulsson B, Mullen J, Vågerö AM. Quetiapine versus placebo in combination with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2004;24(6):599-606.
35. Yatham LN, Vieta E, Young AH, Möller HJ, Paulsson B, Vågerö M. A double blind, randomized, placebo-controlled trial of quetiapine as an add-on therapy to lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania. *International clinical psychopharmacology*. 2007;22(4):212-20.
36. Duffy A, Milin R, Grof P. Maintenance treatment of adolescent bipolar disorder: open study of the effectiveness and tolerability of quetiapine. *BMC psychiatry*. 2009;9:4.