

RECOMENDACIÓN T.7

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 depresión bipolar mixta ¿Se debe usar antipsicóticos atípicos como monoterapia en comparación a no usar?

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

Población: Personas con depresión bipolar mixta.

Intervención: Antipsicóticos atípicos como monoterapia.

Comparación: No usar.

Desenlace (outcome): Síntomas maníacos, remisión de los síntomas, eventos adversos.

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 identificó 1 revisión sistemática* que incluyen 3 estudios primarios, de los cuales todos corresponden a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”¹, en el siguiente enlace: [Antipsicóticos atípicos en depresión bipolar mixta](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia seleccionada

Revisión Sistemática*	1 [1]
Estudios primarios	3 ensayos aleatorizados [2-4]

*Si bien el artículo de revisión no corresponde a una revisión sistemática, sino a un análisis de ensayos aleatorizados específicas (sin revisión) se decidió conservar ya que entrega información relevante.

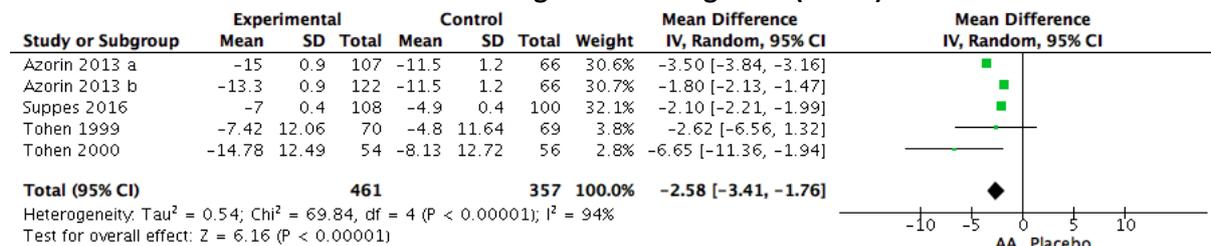
Además, se analizaron tres artículos provistos por el equipo de expertos participantes del panel convocado para elaborar la guía [5-7]. También se revisaron las referencias citadas en estos artículos y se buscaron artículos que citaran a los artículos provistos.

Estimador del efecto

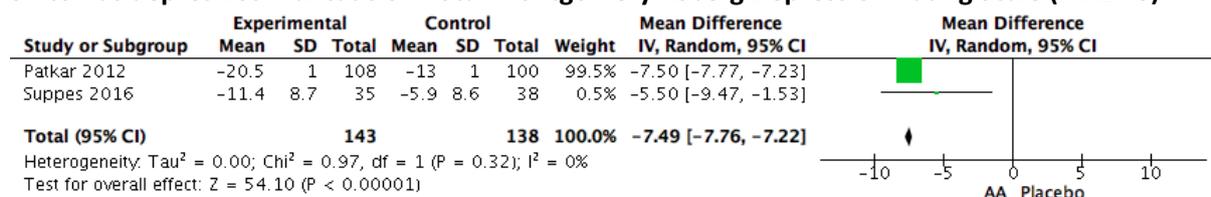
Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, identificándose que una revisión sistemática [1] incluyó la mayoría de los ensayos aleatorizados relevantes [2-4]. Además se consideraron los estudios enviados por el panel de expertos por lo que se decidió rehacer el metanálisis, a partir de esa revisión sistemática agregando los estudios faltantes [5-7].

Metanálisis

Síntomas maníacos. Puntuación total Young Mania Rating Scale (YMRS)

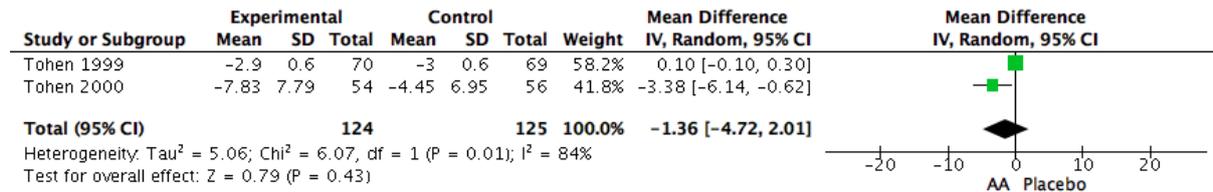


Síntomas depresivos. Puntuación Total Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS)

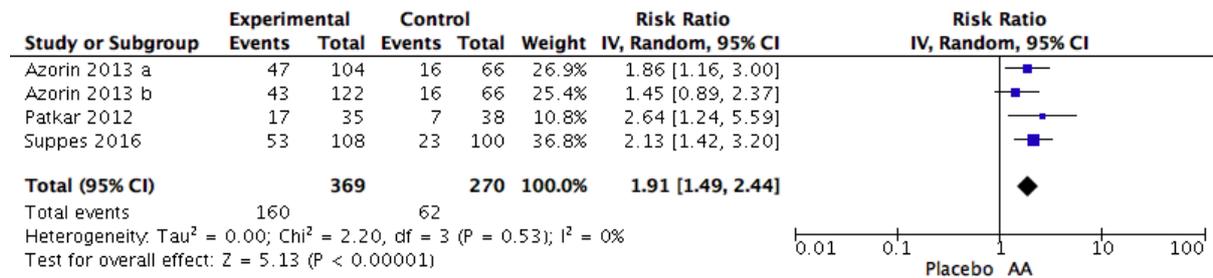


¹ **Matriz de Evidencia**, tabla dinámica que grafica el conjunto de evidencia existente para una pregunta (en este caso, la pregunta del presente informe). Las filas representan las revisiones sistemáticas y las columnas los estudios primarios que estas revisiones han identificado. Los recuadros en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

Síntomas depresivos. Puntuación Total Hamilton 21-item depression scale.



Remisión de los síntomas



Eventos adversos

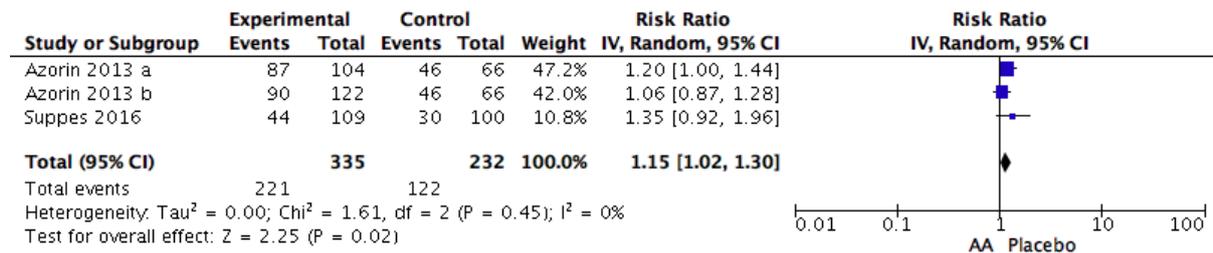


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS COMO MONOTERAPIA EN PERSONAS CON DEPRESIÓN BIPOLAR MIXTA						
Pacientes	Personas con depresión bipolar mixta.					
Intervención	Antipsicóticos atípicos como monoterapia.					
Comparación	No usar.					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%) -- Estudios/ pacientes	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN Antipsicóticos atípicos	CON Antipsicóticos atípicos	Diferencia (IC 95%)		
Síntomas maníacos**	-- 4 ensayos/ 818 pacientes [2,4-6]	4,90 puntos menos	7,48 puntos menos	DM: 2,58 menos (3,41 a 1,76 menos)	⊕⊕⊕○ ^{1,2} Moderada	El uso de antipsicóticos atípicos probablemente disminuye los síntomas maníacos.
Síntomas depresivos Escala MADRS***	-- 2 ensayos/ 281 pacientes [6,7]	13 puntos menos	20,49 puntos menos	DM: 7,49 menos (7,76 a 7,22 menos)	⊕⊕⊕○ ^{1,2} Moderada	El uso de antipsicóticos atípicos probablemente disminuye los síntomas depresivos.
Síntomas depresivos. Escala HAD-21****	-- 2 ensayos/ 249 pacientes [2,4]	4,45 puntos menos	5,81 puntos menos	DM: 1,36 menos (4,72 menos a 2,01 más)	⊕⊕○○ ^{1,2,3} Baja	El uso de antipsicóticos atípicos podría disminuir los síntomas depresivos, pero la certeza de la evidencia es baja.
Remisión de los síntomas *****	RR: 1,91 (1,49 a 2,44) -- 3 ensayos/ 639 pacientes [5,6,7]	230 por 1000	439 por 1000	Diferencia: 209 más (113 a 331 más)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	El uso de antipsicóticos atípicos probablemente aumenta la remisión de los síntomas.
Efectos adversos *****	RR: 1,15 (1,02 a 1,30) -- 2 ensayos/ 567 pacientes [5,6]	526 por 1000	605 por 1000	Diferencia: 79 más (11 a 158 más)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	El uso de antipsicóticos atípicos probablemente aumenta los eventos adversos.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95% // RR: Riesgo relativo // DM: Diferencia de media.

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

* El riesgo SIN antipsicóticos atípicos está basado en el riesgo del grupo control en los estudios. El riesgo CON antipsicóticos atípicos (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).

**Síntomas maníacos fueron medidos según el Young Mania Rating Scale (YMRS). Esta es una escala de 11 ítems destinada a la medición continua de la intensidad de los síntomas maníacos. Esta puntuación total oscila entre 0 y 60 puntos. En general se acepta que una puntuación: menor o igual a 6 es compatible con eutimia; entre 7 y 20 es compatible con episodio mixto; mayor de 20 es compatible con episodio maníaco. A mayor puntuación, mayor gravedad del cuadro maníaco. La escala Hamilton 21-item depression scale está diseñado para evaluar la severidad de la depresión en pacientes. Cada ítem tiene entre tres y cinco posibles respuestas, con una puntuación de 0-2 o de 0-4 respectivamente. La puntuación total va de 0 a 52.

***Síntomas depresivos fueron medidos según el Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) y Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria 21.

**** La tasa de remisión del trastorno bipolar fue establecida de acuerdo a una puntuación total de YMRS ≤12 y la puntuación total de HAMD ≤7.

*****Los eventos adversos incluyó cualquier evento adverso observado por el investigador o informado espontáneamente por el paciente durante el período de tratamiento.

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo, ya que en varios estudios no está clara la generación de la secuencia aleatoria y el ocultamiento de esta.

² Se decidió no disminuir certeza de evidencia por inconsistencia ya que si bien existe una elevada inconsistencia estadística (12 de 94%), las decisiones en cada estudio conservan el mismo sentido.

³ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que cada extremo del intervalo de confianza conlleva una decisión diferente.

Fecha de elaboración de la tabla: Enero, 2019.

Referencias

1. Tohen M, McIntyre RS, Kanba S, Fujikoshi S, Katagiri H. Efficacy of olanzapine in the treatment of bipolar mania with mixed features defined by DSM-5. *Journal of affective disorders*. 2014;168:136-41.
2. Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL, McElroy SL, Banov MC, Janicak PG, Sanger T, Risser R, Zhang F, Toma V, Francis J, Tollefson GD, Breier A. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind, placebo-controlled study. The Olanzapine HGGW Study Group. *Archives of general psychiatry*. 2000;57(9):841-9.
3. Katagiri H, Takita Y, Tohen M, Higuchi T, Kanba S, Takahashi M. Efficacy and safety of olanzapine in the treatment of Japanese patients with bipolar I disorder in a current manic or mixed episode: a randomized, double-blind, placebo- and haloperidol-controlled study. *Journal of affective disorders*. 2012;136(3):476-84.
4. Tohen M, Sanger TM, McElroy SL, Tollefson GD, Chengappa KN, Daniel DG, Petty F, Centorrino F, Wang R, Grundy SL, Greaney MG, Jacobs TG, David SR, Toma V. Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. Olanzapine HGEH Study Group. *The American journal of psychiatry*. 1999;156(5):702-9.
5. Azorin JM, Sapin C, Weiller E. Effect of asenapine on manic and depressive symptoms in bipolar I patients with mixed episodes: results from post hoc analyses. *J Affect Disord*. 2013 Feb 15;145(1):62-9. doi: 10.1016/j.jad.2012.07.013.
6. Suppes T, Silva R, Cucchiaro J, Mao Y, Targum S, Streicher C, Pikalov A, Loebel A. Lurasidone for the Treatment of Major Depressive Disorder With Mixed Features: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Am J Psychiatry*. 2016 Apr 1;173(4):400-7. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.15060770
7. Patkar A, Gilmer W, Pae CU, Vöhringer PA, Ziffra M, Pirok E, Mulligan M, Filkowski MM, Whitham EA, Holtzman NS, Thommi SB, Logvinenko T, Loebel A, Masand P, Ghaemi SN. A 6 week randomized double-blind placebo-controlled trial of ziprasidone for the acute depressive mixed state. *PLoS One*. 2012;7(4):e34757. doi: 10.1371/journal.pone.0034757.