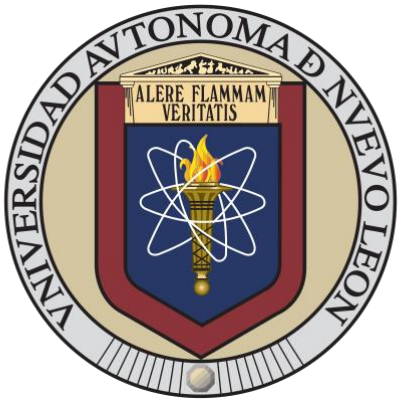
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



"DESENLACES A LARGO PLAZO DEL USO DE ESTABILIZADORES DEL ESTADO DEL ÁNIMO EN POBLACIÓN PSIQUIÁTRICA."

Por

DR. JOSÉ ADRIÁN GUERRERO TAMEZ

COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE

ESPECIALISTA EN PSIQUIATRÍA

19 DE OCTUBRE, 2026

"DESENLACES A LARGO PLAZO DEL USO DE ESTABILIZADORES DEL ESTADO DEL ÁNIMO EN POBLACIÓN PSIQUIÁTRICA."

Aprobación de la tesis:



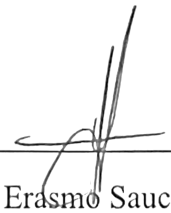
Dr. med. Erasmo Saucedo Uribe

Director de la tesis



Dr. Alfredo Bernardo Cuéllar Barboza

Coordinador de Enseñanza



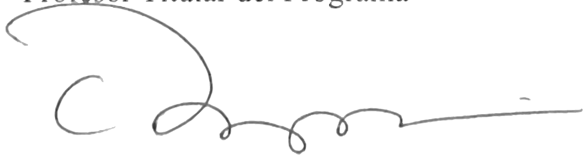
Dr. med. Erasmo Saucedo Uribe

Coordinador de Investigación



Dr. Stefan Mauricio Fernández Zambrano

Profesor Titular del Programa



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez

Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Dedicatoria

A mis padres, Julieta y Juan José, y mi hermano Juan Carlos, por su apoyo incondicional en cada etapa de mi formación, por confiar en mi capacidad y por enseñarme que lo más importante de un buen médico es su lado humano.

A mi novia, Paola, por impulsarme a ser mejor, acompañarme en mis 4 años de residencia y por demostrarme con su amor que nunca estoy solo.

A mis amistades, quiénes me ayudaron a marcar una línea entre mi trabajo como médico y lo que soy como persona.

A mis pacientes, cuya confianza al permitirme acompañarlos en su tratamiento sigue siendo el motivo principal de todo este esfuerzo.

Agradecimientos

A mis profesores, en especial al Dr. Erasmo Saucedo Uribe y al Dr. Manuel Gardea Reséndez, por compartir conmigo su experiencia clínica y por contribuir, desde su práctica diaria, a mi formación como psiquiatra.

A mis compañeros de residencia, quienes fueron de apoyo crucial al permitirme aprender de ellos y ayudarme cada vez que lo necesitaba.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo **Página**

Capítulo I

1. RESUMEN 1

Capítulo II

2. INTRODUCCIÓN 2

Capítulo III

3. HIPÓTESIS 5

Capítulo IV

4. OBJETIVOS 6

Capítulo V

5. MATERIAL Y MÉTODOS 7

Capítulo VI

6. RESULTADOS 11

Capítulo VII

7. DISCUSIÓN 17

Capítulo VIII

8. CONCLUSIÓN 21

Capítulo IX

9. ANEXOS 23

Capítulo X

10. BIBLIOGRAFÍA 48

Capítulo XI

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO 53

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla **Página**

1. Características de los estudios incluidos en la síntesis cuantitativa . . 34

2. Riesgo combinado de eventos adversos asociado a cada estabilizador del ánimo . . 44

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura **Página**

1. Diagrama de flujo PRISMA 2020 23

2. Forest plot – Sedación 24

3. Forest plot – Somnolencia 25

4. Forest plot – Insomnio 26

5. Forest plot – Síntomas extrapiramidales 27

6. Forest plot – Mareo 28

7. Forest plot – Náusea/vómito 29

8. Forest plot – Estreñimiento 30

9. Forest plot – Aumento de peso > 7 % 31

10. Forest plot – Sed/boca seca 32

11. Forest plot – Aumento del apetito 33

LISTA DE ABREVIATURAS

BDI: Beck Depression Inventory; Inventario de Depresión de Beck.

CENTRAL: Cochrane Central Register of Controlled Trials; Registro Central Cochrane de Ensayos Controlados.

CGI-S: Clinical Global Impression – Severity; Escala de Impresión Clínica Global – Severidad.

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades.

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales.

ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado.

EA: Eventos adversos.

FDA: Food and Drug Administration; Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.

HAM-D: Hamilton Depression Rating Scale; Escala de Depresión de Hamilton.

IC: Intervalo de confianza.

I^2: I-squared statistic; estadístico de heterogeneidad.

M.I.N.I.: Mini-International Neuropsychiatric Interview; Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional.

MMSE: Mini-Mental State Examination; Examen Cognoscitivo Mínimo.

PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; Escala de Síndrome Positivo y Negativo.

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses.

PROSPERO: International prospective register of systematic reviews.

RoB 2: Risk of Bias 2; herramienta de Cochrane para evaluación de riesgo de sesgo.

RR: Risk Ratio; razón de riesgo.

SEP: Síntomas extrapiramidales.

TAB: Trastorno afectivo bipolar.

TDM: Trastorno depresivo mayor.

YMRS: Young Mania Rating Scale; Escala de Manía de Young.

τ^2: Tau cuadrada; varianza entre estudios.

Capítulo I

1. RESUMEN

Objetivo: Determinar el riesgo de presentar eventos adversos asociados al uso de los estabilizadores del estado del ánimo más comúnmente utilizados en población psiquiátrica adulta.

Métodos: Se realizó una revisión sistemática con metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados (ECA), que utilizaron en monoterapia litio, valproato en distintas formulaciones, lamotrigina o quetiapina, contra placebo, en adultos con algún diagnóstico psiquiátrico. Los estudios que cumplieron los criterios de inclusión fueron agregados a la síntesis cualitativa, y los que reportaron de forma completa los eventos adversos del tratamiento vs placebo fueron incluidos en la síntesis cuantitativa (metaanálisis). Para cada evento adverso se calcularon razones de riesgo (RR) combinadas con intervalos de confianza al 95 % (IC 95 %). Los análisis se hicieron para cada fármaco por separado (estratificado).

Resultados: Se incluyeron 65 estudios en la síntesis cualitativa, de los cuáles 35 entraron al metaanálisis. Las señales de eventos adversos registrados fueron en su mayoría de forma específica en lugar de por clase. La quetiapina fue asociada con sedación, somnolencia fatiga/astenia, mareo, estreñimiento, sed/boca seca, mayor apetito, aumento de peso significativo y síntomas extrapiramidales. El divalproato se relacionó con náusea/vómito. La lamotrigina mostró un aumento de riesgo para presentar cefalea y suicidabilidad en el análisis por subgrupos. Finalmente, el litio también fue asociado con riesgo de presentar de náusea/vomito. El resto de las estimaciones para este último medicamento fueron imprecisas.

Conclusiones: La gran variedad de eventos adversos causados por los estabilizadores del estado del ánimo más utilizados se explican mejor de forma individual en lugar de por clase de medicamento. Nuestros hallazgos justifican que la elección del tratamiento de los

pacientes no solo sea basada en su eficacia, sino en la tolerabilidad esperada, pues esto define el factor más importante para su pronóstico, el apego.

Capítulo II

2. INTRODUCCIÓN

Los estabilizadores del estado del ánimo son una de las piedras angulares del tratamiento de los trastornos psiquiátricos, especialmente en el trastorno bipolar, en el que son usados tanto para tratar sintomatología aguda, así como para prevenir recaídas a largo plazo[1],[2]. El litio, valproato y la lamotrigina siempre han sido parte de este de este grupo terapéutico, y el término de "estabilizadores del ánimo" ha sido objeto de discusión por años en la literatura[3]. La quetiapina también ha sido ampliamente utilizada para el tratar el trastorno bipolar, la esquizofrenia[4] así como para patologías fuera del espectro de la psicosis como el trastorno depresivo mayor y el trastorno de ansiedad generalizada[5],[6],[7]

Los eventos adversos asociados a estos agentes pueden afectar considerablemente la adherencia y tolerabilidad a largo plazo del tratamiento. Por lo anterior, priorizar su perfil de seguridad debería de ser igual de importante que su eficacia, sobre todo por su amplio uso en población psiquiátrica y que algunas de estos pacientes necesitarán estos fármacos de por vida.

Los principales efectos secundarios reportados en la literatura incluyen somnolencia, temblor, síntomas gastrointestinales, aumento de peso, entre otros.[8],[9],[10] Estas reacciones pueden ser tan significativas, al grado de que los usuarios pueden decidir abandonar su tratamiento, aun estando conscientes de que se han beneficiado de estos agentes terapéuticos en el control de su patología. Siendo más específicos, el litio se ha asociado fuertemente con temblor y malestar gastrointestinal[9] mientras que al valproato se le atribuye una importante ganancia de peso, y en algunas poblaciones alteraciones endócrinas y hematológicas[10],[11],[12]. La quetiapina también se ha relacionado con esta ganancia ponderal y afectaciones metabólicas, así como con su potente efecto sedante. Por el otro lado los ECA muestran que la lamotrigina tiene un perfil metabólico más amigable, sin embargo, no está exenta de otros eventos adversos como insomnio y cefalea.[13],[14],[15]

A pesar del amplio uso clínico de los estabilizadores del estado del ánimo, la evidencia científica disponible sobre su perfil de seguridad sigue siendo difícil de comparar entre fármacos. La mayoría de los ECA han sido realizados principalmente con el fin de evaluar su eficacia y los eventos adversos quedan como desenlaces secundarios a los que no se les hace énfasis, con variabilidad marcada para definirlos, presentación de informes inconsistentes y periodos de seguimiento heterogéneos. Sumado a esto, gran parte de la literatura se ha concentrado en un medicamento o diagnóstico en específico, lo cual limita directamente al médico que busque comparar el riesgo de eventos adversos de estos agentes tan utilizados en la práctica diaria.[9],[10]

Con esta premisa, se realizó una revisión sistemática con metaanálisis de ECA con el fin de determinar el riesgo de presentar eventos adversos asociados al uso de los estabilizadores del estado del ánimo más comúnmente utilizados en población psiquiátrica adulta.

2.1 Marco teórico

La discusión que ha generado el término "estabilizador del estado del ánimo" tiene una raíz farmacológica. Los agentes que agrupa no comparten un mecanismo de acción común, sino que llegan a un efecto clínico parecido por vías moleculares muy distintas.[3] Comprender esas diferencias es lo que permite anticipar por qué cada fármaco tiene un perfil de tolerabilidad propio.

El litio, probablemente el fármaco más representativo de la familia, actúa sobre varios blancos intracelulares. Inhibe la enzima glucógeno sintasa cinasa-3 (GSK-3) y modula las cascadas de señalización del inositol y del adenosín monofosfato cíclico, mecanismos a los que se atribuyen sus efectos antimaníacos y antidepresivos. Además, es el único psicofármaco que ha demostrado de forma consistente reducir el riesgo de suicidio en el trastorno bipolar[16], una propiedad que lo distingue del resto de los estabilizadores. Su estrecho margen terapéutico obliga a vigilar, de forma sistematizada, los niveles séricos y los eventos adversos dependientes de la dosis.[9]

El valproato, en sus distintas formulaciones (ácido valproico, valproato de sodio y divalproato), potencia la transmisión gabaérgica e inhibe canales iónicos implicados en la excitabilidad neuronal. La lamotrigina, por su parte, bloquea canales de sodio voltaje-dependientes y modula la liberación de glutamato, un mecanismo coherente con su utilidad para prevenir episodios

depresivos en el trastorno bipolar. Su principal precaución es la necesidad de una titulación lenta para reducir el riesgo de una erupción cutánea grave.[17]

La quetiapina, a diferencia de los anteriores, es un antipsicótico atípico de segunda generación cuyo efecto deriva del antagonismo simultáneo de múltiples receptores: serotoninérgicos (5-HT2A), dopaminérgicos (D2), histaminérgicos (H1) y adrenérgicos (α1). Esta diversidad explica buena parte de su perfil de tolerabilidad. El bloqueo H1 se vincula con la sedación y el aumento del apetito, mientras que los efectos anticolinérgicos y adrenérgicos contribuyen a la sensación de boca seca, mareo y la hipotensión ortostática.[14] Su mecanismo, mucho más amplio que el de los otros tres agentes, ilustra hasta qué punto fármacos reunidos bajo una misma etiqueta clínica pueden diferir en su farmacología de base.

Estas diferencias tienen una consecuencia metodológica directa. Comparar eventos adversos entre fármacos tan distintos exige herramientas capaces de reconocer la variedad de mecanismos de acción, así como los blancos terapéuticos de las poblaciones en que se estudian. El metaanálisis con modelos de efectos aleatorios incorpora esa heterogeneidad clinica en la estimación del riesgo combinado, y los análisis estratificados por fármaco permiten observar patrones que una estimación global tendería a enmascarar.[3],[9]

2.2 Justificación

En la práctica clínica psiquiátrica, la elección de un estabilizador del ánimo combina varios criterios: la indicación principal junto con la efectividad, la respuesta previa del paciente y el perfil de tolerabilidad que cabe esperar. El problema es que la evidencia científica sobre eventos adversos se encuentra dispersa en cientos de ensayos heterogéneos en diagnóstico, dosis, duración y forma de reportarlos. Las revisiones existentes han tendido a concentrarse en un solo fármaco o en un diagnóstico particular. Por eso, consideramos que es necesaria una síntesis comparativa que examine, bajo un mismo marco metodológico, el riesgo de eventos adversos de los principales estabilizadores del estado del ánimo ánimo empleados en adultos.[9],[10]

Esta brecha se refleja de forma concreta. La adherencia al tratamiento en el trastorno bipolar suele ser baja la falta de adherencia alcanza alrededor del 50 % de los pacientes[18], y los eventos adversos figuran entre los motivos más frecuentes de abandono.[9],[10] El problema se agrava en pacientes con comorbilidades médicas, edad avanzada, sobrepeso, diabetes o riesgo

cardiovascular elevado, donde el perfil de seguridad cada fármaco puede inclinar de forma decisiva la balanza terapéutica.

Esta revisión se planteó precisamente para llenar ese vacío. Restringir la inclusión a ensayos controlados aleatorizados frente a placebo en monoterapia permite trabajar con un cuerpo de evidencia de alta validez interna y condiciones de comparación homogéneas, y el análisis estratificado por fármaco ofrece estimaciones de riesgo específicas para cada medicamento en lugar de promedios de clase que podrían ocultar patrones clínicamente relevantes.[3]

Más allá de su utilidad inmediata, la presente tesis busca reconocer las particularidades de cada fármaco para que ese reconocimiento se traduzca en decisiones más ajustadas al paciente. En nuestro contexto latinoamericano, donde encontramos presentaciones clínicas distintas y recursos limitados que muchas veces varían según la institución o la ciudad, una síntesis comparativa de la literatura resulta especialmente valiosa, pues permite alinear la elección terapéutica con las necesidades del paciente y las posibilidades del sistema donde se atiende.

Capítulo III

3. HIPÓTESIS

Dado que los estabilizadores del ánimo agrupan fármacos con mecanismos de acción y perfiles farmacológicos heterogéneos,[3] nuestra hipotesis primaria es que sus eventos adversos no se distribuyan de manera uniforme entre los distintos agentes, sino que sigan patrones propios de cada fármaco. La evidencia disponible hasta ahora ha estudiado estos medicamentos por separado y de forma dispersa,[9],[10] lo que sugiere que la tolerabilidad debería reportarse de manera individual y no como una propiedad común de la clase.[3]

Como hipótesis secundaria, se espera que los análisis combinados a nivel de clase resulten menos informativos que los análisis estratificados por fármaco, ya que un perfil global podría enmascarar diferencias relevantes entre agentes.

Capítulo IV

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

El objetivo general de esta revisión sistemática y metaanálisis es evaluar, a partir de ensayos controlados aleatorizados con placebo, el riesgo de presentar eventos adversos asociado al uso en monoterapia de los principales estabilizadores del ánimo: litio, valproato, lamotrigina y quetiapina. Lo anterior es dirigido población psiquiátrica adultas, con énfasis en los perfiles de seguridad y tolerabilidad propios de cada fármaco.

4.2 Objetivos específicos

Los objetivos específicos se centraron en los siguientes puntos:

- Calcular las razones de riesgo combinadas (RR) con sus intervalos de confianza al 95 % para cada evento adverso.
- Comparar los perfiles de eventos adversos entre fármacos mediante análisis estratificados por subgrupo.
- Evaluar la heterogeneidad entre los estudios incluidos para cada desenlace.
- Valorar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos mediante la herramienta RoB 2 de Cochrane.
- Discutir las implicaciones clínicas de los perfiles de tolerabilidad identificados para la prescripción individualizada

Capítulo V

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Diseño del estudio

Esta revisión sistemática con metaanálisis se realizó de acuerdo con las recomendaciones de Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)[19]. El protocolo fue registrado en la plataforma PROSPERO con el ID: CRD420251144907.

5.2 Criterios de elegibilidad

Se incluyeron ECA que evaluaran el carbonato de litio, las formulaciones de valproato, lamotrigina o quetiapina en monoterapia, cada uno comparado con placebo. Los estudios debían reportar la incidencia o frecuencia de eventos adversos necesaria para calcular razones de riesgo (RR), o bien reportar directamente las estimaciones de riesgo relativo de los desenlaces adversos.

Se consideraron los siguientes criterios de inclusión: adultos de ≥18 años, con algún diagnóstico psiquiátrico establecido según los criterios correspondientes del DSM-III, DSM-IV, DSM-5, CIE-10 o CIE-11. Los participantes debían estar en monoterapia y solo se permitía el uso limitado de benzodiacepinas, siempre y cuando no fueran utilizadas como parte de la intervención primaria.

Se excluyeron: estudios que no fueran ECA, investigaciones secundarias, que incluyeran participantes menores de 18 años, ensayos en los que los estabilizadores del estado del ánimo se utilizaran como terapia de aumento (augmentation therapy), estudios que usaran participantes sin ningún diagnóstico psiquiátrico y estudios en el estabilizador del estado del ánimo no fuera comparado contra placebo.

5.3 Estrategia de búsqueda

La búsqueda inicial de la literatura científica fue hecha con el apoyo del Centro de Análisis Avanzado de Información Científica 360 en noviembre del 2023 y actualizada en abril del 2025. Se utilizó la misma estrategia de búsqueda y criterios de elegibilidad.

Se consultaron las siguientes bases de datos electrónicas: Scopus, Web of Science, MEDLINE, Embase, PsycINFO, el Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) y la Cochrane Database of Systematic Reviews. La estrategia de búsqueda combinó términos relacionados con trastornos psiquiátricos, estabilizadores del ánimo y eventos adversos, entre ellos palabras clave como "mental disorders", "psychiatric diagnosis", "valproic acid", "lithium", "lamotrigine", "quetiapine fumarate" y "adverse events", junto con términos relacionados y operadores booleanos.

Se incluyeron únicamente estudios publicados en inglés. La estrategia de búsqueda completa para cada base de datos se encuentra en el Material Suplementario.

5.4 Selección de estudios

La selección de los estudios se llevó a cabo en 2 fases: cribado por Título/resumen (Title/abstract) y revisión de textos completos (full texts). Para ambas, se revisaron los estudios de forma independiente, por 3 pares de investigadores. Antes de cada fase, se llevaron a cabo pruebas piloto, con un kappa de Fleiss considerado satisfactorio si superaba 0.70. Cualquier discrepancia fue resuelta mediante consenso y arbitraje por un panel de investigadores dentro del equipo de revisión. Cuando no se logró llegar a un acuerdo, un tercer revisor tomó la decisión final.

5.5 Extracción de datos

La extracción de los datos se hizo de manera independiente y por duplicado, utilizando un único documento de hojas de Cálculo de Google, que se podía modificar simultáneamente. Se realizó una prueba piloto para esta extracción con el fin de asegurar la consistencia entre los revisores. Las discrepancias fueron resueltas por conceso o por un revisor adicional cuando fue necesario.

Se extrajeron las características de cada estudio, datos demográficos, intervención y comparador (placebo), tiempo de seguimiento, abandonos de tratamiento y la frecuencia de los eventos adversos necesarios para la síntesis cualitativa y cuantitativa

5.6 Evaluación del riesgo de sesgo

El riesgo de sesgo se evaluó con la herramienta Cochrane Risk of Bias 2 (RoB 2). Este instrumento evalúa cinco dominios: (1) el sesgo derivado del proceso de aleatorización, (2)

sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas, (3) sesgo debido a datos de desenlace faltantes, (4) sesgo en la medición del desenlace y (5) el sesgo en la selección del resultado informado. Los juicios globales se clasificaron como: "bajo riesgo de sesgo", "algunas preocupaciones" o "alto riesgo de sesgo".

De igual forma, la evaluación se realizó de forma independiente y por duplicado. Los desacuerdos se resolvieron por consenso y cuando fue necesario mediante la consulta con un revisor adicional. Ningún estudio se excluyó con base en la evaluación del riesgo de sesgo.

5.7 Síntesis de datos

Los estudios incluidos se resumieron primero de forma narrativa y en tablas. La síntesis cualitativa describió el diseño del estudio, tamaño de muestra, características de los participantes, intervenciones, comparadores, tiempo de seguimiento y la evaluación del riesgo de sesgo.

En la síntesis cuantitativa (metaanálisis) solo se incluyeron los estudios con datos suficientes sobre los eventos adversos. Para cada uno se calcularon estimaciones combinadas del efecto, representadas como razones de riesgo (RR) con intervalos de confianza al 95 % (IC 95 %), analizando cada fármaco por separado.

Se entiende por clase farmacológica un conjunto de fármacos que comparten un mecanismo de acción o un uso terapéutico (los estabilizadores del estado del ánimo); un efecto de clase es el que se atribuye al grupo en su conjunto y no a un fármaco en particular. Bajo esta distinción, el análisis global refleja el comportamiento de la clase, mientras que los subgrupos específicos por fármaco permiten aislar a cada agente.

5.8 Análisis estadístico

Los análisis estadísticos se realizaron en R y RStudio con los paquetes meta y metafor. Los desenlaces dicotómicos de eventos adversos se sintetizaron como razones de riesgo (RR) con sus respectivos intervalos de confianza al 95 % (IC 95 %), mediante el método de varianza inversa. En los estudios con cero eventos en uno de los brazos de tratamiento, se aplicó una corrección de continuidad para permitir la estimación del tamaño del efecto. En los ensayos de múltiples brazos, los brazos se manejaron siguiendo el enfoque recomendado por Cochrane para

evitar el doble conteo de participantes, conforme a las pautas publicadas sobre la inclusión y el manejo de estudios de múltiples brazos en metaanálisis[20]. La heterogeneidad entre estudios se evaluó con la prueba Q de Cochran y se cuantificó con el estadístico I^2 y τ^2. A todos los análisis combinados se aplicó un modelo de efectos aleatorios con el estimador de DerSimonian–Laird, dada la heterogeneidad metodológica y clínica de los ensayos incluidos (diagnósticos, duraciones de seguimiento y regímenes de dosificación diversos).

El término señal se refiere a una posible asociación entre un fármaco y un evento adverso (una razón de riesgo elevada sustentada en pocos eventos o con un intervalo de confianza amplio) que justifica un estudio más detallado, pero que por sí sola no establece una relación causal.

5.9 Evaluación del sesgo de publicación

No se realizó una evaluación estadística formal del sesgo de publicación mediante la inspección de gráficos en embudo ni la prueba de regresión de Egger, debido a que menos de diez estudios contribuyeron a cada subgrupo específico por fármaco. En ese escenario, dichas pruebas tienen baja potencia estadística y un riesgo elevado de inferencias incorrectas sobre la asimetría del gráfico en embudo, ya que no permiten distinguir de forma confiable entre los efectos de los estudios pequeños y la heterogeneidad entre estudios[21]. Esta limitación se reconoce de forma explícita en la Discusión.

Capítulo VI

6. RESULTADOS

6.1 Selección de estudios

Se revisaron un total de 3,324 registros en la etapa de título y resumen, de los cuales 343 pasaron a revisión de texto completo. La búsqueda actualizada no identificó estudios adicionales que cumplieran los criterios de elegibilidad predefinidos. Tras la evaluación del texto completo, 65 estudios cumplieron los criterios de inclusión y se incorporaron a la síntesis cualitativa.

De esos 65 estudios, 35 aportaron datos de eventos adversos suficientemente completos y comparables como para incluirse en la cuantitativa (metaanálisis). Los 30 estudios que permanecieron solo en la síntesis cualitativa quedaron fuera del meta análisis porque no reportaron los datos del desenlace en un formato que permitiera calcular razones de riesgo, o debido a que no cumplían los criterios preestablecidos. El proceso de selección de estudios se resume en el diagrama de flujo PRISMA (Fig. 1).

6.2 Características de los estudios

Los 65 estudios incluidos en la síntesis cualitativa se resumieron en cuanto a diseño del estudio, características de la población, detalles de la intervención y del comparador (placebo), estrategias de dosificación, duración del seguimiento y eventos adversos reportados. Estos estudios abarcaron poblaciones psiquiátricas adultas con distintos diagnósticos: trastorno bipolar, trastornos del espectro de la esquizofrenia, trastorno depresivo mayor, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno por estrés postraumático, síndromes neuropsiquiátricos asociados a demencia, trastorno por atracón, trastorno límite de la personalidad y trastornos relacionados con sustancias

De ese conjunto, 35 estudios se incluyeron en la síntesis cuantitativa, con un total de 9,058 participantes que contribuyeron al metaanálisis. La edad media de los participantes fue de 46.08 años (DE 14.99) en los grupos de tratamiento, frente a 44.95 años (DE 14.54) en los grupos placebo. Se reportaron 2,899 abandonos entre los brazos de tratamiento y placebo.

Los estudios incluidos se llevaron a cabo en 16 países, siendo Estados Unidos el que aportó la mayor cantidad de población. La duración de los estudios osciló entre 3 y 76 semanas, lo que refleja una heterogeneidad clínica y metodológica considerable en el seguimiento. Las características detalladas de los estudios incluidos se presentan en la Tabla 1.

6.3 Riesgo de sesgo

El riesgo de sesgo se evaluó en los 35 estudios incluidos en la síntesis cuantitativa. En conjunto, 5 estudios se consideraron de bajo riesgo, 15 se clasificaron con algunas preocupaciones y 15 se consideraron de alto riesgo de sesgo. A nivel de dominio, los juicios sobre el proceso de aleatorización fueron de bajo riesgo en 24 estudios y de algunas preocupaciones en 11. El sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas fue en general bajo: 33 estudios se clasificaron de bajo riesgo y 2 con algunas preocupaciones. El sesgo en la medición del desenlace también fue bajo en la mayoría: 34 estudios de bajo riesgo y 1 con algunas preocupaciones. Los dominios que con mayor frecuencia contribuyeron a juicios globales menos favorables fueron los datos de desenlace faltantes y la selección del resultado informado. En los datos de desenlace faltantes, 16 estudios se clasificaron de bajo riesgo, 4 con algunas preocupaciones y 15 de alto riesgo. En la selección del resultado informado, 7 estudios fueron de bajo riesgo, 27 con algunas preocupaciones y 1 de alto riesgo. Los juicios detallados por estudio se presentan en la **Tabla 1 o en el material suplementario**.

6.4 Desenlaces

Las razones de riesgo combinadas con sus intervalos de confianza al 95 % para todos los desenlaces de eventos adversos se resumen en la Tabla 2. La heterogeneidad entre estudios, cuantificada con el estadístico I^2 y τ^2, varió de despreciable ($I^2 \leq 10$ %) a sustancial ($I^2 > 50$ %) según el desenlace y el subgrupo. A todos los análisis combinados se les aplicó un modelo de efectos aleatorios, dada la diversidad metodológica y clínica de los ensayos incluidos. Los diagramas de tipo forest plots de los desenlaces principales se presentan en las Figuras 2 a 11.

6.4.1 Sedación y desenlaces relacionados con el sueño

La sedación aumentó de forma significativa en el análisis global (RR 2.79; IC 95 % 2.06–3.76; $I^2 = 44.7$ %, $\tau^2 = 0.144$), donde se observó más claramente fue en el subgrupo de quetiapina (RR 2.93; IC 95 % 2.16–3.98; $I^2 = 44.9$ %). Las estimaciones para litio (RR 0.40; IC 95 % 0.11–1.54) y divalproato (RR 1.26; IC 95 % 0.64–2.48; $I^2 = 73.8$ %) no fueron estadísticamente significativas. La considerable heterogeneidad en el subgrupo de divalproato limita aún más la interpretación de esa última estimación. No se logró calcular una estimación combinada para la lamotrigina.

La somnolencia también aumentó a nivel global, con un riesgo cerca de 3 veces mayor (RR 3.10; IC 95 % 2.42–3.97; $I^2 = 54.8$ %, $\tau^2 = 0.190$). Dicho aumento fue más prominente en el subgrupo de quetiapina (RR 3.78; IC 95 % 2.88–4.96; $I^2 = 44.5$ %), mientras que el divalproato mostró una señal más pequeña, pero también significativa (RR 1.59; IC 95 % 1.06–2.37; $I^2 = 0$ %). El litio (RR 2.11; IC 95 % 0.07–65.93; $I^2 = 0$ %) y la lamotrigina (RR 1.83; IC 95 % 0.39–8.64; $I^2 = 0$ %) no se asociaron con este evento adverso.

La fatiga/astenia mostró un aumento del riesgo en el análisis global (RR 1.81; IC 95 % 1.45–2.27), siendo nuevamente la quetiapina la que aportó una señal más marcada (RR 1.86; IC 95 % 1.37–2.51). Las estimaciones para litio (RR 1.54; IC 95 % 0.16–14.80), divalproato (RR 1.99; IC 95 % 0.12–31.80) y lamotrigina (RR 0.20; IC 95 % 0.01–4.19) no fueron estadísticamente significativas.

El insomnio, en cambio, disminuyó en el análisis global (RR 0.72; IC 95 % 0.54–0.98; $I^2 = 50.9$ %, $\tau^2 = 0.159$). La quetiapina se asoció con una reducción del riesgo de insomnio (RR 0.60; IC 95 % 0.44–0.80; $I^2 = 42.5$ %), mientras que no se observaron asociaciones significativas para el litio (RR 2.09; IC 95 % 0.66–6.65), el divalproato (RR 1.25; IC 95 % 0.45–3.50; $I^2 = 0$ %) ni para la lamotrigina (RR 1.87; IC 95 % 0.39–8.96; $I^2 = 0$ %).

6.4.2 Desenlaces neurológicos y extrapiramidales

Los síntomas relacionados con SEP aumentaron en el análisis combinado (RR 1.73; IC 95 % 1.19–2.52; $I^2 = 43.5$ %, $\tau^2 = 0.220$). Para este desenlace solo se contó con datos suficientes para la quetiapina, ya que no hubo estimaciones combinadas de los demás fármacos.

La cefalea mostró una reducción modesta pero estadísticamente significativa en el análisis global (RR 0.85; IC 95 % 0.74–0.98). No obstante, al estratificar por fármaco, el patrón cambia. La lamotrigina se asoció con un aumento del riesgo de dolor de cabeza (RR 1.41; IC 95 % 1.05–1.90), mientras que la quetiapina (RR 0.85; IC 95 % 0.71–1.01), el litio (RR 0.55; IC 95 % 0.01–24.37) y el divalproato (RR 0.78; IC 95 % 0.49–1.23) no arrojaron resultados significativos.

El mareo aumentó a nivel global (RR 1.94; IC 95 % 1.60–2.36; $I^2 = 7.4$ %, $\tau^2 = 0.013$), con un riesgo pronunciado en el subgrupo de quetiapina (RR 1.96; IC 95 % 1.57–2.44; $I^2 = 14.4$ %). No se detectaron efectos estadísticamente significativos para la lamotrigina (RR 0.96; IC 95 % 0.06–14.55), y el IC tan amplio del divalproato refleja la imprecisión del subgrupo (RR 2.17; IC 95 % 0.01–559.17; $I^2 = 35.3$ %).

El temblor no se asoció con el tratamiento en el análisis global (RR 0.91; IC 95 % 0.42–1.97) ni en el subgrupo de quetiapina (RR 0.69; IC 95 % 0.45–1.04). Las estimaciones para litio (RR 1.45; IC 95 % 0.00–1 715 846 261.92) y divalproato (RR 13.63; IC 95 % 0.00–830 396.28) presentaron intervalos de confianza tan amplios que impiden una interpretación confiable.

La acatisia, la inquietud y la hipertonía no mostraron resultados estadísticamente significativos en sus análisis globales.

6.4.3 Desenlaces gastrointestinales

El metaanálisis no mostró una asociación combinada significativa a nivel global para la náusea/vómito (RR 1.22; IC 95 % 0.96–1.54; $I^2 = 62.1$ %, $\tau^2 = 0.223$), pero este resultado puede ser engañoso. La alta heterogeneidad entre estudios apunta a comportamientos distintos según el fármaco. Al estratificar, el litio mostró un riesgo 1.8 veces mayor (IC 95 % 1.13–2.88; $I^2 = 37.8$ %) y el divalproato 1.7 veces (IC 95 % 1.13–2.47; $I^2 = 32.3$ %), mientras que la quetiapina (RR 0.89; IC 95 % 0.64–1.25; $I^2 = 61.7$ %) y la lamotrigina (RR 1.10; IC 95 % 0.26–4.70; $I^2 = 0$ %) no se asociaron con este desenlace.

La diarrea no se asoció de forma global con el tratamiento (RR 1.08; IC 95 % 0.73–1.60) ni en ninguno de los subgrupos. Además, varias de estas estimaciones resultaron bastante imprecisas.

El riesgo de estreñimiento aumentó en el análisis global (RR 2.39; IC 95 % 1.84–3.10; $I^2 = 0$ %), principalmente a expensas de la quetiapina (RR 2.49; IC 95 % 1.88–3.30; $I^2 = 0$ %). No se observaron asociaciones significativas para divalproato ni lamotrigina.

El malestar/dispepsia no mostró una asociación combinada estadísticamente significativa a nivel global (RR 1.20; IC 95 % 0.54–2.69) y tampoco por subgrupo.

6.4.4 Desenlaces metabólicos y relacionados con el apetito

Se encontró un aumento de peso clínicamente significativo (>7 %) en el análisis global (RR 2.72; IC 95 % 1.90–3.89; $I^2 = 1.8$ %, $\tau^2 = 0.009$) con un aumento de casi 3 veces la quetiapina fue de nuevo el principal contribuyente (RR 2.89; IC 95 % 1.82–4.59; $I^2 = 13.7$ %), sin valores significativos para el litio, el divalproato ni la lamotrigina.

La sed o boca seca también aumentó de forma significativa en el análisis combinado (RR 3.30; IC 95 % 2.51–4.33; $I^2 = 45.6$ %, $\tau^2 = 0.142$), con un riesgo relativo especialmente elevado para la quetiapina (RR 3.61; IC 95 % 2.85–4.59; $I^2 = 31.9$ %). El escaso número de estudios con litio, divalproato y lamotrigina dio lugar a estimaciones muy imprecisas.

El apetito aumentó de forma clara en el análisis global (RR 2.48; IC 95 % 1.70–3.61; $I^2 = 0$ %) gracias a el peso de la quetiapina (RR 2.28; IC 95 % 1.42–3.65; $I^2 = 0$ %). No se obtuvieron asociaciones significativas para el divalproato.

6.4.5 Desenlaces psiquiátricos y otros eventos

En los desenlaces psiquiátricos, lo que conviene destacar son las señales específicas por fármaco. La depresión no se asoció con el tratamiento en el análisis global (RR 0.65; IC 95 % 0.07–5.66), pero al estratificar, el divalproato se vinculó con un riesgo 4 veces mayor (RR 3.94; IC 95 % 1.14–13.60). Algo similar ocurrió con la suicidalidad, nula a nivel global (RR 1.94; IC 95 % 0.75–5.02) pero con un aumento específico en el subgrupo de lamotrigina (RR 3.27; IC 95 % 1.34–7.97). Por su parte, la irritabilidad no arrojó una asociación en el análisis global (RR 0.86; IC 95 % 0.22–3.30).

Entre los demás desenlaces, las infecciones/infestaciones no se relacionaron con el tratamiento a nivel global (RR 1.12; IC 95 % 0.82–1.52), aunque la quetiapina por separado sí mostró un aumento significativo del riesgo (RR 1.75; IC 95 % 1.19–2.56). Finalmente, los síntomas respiratorios, la disfunción sexual, el dolor, mialgia y el exantema no mostraron asociaciones combinadas significativas. Para interpretar estos eventos adversos, hay que tomar en cuenta que varias de las estimaciones por subgrupo fueron muy imprecisas.

Capítulo VII

7. DISCUSIÓN

En esta revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo, los perfiles de eventos adversos no fueron uniformes entre los fármacos estudiados. Muchos de los análisis combinados no alcanzaron significancia estadística a nivel global, pero al estratificar surgieron señales de cada medicamento en distintos dominios. Uno de los que arrojó una gran cantidad de información, gracias a que fue utilizado en la mayoría de los estudios, fue la quetiapina. Encontramos que este fármaco se asoció con un mayor riesgo de sedación, somnolencia, fatiga o astenia, mareo, estreñimiento, sed o boca seca, aumento del apetito, aumento de peso clínicamente significativo y síntomas relacionados con SEP. El divalproato se vinculó con más náusea/vómito y mostró una asociación específica con depresión al estudiar cada droga por separado. Por su parte, la lamotrigina presentó un mayor riesgo de cefalea y de suicidabilidad en los análisis por subgrupo. El litio, quien para muchos es considerado como el mejor descubrimiento en toda la historia de la psiquiatría, mostró una asociación con náusea/vómito, mientras que varias de sus otras estimaciones por subgrupo resultaron imprecisas. En conjunto, estos resultados respaldan la idea de que la seguridad y la tolerabilidad se interpretan mejor como características individuales de cada fármaco, que como una propiedad común de los "estabilizadores del estado del ánimo"[3],[9],[10]. Como mencionó Grof[3] hace más de dos décadas, ese nombre nunca describió una farmacología compartida, sino la comodidad de agrupar lo que en la práctica usamos con un mismo fin; lo que encontramos no hace sino devolverle la razón

La sedación, la somnolencia y la fatiga o astenia aumentaron, y la quetiapina aportó la mayor parte de estos efectos. Este hallazgo no es ninguna sorpresa, dado su fuerte antagonismo H1 y 5-HT2A. De hecho, esta propiedad sedante de la quetiapina está bien documentada en la literatura[22],[5],[6],[7]. Lo que el paciente suele describir como "me siento muy cansado" es muchas veces la queja más predecible asociada a su farmacodinamia. Siguiendo esta misma línea, el insomnio disminuyó tanto a nivel global como, lógicamente, en el subgrupo de quetiapina. En cambio, las estimaciones para litio, divalproato y lamotrigina no fueron significativas[13].

Los desenlaces neurológicos y extrapiramidales se distribuyeron de una forma más heterogénea. Los SEP aumentaron de forma significativa, no obstante, no se hicieron diagnósticos formales de trastorno extrapiramidal. La cefalea disminuyó a nivel global, pero contrariamente, la lamotrigina mostró un aumento de este evento adverso, lo que nos recuerda que un promedio puede ser un acuerdo silencioso entre dos tendencias contrarias, donde cada fármaco cuenta una historia distinta. El mareo volvió a concentrarse en el subgrupo de quetiapina. El temblor no tuvo significancia estadística y las estimaciones por subgrupo de litio y divalproato fueron demasiado imprecisas para poder interpretarse. Este hallazgo es contrastante con nuestra experiencia clínica y más importante, con la literatura científica, donde el temblor inducido por litio es un hallazgo esperado[9]. Que no encontráramos esta señal en nuestro metaanálisis es un reflejo de los límites de la evidencia resultante de los ensayos clínicos con placebo y bajo ningún motivo debemos afirmar la ausencia de este evento adverso al prescribir litio a nuestros pacientes.

Ahora, hablando de síntomas gastrointestinales, aquí también encontramos discrepancias. La náusea y el vómito no aumentaron de forma significativa a nivel global, pero tanto el litio como el divalproato si lo hicieron de forma individual, confirmando una vieja sospecha de la clínica: son los fármacos que el paciente peor tolera en su día a día.[9],[10]. El estreñimiento, por su parte, fue evidente en el subgrupo de quetiapina, mientras que la diarrea y el malestar o dispepsia no se vieron afectados de forma significativa. Agrupar los desenlaces gastrointestinales a nivel de clase hace que corramos nuevamente el riesgo de generalizar, justamente ignorando las diferencias que determinan si un paciente sigue el tratamiento más allá del primer mes.

Los eventos adversos metabólicos y relacionados con el apetito estuvieron entre los resultados más importantes. El aumento de peso clínicamente significativo (>7 %) se incrementó a nivel global y al estratificar fue asociado con el uso de quetiapina, mientras que las estimaciones por subgrupo para litio, divalproato y lamotrigina no fueron significativas.

La sed o boca seca y el aumento del apetito siguieron el mismo patrón, con la quetiapina siendo el principal protagonista del efecto, esto concuerda con amplia evidencia de que la quetiapina y el valproato son metabólicamente más riesgosos que la lamotrigina[14],[15],[23]

El peso clínico de estos desenlaces es fácil de subestimar. El aumento de peso es una de las principales por la cual los pacientes quieren suspender el tratamiento, mientras que síntomas como la sed persistente o la boca seca a menudo no se mencionan en la consulta y erosionan la adherencia en silencio, entre una visita y otra.

Varios desenlaces psiquiátricos resultaron con significancia estadística en el análisis de subgrupos y a pesar de que estas señales no se encontraron a nivel combinado, merecen atención. La asociación entre lamotrigina y suicidabilidad (RR 3.27; IC 95 % 1.34–7.97) debe interpretarse con cautela, debido a que se basa en un número limitado de ensayos clinicos, con pocos eventos absolutos y un intervalo de confianza amplio. No puede tomarse como prueba de una relación causal, pero sí coincide con la advertencia de clase que la FDA emitió en 2008 sobre los antiepilépticos y la suicidalidad, basada en datos combinados de varios fármacos. En la práctica, lo anterior respalda vigilar la aparición de ideación suicida al iniciar o titular lamotrigina, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento. Esto no contradice el perfil metabólico y sedante favorable de la lamotrigina frente a los demás estabilizadores del ánimo de esta revisión. Ser cautos (o estrictos) con la estadística no significa ser indiferentes en la clínica, un intervalo amplio no es razón para restarle importancia a un resultado como este.

También vale la pena mencionar la asociación entre divalproato y depresión (RR 3.94; IC 95 % 1.14–13.60), a pesar de que se apoya en datos muy limitados y conlleva una imprecisión considerable. Esta señal podría reflejar, en parte, la heterogeneidad diagnóstica de los estudios de divalproato incluidos. Algunos reclutaron poblaciones con condiciones como agitación asociada a demencia o con trastornos del control de impulsos, donde los síntomas depresivos podrían surgir como parte de la trayectoria de la enfermedad de base, más que como un efecto inducido por el medicamento. Aun así, conviene que el clínico busque de forma deliberada la aparición de síntomas depresivos durante el tratamiento con divalproato, en particular en pacientes con antecedente de episodios depresivos. Futuros ensayos aleatorizados con monitoreo psiquiátrico prospectivo y estandarizado ayudarían a aclarar si esta asociación obedece a un efecto farmacológico o si está sesgada por un factor de confusión asociado a las características de la población.

Las infecciones e infestaciones no aumentaron de forma significativa a nivel global, pero la quetiapina mostró un incremento al estratificar (RR 1.75; IC 95 % 1.19–2.56). Una explicación posible son las propiedades inmunomoduladoras de la quetiapina, o simplemente al seguimiento

más prolongado de sus ensayos en nuestra muestra, que aumenta el tiempo acumulado de exposición a eventos infecciosos. Los demás desenlaces como irritabilidad, síntomas respiratorios, disfunción sexual, dolor, mialgia y exantema, no mostraron asociaciones combinadas significativas y varias estimaciones por subgrupo se basaron en muy pocos estudios y deben considerarse como exploratorias

Una implicación metodológica importante de esta revisión es que los análisis por subgrupo resultaron, con frecuencia, más informativos que las estimaciones combinadas globales. Varios desenlaces no fueron significativos a nivel global, pero mostraron asociaciones claras al separar por fármaco. Esto deja en evidencia una limitación importante de los metaanálisis de seguridad que incluyen, bajo una misma etiqueta clínica, fármacos con propiedades distintas distintos. Por eso, nuestros resultados apoyan un abordaje más diferenciado de la tolerabilidad en la farmacología psiquiátrica, sobre todo cuando el perfil de receptores y el mecanismo de acción varían de manera sustancial entre los medicamentos incluidos[3].

7.1 Fortalezas y limitaciones

Entre las fortalezas de nuestro trabajo, podemos decir que se limitó a ensayos aleatorizados controlados con placebo, lo que mejora la validez interna frente a los estudios observacionales de seguridad. Además, examinó una amplia gama de eventos adversos en poblaciones psiquiátricas adultas y distinguió con claridad entre síntesis cualitativa y cuantitativa. El énfasis en los análisis por subgrupo de cada fármaco fue porque hizo que nuestros resultados sean más aplicables a la clínica.

También hay que reconocer varias limitaciones. Los eventos adversos no se definieron ni se reportaron de manera uniforme entre los ensayos, lo que pudo reducir la comparabilidad. Algunas estimaciones por subgrupo se basaron en pocos estudios o en un número muy bajo de eventos, teniendo como consecuencia una imprecisión considerable. Las poblaciones incluidas fueron muy heterogéneas en cuanto al diagnóstico, sin embargo, esto también puede ser similar al “mundo real”. A lo anterior podemos sumar que solo se incluyeron ensayos controlados con placebo, lo que limita la comparación directa entre fármacos activos y podría no reflejar del

todo la tolerabilidad en condiciones reales, donde los pacientes suelen recibir varios medicamentos a la vez. Varios desenlaces combinados estuvieron muy cargados por ensayos con quetiapina, lo que probablemente influyó en el patrón general de resultados en algunos dominios. Por último, dado que cada subgrupo específico por fármaco contó con menos de diez estudios, no se realizó una evaluación estadística formal del sesgo de publicación mediante la inspección de gráficos en embudo ni la prueba de regresión de Egger, en línea con las recomendaciones metodológicas actuales[21]; por lo tanto, no pueden descartarse los efectos de los estudios pequeños.

Capítulo VIII

8. CONCLUSIÓN

En conjunto, el peso de los eventos adversos de los estabilizadores del ánimo de uso frecuente se entiende mejor a nivel de cada fármaco que como un efecto uniforme de clase, lo que respalda un abordaje individualizado al momento de prescribir cualquier esquema de tratamiento para un adulto con algún diagnóstico psiquiátrico. Si vamos a iniciar quetiapina, es indispensable que discutamos con el paciente sobre la sedación, los efectos metabólicos y los síntomas anticolinérgicos que pudieran llegar a sufrir, pues fueron las señales más consistentes de esta revisión. En el caso del litio y el divalproato la tolerabilidad gastrointestinal debe de tener nuestra atención desde el inicio, sobre todo en pacientes con historial de este tipo de síntomas y/o padecimientos. La lamotrigina sigue siendo una opción atractiva cuando el perfil metabólico y sedante es una prioridad, aunque no deben pasarse por alto la cefalea y obligatoriamente evaluar de forma continua pensamientos de muerte e ideación suicida activa. En forma más general, nuestros resultados resaltan la necesidad de un reporte de eventos adversos más sistemático y estandarizado en los futuros ensayos aleatorizados. La gran variabilidad en cómo se definen y reportan los desenlaces de tolerabilidad entre estudios limita tanto la comparación de los datos de seguridad como la precisión de las estimaciones combinadas. Una batería básica de desenlaces (core outcome set) para los eventos adversos en los estudios fortalecería de forma significativa la base de evidencia para una prescripción de medicamentos individualizada. Podemos concluir que la decisión de cuál estabilizador del ánimo iniciar, mantener o suspender

no debería ser basada solo en su eficacia. Es una pregunta acerca de una persona y un fármaco. Nuestro recurso más útil es escuchar lo que piensa el individuo que está frente a nosotros. Es necesario convertir la elección del tratamiento en una decisión compartida, dejando atrás el modelo paternalista, pues esto define el factor más importante para el pronóstico del paciente: el apego.

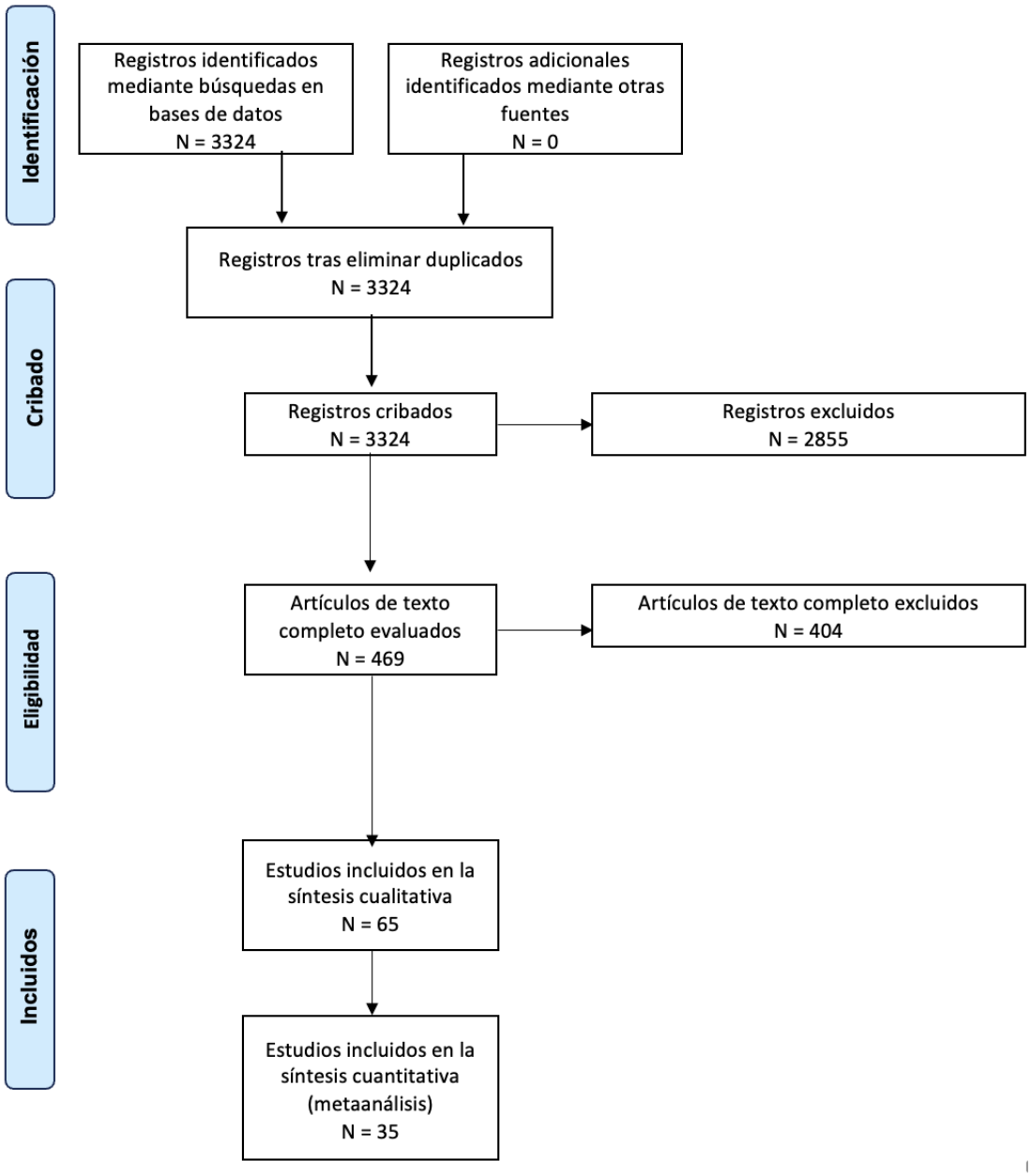
Capítulo IX

9. ANEXOS

9.1 Figuras

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA 2020

Diagrama de flujo de la identificación, tamizaje, evaluación de elegibilidad e inclusión de los estudios en la síntesis cualitativa y cuantitativa.



Los forest plots se presentan en su idioma original (inglés), ya que fueron generados directamente en R como parte del artículo científico derivado de este trabajo.

Figura 2. Forest plot – Sedación

Forest plot de las razones de riesgo (RR) combinadas con sus intervalos de confianza al 95 % para sedación en los ensayos controlados aleatorizados con placebo. Las estimaciones se calcularon mediante un modelo de efectos aleatorios. Se presentan los análisis de subgrupos

para quetiapina, litio, divalproex y lamotrigina cuando estuvieron disponibles. Los cuadros representan las estimaciones individuales por estudio (con tamaño proporcional al peso del estudio) y los rombos representan los efectos combinados por subgrupo y a nivel global. La heterogeneidad entre estudios se cuantifica mediante el estadístico I^2.

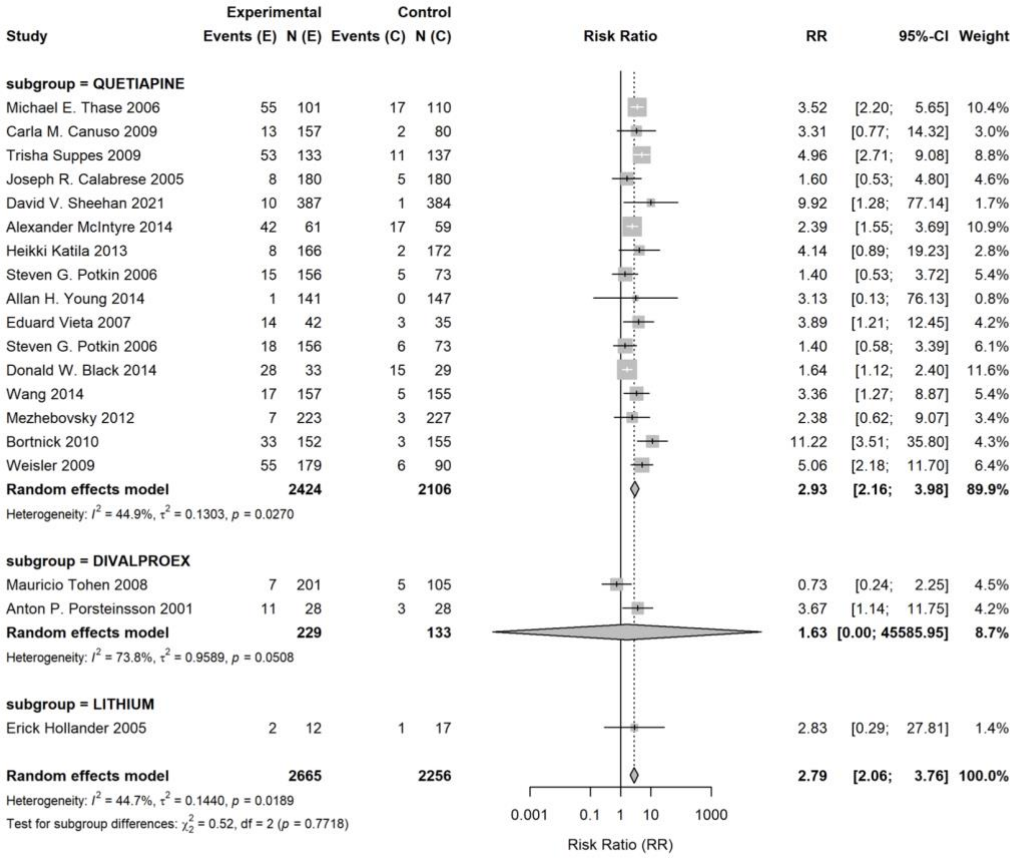


Figura 3. Forest plot – Somnolencia

Forest plot de las razones de riesgo (RR) combinadas con sus intervalos de confianza al 95 % para somnolencia en los ensayos controlados aleatorizados con placebo. Mismos detalles metodológicos que en la Figura 2.

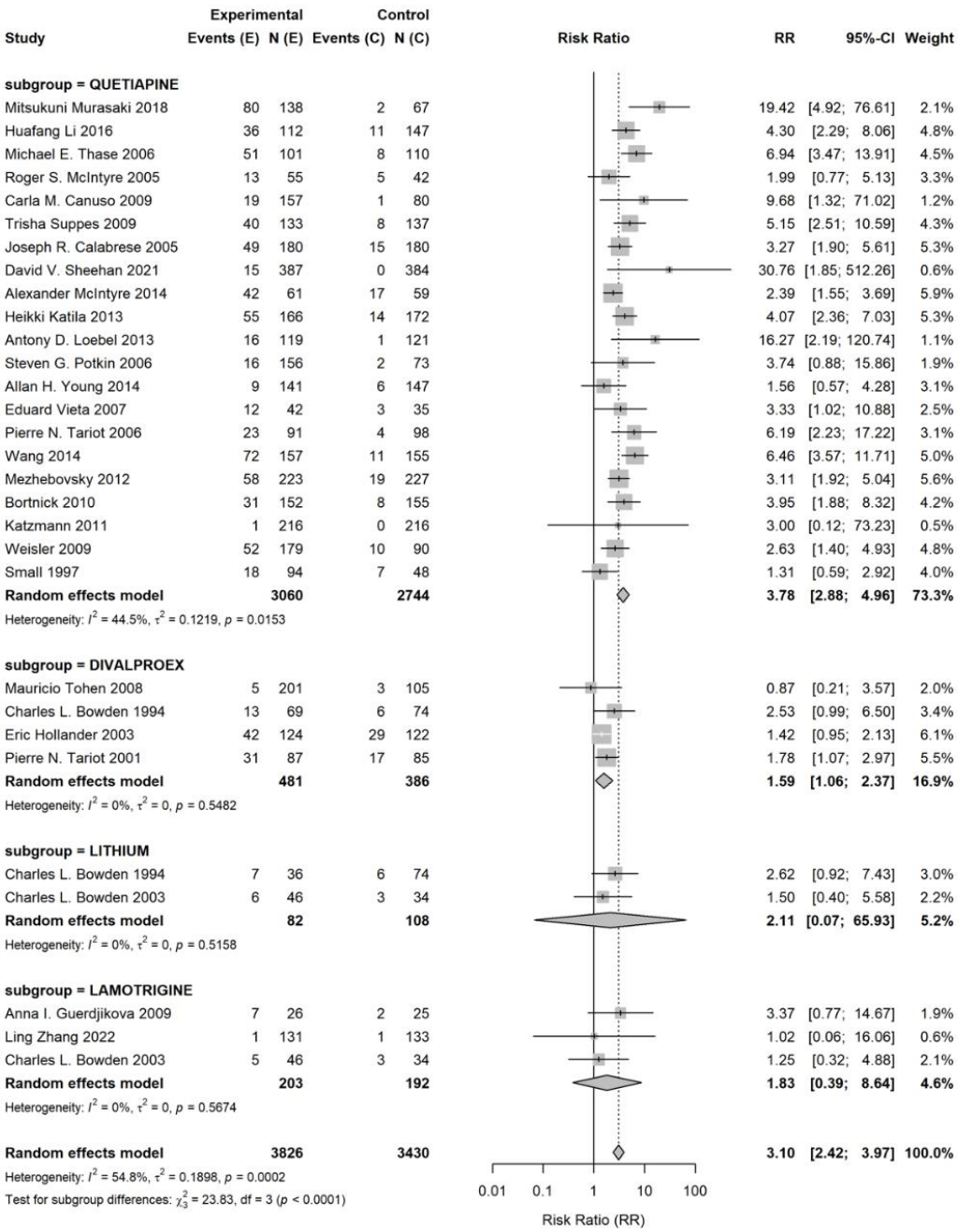


Figura 4. Forest plot – Insomnio

Forest plot de las razones de riesgo (RR) combinadas con sus intervalos de confianza al 95 % para insomnio en los ensayos controlados aleatorizados con placebo. Mismos detalles metodológicos que en la Figura 2.

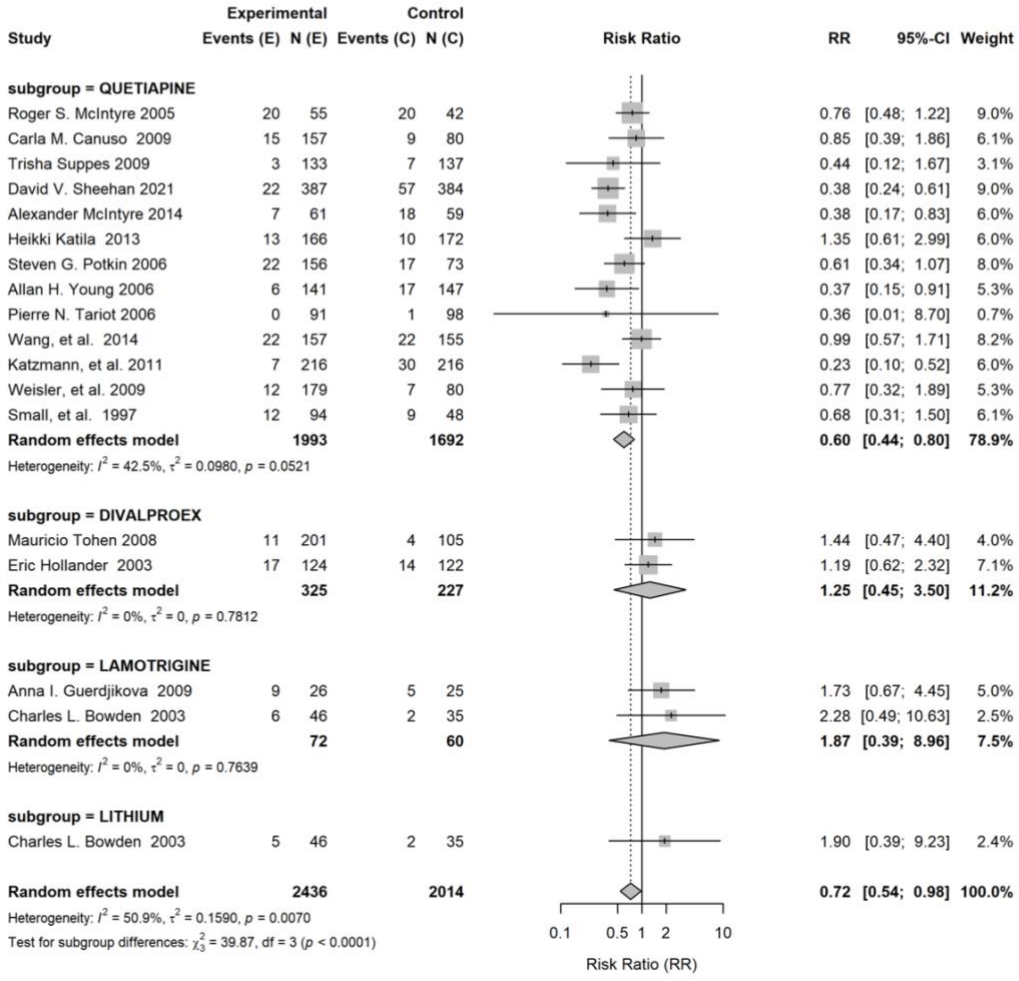


Figura 5. Forest plot – Síntomas extrapiramidales

Forest plot de las razones de riesgo (RR) combinadas con sus intervalos de confianza al 95 % para los síntomas relacionados con el sistema extrapiramidal en los ensayos controlados aleatorizados con placebo. Mismos detalles metodológicos que en la Figura 2.

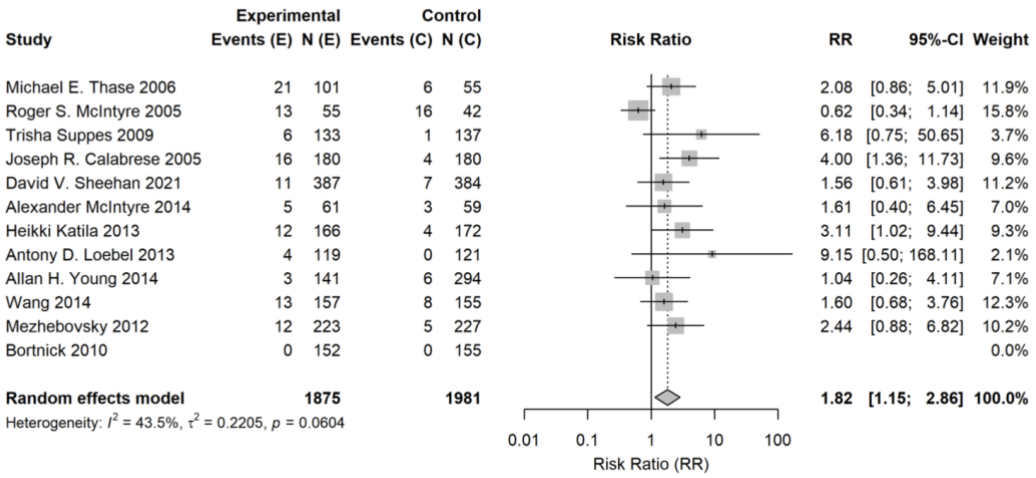


Figura 6. Forest plot – Mareo

Forest plot de las razones de riesgo (RR) combinadas con sus intervalos de confianza al 95 % para mareo en los ensayos controlados aleatorizados con placebo. Mismos detalles metodológicos que en la Figura 2.

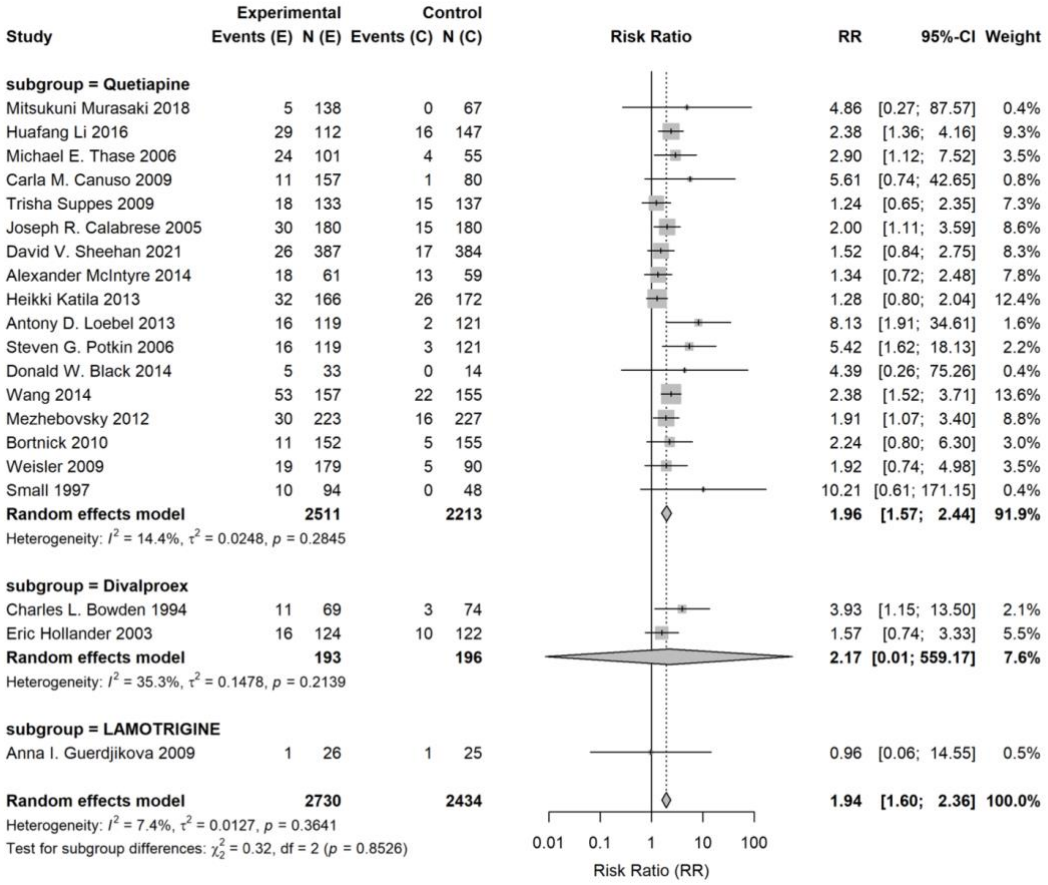


Figura 7. Forest plot – Náusea/vómito

Forest plot de las razones de riesgo (RR) combinadas con sus intervalos de confianza al 95 % para náusea y vómito en los ensayos controlados aleatorizados con placebo. Mismos detalles metodológicos que en la Figura 2.

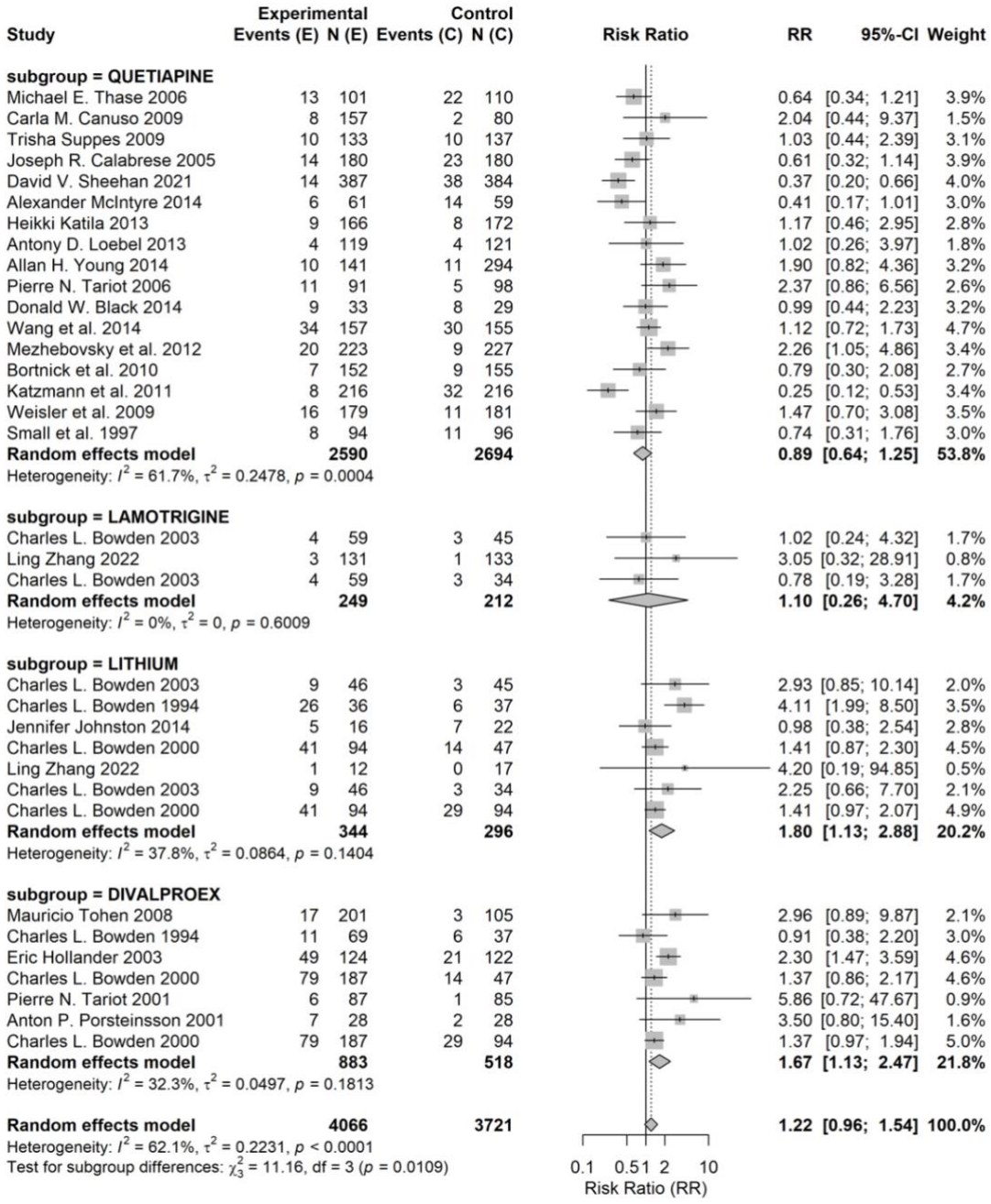


Figura 8. Forest plot – Estreñimiento

Forest plot de las razones de riesgo (RR) combinadas con sus intervalos de confianza al 95 % para estreñimiento en los ensayos controlados aleatorizados con placebo. Mismos detalles metodológicos que en la Figura 2.

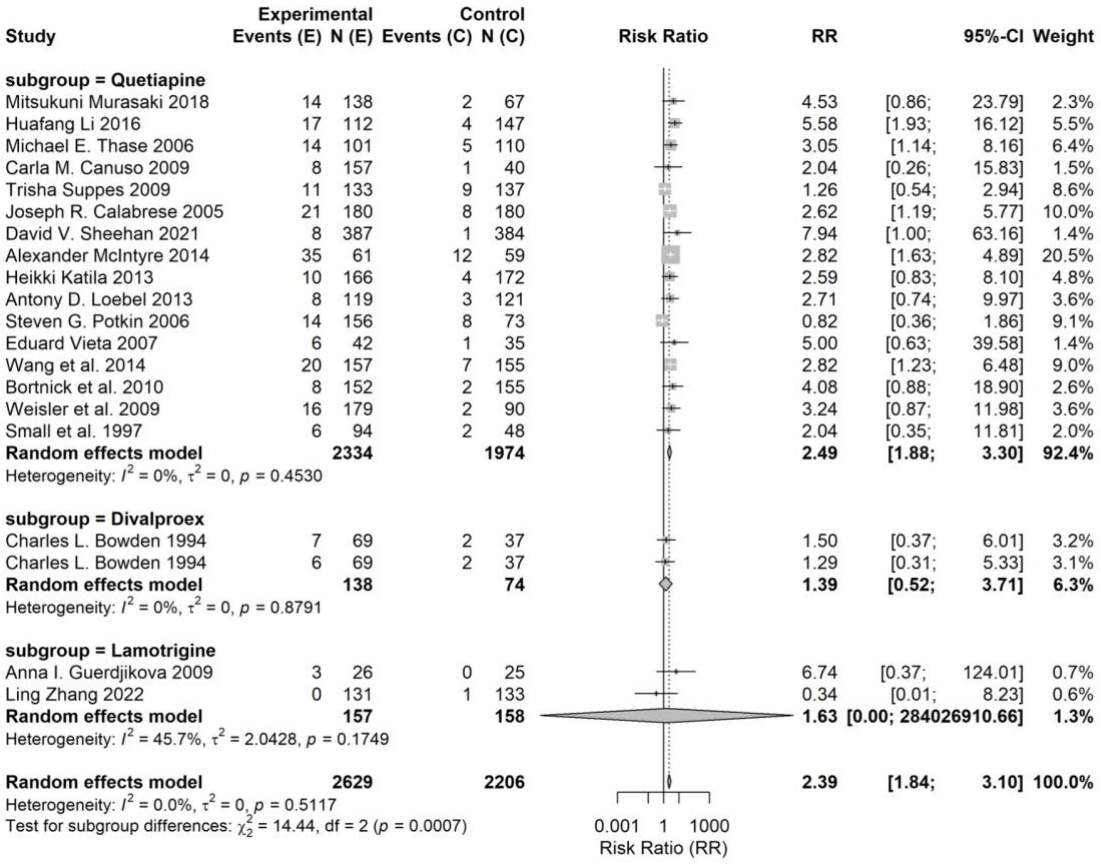


Figura 9. Forest plot – Aumento de peso > 7 %

Forest plot de las razones de riesgo (RR) combinadas con sus intervalos de confianza al 95 % para aumento de peso clínicamente significativo (>7 %) en los ensayos controlados aleatorizados con placebo. Mismos detalles metodológicos que en la Figura 2.

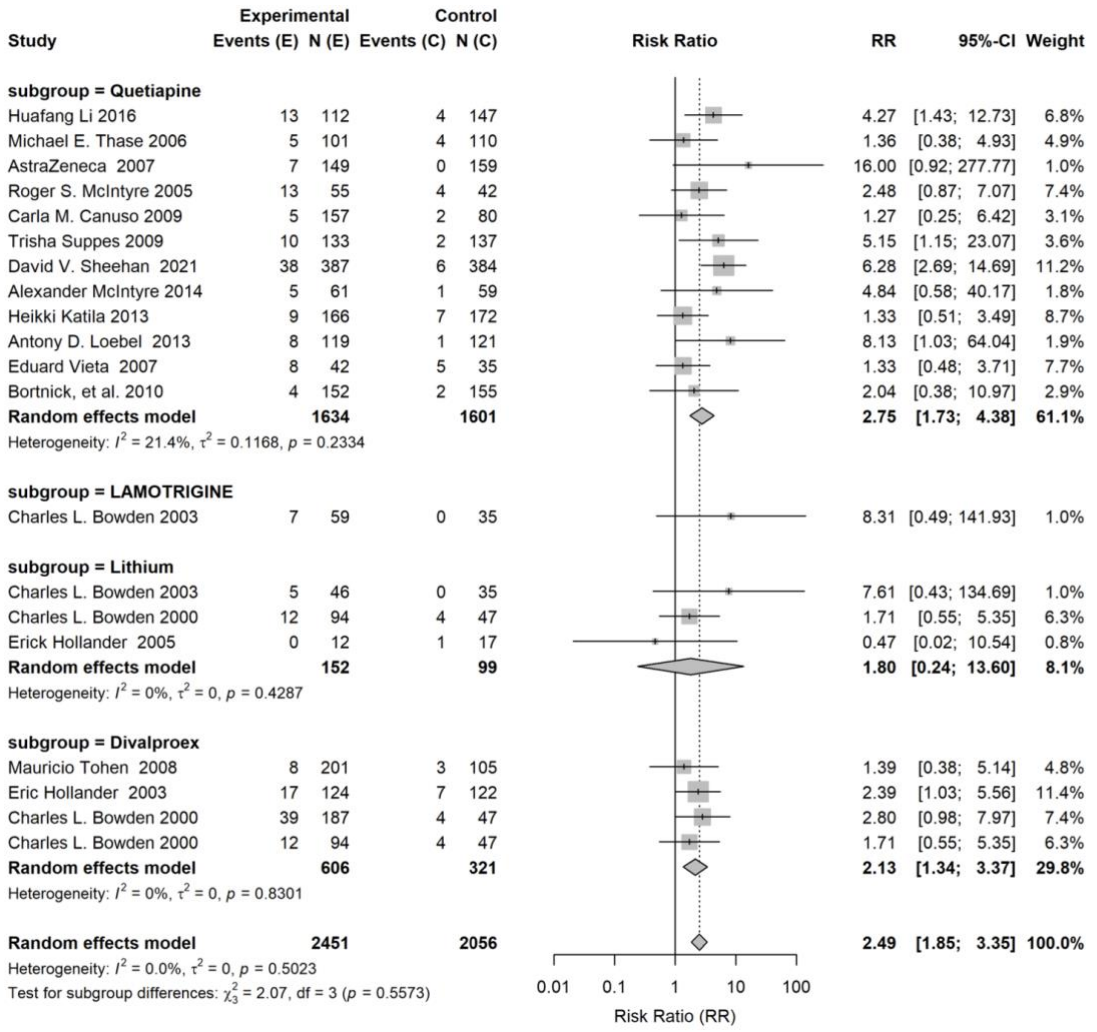


Figura 10. Forest plot – Sed/boca seca

Forest plot de las razones de riesgo (RR) combinadas con sus intervalos de confianza al 95 % para sed y boca seca en los ensayos controlados aleatorizados con placebo. Mismos detalles metodológicos que en la Figura 2.

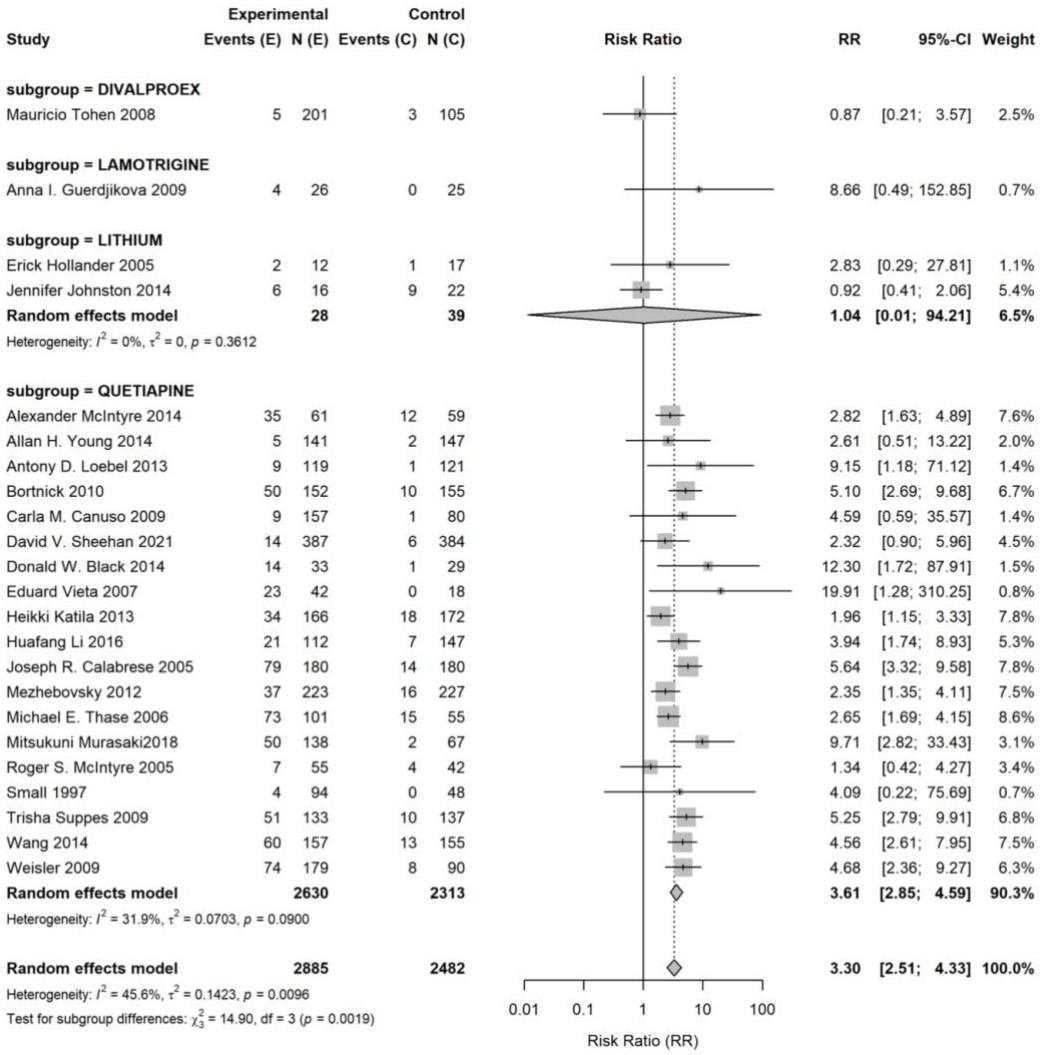
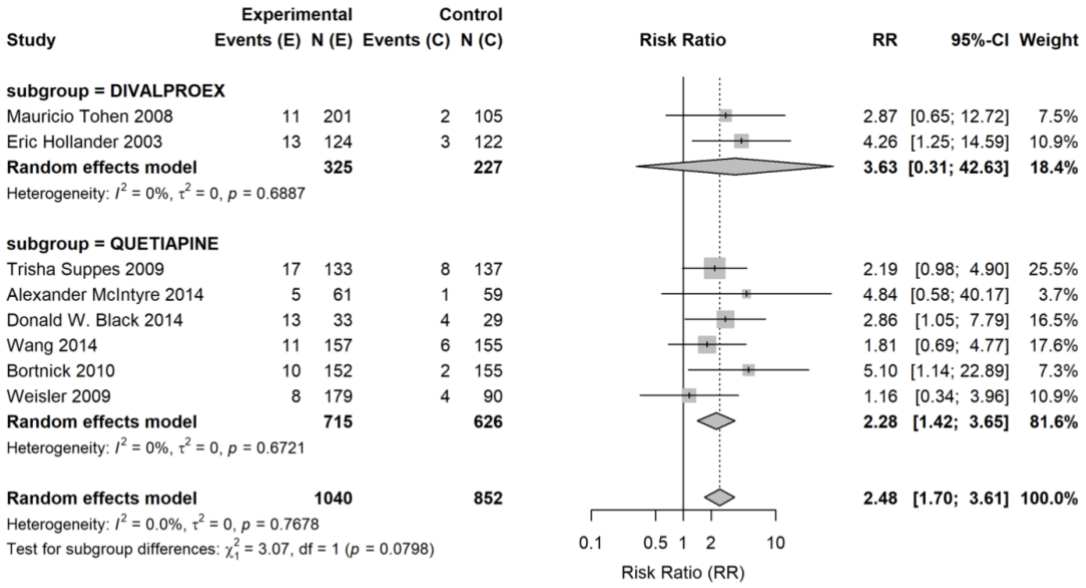


Figura 11. Forest plot – Aumento del apetito

Forest plot de las razones de riesgo (RR) combinadas con sus intervalos de confianza al 95 % para aumento del apetito en los ensayos controlados aleatorizados con placebo. Mismos detalles metodológicos que en la Figura 2.



9.2 Tablas

Tabla 1. Características de los estudios incluidos en la síntesis cuantitativa

Resumen de las características metodológicas y clínicas de los 35 estudios incluidos en la síntesis cuantitativa, incluyendo diseño, criterios diagnósticos (DSM/CIE), instrumentos de evaluación (M.I.N.I., HAM-D, YMRS, PANSS, CGI-S, MMSE), tamaño muestral, intervención, comparador, dosis, duración del seguimiento y juicio global del riesgo de sesgo (RoB 2).

Estudio	País	Población	Intervención	Dosis	Duración	Edad media, años
Murasaki et al., 2018	Japón	Adultos de 20 a 64 años con diagnóstico de trastorno bipolar I o II según el DSM-IV-TR, con un episodio depresivo reciente confirmado mediante la M.I.N.I., puntuación total en	Quetiapina XR	300 mg/día, 150 mg/día	8 semanas	38.62

		la HAM-D17 ≥20 y puntuación ≥2 en el ítem de estado de ánimo deprimido; las mujeres en edad fértil debían presentar una prueba de embarazo negativa.				
Li et al., 2016	China	Adultos de 18 a 65 años con diagnóstico de trastorno bipolar I o II según el DSM-IV-TR, cursando un episodio depresivo, con puntuación total en la HAM-D17 ≥20 y puntuación ≥2 en el ítem de estado de ánimo deprimido al momento de la inclusión.	Quetiapina XR	300 mg/día	8 semanas	33.05
Thase et al., 2006	EE. UU.	Adultos de 18 a 65 años que cumplían los criterios del DSM-IV para trastorno bipolar I o II cursando un episodio depresivo mayor.	Quetiapina	300 mg/día, 600 mg/día	8 semanas	37.68
AstraZeneca, 2007	EE. UU.	Adultos de 18 a 65 años con diagnóstico de trastorno bipolar I según el DSM-IV-TR (episodio más reciente maníaco o mixto), confirmado mediante la SCID; se admitieron pacientes con ciclado rápido.	Quetiapina XR	400-800 mg/día	3 semanas	41.06
McIntyre et al., 2005	Sudamérica, Asia y Europa	Adultos hospitalizados de ≥18 años con diagnóstico de trastorno bipolar I según el DSM-IV, con un episodio maníaco actual con o sin características psicóticas y al menos un episodio	Quetiapina	600-800 mg/día	12 semanas	36.62

		maníaco o mixto previo documentado.				
Canuso et al., 2009	India, Rusia, Ucrania y EE. UU.	Adultos de 18 a 65 años con esquizofrenia según el DSM-IV (paranoide, desorganizada o indiferenciada), confirmada mediante la M.I.N.I.-Plus, con una exacerbación aguda (de 4 días a 4 semanas), puntuaciones ≥4 en ≥2 ítems de la PANSS de hostilidad/excitación/tensión /falta de cooperación/control deficiente de impulsos y puntuación combinada ≥17, CGI-S ≥5, hospitalizados o con necesidad de hospitalización.	Quetiapina	600-800 mg/día	2 semanas (fase de monoterapia)	39.68
Tohen et al., 2008	Francia, Alemania, Lituania, Puerto Rico, Rumania, Rusia y Estados Unidos	Adultos de 18 a 65 años (hospitalizados o ambulatorios) con diagnóstico de un episodio maníaco o mixto sin psicosis, según el DSM-IV-TR, confirmado mediante la SCID-I.	Divalproato (2 fases)	500-2500 mg/día	3 semanas (periodo de estudio II)	39.55
Bowden et al., 1994	EE. UU.	Adultos de 18 a 65 años que cumplían los Criterios Diagnósticos de Investigación para un episodio maníaco, con base en la Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (SADS).	Divalproato, Litio	750-1000 mg, 900-1200 mg	3 semanas	39.45

Suppes et al., 2010	EE. UU.	Adultos de 18 a 65 años con diagnóstico de trastorno bipolar I o II según el DSM-IV, con episodio más reciente depresivo, con o sin ciclado rápido, HAM-D17 ≥20 e ítem de estado de ánimo deprimido ≥2, y YMRS ≤12.HAM-D17 ≥20	Quetiapina XR	300 mg/día	8 semanas	37.40
Calabrese et al., 2005	EE. UU.	Adultos de 18 a 65 años que cumplían los criterios del DSM-IV para trastorno bipolar I o II, con un episodio depresivo mayor confirmado mediante la SCID, HAM-D17 ≥20 e ítem de estado de ánimo deprimido ≥2, y YMRS ≤12 en el cribado y la aleatorización.	Quetiapina	300 or 600 mg/día	8 semanas	44.60
Sheehan et al., 2012	EE. UU.	Adultos de 18 a 65 años con diagnóstico de trastorno depresivo mayor de episodio único o recurrente según el DSM-IV-TR, HAM-D17 ≥20 e ítem de estado de ánimo deprimido ≥2 al momento de la inclusión; para ingresar a la fase aleatorizada se requería MADRS ≤12, CGI-S ≤3 y ≥12 semanas de quetiapina XR durante la estabilización abierta.	Quetiapina XR	50-300 mg/día	52 semanas	40.49
Johnston et al., 2014	EE. UU.	Adultos de ≥18 años que cumplían los criterios del DSM-IV-TR para	Litio	1000 mg/día	1 semana	51.01

		dependencia de cannabis y que referían síntomas de abstinencia como una barrera para lograr la abstinencia en intentos previos de suspensión.				
McIntyre et al., 2014	EE. UU.	Adultos de 18 a 65 años, con diagnóstico de trastorno depresivo mayor según el DSM-IV, confirmado mediante la M.I.N.I.	Quetiapina XR	50-300 mg/día	8 semanas	51.00
Katila et al., 2013	EE. UU.	Adultos de ≥66 años con diagnóstico de trastorno depresivo mayor único o recurrente según el DSM-IV, confirmado mediante la M.I.N.I.	Quetiapina XR	50-300 mg/día	11 semanas	71.3
Guerdjikova et al., 2009	EE. UU.	Adultos de 18 a 65 años que cumplían los criterios del DSM-IV para trastorno por atracón y obesidad (IMC ≥30 kg/m²).	Lamotrigina	25-400 mg/día	12 semanas	40.35
Hollander et al., 2003	EE. UU.	Adultos de 18 a 65 años con trastorno de la personalidad (Cluster B) confirmado por el DSM-IV (incluida la forma no especificada), trastorno explosivo intermitente o trastorno de estrés postraumático, confirmado mediante la SCID.	Divalproato	500-1250 mg/día	13 semanas	37.4
Loebel et al., 2014	EE. UU.	Adultos hospitalizados de 18 a 75 años con diagnóstico de esquizofrenia según el DSM-IV-TR, confirmado mediante la	Quetiapina XR	600 mg/día	6 semanas	39.20

		MINI-Plus, con duración de la enfermedad >1 año, exacerbación aguda ≤2 meses, CGI-S ≥4, PANSS total ≥80 y puntuaciones ≥4 en ≥2 ítems de síntomas positivos de la PANSS.				
Potkin et al., 2006	EE. UU., India, Rumania	Adultos de 18 a 64 años con esquizofrenia según el DSM-IV (paranoide, desorganizada o indiferenciada) o trastorno esquizoafectivo, confirmado mediante la M.I.N.I.-Plus, con puntuaciones ≥4 en ≥2 ítems de la PANSS de hostilidad/excitación/tensión /falta de cooperación/control deficiente de impulsos y puntuación combinada ≥17, y CGI-S.	Quetiapina	400-800 mg/día	6 semanas	52.95
Villarreal et al., 2016	EE. UU.	Adultos de 18 a 65 años con trastorno de estrés postraumático según el DSM-IV, confirmado mediante la CAPS-DX y la SCID-I/P, con puntuación CAPS ≥50 al inicio y capacidad para otorgar consentimiento informado; las mujeres debían usar anticonceptivos o no estar en edad fértil. Los participantes debían estar sin ningún tratamiento psicofarmacológico antes de la aleatorización.	Quetiapina	400-800 mg/día	12 semanas	40.13

Young et al., 2014	Reino Unido, EE. UU.	Adultos de 18 a 65 años con diagnóstico de trastorno bipolar I o II según el DSM-IV, con episodio más reciente depresivo, con o sin ciclado rápido, y HAM-D ≥20 e ítem de estado de ánimo deprimido ≥2; los pacientes en remisión tras 8 semanas eran elegibles para el tratamiento a largo plazo.	Quetiapina	300 mg/día, 600 mg/día	52 semanas	35.47
Vieta et al., 2007	España, EE. UU.	Adultos de 18 a 65 años con diagnóstico de trastorno bipolar I o II según el DSM-IV, que cursaban una depresión mayor de moderada a grave, HAM-D17 ≥20 e ítem de estado de ánimo deprimido ≥2, YMRS ≤12; las mujeres en edad fértil debían presentar una prueba de embarazo negativa y usar anticonceptivos; el subgrupo analizado tenía un curso de la enfermedad con ciclado rápido.	Quetiapina	300 mg/día, 600 mg/día	8 semanas	35.47
Tariot et al., 2006	EE. UU.	Adultos residentes de casas de reposo de ≥64 años con demencia tipo Alzheimer probable según el DSM-IV o posible según los criterios NINCDS-ADRDA y psicosis, definida por los criterios de la BPRS y la NPI-NH, CGI-S ≥4, MMSE ≥5, no postrados, con	Quetiapina	25-600 mg/día	10 semanas	83.2

		expectativa de permanecer institucionalizados durante el estudio.				
Hollander et al., 2005	EE. UU.	Adultos con diagnóstico del DSM-IV de juego patológico y trastorno del espectro bipolar (bipolar II, trastorno bipolar no especificado o ciclotimia), puntuación ≥7 en el Cuestionario de Trastornos del Ánimo, sin enfermedad médica grave y sin exposición previa al litio.	Carbonato de litio de liberación sostenida.	300-900 mg/día	10 semanas	34.60
Zhang et al., 2022	China	Adultos de ≥18 años con trastorno bipolar I que cumplieron los criterios de respuesta durante una fase abierta (CGI-S ≤3 durante ≥4 semanas consecutivas) y que se mantuvieron con monoterapia de lamotrigina 200 mg/día durante al menos 1 semana.	Lamotrigina	200 mg/día	36 semanas	41.16
Tariot et al., 2001	EE. UU.	Adultos de ≥65 años con demencia de Alzheimer o vascular, BRMS ≥15, BPRS ≥15, capaces de tomar medicación oral y que residían en la misma institución.	Divalproato	20 mg/kg/día - 30 mg/kg/día	6 semanas	83.34
Bowden et al., 2003	Multinacional (64 centros)	Adultos de ≥18 años con trastorno bipolar I, un episodio maníaco o hipomaníaco reciente y antecedentes de episodios del estado de ánimo.	Lamotrigina, Litio	100-400 mg/día, 0.8-1.1 mEq/L	76 semanas	41.06

Porsteinsson et al., 2001	EE. UU.	Adultos de ≥60 años con demencia (de Alzheimer, vascular o mixta), agitación durante ≥2 semanas y puntuaciones ≥3 en los ítems de tensión, hostilidad, falta de cooperación o excitación de la BPRS.	Divalproato	375 mg/día – 1,375 mg/día	6 semanas	85.00
Bowden et al., 2000	Multinacional (10 países)	Adultos de de ≥18 años con trastorno bipolar I según el DSM-IV, MADRS ≤25 y un episodio maníaco, mixto o depresivo reciente.	Divalproato, Litio	71-125 µg/mL, 0.8 to 1.2 mmol/L	52 semanas	39.20
Black et al., 2014	EE. UU.	Adultos de 18 a 45 años con trastorno límite de la personalidad según el DSM-IV, puntuación de Zanarini ≥9.	Quetiapina XR	150 mg/día, 300 mg/día	8 semanas	29.47
Wang et al., 2014	China, Canadá, Suecia	Pacientes ambulatorios de 18 a 65 años con diagnóstico de trastorno depresivo mayor de episodio único o recurrente según el DSM-IV, confirmado mediante la M.I.N.I., HAM-D17 >22 e ítem de estado de ánimo deprimido >2 al momento de la inclusión y la aleatorizaciónn	Quetiapina XR	150-300 mg/día	10 semanas	39.90
Mezhebovsky et al., 2013	EE. UU., Estonia, Suecia	Adultos de ≥66 años con diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada según el DSM-IV, HAM-A ≥20 con puntuaciones ≥2 en los ítems 1 y 2, CGI-S ≥4 y MADRS ≤16.	Quetiapina XR	50-300 mg/día	11 semanas	72.10

Bortnick et al., 2011	EE. UU.	Adultos de 18 a 65 años con diagnóstico de trastorno depresivo mayor según el DSM-IV, HAM-D17 ≥22 e ítem de estado de ánimo deprimido ≥2 al momento de la inclusión y la aleatorización.	Quetiapina XR	150-300 mg/día	10 semanas	42.94
Katzman et al., 2011	Canadá, EE. UU., Filipinas y Suecia	Adultos de 18 a 65 años con diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada según el DSM-IV-TR, HAM-A ≥20 con puntuaciones ≥2 en los ítems 1 y 2, y CGI-S ≥4.	Quetiapina XR	150-300 mg/día	52 semanas	43.21
Weisler et al., 2009	EE. UU.	Pacientes adultos de 18 a 65 años con diagnóstico de trastorno depresivo mayor de episodio único o recurrente según el DSM-IV, HAM-D17 >22 e ítem de estado de ánimo deprimido >2 al momento de la inclusión y la aleatorización.	Quetiapina XR	50 mg/día, 150 mg/día, 300 mg/día	8 semanas	40.76
Small et al., 1997	EE. UU. y UE	Adultos de 18 a 65 años con diagnóstico de esquizofrenia con exacerbación aguda según el DSM-III-R, BPRS ≥27, CGI-S ≥4 y ≥2 ítems de síntomas positivos de la BPRS con puntuación ≥3.	Fumarato de quetiapina	750 mg/día, 250 mg/día	6 semanas	37.00

Abreviaturas: DSM, Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales; ICD, Clasificación Internacional de Enfermedades; M.I.N.I., Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional; HAM-D, Escala de Depresión de Hamilton; YMRS, Escala de Manía de Young; PANSS, Escala de Síndromes Positivo y Negativo; CGI-S, Impresión Clínica Global-Gravedad; MMSE, Miniexamen del Estado Mental.

Tabla 2. Riesgo combinado de eventos adversos asociado a cada estabilizador del ánimo

Razones de riesgo (RR) con intervalos de confianza al 95 % (IC 95 %). Las estimaciones globales reflejan los análisis combinados de todos los estudios elegibles que contribuyeron a cada desenlace. Las estimaciones de subgrupo específicas por fármaco solo se calcularon cuando se contó con datos suficientes. Un guion (—) indica que no se pudo calcular una estimación combinada para ese subgrupo. Las estimaciones estadísticamente significativas se muestran en negritas.

Desenlace / Evento adverso	**RR global (IC 95 %)**	**RR quetiapina (IC 95 %)**	**RR litio (IC 95 %)**	**RR divalproato (IC 95 %)**	**RR lamotrigina (IC 95 %)**
Sedación	**2.79 [2.06–3.76]**	**2.93 [2.16–3.98]**	0.40 [0.11–1.54]	1.26 [0.64–2.48]	—
Somnolencia	**3.10 [2.42–3.97]**	**3.78 [2.88–4.96]**	2.11 [0.07–65.93]	**1.59 [1.06–2.37]**	1.83 [0.39–8.64]
Fatiga/astenia	**1.81 [1.45–2.27]**	**1.86 [1.37–2.51]**	1.54 [0.16–14.80]	1.99 [0.12–31.80]	0.20 [0.01–4.19]
Insomnio	**0.72 [0.54–0.98]**	**0.60 [0.44–0.80]**	2.09 [0.66–6.65]	1.25 [0.45–3.50]	1.87 [0.39–8.96]
Síntomas extrapiramidales (relacionados con SEP)	**1.73 [1.19–2.52]**	**1.73 [1.19–2.52]**	—	—	

Trastorno extrapiramidal	2.06 [0.35–12.14]	2.06 [0.35–12.14]	—	—	—
Cefalea	**0.85 [0.74–0.98]**	0.85 [0.71–1.01]	0.55 [0.01–24.37]	0.78 [0.49–1.23]	1.41 [1.05–1.90]
Mareo	**1.94 [1.60–2.36]**	**1.96 [1.57–2.44]**	—	2.17 [0.01–559.17]	0.96 [0.06–14.55]
Temblor	0.91 [0.42–1.97]	0.69 [0.45–1.04]	1.45 [0.00–1715846261.92]	13.63 [0.00–830396.28]	—
Acatisia	0.77 [0.25–2.23]	0.77 [0.25–2.23]	—	—	—
Inquietud	0.77 [0.25–2.32]	0.77 [0.25–2.32]	—	—	—
Hipertonía	1.55 [0.56–4.26]	1.55 [0.56–4.26]	—	—	—
Náusea/vómito	**1.22 [0.96–1.54]**	0.89 [0.64–1.25]	**1.80 [1.13–2.88]**	**1.67 [1.13–2.47]**	1.10 [0.26–4.70]
Diarrea	**1.08 [0.73–1.60]**	0.92 [0.45–1.91]	1.95 [0.94–4.08]	0.91 [0.00–7075.50]	0.73 [0.18–2.90]

Estreñimiento	**2.39 [1.84–3.10]**	**2.49 [1.88–3.30]**	—	1.39 [0.52–3.71]	1.63 [0.00–284026910.66]
Malestar/dispepsia	1.20 [0.54–2.69]	1.21 [0.43–3.39]	—	1.31 [0.70–2.44]	—
Ganancia de peso >7 %	**2.72 [1.90–3.89]**	**2.89 [1.82–4.59]**	2.02 [0.00–99411780.81]	2.04 [0.09–46.41]	8.31 [0.49–141.93]
Sed/boca seca	**3.30 [2.51–4.33]**	**3.61 [2.85–4.59]**	1.04 [0.01–94.21]	0.87 [0.21–3.57]	8.66 [0.49–152.85]
Aumento del apetito	**2.48 [1.70–3.61]**	**2.28 [1.42–3.65]**	—	3.63 [0.31–42.63]	—
Depresión	0.65 [0.07–5.66]	0.34 [0.05–2.22]	—	3.94 [1.14–13.60]	—
Suicidalidad	1.94 [0.75–5.02]	—	—	—	**3.27 [1.34–7.97]**
Irritabilidad	0.86 [0.22–3.30]	0.86 [0.22–3.30]	—	—	—
Infecciones/infestaciones	1.12 [0.82–1.52]	**1.75 [1.19–2.56]**	0.95 [0.05–17.19]	0.69 [0.40–1.20]	0.87 [0.21–3.66]
Upper respiratory respiratorias superiores	0.94 [0.55–1.60]	0.98 [0.54–1.76]	—	—	0.51 [0.09–2.72]

Disfunción sexual	0.77 [0.02–31.43]	1.15 [0.00–1203513.48]	—	—	0.19 [0.01–3.82]
Dolor	1.13 [0.68–1.91]	1.27 [0.69–2.33]	0.14 [0.02–1.05]	1.19 [0.05–28.40]	—
Mialgia	1.11 [0.36–3.38]	1.11 [0.36–3.38]	—	—	—
Erupción cutánea	0.85 [0.60–1.19]	0.57 [0.05–6.45]	1.01 [0.04–26.50]	0.98 [0.04–21.39]	0.76 [0.30–1.91]

Capítulo X

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. Lancet. 2016;387(10027):1561-1572. doi:10.1016/S0140-6736(15)00241-X

2. Malhi GS, Adams D, Berk M. Medicating mood with maintenance in mind: bipolar depression pharmacotherapy. Bipolar Disorders. 2009;11(Suppl 2):55-76. doi:10.1111/j.1399-5618.2009.00711.x

3. Grof P. "Mood-stabilizers: the archeology of the concept"—by M Harris, S Chandran, N Chakraborty and D Healy: a commentary. Bipolar Disorders. 2003;5(6):453-455. doi:10.1046/j.1399-5618.2003.00072.x

4. Potkin SG, Gharabawi GM, Greenspan AJ, Mahmoud R, Kosik-Gonzalez C, Rupnow MF, et al. A double-blind comparison of risperidone, quetiapine and placebo in patients with schizophrenia experiencing an acute exacerbation requiring hospitalization. Schizophrenia Research. 2006;85(1-3):254-265. doi:10.1016/j.schres.2006.03.027

5. Katila H, Mezhebovsky I, Mulroy A, Berggren L, Eriksson H, Earley W, et al. Randomized, double-blind study of the efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in elderly patients with major depressive disorder. The American Journal of Geriatric Psychiatry. 2013;21(8):769-784. doi:10.1016/j.jagp.2013.01.010

6. Bortnick B, El-Khalili N, Banov M, Adson D, Datto C, Raines S, et al. Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in major depressive disorder: a placebo-controlled, randomized study. Journal of Affective Disorders. 2011;128(1-2):83-94. doi:10.1016/j.jad.2010.06.031

7. Wang G, McIntyre A, Earley WR, Raines SR, Eriksson H. A randomized, double-blind study of the efficacy and tolerability of extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in patients with major depressive disorder. Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2014;10:201-216. doi:10.2147/NDT.S50248

8. Suppes T, Marangell LB, Bernstein IH, et al. A single blind comparison of lithium and lamotrigine for the treatment of bipolar II depression. Journal of Affective Disorders. 2008;111(2-3):334-343. doi:10.1016/j.jad.2008.02.004

9. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2012;379(9817):721-728. doi:10.1016/S0140-6736(11)61516-X

10. Cipriani A, Reid K, Young AH, Macritchie K, Geddes J. Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013;(10):CD003196. doi:10.1002/14651858.CD003196.pub2

11. Vasudev K, Keown P, Gibb I, McAllister-Williams RH. Hematological effects of valproate in psychiatric patients: what are the risk factors? Journal of Clinical Psychopharmacology. 2010;30(3):282-285. doi:10.1097/JCP.0b013e3181db2684

12. Joffe H, Cohen LS, Suppes T, et al. Longitudinal follow-up of reproductive and metabolic features of valproate-associated polycystic ovarian syndrome features: a preliminary report. Biological Psychiatry. 2006;60(12):1378-1381. doi:10.1016/j.biopsych.2006.05.027

13. Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, Yatham LN, Asghar SA, Hompland M, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. Archives of General Psychiatry. 2003;60(4):392-400. doi:10.1001/archpsyc.60.4.392

14. Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, Mizuno Y, Arumuham A, Hindley G, et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. The Lancet Psychiatry. 2020;7(1):64-77. doi:10.1016/S2215-0366(19)30416-X

15. Verrotti A, D'Egidio C, Mohn A, Coppola G, Chiarelli F. Weight gain following treatment with valproic acid: pathogenetic mechanisms and clinical implications. Obesity Reviews. 2011;12(5):e32-e43. doi:10.1111/j.1467-789X.2010.00800.x

16. Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. BMJ. 2013;346:f3646. doi:10.1136/bmj.f3646

17. Houser J, Graham A. Rechallenge of lamotrigine after development of rash. Mental Health Clinician. 2018;8(5):247-249. doi:10.9740/mhc.2018.09.247

18. Loots E, Goossens E, Vanwesemael T, Morrens M, Van Rompaey B, Dilles T. Interventions to improve medication adherence in patients with schizophrenia or bipolar disorders: a systematic review and meta-analysis. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2021;18(19):10213. doi:10.3390/ijerph181910213

19. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. International Journal of Surgery. 2021;88:105906. doi:10.1016/j.ijsu.2021.105906

20. Axon E, Dwan K, Richardson R. Multiarm studies and how to handle them in a meta-analysis: a tutorial. Cochrane Evidence Synthesis and Methods. 2023;1(10):e12033. doi:10.1002/cesm.12033

21. Sterne JAC, Sutton AJ, Ioannidis JPA, Terrin N, Jones DR, Lau J, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. BMJ. 2011;343:d4002. doi:10.1136/bmj.d4002

22. Yildiz A, Siafis S, Mavridis D, Vieta E, Leucht S. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological interventions for acute bipolar depression in adults: a systematic review and network meta-analysis. The Lancet Psychiatry. 2023;10(9):693-705. doi:10.1016/S2215-0366(23)00199-2

23. Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ, De Hert M, Wampers M, Ward PB, et al. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. World Psychiatry. 2015;14(3):339-347. doi:10.1002/wps.20252

24. Murasaki M, Koyama T, Kanba S, Takeuchi M, Shimizu Y, Arita E, et al. Multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of quetiapine extended-release formulation in Japanese patients with bipolar depression. Psychopharmacology. 2018;235(10):2859-2869. doi:10.1007/s00213-018-4977-6

25. Li H, Gu N, Zhang H, Wang G, Tan Q, Yang F, et al. Efficacy and safety of quetiapine extended release monotherapy in bipolar depression: a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Psychopharmacology. 2016;233(7):1289-1297. doi:10.1007/s00213-016-4215-z

26. Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, Chang W, Paulsson B, Khan A, et al. 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):600-609. doi:10.1097/01.jcp.0000248603.76231.b7

27. AstraZeneca. A multicenter, double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled, phase III study of the efficacy and safety of quetiapine fumarate (SEROQUEL) sustained-release as monotherapy in adult patients with acute bipolar mania (Study ID: D144CC00002). AstraZeneca Clinical Trials Registry; 2007. Available from: https://dede.www.astrazenecaclinicaltrials.com/study/D144CC00002/

28. 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. 2005;15(5):573-585. doi:10.1016/j.euroneuro.2005.02.006

29. Canuso CM, Dirks B, Carothers J, Kosik-Gonzalez C, Bossie CA, Zhu Y, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of paliperidone extended-release and quetiapine in inpatients with recently exacerbated schizophrenia. The American Journal of Psychiatry. 2009;166(6):691-701. doi:10.1176/appi.ajp.2009.08040613

30. Tohen M, Vieta E, Goodwin GM, Sun B, Amsterdam JD, Banov M, et al. Olanzapine versus divalproex versus placebo in the treatment of mild to moderate mania: a randomized, 12-week, double-blind study. The Journal of Clinical Psychiatry. 2008;69(11):1776-1789. doi:10.4088/JCP.v69n1113

31. Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, Calabrese JR, Janicak PG, Petty F, et al. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group. JAMA. 1994;271(12):918-924. doi:10.1001/jama.1994.03510360044034

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):106-115. doi:10.1016/j.jad.2009.10.007

33. Calabrese JR, Keck PE Jr, Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, et al. 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):1351-1360. doi:10.1176/appi.ajp.162.7.1351

34. Sheehan DV, Locklear J, Svedsäter H, Datto C. Long-term functioning and sleep quality in patients with major depressive disorder treated with extended-release quetiapine fumarate. International Clinical Psychopharmacology. 2012;27(5):239-248. doi:10.1097/YIC.0b013e328356ac78

35. Johnston J, Lintzeris N, Allsop DJ, Suraev A, Booth J, Carson DS, et al. Lithium carbonate in the management of cannabis withdrawal: a randomized placebo-controlled trial in an inpatient setting. Psychopharmacology. 2014;231(24):4623-4636. doi:10.1007/s00213-014-3611-5

36. McIntyre A, Paisley D, Kouassi E, Gendron A. Quetiapine fumarate extended-release for the treatment of major depression with comorbid fibromyalgia syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Arthritis & Rheumatology. 2014;66(2):451-461. doi:10.1002/art.38228

37. Guerdjikova AI, McElroy SL, Welge JA, Nelson E, Keck PE, Hudson JI. Lamotrigine in the treatment of binge-eating disorder with obesity: a randomized, placebo-controlled monotherapy trial. International Clinical Psychopharmacology. 2009;24(3):150-158. doi:10.1097/YIC.0b013e328329c7b5

38. Hollander E, Tracy KA, Swann AC, Coccaro EF, McElroy SL, Wozniak P, et al. Divalproex in the treatment of impulsive aggression: efficacy in cluster B personality disorders. Neuropsychopharmacology. 2003;28(6):1186-1197. doi:10.1038/sj.npp.1300153

39. Loebel AD, Siu CO, Cucchiaro JB, Pikalov AA, Harvey PD. Daytime sleepiness associated with lurasidone and quetiapine XR: results from a randomized double-blind, placebo-controlled trial in patients with schizophrenia. CNS Spectrums. 2014;19(2):197-205. doi:10.1017/S1092852913000904

40. Villarreal G, Hamner MB, Cañive JM, Robert S, Calais LA, Durklaski V, et al. Efficacy of quetiapine monotherapy in posttraumatic stress disorder: a randomized, placebo-controlled trial. The American Journal of Psychiatry. 2016;173(12):1205-1212. doi:10.1176/appi.ajp.2016.15070967

41. Young AH, McElroy SL, Olausson B, Paulsson B; Embolden I (D1447C00001) and Embolden II (D1447C00134) Investigators. A randomised, placebo-controlled 52-week trial of continued quetiapine treatment in recently depressed patients with bipolar I and bipolar II disorder. The World Journal of Biological Psychiatry. 2014;15(2):96-112. doi:10.3109/15622975.2012.665177

42. Vieta E, Calabrese JR, Goikolea JM, Raines S, Macfadden W; BOLDER Study Group. Quetiapine monotherapy in the treatment of patients with bipolar I or II depression and a rapid-cycling disease course: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Bipolar Disorders. 2007;9(4):413-425. doi:10.1111/j.1399-5618.2007.00479.x

43. Tariot PN, Schneider L, Katz IR, Mintzer JE, Street J, Copenhaver M, et al. Quetiapine treatment of psychosis associated with dementia: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. The American Journal of Geriatric Psychiatry. 2006;14(9):767-776. doi:10.1097/01.JGP.0000196628.12010.35

44. Hollander E, Pallanti S, Allen A, Sood E, Baldini Rossi N. Does sustained-release lithium reduce impulsive gambling and affective instability versus placebo in pathological gamblers with bipolar spectrum disorders? The American Journal of Psychiatry. 2005;162(1):137-145. doi:10.1176/appi.ajp.162.1.137

45. Zhang L, Zhang H, Lv LX, Tan Q, Xu X, Hu J, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety and efficacy of lamotrigine in the maintenance treatment of Chinese adult patients with bipolar I disorder. International Journal of Bipolar Disorders. 2022;10(1):20. doi:10.1186/s40345-022-00266-4

46. Tariot PN, Schneider LS, Mintzer JE, Cutler AJ, Cunningham MR, Thomas JW, et al. Safety and tolerability of divalproex sodium in the treatment of signs and symptoms of mania in elderly patients with dementia: results of a double-blind, placebo-controlled trial. Current Therapeutic Research. 2001;62(1):51-67. doi:10.1016/S0011-393X(01)80042-4

47. Porsteinsson AP, Tariot PN, Erb R, Cox C, Smith E, Jakimovich L, et al. Placebo-controlled study of divalproex sodium for agitation in dementia. The American Journal of Geriatric Psychiatry. 2001;9(1):58-66. doi:10.1097/00019442-200102000-00009

48. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Gyulai L, Wassef A, Petty F, et al. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. Archives of General Psychiatry. 2000;57(5):481-489. doi:10.1001/archpsyc.57.5.481

49. Black DW, Zanarini MC, Romine A, Shaw M, Allen J, Schulz SC. Comparison of low and moderate dosages of extended-release quetiapine in borderline personality disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The American Journal of Psychiatry. 2014;171(11):1174-1182. doi:10.1176/appi.ajp.2014.13101348

50. Mezhebovsky I, Mägi K, She F, Datto C, Eriksson H. Double-blind, randomized study of extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in older patients with generalized anxiety disorder. International Journal of Geriatric Psychiatry. 2013;28(6):615-625. doi:10.1002/gps.3867

51. Katzman MA, Brawman-Mintzer O, Reyes EB, Olausson B, Liu S, Eriksson H. Extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy as maintenance treatment for generalized anxiety disorder: a long-term, randomized, placebo-controlled trial. International Clinical Psychopharmacology. 2011;26(1):11-24. doi:10.1097/YIC.0b013e32833e34d9

52. Weisler R, Joyce M, McGill L, Lazarus A, Szamosi J, Eriksson H; Moonstone Study Group. Extended release quetiapine fumarate monotherapy for major depressive disorder: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. CNS Spectrums. 2009;14(6):299-313. doi:10.1017/S1092852900020307

53. Small JG, Hirsch SR, Arvanitis LA, Miller BG, Link CG. Quetiapine in patients with schizophrenia. A high- and low-dose double-blind comparison with placebo. Seroquel Study Group. Archives of General Psychiatry. 1997;54(6):549-557. doi:10.1001/archpsyc.1997.01830180067009

Capítulo XI

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Dr. José Adrián Guerrero Tamez.

Candidato para el Grado de Especialista en Psiquiatría.

Tesis: SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD DE LOS ESTABILIZADORES DEL ÁNIMO EN POBLACIONES PSIQUIÁTRICAS ADULTAS: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS DE ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS CON PLACEBO.

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud.

Biografía:

Datos personales: nacido en Monterrey, Nuevo León, el 26 de enero, de 1997, hijo de Juan José Guerrero Garza y Julieta Guadalupe Tamez Cavazos.

Educación:

Egresado de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León, obteniendo el título de Médico Cirujano y Partero en el año 2021.

Experiencia profesional:

Graduado del Programa "BP Invest" de la Subdirección de Investigación de la Facultad de Medicina de la UANL; Asesor de Estadística Médica de la Subdirección de Investigación de la misma dependencia; Internado de pregrado en el Hospital Universitario Dr. José E. González; Servicio Social por CONACYT en el Servicio de Hematología de la UANL; rotación clínica en el Dell Seton Medical Center y el Ascension Medical Center con el Servicio de Psiquiatría de la Universidad de Texas en Austin; rotación clínica en el Massachusetts General Hospital y el

McLean con el Servicio de Psiquiatría de la Escuela de Medicina de Harvard; Presentación de Póster en el congreso del 2025 de la APA en Los Ángeles, California; Publicación de 2 artículos científicos en revistas indexadas y 2 manuscritos en proceso de publicación, y colaboración en múltiples proyectos de investigación.