

**EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LA QUETIAPINA EN LA DISMINUCIÓN DE LOS  
SÍNTOMAS DEPRESIVOS, EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA.**

**REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA**

**Luz Angela Mera Fernández MD.**

**UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO**

**ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**ESPECIALIZACIÓN EN PSIQUIATRÍA**

**BOGOTA, DC. – 2015**

**EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LA QUETIAPINA EN LA DISMINUCIÓN DE LOS  
SÍNTOMAS DEPRESIVOS, EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA.**

**REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA**

**Luz Angela Mera Fernández, MD.**

**Ana María Barragán González**

*Epidemiología, Asesora Metodológica*

**Alexie Vallejo Silva**

*Médico Psiquiatra, Asesor Temático*

**Proyecto de Investigación**

**Trabajo de grado para optar al título de Especialista en Psiquiatría**

**UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO**

**ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**ESPECIALIZACIÓN EN PSIQUIATRÍA**

**BOGOTA, DC. – 2015**

### **Nota de salvedad de responsabilidad institucional**

*“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.*

*“Los autores se reservan el derecho de publicación del presente estudio. La institución educativa será mencionada en las afiliaciones de los autores”*

## **AGRADECIMIENTOS**

*A la Dra, Ángela Estefanía Murcia Orjuela por su participación en el desarrollo del presente proyecto.*

*Al Dr. Miguel Farfán por su apoyo en los momentos críticos.*

## TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN.....	10
INTRODUCCION .....	12
JUSTIFICACIÓN .....	18
MARCO TEORICO .....	19
<i>Epidemiología.....</i>	19
<i>Identificación de Síntomas Depresivos en Esquizofrenia.....</i>	22
<i>Presentación de síntomas depresivos.....</i>	22
<i>Implementación de escalas diagnósticas.....</i>	24
<i>Tratamiento de Depresión en Esquizofrenia.....</i>	25
<i>Uso de Antidepresivos.....</i>	25
<i>Quetiapina (Seroquel ®) en pacientes psicóticos con síntomas.....</i>	28
OBJETIVOS.....	33
<i>Objetivo General.....</i>	33
<i>Objetivos Específicos.....</i>	33
METODOLOGÍA .....	34
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	35
HIPOTESIS.....	35
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	36
VARIABLES Y DEFINICIÓN DE CONCEPTOS.....	37
POBLACIÓN.....	37
INTERVENCIÓN.....	37
COMPARADORES.....	37
DESENLACES: .....	37
BASES DE DATOS Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	38
EVALUACION DE CALIDAD DE EVIDENCIA Y CONTROL DE SESGOS.....	40
PLAN DE ANÁLISIS .....	45
RESULTADOS.....	46
EFECTOS DE LA INTERVENCIÓN.....	55
DISCUSIÓN .....	58
CONCLUSIÓN.....	61
BIBLIOGRAFIA.....	62

<b>ANEXOS.....</b>	<b>70</b>
<b>ANEXO 1. Estrategia de Búsqueda.....</b>	<b>70</b>

**LISTA DE TABLAS**

<b>NUMERO</b>	<b>TABLA</b>	<b>PÁGINA</b>
1	Estrategia PICOT	34
2	Estrategia de Búsqueda	38
3	Resultados de búsqueda sistemática	46
4	Estudios incluidos	49
5	Estudios excluidos	49
6	Riesgo de sesgo de estudios incluidos	51
7	Evaluación de calidad de la evidencia de estudios incluidos	52
8	Calidad de la evidencia e importancia para cada desenlace analizado de los estudios incluidos	53

**LISTA DE FIGURAS**

<b>NUMERO</b>	<b>FIGURA</b>	<b>PAGINA</b>
1	Diagrama de flujo de la revisión sistemática	48

## LISTA DE ABREVIATURAS

(En orden alfabético)

<i>5HT-2A</i> .....	Receptores Serotoninérgicos tipo 2A
<i>ASG</i> .....	Antipsicótico de Segunda Generación
<i>ATC</i> .....	Antidepresivo Tricíclico
<i>AVISAS</i> .....	Años de Vida Ajustados Por Discapacidad
<i>BDI</i> .....	Inventario de Depresión de Beck; del inglés <i>Beck Depression Inventory</i>
<i>BPRS</i> .....	Escala Psiquiátrica Breve, del inglés <i>Brief Psychiatric Rating Scale</i>
<i>CDSS</i> .....	Escala de Depresión en Esquizofrenia de Calgary; del inglés <i>Calgary Depression Schizophrenic Scale</i>
<i>CIE-10</i> .....	Clasificación Internacional de Enfermedades-10
<i>DALY</i> .....	Años de vida ajustados con discapacidad; del inglés <i>Disability-adjusted life year</i>
<i>DECS</i> .....	Descriptores en Ciencias de la Salud
<i>DSM-IV-TR</i> .....	Manual Diagnóstico y Estadístico, 4ª Ed. Texto Revisado; del inglés <i>Diagnostic and Statistic Manual, 4th Edition. Text Revisited.</i>
<i>DSM 5</i> .....	Manual Diagnóstico y Estadístico, 5ª Ed; del inglés <i>Diagnostic and Statistic Manual, 5th Edition.</i>
<i>ECA</i> .....	Ensayo Clínico Aleatorizado
<i>EMTREE</i> .....	<i>Elsevier Life Science Thesaurus</i>
<i>EU FEST</i> .....	del inglés <i>European First Episode Schizophrenia Trial</i>



<i>FDA</i> .....	Administración Estadounidense de Medicamentos y Alimentos, del inglés <i>Food and Drug Administration</i>
<i>HAM, HAM-D, HAMD-17</i>	Escala de Hamilton para Depresión
<i>HDRS</i> .....	Ídem. Del inglés <i>Hamilton Depression Rating Scale</i> .
<i>IC95%</i> .....	Intervalo de Confianza 95%
<i>ISRS</i> .....	Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina
<i>IRSN</i> .....	Inhibidor de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina
<i>MADRS</i> .....	Escala de Montgomery y Asberg para Depresión, del inglés <i>Montgomery-Asberg Depression Rating Scale</i>
<i>MeSH</i> .....	Descriptores en Ciencias de la Salud, del inglés <i>Medical Subject Headings</i>
<i>PANSS</i> .....	del inglés Positive and Negative Syndrome Scale
<i>PORT</i> .....	del inglés <i>Patient Outcomes Research Team – Schizophrenia, PORT</i>
<i>QUEST</i> .....	del inglés <i>The Quetiapine Experience with Safety and Tolerability Study</i>
<i>SHIP</i> .....	del inglés <i>Survey of Impact Psychosis</i>
<i>SEP</i> .....	Síntomas Extrapiramidales

## RESUMEN

**Introducción:** La depresión se presenta frecuentemente en pacientes con esquizofrenia, en las diferentes fases de esta y, dada su similitud con diferentes síntomas propios de la esquizofrenia, su identificación resulta difícil. El objetivo del presente estudio es determinar la efectividad y seguridad de la Quetiapina en la disminución de síntomas depresivos comparada con otros antipsicóticos de segunda generación en pacientes con esquizofrenia.

**Metodología:** se realizó una revisión sistemática de la literatura en 6 bases de datos de acuerdo con la metodología PRISMA, que incluyó estudios de efectividad y seguridad de la Quetiapina (Seroquel®) en pacientes con esquizofrenia y depresión. Los desenlaces fueron medidos mediante escalas para depresión, tasas de suicidio y efectos adversos.

**Resultados:** Se incluyeron dos estudios. El estudio de Di Fiorino en 2014, reportó efectividad de Quetiapina en el tratamiento de pacientes psicóticos con depresión con una diferencia de las reducciones de mínimos cuadrados de la escala CDSS de 2.2 IC 95% (0.8 -3.7) frente a risperidona, y de 3.3 ( $p<0.0001$ ) en la escala HAM-D frente a risperidona. Los efectos adversos presentados con quetiapina fueron: somnolencia, boca seca, hipotensión. No se reportaron muertes por quetiapina.

**Discusión:** La quetiapina demostró ser efectiva y segura en el manejo de los síntomas depresivos en pacientes con esquizofrenia frente a risperidona al valorar la población con escala CDSS. No fueron reportados desenlaces de suicidio en ninguno de los estudios. La calidad de la evidencia es moderada con sesgos metodológicos importantes. Es necesaria la realización de más estudios clínicos aleatorizados y con cegamiento y estudios de metaanálisis en población homogénea

**Palabras Clave:** Esquizofrenia, Depresión, Quetiapina (Seroquel ®), Suicidio, Mortalidad, efectos adversos.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Depression is frequent in patients with Schizophrenia at different phases from this psychotic disorder, and difficult to identify due to its similarities with other symptoms that belong to schizophrenia itself or to side effects from neuroleptic drugs. The aim of the present study is to determinate the efficacy and security of the Quetiapine (Seroquel®) for the control and treatment of depressive symptoms compared with other second generation antipsychotic or no pharmacology treatment, in patients with schizophrenia.

**Methods:** a systematic review of literature was performed in six databases (MEDLINE, EMBASE, COCHRANE, PsycNET, OpenGrey, LILACS), according with the PRISMA methodology, including efficacy and safety of quetiapine use in schizophrenic patients with depression. Primary Outcomes were: remission of depressive symptoms, reduction of suicide attempts , and adverse effects to treatment.

**Results:** Two studies were included. The Di Fiorino trial reports efficacy of quetiapine for the treatment of patients con schizophrenia and depression with a difference between the least squares means score reduction in the CDSS score of 2.2 with IC 95% (0.8 – 3.7) compared to risperidone, and a decrease in HAM-D of 3.3 (p<0.0001) compared to risperidone. The more common side effects with quetiapine were: drowsiness dry mouth and hypotension.

**Discussion:** Quetiapine is effective for the treatment of depressive symptoms in patients with schizophrenia when compared to risperidone employing CDSS in this population. Quality of evidence is moderated with important risk of bias. More high-quality clinical trials are necessary to elucidate quetiapine efficacy and its security profile in this population.

**Keywords:** Schizophrenia, Depression, Quetiapine (Seroquel ®) Suicide, Mortality, side effects.

## INTRODUCCION

La esquizofrenia es una patología conformada por alteraciones en el pensamiento, sensopercepción y comportamiento, consistente en síntomas positivos que representan los síntomas floridos o productivos, en etapas activas de la enfermedad, y los síntomas negativos o pobreza clínica, presentándose en fases crónicas de la enfermedad (1,2).

La prevalencia de la esquizofrenia es cerca del uno por ciento en la población general, aunque puede variar según la raza, el grupo étnico, el origen y procedencia geográfica del individuo(3); el género, puede definir la presentación de síntomas negativos teniendo mayor incidencia el sexo masculino(3,4). Un revisión de estudios epidemiológicos en América Latina y el Caribe publicada en 2009, reportó la prevalencia de 1% de las psicosis no afectivas (incluyendo esquizofrenia)(5). Para la población colombiana, la Encuesta Nacional de Salud en Colombia 2003, reportó una prevalencia para la esquizofrenia en hombres de 1.3 x 1000 habitantes, y 1.2 x 1000 habitantes en mujeres(6).

Si bien la esquizofrenia se puede presentar como una enfermedad aislada, es común también su presentación asociada a otros trastornos mentales, para el interés de este estudio, dirigimos especial atención a la comorbilidad con depresión por los desenlaces catastróficos que llega a tener en su historia natural. La comorbilidad de estos dos trastornos ha sido reportada cercana al 60% de los pacientes a lo largo de su historia con esquizofrenia(7–13). Sin embargo, las series varían en relación al momento clínico de la enfermedad: Johnson en 1981 (citado por Whitehead en 2013) reportó que el 50% de los pacientes recién diagnosticados con esquizofrenia también sufrían de depresión(10). Para la fase activa de la esquizofrenia, las series reportan prevalencias desde el 22% al 80% de depresión en pacientes con este diagnóstico(4,7,8,14–16). Igualmente, Johnson en 1981 (citado por Whitehead en 2013), reportó que cerca del 33% de los pacientes en la fase crónica de la esquizofrenia presentaron depresión(9). Baynes y Mulholland citan un único estudio

(Pogue-Geile, 1989) donde se describen pacientes que se encontraban clínicamente estables (ausencia de hospitalizaciones en los últimos 6 meses, no requerimientos de ajuste en medicación en las 6 semanas previas a la valoración, y estabilidad referida por su psiquiatra tratante), integrados a la comunidad, cursando con depresión en un nueve por ciento(14). De los estudios que dan reporte del tiempo en el que se presentan los síntomas depresivos antes de debutar con psicosis, está el estudio de Häfner (citado por Mao y Zhang en 2015 – Häfner 1999), donde el autor reportó que el 81% de los pacientes esquizofrénicos cursaron con depresión antes de presentar su primer episodio psicótico(7,17), inclusive, indicó que pueden presentar síntomas subclínicos y/o depresivos leves, sin llegar a cumplir los criterios clínicos para el diagnóstico de trastorno depresivo según el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales Edición 5 (DMS-5)(4,7).

La esquizofrenia por sí misma presenta una carga importante para el paciente y su familia, y al estar asociada con depresión incrementa desenlaces desfavorables como por ejemplo: el aumento de la frecuencia de suicidio(18–20), encontrándose que en estos pacientes es trece veces más frecuente cuando se compara con la población general(1). Algunos de los factores que han sido reportados asociados a la presencia de depresión en pacientes psicóticos son: baja efectividad de tratamientos instaurados para la enfermedad psicótica, incremento de reingresos hospitalarios y recaídas psicóticas, así como mayor tiempo de enfermedad activa(1,7–9,17,21–23). Dentro de los desenlaces desfavorables, el suicidio ha sido ampliamente estudiado en ocasiones puede presentarse como una respuesta a la presencia de alucinaciones e ideación delirante, pero la presencia de síntomas depresivos, ideas de desesperanza, ansiedad, disforia, baja autoestima, efectos adversos a neurolepticos, el desempleo, el bajo rendimiento laboral e ingreso económico, así como el aislamiento social, y en especial en consumo de sustancias psicoactivas y alcohol, son factores identificados que motivan a cometer actos autolesivos(1,4,6,17,19,24–26).

El suicidio es conocido como la primer causa de muerte prematura en la población esquizofrénica(21); aproximadamente el seis por ciento de los individuos con esquizofrenia mueren por suicidio, cerca de un 20% cometen intentos suicidas más de

una vez, y más del 20% presentan ideación suicida. Se ha observado una incidencia del 10% de suicidio en los primeros 10 años de enfermedad, y un 15% durante el transcurso de la vida; Whitehead y cols., en una revisión sistemática publicada en el 2013, refirieron que el 57% de estos pacientes que cometieron suicidio, se encontraban deprimidos al momento de consumar el acto suicida(9,20). Esta evidencia había sido ya reportada por Roy en 1986, quien también indicó que el 54% de pacientes esquizofrénicos y suicidas, habían cometido un intento suicida previamente(9,10,20,21).

El tratamiento de la depresión en pacientes con esquizofrenia ha sido tan retador como controvertido. Por un lado, un número importante de autores sugiere que el uso de antidepresivos podrían impactar en la reducción de la conducta suicida, siempre y cuando se utilicen una vez la fase aguda de la enfermedad psicótica haya resuelto(10,25). Dentro de las moléculas que han demostrado resultados favorables han sido los antidepresivos tricíclicos (ATC). Siris y colaboradores reportaron entre los años 1991 y 2000, una aceptable efectividad del uso de ATC como terapia coadyuvante para la depresión en pacientes con esquizofrenia, siendo administrado en pacientes ambulatorios, sin síntomas psicóticos positivos y en depresión postpsicótica(15,21). De igual forma, para el año 1998 y 2004, el Equipo de Investigación de Resultado en Pacientes con esquizofrenia (Patient Outcomes Research Team – Schizophrenia, PORT) publicó recomendaciones generales sobre el uso de antidepresivos como tratamiento para trastorno depresivo en pacientes con esquizofrenia durante fases activas y crónicas de la enfermedad, con un nivel de recomendación B y nivel de evidencia 2(27,28).

Pese a la recomendación previa, para el 2009 la actualización del PORT declaró que no existía evidencia suficiente para recomendar el uso de antidepresivos como tratamiento de los síntomas depresivos en pacientes con esquizofrenia(7,29). A pesar de que los antidepresivos han sido ampliamente implementados en pacientes con esquizofrenia, no hay evidencia suficiente que respalde la efectividad de esta combinación farmacológica frente a la depresión en esta población específica: los

ensayos controlados con diferentes antidepresivos y antipsicóticos es limitada(7,16,17,28).

Algunos de los factores que se describen comunes en los pacientes psiquiátricos relacionados con la efectividad de los tratamientos médicos es la baja adherencia al tratamiento farmacológico, asociada la exacerbación de efectos adversos de los antipsicóticos(1). Mao y Zhang indicaron que siete de diez y ocho estudios recolectados en una revisión en 2015, obtuvieron efectos significativos por el de uso de antidepresivos en pacientes con esquizofrenia, mientras los demás no indicaron ningún resultado positivo(7). A pesar de utilizar las mismas moléculas farmacéuticas en diferentes estudios, los resultados no fueron los mismos, atribuyendo como causa de éste fenómeno deficiencias metodológicas, la heterogeneidad de los estudios analizados, muestras poco significativas, variedad de moléculas antipsicóticas implementadas, dosis insuficientes, el tiempo de uso de los antidepresivos, depresión severa, suicidio y uso de sustancias psicoactivas, e implementación de herramientas no ideales para medir síntomas depresivos en pacientes con esquizofrenia; aún a pesar de las limitación metodológicas, el autor concluye que en la práctica clínica y en los pacientes reales, la respuesta a los antidepresivos es limitado en los pacientes esquizofrénicos(7).

En búsqueda de impactar en la calidad de vida de esta población, disminuir la sintomatología y reducir el suicidio(11,16,17,19,30), se introdujeron nuevas moléculas para el manejo de psicosis, demostrando un efecto favorable en la disminución de síntomas depresivos en pacientes con esquizofrenia con el uso de antipsicóticos de segunda generación (ASG) como: Clozapina, Risperidona, Olanzapina, Ziprasidona y Quetiapina (Seroquel ®)(11,16). Los ASG han permitido considerar otra opción de tratamiento para la depresión en pacientes esquizofrénicos. Citrome en 2010, reportó que la asociación de antipsicóticos con antidepresivos, es más eficaz en el tratamiento de la depresión, que el uso de antidepresivos como monoterapia, y la FDA ha aprobado los ASG (Aripiprazol, Olanzapina, Quetiapina (Seroquel ®) ) como coadyuvantes de los antidepresivos para esta patología(16), en

donde el efecto de la Quetiapina (Seroquel ®) sobre receptores serotoninérgicos indica un gran potencial sobre síntomas afectivos(11,16,31).

El uso de Quetiapina (Seroquel ®) ha demostrado efectividad para los síntomas depresivos en esquizofrénicos evidenciado por la disminución del ánimo depresivo, sentimientos de culpa, contemplación del suicidio, insomnio, ansiedad, síntomas somáticos, mejoría en funcionalidad laboral, actividad motora entre otros, medido por medio del puntaje en la escala HDRS (del inglés *Hamilton Depression Rating Scale*, también abreviado como HAM-D), así como también se ha documentado una reducción de los síntomas de depresión medidos con la escala de PANSS – subescala de depresión (del inglés *Positive and Negative Syndrome Scale*)(11,30). Arvanitis en 1997 y Emsley en 2003 (citados por Lee en 2009) reportaron que la Quetiapina (Seroquel ®) mejoraba los síntomas depresivos en población esquizofrénica comparado con placebo(11). Comparado con otros antipsicóticos como haloperidol y risperidona, Quetiapina (Seroquel ®) ha demostrado mayor disminución de síntomas depresivos en pacientes con esquizofrenia evaluados con escalas como BDI (del inglés *Beck Depression Inventory*) y HAM-D, así como la presencia de efectos adversos ha sido más baja con Quetiapina (Seroquel ®) que con otros antipsicóticos(30).

Pese a la favorable respuesta a favor de la Quetiapina (Seroquel ®) así como otros ASG, no hay evidencia conclusiva sobre la efectividad a gran escala del manejo de paciente con esquizofrenia. Por una parte el estudio EUFEST (*European First Episode Schizophrenia Trial*) concluyó que los síntomas depresivos se presentan frecuentemente en primeros episodios psicóticos, y que si bien, el tratamiento con antipsicóticos brinda una adecuada respuesta inclusive para los síntomas depresivos presentes, este efecto no es dependiente del tipo de antipsicótico que se implemente, ni del uso concomitante de antidepresivos(16). Por otra parte, Mauri en 2008 y, Addington en 2011, indicaron que hay pobre respuesta de los ASG para disminución de la depresión, reportando que no se encontraron diferencias en el uso de antipsicóticos de primera o segunda generación para los síntomas depresivos, e inclusive se reportó aumento de la frecuencia de síntomas depresivos por el uso de



estos medicamentos(11,16,32). Furtado en un meta-análisis realizado en 2010, indicó que no hay suficiente evidencia para concluir ninguna conducta frente al implemento de antipsicóticos de segunda generación en pacientes con esquizofrenia y depresión requiriendo más estudios al respecto(16,33).

Hasta donde conoce la autora, no hay un estudio de síntesis que permita apreciar la evidencia disponible sobre la efectividad y seguridad de la Quetiapina para disminución de síntomas depresivos en pacientes con esquizofrenia, la evidencia disponible parece ser controversial, sin embargo derivado de las características de la molécula, cabe pensar que su efectividad sea superior incluso al de otros antidepresivos.

## JUSTIFICACIÓN

A pesar de encontrarse diferentes estudios donde se indican el uso tanto de antidepresivos, como de antipsicóticos para esta patología, no hay evidencia concreta que permita tomar decisiones en la práctica clínica ni evidencia sobre la seguridad de este tratamiento en esta población. La Quetiapina (Seroquel ®) es conocida como un antipsicótico capaz de producir efectos sobre síntomas psicóticos y afectivos por sus diferentes propiedades farmacológicas, sin embargo no se cuenta con revisiones de la literatura actualizadas que indiquen o respalden el uso de esta molécula en esta población específica, ni hay datos que permitan determinar la dosis necesaria, tiempo de respuesta, disminución de síntomas depresivos en las diferentes fases de la esquizofrenia, ni los efectos adversos posibles tras su uso, ya que es conocido que estos se presentan con dosis elevadas del medicamento, las cuales son requeridas para el manejo de los síntomas psicóticos.

Ya que la evidencia no respalda ni rechaza el uso de los medicamentos antidepresivos para esta población específica, pero si expone los eventuales efectos adversos que se presentan tras su uso, incluyendo el incremento de síntomas psicóticos en fases activas de la enfermedad, es adecuado aclarar la posibilidad de uso de un medicamento que logre contrarrestar tanto síntomas depresivos como psicóticos, disminución de los efectos adversos, la polifarmacia, abandono de tratamiento. La realización de una revisión sistemática de la literatura, permitirá evidenciar la efectividad y seguridad de la Quetiapina (Seroquel ®) como tratamiento de la depresión en pacientes esquizofrénicos, y establecer su posible indicación frente a estos casos en particular.

El desarrollo de este trabajo no solo permitirá conocer aspectos trascendentales acerca del uso de Quetiapina (Seroquel ®) para el trastorno depresivo en pacientes con esquizofrenia, a su vez servirá de evidencia abriendo espacios para nuevas hipótesis e investigaciones que complementen e incrementan nuestro conocimiento en salud mental.

## MARCO TEORICO

### Epidemiologia

La esquizofrenia es una patología dimensional conformada por diferentes alteraciones en el pensamiento, sensopercepción y comportamiento del individuo, consistente en síntomas positivos que representan los síntomas floridos o productivos, en etapas activas de la enfermedad, y los síntomas negativos o pobreza clínica, presentándose en fases crónicas de la enfermedad(1,2).

La prevalencia de la esquizofrenia es cerca del uno por ciento en la población general, aunque puede variar según la raza, el grupo étnico, el origen y procedencia geográfica del individuo(3); el género puede definir la presentación de síntomas negativos teniendo mayor incidencia en el sexo masculino(3,4). Una revisión de estudios epidemiológicos en América Latina y el Caribe publicada en 2009, reportó la prevalencia del uno por ciento de las psicosis no afectivas (donde se incluye la esquizofrenia)(5). Uno de los primeros estudios realizados en 1979, mediante la implementación del Examen del Estado Actual (del inglés *Present State Examination* – PSE) y Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9), reportó una prevalencia de esquizofrenia del tres por ciento en la población general de Buenos Aires, Argentina(5). Para la población colombiana, la Encuesta Nacional de Salud en Colombia de 2003, reportó una prevalencia para la esquizofrenia en hombres de 1.3 x 1000 habitantes, y 1.2 x 1000 habitantes en mujeres(6).

Es conocido desde hace décadas que la alteración afectiva de tipo depresivo ocurre frecuentemente en los pacientes con esquizofrenia; para el año 1917, Kraepelin describió los síntomas afectivos prominentes como un criterio para diferenciar la demencia precoz de la enfermedad maniaco-depresiva, al tiempo identificó varios subtipos de esquizofrenia depresiva(14). Bleuler, a mediados del siglo XX, consideró la depresión como parte de la sintomatología principal de la esquizofrenia, y para finales de este mismo siglo, Johnson en 1981 (citado por Emsley en 2003) describió la depresión como una característica clínica central y común en las personas que sufren este trastorno psicótico, y fuertemente asociado al suicidio(12,14,17,19,20,26,34).

La esquizofrenia puede presentarse como una enfermedad aislada, pero es común que aparezca asociada a otros trastornos mentales, siendo de especial atención a la comorbilidad con depresión por los desenlaces catastróficos que llega a tener su curso natural. La comorbilidad de estos dos trastornos ha sido reportada cerca al 60% de los pacientes con esquizofrenia, a lo largo de su historia(7–12). Esta prevalencia es consistente aun cuando se evalúa la depresión con diferentes escalas, 59% de esta población presenta un índice  $\geq 7$  en la Escala de Depresión en Esquizofrenia de Calgary ( del inglés *Calgary Depression Schizophrenic Scale* - CDSS) así como 30% cumplen criterios diagnósticos para trastorno depresivo correspondientes al Manual Diagnostico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM) o CIE(16). Sin embargo, las series varían en relación al momento clínico de la enfermedad: Johnson en 1981 (citado por Whitehead en 2013) reportó que el 50% de los pacientes recién diagnosticados con esquizofrenia también sufrían de depresión(10). Para la fase activa de la esquizofrenia, las series reportan prevalencias desde el 22% al 80% (7,8,13–16). Igualmente, Johnson en 1981 (citado por Whitehead en 2013), reportó que cerca del 33% de los pacientes en la fase crónica de la esquizofrenia presentaron depresión(9). Para el año 2000, Baynes y Mulholland citan un único estudio (Pogue-Geile 1989) donde describen pacientes que se encontraban clínicamente estables (definido como: ausencia de hospitalizaciones en los últimos seis meses, no requerimiento de ajuste en medicación las seis semanas previas a la valoración, y estabilidad referida por su psiquiatra tratante), integrados a la comunidad, cursando con depresión en un nueve por ciento(14). De los estudios que dan reporte del tiempo en el que se presentan los síntomas depresivos antes de debutar con psicosis, está el estudio de Häfner (citado por Mao y Zhang en 2015 – Häfner 1999), donde el autor reportó que el 81% de los pacientes esquizofrénicos cursaron con depresión antes de presentar su primer episodio psicótico(7,17), inclusive, indicó que pueden presentar síntomas subclínicos y/o depresivos leves, sin llegar a cumplir los criterios clínicos para el diagnóstico de trastorno depresivo según el Manual Diagnostico y Estadístico de Trastornos Mentales Edición 5 (DMS-5)(4,7). Recientemente, en la segunda encuesta nacional australiana de psicosis (*Survey of Impact Psychosis* 2010 – SHIP(35), se reportó que las personas con trastornos psicóticos pueden presentar en

80% de los casos, algunos síntomas del espectro depresivo en algún momento de su vida y hasta un 55% de los pacientes que reportaron síntomas psicóticos también reportaron síntomas depresivos en el año previo al inicio de la psicosis(1,35). Así mismo, hasta un 60% de pacientes esquizofrénicos crónicos pueden experimentar síntomas depresivos persistentes durante más de 3 meses que no remiten con tratamiento antipsicótico convencional(19).

La esquizofrenia por si misma presenta una carga importante para el paciente y su familia, y al estar asociada con depresión incrementa los desenlaces desfavorables como el aumento de la frecuencia de suicidio(12,18–20), encontrándose que en estos pacientes es trece veces más frecuente cuando se compara con la población general(1). Algunos factores asociados a la presencia de depresión que han sido reportados son: baja efectividad de tratamientos instaurados para la enfermedad psicótica, incremento de reingresos hospitalarios y recaídas psicóticas, así como mayor tiempo de enfermedad activa(1,7–9,17,21–23).

El estudio epidemiológico realizado en América Latina y el Caribe, reportó que para el año 1990 las enfermedades psiquiátricas y neurológicas representaba cerca del nueve por ciento de AVISAS o años de vida ajustados por discapacidad (en inglés *Disabilitu-Adjusted Life Year o DALY*), y en el año 2002, estas enfermedades explicaron el 22% de AVISAS para esta misma región(5). En este mismo estudio, indican que para el año 2002 los trastornos mentales se encontraba dentro de las 20 primeras causas de AVISAS en América Latina, ocupando la esquizofrenia el séptimo lugar(5). En el año 2010, se realizó un estudio nacional en Colombia sobre Carga de Enfermedad en la población general, indicando que las enfermedades mentales como la depresión mayor, las conductas agresivas, las lesiones autoinflingidas intencionalmente, los trastornos bipolares y la esquizofrenia, se encuentran dentro de las 20 primeras causas de AVISAS: la esquizofrenia es la quinta causa de mayor AVISAS entre los 15 y 29 años de edad (28 y 25 para hombres y mujeres respectivamente, y la novena causa para ambos sexos de cualquier edad)(36).

El suicidio es conocido como la primer causa de muerte prematura en la población esquizofrenia(21); aproximadamente el seis por ciento de los individuos con esquizofrenia mueren por suicidio, cerca de un 20% cometen intentos suicidas más de

una vez, y más del 20% presentan ideación suicida(21). Se ha observado una incidencia del 10% de suicidio en los primeros 10 años de enfermedad, y un 15% durante el transcurso de la vida; Whitehead y cols., en una revisión sistemática publicada en el 2013, refirieron que el 57% de estos pacientes que cometieron suicidio, se encontraban deprimidos al momento de consumar el acto suicida(9,20). Esta evidencia había sido ya reportada por Roy en 1986, quien también indicó que el 54% de pacientes esquizofrénicos y suicidas, habían cometido un intento suicida previamente(9,10,20,21). En ocasiones, el suicidio es una respuesta a la presencia de alucinaciones e ideación delirante, pero la presencia de síntomas depresivos, ideas de desesperanza, ansiedad, disforia, baja autoestima, efectos adversos a neurolépticos, el desempleo, el bajo rendimiento laboral e ingreso económico, así como el aislamiento social, y en especial en consumo de sustancias psicoactivas y alcohol, son factores identificados que motivan a cometer actos autolesivos(1,4,6,13,17,19,24,25)

### *Identificación de Síntomas Depresivos en Esquizofrenia*

#### *Presentación de síntomas depresivos*

La presencia de síntomas depresivos en pacientes con esquizofrenia puede ocurrir en cualquier fase de la enfermedad psicótica: antes, durante o después de un episodio psicótico agudo, o durante etapas crónicas de esta enfermedad(1,21).

La presencia de síntomas afectivos depresivos luego de una fase activa de la enfermedad, se han denominado *depresión postpsicótica*, y ha sido reportada con un prevalencia del 20% al 40% en pacientes con esquizofrenia(7,26). La depresión postpsicótica fue descrita por McGlashan y Carpenter en 1976 (citado por Kholer en 2002), como un fenómeno de afecto depresivo o aislamiento social severo posterior a la remisión de síntomas psicóticos positivos(37), que si bien no es una condición que determine nuevas recaídas durante el transcurso de la enfermedad, según Oosthuizen en el año 2006 (Citado por Rybakowski en 2012) pueden asociarse a pobres desenlaces y respuesta insatisfactoria al uso antidepressivos(7,16). En contraste, los pacientes que presentan síntomas depresivos durante el primer episodio psicótico, responden satisfactoriamente a tratamiento antipsicótico y pueden ser indicadores de

buen pronóstico, sin embargo, la presencia de síntomas depresivos ha sido asociada a pobre adherencia al tratamiento farmacológico tanto en primeros episodios psicóticos como en depresiones postpsicóticas(16). Perkins en 2008 (citado por Rybakowski en 2012), la presencia de depresión en esquizofrénicos se asocia a menor adherencia al tratamiento, tanto en primeros episodios psicóticos como en depresiones postpsicóticas, comprometiendo la evolución satisfactoria del paciente(16).

A pesar de la alta prevalencia de síntomas depresivos en esquizofrenia, es poco lo que se conoce a cerca de su origen y curso en los pacientes diagnosticados con este trastorno psicótico(21,38).

El diagnóstico de un trastorno depresivo en paciente esquizofrénicos es complejo dado el compromiso global (funcional, psicomotor, cognitivo, somático y psicológico) que genera ambas patologías(7,17,39). La convergencia de síntomas de un episodio depresivo en curso, y aquellos síntomas pertenecientes a la esquizofrenia se hace presente cuando el afecto se ve comprometido evidenciándose apatía y aplanamiento afectivo, las habilidades sociales y cognitivas se alteran tornándose aislados y hay una pobre producción de pensamiento, haciendo parte estos de los síntomas negativos de esta enfermedad(1,7,9,26).

En individuos que presentan tanto esquizofrenia como depresión puede limitarse la valoración clínica con preguntas estructuradas acerca del estado afectivo del paciente(1). Por el contrario preguntas que involucren su opinión frente al interés por diferentes cosas o actividades, podría ser más útil para diferenciar y reconocer síntomas depresivos(1,4). También puede ayudar a la diferenciación de síntomas depresivos durante la valoración clínica, la presencia de ideas de culpa, desesperanza e ideas de muerte, e ideas y/o comportamientos suicidas(1,21). Otra característica de la depresión es la presencia de síntomas neurovegetativos como insomnio, e hiporexia, en la esquizofrenia se pueden presentar alteraciones del ciclo circadiano y el apetito, como efectos secundarios a la medicación antipsicótica recibida para el tratamiento de la esquizofrenia(1,4,21). A su vez, es fácil y frecuente confundir los síntomas negativos con síntomas depresivos, dada la falta de entrenamiento para su reconocimiento, la dificultad diagnóstica de ambos trastornos de forma concomitante por medio del DSM, y la falta de implementación de una única escala validada para la

valoración de síntomas depresivos en esquizofrenia, así como la presencia de síntomas extrapiramidales secundarios a neurolépticos que pueden asemejar ciertos síntomas depresivos, permitiendo pasar por alto la presencia de depresión en esta población en particular, y de esta forma no ofrecer un tratamiento pertinente(1,4,10,37,40).

La presencia de síntomas extrapiramidales, y otros efectos adversos que se presentan con la mayoría de medicamentos convencionales usados para la esquizofrenia, pueden ser semejantes a los síntomas depresivos como disforia, hipoquinesia, aquinesia, acatisia, y sedación, que se presentan con la mayoría de medicamentos convencionales usados para la esquizofrenia, pueden confundirse con la presencia de signos y síntomas depresivos(9,10,17,19). Así mismo, algunos medicamentos con efecto antimuscarínico y anticolinérgico podrían reducir los síntomas extrapiramidales, al igual que algunos antidepresivos como los llamados tricíclicos, los cuales teniendo efecto antimuscarínico, logran mitigar los síntomas extrapiramidales y pueden comprometer la interpretación de resultados en ensayos clínicos que busquen esclarecer la respuesta a estos medicamentos frente a la esquizofrenia y la depresión como comorbilidad(9).

De igual manera, diferenciar entre la presencia de síntomas depresivos severos en una persona que sufre esquizofrenia, y la presencia de un trastorno esquizoafectivo, y/o un trastorno depresivo mayor con psicosis, puede dificultar su identificación y diagnóstico adecuados(1,4). Por lo tanto la población de interés para esta revisión será pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia (cumpliendo criterios DSM IV-TR, DSM-5 o CIE-10), entre los 18 y 65 años de edad que presenten síntomas depresivos validados por escalas diagnósticas de depresión, sin síntomas psicóticos positivos activos y en fase residual de la esquizofrenia.

#### *Implementación de escalas diagnosticas*

Para la detección de síntomas depresivos en pacientes con esquizofrenia, se han implementado diferentes escalas validadas para medir la severidad de depresión (Escala de Hamilton de Depresión HAM-D es una escala de 17 ítems, la cual se ha implementado para medir depresión y realizar seguimiento de estos síntomas durante



un tratamiento instaurado; es comúnmente usada por estudios clínicos que requieren determinar síntomas depresivos(7,9), subescala de depresión de la Escala de Síndromes Positivos y Negativos PANNS (del inglés *Positive and Negative Syndrome Scale*), subescala de depresión de Montgomery-Absger (MADRS), Escala de Depresión de Raskin, la Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica (del inglés *Brief Psychiatric Rating Scale – BPRS*), el Inventario de Depresión de Beck (del inglés *Beck Depression Inventory – BDI*), y la Escala de Depresión en Esquizofrenia de Calgary (CDSS), instrumento diseñado con el propósito de detectar la presencia y severidad de síntomas depresivos de forma confiable, válida y específica en esta población especial, en casos donde los síntomas negativos de la enfermedad, y efectos adversos de los antipsicóticos se hacen presentes de forma concomitante al trastorno depresivo, diferenciándolos de estos(7,8,12,13,16,21,22,39,41,42), entre otros. Tras evaluar 3443 psiquiatras alrededor del mundo (entre Canadá, Australia, Europa y EEUU), el 25% refirió implementar instrumentos estándar para evaluar síntomas depresivos de forma rutinaria en pacientes psicóticos, dentro de los cuales se encuentran: BPRS, HAM-D, BDI, MADRS y CDSS(21,43). Debido a que se ha documentado que cuatro de las escalas nombradas previamente tiene la habilidad de detectar síntomas depresivos en pacientes esquizofrénicos (CDSS, HAM-D, BDI y PANSS-D)(41), serán las escalas que se tendrán en cuenta para la inclusión de artículos dentro de la presente revisión y nuestro objetivo de interés, siendo de participantes individuos entre los 18 y 65 años de edad diagnosticados con esquizofrenia por medio de criterios DSM IV, DSM 5 o CIE-10, sin síntomas psicóticos positivos activos, quienes también presenten síntomas depresivos evidenciados por las escalas validadas para medir depresión HAM-D score  $\geq 8$  y CDSS score  $\geq 6$  y seguimiento.

### *Tratamiento de Depresión en Esquizofrenia*

#### *Uso de Antidepresivos*

Debido a que el uso de antidepresivos en fase activa del trastorno psicótico podría empeorar los síntomas psicóticos, en especial cuando el tratamiento para la

enfermedad de base no ha sido óptimo controlando los síntomas psicóticos; se sugiere el uso de antidepresivos durante periodos intercríticos (sin síntomas psicóticos activos), o al obtener estabilidad clínica de la esquizofrenia en su fase activa(1,10,25).

Según Siris y cols., el uso de ISRS (fluoxetina, sertralina y paroxetina) es mayor en EEUU que en el resto del mundo (mayor a 49%); así mismo el 44% de los psiquiatras indicó que la terapia antidepresiva puede llevar 4 semanas, mientras el 30% refirió que requiere hasta 6 semanas de tratamiento antidepresivo para disminuir la sintomatología depresiva(21). En una población de 2588 pacientes esquizofrénicos (de los cuales 1609 eran hombres), se evaluó el riesgo de muerte relacionado con el uso de antipsicóticos, antidepresivos y benzodiacepinas: la edad media de la muerte fue de 37 años, con un tiempo de seguimiento aproximado de 4 años. Determinaron un riesgo de mortalidad 43% menor con la implementación de antidepresivos (HR 0.638) y una disminución del 13% de suicidios con el uso de antidepresivos (HR 0.87)(25). Previo al inicio de medicación antidepresiva en estos pacientes, los autores recomiendan la optimización del tratamiento antipsicótico, antes de considerar e intervenir un cuadro depresivo(7,9).

Siris y Bench en 2003, identificaron 13 ensayos clínicos aleatorizados en el que evaluaban recaídas psicóticas, síntomas neurolépticos y depresión (valorada con diferentes escalas validadas para síntomas depresivos) en esquizofrénicos, donde combinaban antidepresivos tricíclicos (ATC), inhibidores selectivos de la receptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la receptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), con tratamiento antipsicótico, encontraron que menos de la mitad de los estudios mostró respuesta adecuada al tratamiento instaurado(1,7,34). Whitehead y cols., a pesar de demostrar en una revisión sistemática en 2003, efectos benéficos con el uso de antidepresivos frente a la funcionalidad global de los pacientes esquizofrénicos deprimidos(1,10), la evidencia obtenida por Whitehead y cols., en el 2013, no fue suficiente para brindar una indicación clara sobre el uso de antidepresivos para tratar la depresión en esquizofrenia; tampoco refuta el uso de antidepresivos en esta población(1,9), por lo que se hace necesario la realización de nuevos estudios que amplíen el conocimiento frente al uso de estos medicamentos en

esta población especial o, así mismo, la implementación de otras moléculas para el tratamiento de depresión en esquizofrénicos.

Para el año 1998 y 2004, el Equipo de Investigación de Resultado en Pacientes con esquizofrenia (*Patient Outcomes Research Team – Schizophrenia, PORT*) publicó recomendaciones generales sobre el uso de antidepresivos como tratamiento para trastorno depresivo en pacientes con esquizofrenia durante fases activas y crónicas de la enfermedad, con un nivel de evidencia B y 2 respectivamente(27,28). Para el 2009, el PORT realizó una actualización donde desisten de recomendar el uso de antidepresivos, dada la insuficiente evidencia que respaldara el uso de estos medicamentos como tratamiento para los síntomas depresivos en pacientes con esquizofrenia(7,29). Mao y Zhang indicaron que siete de diez y ocho estudios recolectados en una revisión en 2015, obtuvieron efectos significativos por el de uso de antidepresivos en pacientes con esquizofrenia, mientras los demás no indicaron ningún resultado positivo(7). Los antidepresivos, a pesar de ser ampliamente implementados en pacientes con esquizofrenia, no tienen evidencia suficiente que respalde su efectividad frente a la depresión en esta población específica: los ensayos controlados que implementan antidepresivos y antipsicóticos son limitados, favorecido por la presencia de diferentes deficiencias metodológicas, la heterogeneidad de los estudios analizados, muestras poco significativas, variedad en moléculas antipsicóticas implementadas, dosis insuficientes, tiempo de uso de los antidepresivos, depresión severa, suicidio y uso de sustancias psicoactivas, e implementación de herramientas no ideales para medir síntomas depresivos en pacientes con esquizofrenia por lo que no es posible soportar su efectividad en pacientes esquizofrénicos deprimidos(7,16,17,28). Diferentes efectos adversos se presentan con los antidepresivos ATC e ISRS (los cuales son los que con mayor frecuencia se implementan en ensayos clínicos) al emplearlos en pacientes esquizofrénicos, llegando a empeorar los síntomas psicóticos, e incrementando las concentraciones séricas de los antipsicóticos, generando arritmias cardiacas, incremento de peso y sedación, y efectos secundarios exacerbados por variaciones del metabolismo hepático propiciadas por algunos antidepresivos; su efectividad varía considerablemente por la presencia de los síntomas depresivos en diferentes fases de

la enfermedad psicótica, la polifarmacia psicotrópica, el uso de sustancias psicoactivas, las diferentes propiedades de los antidepresivos, la variedad individual del metabolismo enzimático, y el uso de intervenciones psicosociales(7).

### *Quetiapina (Seroquel ®) en pacientes psicóticos con síntomas afectivos*

Emsley en 2003 afirmó que los antipsicóticos de segunda generación (ASG o también llamados atípicos) son efectivos en reducir los síntomas depresivos en las fases activas de la esquizofrenia, pero poco se sabe de su efectividad en pacientes con depresión en otras fases de la enfermedad psicótica (17,19). En el año 2009, Lee K., citó diferentes estudios (Daniel 1999, Keck 2000, Siris 2000, Dollfus 2005, Mauri 2007), quienes reportaron una disminución de síntomas depresivos en pacientes con esquizofrenia con el uso de diferentes ASG como: Clozapina, Risperidona, Olanzapina, Ziprasidona y Quetiapina (Seroquel ®) , así como menos síntomas extrapiramidales (SEP) asociados a neurolépticos los cuales se sobreponen a los síntomas depresivos, permitiendo su consideración como tratamiento para depresión en pacientes esquizofrénicos(11,13,16,19,21). Citrome en 2010, reportó que la asociación de antipsicóticos con antidepresivos, es más eficaz en el tratamiento de la depresión, que el uso de antidepresivos como monoterapia, y la FDA ha aprobado los ASG (entre ellos la Quetiapina (Seroquel ®) ) como coadyuvantes de los antidepresivos para esta patología(16).

Lee K., en el 2009 realizó un estudio con interés especial en los efectos de la Quetiapina (Seroquel ®) sobre los síntomas depresivos en pacientes con esquizofrenia. Este fármaco es un antipsicótico dibenzodiazepínico con afinidad a múltiples receptores de diferentes neurotransmisores como serotonina, dopamina, histamina y receptores adrenérgicos. Tiene baja afinidad y rápida disociación a receptores dopaminérgicos tipo 2 (D2) requiriendo altas dosis para lograr su acción antipsicótica. Adicionalmente, el fármaco tiene afinidad antagonista a receptores serotoninérgicos tipo 2A (5HT-2A), lo que sugiere gran potencial en su efecto sobre síntomas afectivos(16,17,31,44), y lo hace una molécula multimodal con eficacia demostrada en psicosis, manía, otros trastornos del ánimo y ansiedad(17). El bloqueo de receptores histamínicos favorece la sedación e incremento de peso, y su bloqueo

alfa1-adrenergico produce hipotensión ortostática. El antagonismo de receptores muscarínicos produce sequedad en la boca y estreñimiento(16,17,31). Su metabolito más importante es la Norquetiapina, con alta afinidad a 5HT-2A produciendo menos SEP e hiperprolactinemia, afin a receptores serotoninérgicos con efectividad antidepressiva y ansiolítica, e inhibe el transportador de noradrenalina, similar a algunos ATC e IRSN. Norquetiapina tiene efecto agonista parcial a 5HT-1A aumentando la trasmisión serotoninérgica en el hipocampo, la cual está alterada en la depresión(16,17,31). Dentro de los efectos secundarios comunes como boca seca, somnolencia, SEP y acatisia se presentaron pero no requirieron la suspensión de la Quetiapina (Seroquel ®) demostrando adecuada tolerabilidad(11).

Los resultados del estudio de Lee en 2009, reportaron mejoría significativa de los pacientes demostrada por la escala BPRS (del inglés *Brief Psychiatric Rating Scale*) luego de seis semanas de uso de Quetiapina (Seroquel ®) en pacientes deprimidos y esquizofrénicos ( $p<0.0001$ ). Los síntomas depresivos disminuyeron significativamente medidos por HAM-D y por la subescala depresión/ansiedad del BPRS ( $p<0.001$ )(11).

Arvanitis en 1997 (citado por Lee K. en 2009) reportó, en un estudio llevado a cabo durante 6 semanas, de siete brazos que incluyó 361 pacientes con esquizofrenia aleatorizados entre cinco dosis ajustadas de Quetiapina (Seroquel ®) (75, 150, 300, 600 y 750 mg/día), placebo, y haloperidol en dosis de 12mg/día, que la Quetiapina (Seroquel ®) mejoró los resultados del BPRS en dosis entre 150 y 750mg/día, comparados con placebo ( $p<0.05$ )(17,19,30,45,46). Frente a síntomas depresivos en esta población especial, Purdon en 2001 (citado por Kasper en 2001), reportó una mejoría significativa ( $p<0.004$ ) de síntomas depresivos medidos por escala de BDI, en 25 pacientes esquizofrénicos recibiendo Quetiapina (Seroquel ®) (300-600mg/día) durante 6 meses comparado con haloperidol(30). El uso de la Quetiapina (Seroquel ®) ha demostrado ser efectiva para los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia, así como los síntomas depresivos tanto en trastorno depresivo mayor como en pacientes esquizofrénicos deprimidos, evidenciado por la disminución del puntaje de las escalas HAM-D y de la escala PANSS – subescala de depresión: en el

estudio QUEST (del inglés *The Quetiapine Experience with Safety and Tolerability Study*) donde 728 pacientes con trastorno psicótico, recibieron Quetiapina (Seroquel ®) (dosis promedio de 317mg/día) por cuatro meses, comparado con risperidona (4.5mg/día) mejoraron el resultado en el HAM-D ( $p=0.028$ )(11,13,17,30,47). Comparado con otros antipsicóticos como haloperidol, risperidona, olanzapina y clozapina, Quetiapina (Seroquel ®) ha mostrado mayor disminución en los síntomas depresivos evaluados con escalas como BDI (del inglés *Beck Depression Inventory*), HAM-D y BPRS(30,48). Estos hallazgos son consistentes con estudios previos: Emsley en el 2003, demostró la disminución de síntomas depresivos por medio de la subescala de depresión de PANSS (evaluados al inicio del estudio, a la semana 4, semana 12 y/o al retirarse del estudio), administrando Quetiapina (Seroquel ®) 600mg/día comparado con haloperidol 20mg/día ( $p=0.006$ )(11,19) en pacientes con síntomas psicóticos persistentes (positivos, negativos), y afirmó que esta disminución era un efecto directo de la medicación sobre los síntomas depresivos, y no como resultado de la mejoría de los síntomas psicóticos ni de los SEP(17,19). Esta evidencia respalda la efectividad y tolerabilidad de la Quetiapina (Seroquel ®) como tratamiento de primera línea para la depresión y a su vez para los síntomas psicóticos en pacientes con esquizofrenia(30). La última actualización del PORT – Schizophrenia del 2009, indica dentro de las recomendaciones farmacológicas para el tratamiento de un episodio de síntomas positivos agudos, con un tiempo de tratamiento para evaluar el mismo entre 2 y 6 semanas, el uso de Quetiapina (Seroquel ®) 300-750mg, aclarando que esta dosis máxima es aprobada por la FDA, pero no hay evidencia suficiente para determinar la dosis efectiva límite(29,49). Una vez se evidencia resolución de síntomas positivos, se debe mantener la dosis efectiva implementada en la fase aguda con el propósito de evitar recaídas(29,49). La guía práctica para el tratamiento de pacientes con esquizofrenia – segunda edición de la Asociación Americana de Psiquiatría (*The Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia, Second Edition*) recomienda dosis de Quetiapina (Seroquel ®) para el manejo de fase aguda (300-800mg/día)(50); el amplio rango de dosis obliga a titularla hasta lograr una dosis efectiva en tratamiento de síntomas

psicóticos, y así evitar recaídas psicóticas y minimizar los efectos adversos a su implementación(29,49).

El estudio EUFEST (del inglés *European First Episode Schizophrenia Trial*) realizado en pacientes con primer episodio psicótico y síntomas depresivos severos (CDSS  $\geq$  6), aleatorizados en cinco grupos de antipsicóticos, observó que de aquellos tratados con Quetiapina (Seroquel  $\text{\textcircled{R}}$ ) 200-750mg/día (n=104), solo el 5.8% requirió antidepresivo coadyuvante al tratamiento, mientras que, de los grupos que recibieron haloperidol 1-4mg/día (n=103), amilsupiride 200-800mg/día (n=104), olanzapina 5-20mg/día (n=105) y ziprasidona 40-160mg/día (n=82), el 18.5%, 12.5%, 28.6%, y 9.8% de los pacientes requirieron antidepresivo adicional, respectivamente; siendo Quetiapina (Seroquel  $\text{\textcircled{R}}$ ) el grupo que requirió menos antidepresivo coadyuvante, hubo una reducción del índice de CDSS hasta 1.1 y solo el 3% de los pacientes persistió con CDSS  $\geq$  6 por 52 semanas(16,17). EUFEST reportó que comparado con haloperidol, hay menor posibilidad de discontinuación de tratamiento con ASG(16).

Así mismo, la presencia de efectos adversos ha sido más baja con Quetiapina (Seroquel  $\text{\textcircled{R}}$ ) que con otros antipsicóticos: el estudio llevado a cabo por Arvanitis en 1997 donde 361 esquizofrénicos fueron aleatorizados y recibieron Quetiapina (Seroquel  $\text{\textcircled{R}}$ ) en cinco dosis diferentes entre 75 y 750mg/día, haloperidol 12mg/día o placebo, mostró que menos del 12% de quienes recibieron Quetiapina (Seroquel  $\text{\textcircled{R}}$ ) requirieron tratamiento para SEP, comparado con haloperidol y placebo en un 48% y 14% respectivamente. Igualmente las cifras de prolactinemia fueron 2 veces más con haloperidol que con Quetiapina (Seroquel $\text{\textcircled{R}}$ ) (28.8ng/ml vs 14.7ng/ml respectivamente)(30,45). Hellewell en 1999, evaluó la satisfacción de los pacientes por medio de un cuestionario de experiencia subjetiva: el 75% de los pacientes diagnosticados con trastorno psicótico que recibían Quetiapina (Seroquel  $\text{\textcircled{R}}$ ) por 6 meses, refirió estar muy satisfecho, y el 96% de estos pacientes prefirió la Quetiapina (Seroquel  $\text{\textcircled{R}}$ ) sobre otros antipsicóticos(30). A pesar ser uno de los antipsicóticos con mayor tolerancia, presenta diferentes efectos adversos reportados los cuales se hacen más frecuentes con el incremento dosis suministrada(31,44,45). Los efectos adversos de mayor frecuencia son constipación, boca seca, cefalea, dispepsia (los cuales son más frecuentes que con el uso de placebo o haloperidol) vértigo, somnolencia,

hipotensión postural, y en algunos casos con menor frecuencia SEP (dados por acatisia, parkinsonismo y distonía)(31,44,45). Por consistencia de dosis utilizadas, se incluirán estudios que implemente Quetiapina (Seroquel ®) de liberación inmediata y liberación prolongada administrada vía oral en dosis mínima de 600mg/día, por un tiempo mínimo de 6 semanas de administración del medicamento, comparado con otros antipsicóticos de segunda generación y/o no tratamiento farmacológico.



## **OBJETIVOS**

### *Objetivo General*

Determinar la efectividad y seguridad de la Quetiapina (Seroquel®) en la disminución de síntomas depresivos, comparada con otros antipsicóticos de segunda generación o tratamiento no farmacológico, en pacientes con esquizofrenia.

### *Objetivos Específicos*

1. Determinar remisión de síntomas depresivos evaluados por escalas validadas para depresión (CDSS, HAM-D, BDI y PANSS-D) en pacientes con esquizofrenia, con el uso de Quetiapina (Seroquel®) en dosis de 600mg/día, por un tiempo mínimo de 6 semanas.
2. Describir los cambios en la conducta suicida presentados con el uso de Quetiapina (Seroquel ®) en el tratamiento de depresión en pacientes esquizofrénicos.
3. Conocer la tasa de mortalidad con el uso de Quetiapina (Seroquel ®) como tratamiento para la depresión en pacientes con esquizofrenia.
4. Describir la presencia de efectos adversos y adherencia a la Quetiapina (Seroquel ®), como tratamiento para la depresión en pacientes con esquizofrenia.

## METODOLOGÍA

### *Estrategia PICOT*

La pregunta de investigación fue construida a partir de la siguiente estrategia PICOT:

**Tabla 1.** Estrategia PICOT

<b><i>Paciente o problema</i></b>	Estudios realizados en pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia por medio de DSM-5, DSM-IVTR, o CIE-10 y que presenten síntomas depresivos determinados por las escalas HAM-D, CDSS para evaluar depresión.
<b><i>Intervención</i></b>	Tratamiento con antipsicótico de segunda generación: Quetiapina (Seroquel ®) en sus dos presentaciones farmacéuticas de administración oral: liberación inmediata y liberación prolongada, durante mínimo 6 semanas de tratamiento, sin otra mediación asociada.
<b><i>Control o Comparación</i></b>	Otros tratamientos antipsicóticos como Olanzapina, Risperidona, Aripiprazol y/o Ziprasidona, o tratamientos no farmacológicos y/o placebo.
<b><i>Resultado (Outcomes)</i></b>	Remisión clínica objetivada reducción de eventos de conducta suicida, número de pacientes que abandonaron el tratamiento, número de suicidios  Respuesta respecto a los síntomas depresivos obtenido por medio de la aplicación de las siguientes escalas: HAM-D, CDSS, evidenciando una disminución de todas las escalas HAM-D $\leq 7$ , CDSS $\leq 5$ , con respecto a la medida basal (sintomatología al ingreso del estudio).  Presencia de efectos adversos o tolerabilidad frente al uso de Quetiapina (Seroquel ®).
<b><i>Tiempo</i></b>	No fueron determinados límites de restricción para el horizonte temporal en la búsqueda sistemática.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

En pacientes con diagnóstico de esquizofrenia que presentan síntomas depresivos ¿Cuál es la efectividad y seguridad de la Quetiapina (Seroquel ®) frente a otros antipsicóticos de segunda generación, (risperidona, olanzapina, aripiprazol, ziprasidona) y/o no tratamiento farmacológico para los desenlaces: remisión de síntomas depresivos, reducción de conducta suicida, efectos adversos, tolerabilidad y adherencia al tratamiento, mortalidad por suicidio?

### **HIPÓTESIS**

#### *Hipótesis Nula*

El uso de Quetiapina (Seroquel ®) en cualquiera de sus dos presentaciones vía oral, a dosis no menores a 600mg/día, resulta ser igual de eficaz para la reducción de síntomas depresivos, y es igual de tolerable para pacientes con esquizofrenia, en comparación con otros antipsicóticos, o tratamientos no farmacológicos.

#### *Hipótesis Alterna*

-El uso de Quetiapina (Seroquel ®) en cualquiera de sus dos presentaciones vía oral, a dosis no menores a 600mg/día resulta ser más eficaz para la reducción de síntomas depresivos, y más tolerable para pacientes con esquizofrenia, en comparación con otros antipsicóticos, o tratamientos no farmacológicos.

-El uso de Quetiapina (Seroquel ®) en cualquiera de sus dos presentaciones vía oral, a dosis no menores a 600mg/día es menos eficaz para la reducción de síntomas depresivos, y presenta mayor intolerancia para pacientes con esquizofrenia, en comparación con otros antipsicóticos, o tratamientos no farmacológicos

## CRITERIOS DE SELECCIÓN

### *Criterios de Inclusión*

Estudios en pacientes entre los 18 y 65 años de edad, con diagnóstico de esquizofrenia (por DSM-5, DSM-IVTR o CIE-10), que se encuentren en tratamiento farmacológico antipsicótico de segunda generación (Quetiapina (Seroquel ®) en cualquiera de sus dos presentaciones (liberación inmediata o liberación prolongada) y que presenten por medio de las escalas HAM-D, CDSS síntomas depresivos.

### *Criterios de Exclusión*

- 1) Estudios en pacientes con dosis de Quetiapina (Seroquel ®) menores de 600 mg.
- 2) Estudios en pacientes con tratamiento menor de 6 semanas
- 3) Estudios en pacientes con antidepresivos simultáneos al tratamiento con Quetiapina (Seroquel®)
- 4) Estudios que no reporten diagnóstico de síntomas depresivos con una escala validada (HAM-D score  $\geq 8$  y/o CDSS score  $\geq 5$ ).
- 5) Estudios sin medición de respuesta a tratamiento con escalas validadas
- 6) Estudios en mujeres embarazadas.
- 7) Pacientes con episodio psicótico agudo o recaídas psicóticas en curso.

## VARIABLES Y DEFINICIÓN DE CONCEPTOS

**POBLACIÓN:** Pacientes entre los 18 y 65 años de edad, con diagnóstico de esquizofrenia (por DSM-5, DSM-IVTR o CIE-10), que se encuentren en tratamiento farmacológico antipsicótico de segunda generación (Quetiapina (Seroquel ®) en cualquiera sus dos presentaciones farmacéuticas (Liberación Inmediata y Liberación Prolongada) y que presenten por medio de escalas validadas síntomas depresivos que requieren tratamiento ( $HAM-D \leq 7$ ,  $CDSS \leq 5$ ).

**INTERVENCIÓN:** Tratamiento con antipsicótico de segunda generación: Quetiapina (Seroquel ®) en cualquiera de sus dos presentaciones farmacéuticas durante mínimo 6 semanas, sin otra medicación asociada.

**COMPARADORES:** Otros tratamientos antipsicóticos como Olanzapina, Risperidona, Aripiprazol Ziprasidona, tratamientos no farmacológicos o placebo.  
Cualquier esquema de tratamiento reportado en la literatura

**DESENLACES:** Remisión clínica de síntomas depresivos determinado por escalas avaladas para evaluar depresión ( $HAM-D \leq 7$ ,  $CDSS \leq 5$ , respecto a la medida basal/sintomatología al ingreso del estudio), en pacientes esquizofrénicos que recibieron Quetiapina (Seroquel ®) en cualquiera de sus presentaciones vía oral por mínimo 6 semanas.

- **Reducción de eventos de conducta suicida:** Disminución de número de intentos suicidas atribuidos a los síntomas depresivos en pacientes esquizofrénicos

- **Pacientes que abandonaron el tratamiento:** Número de pacientes que discontinúan el tratamiento por la presencia de efectos adversos secundarios al tratamiento propuesto.

- **Mortalidad por suicidios:** Número de muertes por suicidio atribuidas a la presencia de depresión en pacientes esquizofrénicos

- **Presencia de efectos adversos o tolerabilidad frente al uso de Quetiapina (Seroquel ®)**

## BASES DE DATOS

- MEDLINE, (plataforma Pubmed)
- EMBASE (plataforma Embase)
- Cochrane Database of Systematic Reviews CDSR (plataforma Ovid)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials CENTRAL (plataforma Ovid)
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud BVS, interfaz iAHx)
- OPENGREY (Opengrey)
- PSYCNET (APA)

## PALABRAS CLAVE Y ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

**Tabla 2.** Estrategia de Búsqueda

<b>P</b>	<b><i>POBLACIÓN</i></b>	"Depression" (mesh, emtree, libre), "Depressive" (mesh), "Depressive syndrome" (mesh), "Depressive disorder" (mesh), 'Depresión' (Decs), "Postpsyhycotic" (mesh), "Schizophrenia" (mesh, emtree, libre), 'Esquizofrenia' (Decs), "Psychosis" (mesh), "Paranoid" (mesh), "Catatonic (mesh)"
<b>I</b>	<b><i>INTERVENCIÓN</i></b>	"Quetiapine" (mesh, emtree, libre), 'Quetiapina' (Decs), "Quetiapine fumarate" (mesh), "Seroquel" (mesh), "Norquetiapine" (mesh, emtree, libre),
<b>C</b>	<b><i>COMPARADOR</i></b>	"Antipsychotic" (mesh), "Olanzapine" (mesh), "Risperidone" (mesh), "Aripiprazole"(mesh), "Untreated"(mesh), "Follow up"(mesh), "Atypical antipsychotic" (mesh), atypical antipsychotic agent (mtree, libre)
<b>O</b>	<b><i>DESENLACE</i></b>	"Improvement" (mesh), "Adverse effect" (mesh), "Suicidality" (mesh), "Mortality" (mesh), "Symptoms" (mesh), "Outcome" (mesh), "Treatment" (mesh), "Side effect" (mesh), "Suicide" (mesh), "Tolerable" (mesh), "Calgary" (mesh, libre), Calgary Depression Scale (mtree) "Brief psychiatric rating" (mesh), "Hamilton" (mesh, libre), hamilton depression rating scale (mtree) "Beck"(mesh), beck depression inventory (mtree, libre) , brief psychiatric rating scale (mtree, libre), "Montgomery"(mesh), montgomery asberg depression rating scale (mtree, libre) "Depression subscale" (mesh)

## ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

- **Medline plataforma Pubmed.** (((((((("depression") OR "depressive") OR "depressive syndrome") OR "depressive disorder") OR "postpsychotic"))) AND (((("schizophrenia") OR "psychosis") OR "paranoid") OR "catatonic"))) AND (((("quetiapine") OR "quetiapine fumarate") OR "seroquel") OR "norquetiapine")) AND (((((((("antipsychotic") OR "olanzapine") OR "risperidone") OR "aripiprazole") OR "untreated") OR "follow up") OR "atypical antipsychotic")) AND (((((((((((("improvement") OR "adverse effect") OR "suicidality") OR "mortality") OR "symptoms") OR "outcome") OR "treatment") OR "side effect") OR "suicide") OR "tolerable") OR "calgary") OR "hamilton") OR "beck") OR "brief psychiatric rating") OR "depression subscale") OR "montgomery")
- **Embase.** #1 depression'/exp OR 'depression', #2 schizophrenia'/exp OR 'schizophrenia', #3 quetiapine'/exp OR 'quetiapine', #4 norquetiapine'/exp OR 'norquetiapine', #5 Calgary Depression Scale'/exp OR 'Calgary Depression Scale', #6 hamilton depression rating scale'/exp OR 'hamilton depression rating scale', #7 beck depression inventory'/exp OR 'beck depression inventory', #8 brief psychiatric rating scale'/exp OR 'brief psychiatric rating scale', #9 montgomery asberg depression rating scale'/exp OR 'montgomery asberg depression rating scale', #10 atypical antipsychotic agent'/exp OR 'atypical antipsychotic agent', #11 (#3 OR #4), #12 (#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9), #13 (#1 AND #2 AND #10 AND #11 AND #12)
- **Cochrane library plataforma OVID:** #1 depression.af., #2 schizophrenia.af., #3 quetiapine.af., #4 norquetiapine.af., #5 calgary.af., #6 hamilton.af., #7 beck depression inventory.af., #8 brief psychiatric rating scale.af., #9 montgomery asperg depression rating scale.af., #10 atypical antipsychotic agent.af., #11 (#3 OR #4), #12 (#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9), #13 (#1 AND #2 AND #10 AND #11 AND #12)
- **LILACS Plataforma Biblioteca Virtual en Salud:** Esquizofrenia AND Depresión AND Quetiapina
- **PSYCEXTRA plataforma APA.org:** {Depression (Emotion)} AND {Quetiapine} AND {Schizophrenia}

- **OTROS MÉTODOS DE BÚSQUEDA**

A partir de los estudios seleccionados se realizó una búsqueda en bola de nieve que consistió en la revisión de los listados de referencias bibliográficas y una búsqueda de artículos similares empleando la herramienta “Related citations in PubMed”.

### **IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS**

Formato de publicación: estudios disponibles en texto completo.

- Estudios publicados únicamente en formato de resumen o pósteres no fueron considerados.
- Idioma de publicación: Se incluyeron estudios en inglés y español.
- Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris.
- Fecha de publicación: sin restricción de fecha de publicación
  - Revisiones panorámicas (overview of reviews) y revisiones sistemáticas
  - Estudios primarios: sin restricción.
- Estudios que reporten datos cuantitativos para al menos una comparación y desenlace de interés.
- Diseño: se priorizó la selección de revisiones sistemáticas de ensayos clínicos. Se tomaron en cuenta los criterios propuestos en el manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones para determinar que el estudio se trate de una revisión sistemática. Al no encontrar en la búsqueda evidencia proveniente de fuente señalada, se acudió de forma secuencial (condicional a la disponibilidad de información) a ensayos clínicos, revisiones sistemáticas de estudios observacionales y estudios de cohortes analíticos. Se recalcó la presencia de algunos de los comparadores de la pregunta de investigación en el estudio para ser incluido en la revisión.

### **EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE EVIDENCIA Y CONTROL DE SESGOS**

La calidad de los estudios seleccionados fue evaluada por un experto metodólogo, empleando las siguientes herramientas:

- Ensayos clínicos: herramienta GRADE
- Estudios de cohortes: herramienta GRADE.

La herramienta GRADE valora los cuerpos de evidencia para cada desenlace, a partir de la calidad y los riesgos de sesgo presentes en los estudios incluidos.



Para determinar la calidad de los estudios incluidos en cada cuerpo de evidencia, se tuvo en cuenta la herramienta descrita por Guyatt(51) y colaboradores dentro de la estrategia GRADE.

Para cada estudio, fue asignado un nivel de evidencia y una calificación al riesgo de sesgo (bajo o alto) de acuerdo a la presencia o no de los siguientes criterios:

- 1) **Riesgo de selección en aleatorización:** Aquellos estudios que no describan en su metodología de manera cuidadosa la aleatorización de su población recibirán calificación negativa en este ítem.
  - a. Bajo riesgo de sesgo: Los investigadores describen cuidadosamente la manera en que fueron aleatorizados los pacientes a cada intervención. Pueden incluir estrategias como tablas de números aleatorios, números aleatorios generados por ordenador, lanzamiento de monedas, selección de cartas o sobres ocultos, lanzamiento de dados, etc.
  - b. Alto riesgo de sesgo: Estudios que describen secuencias de aleatorización basadas en fechas de nacimiento, edad de los pacientes, ingreso al hospital, número de historia clínica o ninguna secuencia de aleatorización.
  - c. Riesgo no claro: Información insuficiente para concluir riesgo de sesgo.
- 2) **Riesgo de selección en ocultación de la asignación:** Se evalúa la manera como se mantuvo oculta la intervención a ser asignada a cada participante.
  - a. Bajo riesgo de sesgo: los investigadores describen cuidadosamente la manera en que mantienen la asignación en una central de asignación la cual puede ser telefónica, digital o controlada por una farmacia. Pueden describir asignaciones enfrascadas en contenedores opacos de apariencia idéntica o en sobres opacos sellados que no permitan ser vistos a trasluz.
  - b. Alto riesgo de sesgo: estudios en que los investigadores no describen el procedimiento de ocultamiento, o usan métodos incorrectos como asignación por fecha de nacimiento, número de registro del paciente, asignación alternante o rotatoria o sobres sin vigilancia, protección, sellamiento o material no opaco.
  - c. Riesgo no claro: Información parcial o insuficiente para concluir riesgo de sesgo.
- 3) **Sesgo de rendimiento en el cegamiento:** Se evalúa la presencia o no de cegamiento de los participantes y el personal durante la realización del estudio.
  - a. Bajo riesgo de sesgo: No hay cegamiento o este es incompleto pero los autores mencionan el motivo para ello y la no influencia de esto en los desenlaces. Cegamiento

de los participantes y del personal y baja probabilidad de que se haya roto el cegamiento durante el estudio.

- b. Alto riesgo de sesgo: No cegamiento o cegamiento incompleto con influencia sobre los resultados del desenlace. Cegamiento presente pero alta probabilidad de que este haya sido roto durante el estudio.
- c. Riesgo no claro: No se describe el cegamiento o la descripción del mismo es incompleta.

**4) Sesgo de detección en el cegamiento del análisis de resultados:** Se evalúa el cegamiento de los analistas de desenlaces ante las intervenciones.

- a. Bajo riesgo de sesgo: No hay cegamiento en el análisis de datos pero los autores mencionan el motivo para ello y la no influencia de esto en los valores de los desenlaces. Cegamiento de los analistas de los desenlaces y baja probabilidad de que se haya roto este cegamiento.
- b. Alto riesgo de sesgo: No cegamiento en el análisis de resultados o cegamiento incompleto con posible influencia sobre los valores de los desenlaces. Cegamiento presente pero alta probabilidad de que este haya sido roto durante el estudio.
- c. Riesgo no claro: No se describe el cegamiento o la descripción del mismo es incompleta.

**5) Sesgo de desgaste debido a reporte inadecuado de resultados incompletos:** Se evalúa riesgo de sesgo debido al reporte inadecuado de la naturaleza, cantidad o manejo de los resultados incompletos.

- a. Bajo riesgo de sesgo: No hay datos incompletos, las razones para la presencia de datos incompletos no se relacionan con los desenlaces verdaderos, los datos perdidos se encuentran repartidos de manera equivalente en los grupos de intervención con razones de pérdidas similares en los grupos, las proporciones de pérdidas de datos en los desenlaces dicótomos en comparación con el evento de riesgo estudiado no tienen una relevancia clínica significativa en la estimación del efecto, así mismo en las variables continuas de desenlace. También se considera de bajo riesgo de sesgo aquellos datos ausentes que han sido adecuadamente procesados en el análisis.
- b. Alto riesgo de sesgo: Los datos incompletos pueden estar en relación con los desenlaces

verdaderos, los datos perdidos o los motivos para estos, está en desbalancea través de los grupos de intervención; las proporciones de pérdidas de datos en los desenlaces dicótomos en comparación con el evento de riesgo estudiado tienen una relevancia clínica suficiente para presentar riesgos en la estimación del efecto, así mismo en las variables continuas de desenlace la magnitud del efecto puede verse afectada por la ausencia de datos. También se considera de alto riesgo la ausencia de análisis por intención a tratar.

- c. Riesgo no claro: No se describen las pérdidas de seguimientos o las exclusiones de participantes. No se describen los motivos de las pérdidas.

**6) Sesgo de reporte selectivo de resultados:** Se evalúa el sesgo en el reporte de la totalidad de los desenlaces de interés.

- a. Bajo riesgo de sesgo: El protocolo del estudio se encuentra disponible para el análisis y la totalidad de desenlaces predefinidos primarios y secundarios que son de interés, han sido reportados de manera anticipada. El protocolo del estudio no está disponible pero es claro que los datos publicados incluyen todos los desenlaces de interés.
- b. Alto riesgo de sesgo: No se reportan la totalidad de desenlaces pre establecidos en el estudio. Uno o más de los desenlaces primarios de interés usa medidas, métodos de análisis o subcategorías de información que no habían sido pre especificadas. Uno o más de los desenlaces primarios reportados no habían sido pre especificados (A no ser que exista una justificación para ello como lo son los efectos adversos no esperados). Hay reporte incompleto de los desenlaces de interés por lo cual no pueden ser incluidos en un meta análisis. El estudio reporta fallas para incluir resultados para un desenlace clave que debería ser incluido.
- c. Riesgo no claro: No hay suficiente información para llegar a una conclusión sobre este riesgo de sesgo.

**7) Otros sesgos:** Abordaje de otros sesgos no descritos

- a. Bajo riesgo de sesgo: El estudio parece estar libre de otros posibles sesgos
- b. Alto riesgo de sesgo: Sesgos relacionados con el diseño del estudio o posibilidades de fraude o cualquier otro problema reportado.

- c. Riesgo no claro: Información insuficiente o evidencia no completa para asumir que un problema del estudio pueda introducir sesgos en los resultados.

## **GESTIÓN DOCUMENTAL**

Para cada búsqueda se generó un reporte, garantizando su reproducibilidad y transparencia. Las estrategias de búsqueda y sus resultados fueron almacenados en formato electrónico. Los resultados de las búsquedas se descargaron en una biblioteca del programa Mendeley Desktop®, donde fueron eliminadas las publicaciones duplicadas

## **TAMIZACIÓN DE REFERENCIAS Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS**

Las referencias fueron tamizadas por dos revisores de forma independiente, examinando los títulos y resúmenes frente a los criterios de elegibilidad predefinidos. En caso de duda sobre el cumplimiento de los criterios de elegibilidad, se revisó el texto completo del estudio para orientar la decisión. Los desacuerdos entre los pares revisores fueron resueltos por consenso. A partir del grupo de referencias preseleccionadas, se realizó la selección de estudios; para esto, los revisores verificaron el cumplimiento de los criterios de elegibilidad (de inclusión y de no exclusión) mediante la revisión de cada publicación en texto completo. Cuando se identificaron múltiples publicaciones de un mismo estudio, se tomó en cuenta el reporte con fecha de publicación más reciente. Los resultados de este paso se resumieron mediante el diagrama de flujo PRISMA. (Figura 1)

## **PLAN DE ANÁLISIS**

### **EXTRACCIÓN DE DATOS Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA.**

Los estimadores del efecto fueron extraídos y resumidos a partir de los estudios primarios para cada desenlace. Las características de los estudios seleccionados fueron resumidas a partir de lo reportado en las publicaciones originales, empleando un formato estandarizado diseñado por los autores. Los hallazgos para cada comparación y desenlace de interés, se presentaron en tablas de resumen de evidencia de acuerdo a la metodología GRADE.

### **ASPECTOS ÉTICOS**

Este estudio se efectuó de conformidad con las normas éticas establecidas por la Declaración de Helsinki, acogiéndose a la legislación Colombiana vigente, en el Parágrafo A del Artículo 11 de la Resolución 8430 de 1993 expedida por el Ministerio de Salud, esta investigación es clasificada como “Investigación sin Riesgo”, debido a que emplea un método de investigación documental secundaria de la literatura retrospectiva, de artículos ya publicados y no se realiza intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de individuos.

## RESULTADOS

### *Búsqueda de la Evidencia*

Se identificaron un total de 432 referencias. No se encontraron revisiones sistemáticas que cumplieran los criterios de selección. La tabla 3 muestra la estrategia de búsqueda y los resultados obtenidos para cada base de datos. La estrategia de búsqueda y características adicionales de ella puede ser encontrada adicionalmente en el Anexo 1.

**Tabla 3.** Resultados de búsqueda sistemática.

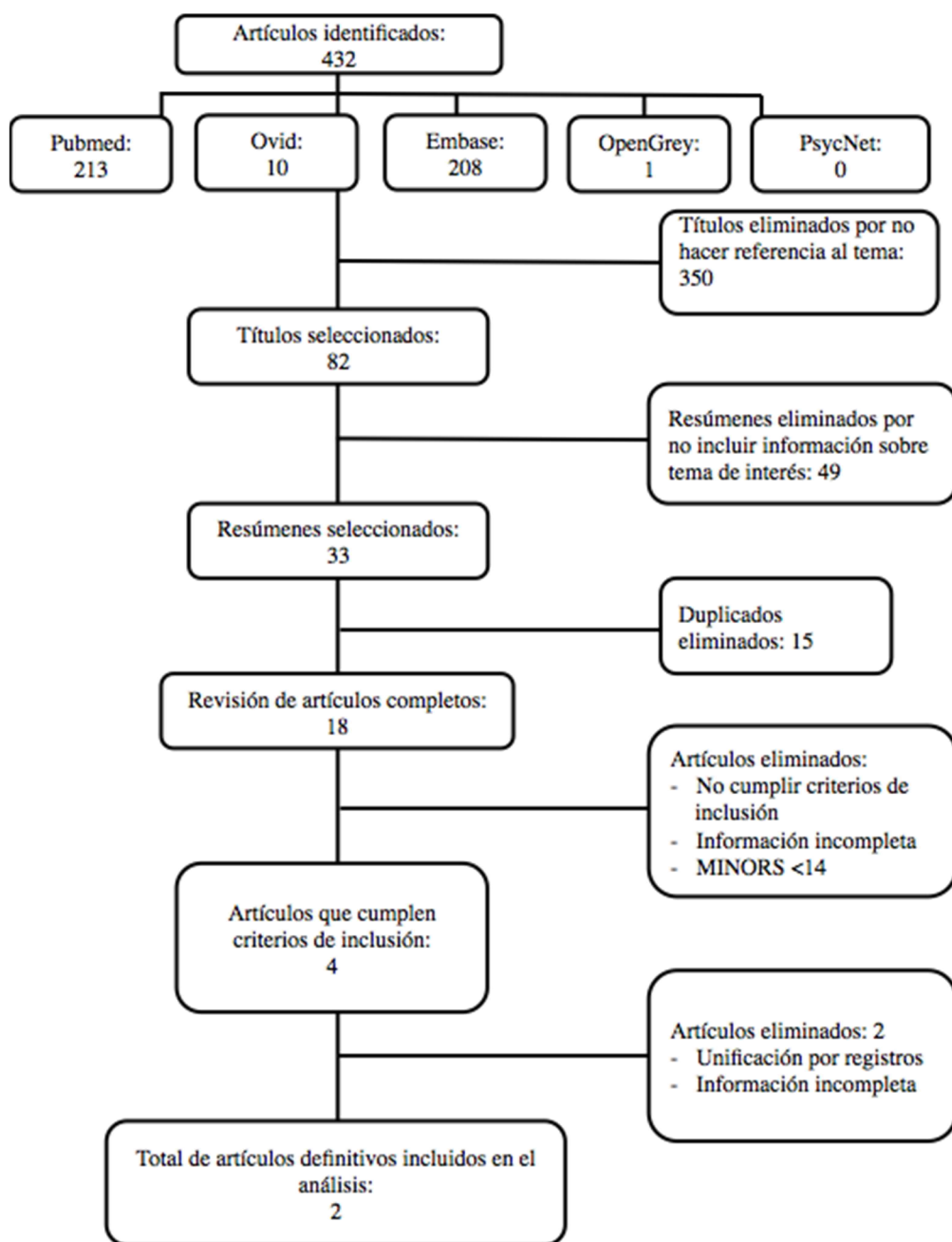
Base de datos	Estrategia de búsqueda	Resultados
PUBMED	<p>(((((("depression") OR "depressive") OR "depressive syndrome") OR "depressive disorder") OR "postpsychotic"))) AND (((("schizophrenia") OR "psychosis") OR "paranoid") OR "catatonic"))) AND (((("quetiapine") OR "quetiapine fumarate") OR "seroquel") OR "norquetiapine"))) AND (((("antipsychotic") OR "olanzapine") OR "risperidone") OR "aripiprazole") OR "untreated") OR "follow up") OR "atypical antipsychotic"))) AND (((((((((((("improvement") OR "adverse effect") OR "suicidality") OR "mortality") OR "symptoms") OR "outcome") OR "treatment") OR "side effect") OR "suicide") OR "tolerable") OR "calgary") OR "hamilton") OR "beck") OR "brief psychiatric rating") OR "depression subscale") OR "montgomery"))</p>	213
EMBASE	<p>#1 depression'/exp OR 'depression', #2 schizophrenia'/exp OR 'schizophrenia', #3 quetiapine'/exp OR 'quetiapine', #4 norquetiapine'/exp OR 'norquetiapine', #5 Calgary Depression Scale'/exp OR 'Calgary Depression Scale', #6 hamilton depression rating scale'/exp OR 'hamilton depression rating scale', #7 beck depression inventory'/exp OR 'beck depression inventory', #8 brief psychiatric rating scale'/exp OR</p>	208

	'brief psychiatric rating scale', #9 montgomery asberg depression rating scale'/exp OR 'montgomery asberg depression rating scale', #10 atypical antipsychotic agent'/exp OR 'atypical antipsychotic agent', #11 (#3 OR #4), #12 (#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9), #13 (#1 AND #2 AND #10 AND #11 AND #12)	
COCHRANE	#1 depression.af., #2 schizophrenia.af., #3 quetiapine.af., #4 norquetiapine.af., #5 calgary.af., #6 hamilton.af., #7 beck depression inventory.af., #8 brief psychiatric rating scale.af., #9 montgomery asberg depression rating scale.af., #10 atypical antipsychotic agent.af., #11 (#3 OR #4), #12 (#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9), #13 (#1 AND #2 AND #10 AND #11 AND #12)	10
OPENGREY	depression AND schizophrenia AND quetiapine	1
PSYEXTRA	{Depression (Emotion)} AND {Quetiapine} AND {Schizophrenia}	0
LILACS	Esquizofrenia AND Depresión AND Quetiapina	0
TOTAL	Total de estudios	432

### Selección de estudios

Se tamizaron 82 referencias, de las cuales se evaluaron 26 por completo para una selección final de dos estudios. Los resultados de cada etapa de la revisión de evidencia se presentan en la Figura 1.

**Figura 1.** Diagrama de flujo de la revisión sistemática





*Características de los estudios incluidos*

Luego de realizar el tamizaje de los estudios, los dos artículos incluidos presentan las características mostradas en la tabla 4.

**TABLA 4.** Estudios incluidos

Autor	Referencia	Año	Tipo de estudio	Intervención y n de ptes.	Nivel de evidencia y grado de recomendación
Kasper	(52)	2015	Estudio aleatorizado, open label, grupos paralelos, dosis flexible.	Quetiapina liberación prolongada 400-600 mg/día en 60 pacientes vs. Risperidona 4-6 mg/día en 54 ptes.	1b
Di Fiorino	(53)	2014	Estudio aleatorizado, open label, grupo paralelo, dosis flexible.	Quetiapina liberación prolongada 400-600 mg/día en 109 pacientes vs. Risperidona 4-6 mg/día en 107 ptes.	1b

*Características de estudios excluidos.*

La siguiente tabla muestra las características de los estudios excluidos y el motivo de su exclusión del análisis final.

**TABLA 5.** Estudios excluidos

Autor	Referencia	Año	Motivo de exclusión
Karlidere T	(54)	2015	Está en otro idioma (turco).
Stauffer V	(55)	2012	Dosis de quetiapina se encuentra por debajo de los criterios de exclusión (300-700mg).
Rybakowski J	(16)	2012	Usan dosis menores de 600mg (200-750mg)
Nakajima S	(56)	2015	Usan rangos de dosis entre 200-800mg.
Mauri M	(57)	2008	Usan 480mg como dosis media de quetiapina
Li Y	(58)	2012	Los puntajes de base de CDSS son menores a 2. No cumplen con diagnostico ni presencia de síntomas depresivos.
Lee K	(59)	2009	Es un poster

Kjelby	(60)	2011	Dosis media de quetiapina es 338mg siendo menores a los criterios de inclusión
Kasper s	(61)	2004	No incluye escalas validadas que cumplan criterios de inclusión
Addington D	(62)	2011	Dosis de quetiapina 200mg, menores a criterios de inclusión
Addington D		1998	No usan quetiapina
Emsley R	(19)	2003	No incluye escalas validadas que cumplan criterios de inclusión
Furtado V	(63)	2008	No incluye escalas validadas que cumplan criterios de inclusión
Bressan, R	(64)	2002	No es de interés comparativo clínico para nuestra revisión
Cantillon	(65)	1998	Es un <i>abstract</i> de congreso anual de psiquiatría. No se cuenta con <i>full text</i>
Chemerinski E	(66)	2008	No incluye estudio ni comparación de la molécula de interés
Collaborative Working Group on Clinical Trial Evaluations	(67)	1998	No tiene autores, no es un estudio clínico.
Collins AA	(68)	1996	Es un estudio de concordancia entre escalas de depresión en esquizofrenia.
Conley R	(69)	2007	No estudia la quetiapina.
Fan ZG	(70)	2004	Estudio en otro idioma (Japonés)
Emsley R	(71)	1999	El estudio no incluye quetiapina, es un estudio observacional
Larmo I	(72)	2005	Pacientes provienen de tratamientos previos con antipsicótico, no hay exactitud en las dosis requeridas.
Lee, M	(73)	2001	Es un poster
Mueller	(74)	1997	No cumple con criterios de inclusión respecto a dosis requerida de quetiapina.

*Riesgo de sesgo en los estudios incluidos*

Para cada estudio seleccionado, fue realizado un análisis para detectar el riesgo de sesgos en ellos y determinar, posteriormente, la calidad de evidencia de acuerdo a la estrategia GRADE. Fueron examinados 6 criterios de riesgo de sesgo para cada ensayo clínico incluido. El análisis del riesgo de sesgo se presenta en la tabla 6.

**TABLA 6.** Riesgo de sesgo de estudios incluidos.

Estudio	Dominio	Juicio	Explicación
<b>Kasper 2015</b>	Aleatorización ( <i>Sesgo de selección</i> )	Riesgo no claro.	Los autores describen muy superficialmente la aleatorización y no mencionan una estrategia clara que permita llegar a un juicio. Se disminuye la calidad de evidencia por esta situación.
	Ocultación de la asignación ( <i>Sesgo de selección</i> )	Alto riesgo	No hay ocultamiento de la asignación descrito en el estudio.
	Cegamiento ( <i>Sesgo de rendimiento</i> )	Alto riesgo	No hay cegamiento de los pacientes al tratamiento asignado.
	Cegamiento del análisis de resultados ( <i>Sesgo de detección</i> )	Riesgo no claro	No se describe si el análisis de desenlaces fue cegado.
	Reporte inadecuado de resultados incompletos ( <i>Sesgo de desgaste</i> )	Bajo riesgo	El desgaste está ampliamente descrito en el estudio. Las pérdidas son similares en los dos brazos de intervención.
	Reporte selectivo de resultados ( <i>Sesgo de reporte</i> )	Bajo riesgo	Los desenlaces reportados corresponden a aquellos establecidos en el protocolo con anterioridad.
<b>DiFiorio 2014</b>	Aleatorización ( <i>Sesgo de selección</i> )	Bajo riesgo	“...were strictly randomized (1 : 1) to receive quetiapine XR or risperidone according to a computer-generated randomization list (balanced block randomization within center, block size of 4) prepared by an independent statistician in the OPIS Biometric Department (Milan, Italy) before the start of the study” ... <b>Probablemente SI fue realizado</b>
	Ocultación de la asignación	Alto riesgo	No hay ocultamiento de la asignación descrito.

	<i>(Sesgo de selección)</i>		
	Cegamiento <i>(Sesgo de rendimiento)</i>	Alto riesgo	No hay cegamiento de los pacientes al tratamiento asignado.
	Cegamiento del análisis de resultados <i>(Sesgo de detección)</i>	Riesgo no claro.	No se describe si el análisis de desenlaces fue cegado.
	Reporte inadecuado de resultados incompletos <i>(Sesgo de desgaste)</i>	Bajo riesgo	El desgaste está ampliamente descrito en el estudio. Las pérdidas son similares en los dos brazos de intervención.
	Reporte selectivo de resultados <i>(Sesgo de reporte)</i>	Bajo riesgo	Los desenlaces reportados corresponden a aquellos establecidos en el protocolo con anterioridad.

### *Calidad de la evidencia*

Según la estrategia GRADE, los dominios de evaluación para determinar la calidad de evidencia consideran el riesgo de sesgos para cada estudio (Tabla 4), la inconsistencia, la evidencia indirecta, la imprecisión, el sesgo de publicación, factores de confusión, el efecto grande y el gradiente dosis respuesta.

Los ensayos clínicos incluidos (53,52) en la síntesis de la evidencia, fueron considerados como el cuerpo de evidencia para el fin de esta revisión sistemática y para la evaluación de los desenlaces de interés. Estos fueron evaluados con el perfil de evidencia GRADE el cual se presenta en la Tabla 7. Cada desenlace fue evaluado según una calidad de evidencia del total de estudios incluidos, la cual se muestra en la tabla 8.

**Tabla 7.** Evaluación final del riesgo de sesgo en los estudios incluidos.

Estudio	Dominio	Juicio	Explicación
<b>Kasper</b>	Riesgo de sesgos	Serio	El estudio presenta dos dominios con alto riesgo de sesgos. Dos dominios adicionales con riesgo no claro de sesgo y dos dominios con bajo riesgo.
<b>DiFiorio</b>	Riesgo de sesgos	Serio	El estudio presenta dos dominios con alto riesgo de sesgos. Dos dominios adicionales con riesgo no claro de sesgo y dos dominios con bajo riesgo.

**Tabla 8.** Calidad de la evidencia e importancia de los desenlaces incluidos de acuerdo a la estrategia GRADE.

DESENLACE		
<b>1) Disminución de síntomas depresivos, medidos con escala CDSS (2 ESTUDIOS ENSAYOS CLÍNICOS)</b>		
Riesgo de sesgos	<b>SERIO</b>	Ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos por no cegamiento ni ocultamiento de la asignación. Se disminuye la calidad de la evidencia por este dominio.
Inconsistencia	No es serio	No hay inconsistencia en los resultados globales al reunir los dos estudios.
Evidencia indirecta	No es serio	Los estudios comparan directamente las intervenciones.
Imprecisión.	No es serio	Intervalos de confianza adecuados.
Otras consideraciones	No es serio	No se encuentran otros factores como sesgo de publicación o efecto dosis respuesta negativo que alteren los resultados de los desenlaces. Las escalas de medición fueron adecuadamente aplicadas.
<b>CALIDAD</b>	<b>IMPORTANCIA</b>	<b>IMPACTO.</b>
+++ MODERADA	CRÍTICO	<b>Di Fiorino 2014:</b> diferencia de las reducciones de mínimos cuadrados del CDSS de 2.2 con IC 95% (0.8 - 3.7) <b>Kasper 2015:</b> diferencia de las reducciones de mínimos cuadrados del CDSS de 2.4 con IC 95% (0.3 - 4.6)
<b>2) Disminución de síntomas depresivos, medidos con escala HAM-D</b>		
Riesgo de sesgos	<b>SERIO</b>	Ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos por no cegamiento ni ocultamiento de la asignación. Se disminuye la calidad de la evidencia por este dominio.
Inconsistencia	No es serio	No hay inconsistencia en los estudios.
Evidencia indirecta	No es serio	Los estudios comparan directamente las intervenciones.
Imprecisión.	<b>SERIO</b>	No hay reporte de los intervalos de confianza para este desenlace.
Otras consideraciones	No es serio	No se encuentran otros factores como sesgo de publicación o efecto dosis respuesta negativo que alteren los resultados de los desenlaces. Las escalas de medición fueron adecuadamente aplicadas.

CALIDAD	IMPORTANCIA	IMPACTO
+++ MODERADA	CRÍTICO	<b>Di Fiorino 2014:</b> Disminución del HAM-D 3.3 con $p < 0.0001$ <b>Kasper 2015:</b> Disminución del HAM-D 2.7 con $p 0.1788$ <b>NO SIGNIFICATIVA</b>
<b>3) Conducta suicida</b>		
Inconsistencia	-	
Evidencia indirecta	-	
Imprecisión.	-	
Otras consideraciones	-	
CALIDAD	IMPORTANCIA	EXPLICACIÓN
-	IMPORTANTE	NINGÚN ESTUDIO VALORA ESTE DESENLACE.
<b>4) Mortalidad por suicidio</b>		
Inconsistencia	-	
Evidencia indirecta	-	
Imprecisión.	-	
Otras consideraciones	-	
CALIDAD	IMPORTANCIA	EXPLICACIÓN
-	CRÍTICO	NINGÚN ESTUDIO VALORA ESTE DESENLACE.
<b>5) Efectos adversos</b>		
Riesgo de sesgos	<b>SERIO</b>	Ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos por no cegamiento ni ocultamiento de la asignación. Se disminuye la calidad de la evidencia por este dominio.
Inconsistencia	No es serio	No hay inconsistencia en los estudios.
Evidencia indirecta	No es serio	Los estudios comparan directamente las intervenciones.
Imprecisión.	SERIO	No se proporcionan detalles del impacto estadístico de las diferencias entre los grupos estudiados. No se cuenta con intervalos de confianza.
Otras consideraciones	No es serio	
CALIDAD	IMPORTANCIA	EXPLICACIÓN
+++ MODERADA	CRÍTICO	<b>Di Fiorino 2014,</b> encontró abandono de tratamiento en 10 ptes. con quetiapina y 7 ptes. con risperidona. No muertes relacionadas con medicación. Con quetiapina 4 ptes. con efectos adversos serios (desorientación, trastorno psicótico, delirios, síndrome extrapiramidal) Risperidona 5 pacientes (Lipotimia, psicosis aguda, falla

		<p>respiratoria aguda, hospitalización y paro cardíaco). Efectos adversos más comunes con quetiapina (somnolencia, sedación, hipotensión) Risperidona (ansiedad, insomnio, hiperprolactinemia).</p> <p><b>Kasper:</b> 5 pacientes con quetiapina y 2 con risperidona, abandonan tratamiento. 8 pacientes con quetiapina y 3 con risperidona experimentan efectos adversos secundarios a dosis que requieren ajuste o interrupción. Quetiapina 2 efectos adversos serios (Falla respiratoria aguda, paro cardíaco) y 3 pacientes con risperidona (desorientación, delirio, recaída psicótica). Efectos adversos comunes de quetiapina (Somnolencia, sedación, boca seca, mareo) con risperidona (ansiedad, insomnio, somnolencia, hiperprolactinemia). Síntomas extrapiramidales fueron medidos con escala SAS, mayores en risperidona que en quetiapina.</p>
--	--	--

*Síntesis de resultados*

**EFFECTOS DE LA INTERVENCIÓN**

**Disminución de síntomas escalas CDSS y HAM-D**

La efectividad de la Quetiapina de liberación prolongada (Seroquel ® XR) fue medida en ambos estudios con la implementación de escalas validadas para la detección y severidad de depresión CDSS y HAM-D. En el estudio realizado por Di Fiorino 2014, el análisis por protocolo reportó una disminución del CDSS de 2.2 con IC 95% (0.8 -3.7) hasta las 12 semanas de tratamiento; el análisis por intención a tratar reportó una disminución del CDSS de 1.8 con IC 95% (0.4 – 3.1). En el estudio realizado por Kasper en 2015, el análisis por protocolo demostró una disminución del CDSS 2.4 con IC 95% (0.3 -4.6) hasta las 12 semanas de tratamiento; el análisis por intención a tratar reportó una disminución del CDSS de 2.2 con IC 95% (0.2 – 4.2).

En el estudio realizado por Di Fiorino 2014 el análisis por protocolo reportó una disminución en la HAM-D de 3.3 con p- valor de <0.0001 (no se reporta IC 95%); El estudio desarrollado por Kasper en 2015 indica una disminución del HAM-D de 2.7

con p-valor de 0.1788 sin ser estadísticamente significativa; el análisis por intención a tratar reportó una disminución del HAM-D de 2.8 con p 0.1472 estadísticamente no significativa.

Ambos estudios indican una disminución del puntaje obtenido en las escalas implementadas para la presencia de síntomas depresivos en la población de interés con el uso de Quetiapina de liberación prolongada (Seroquel® XR). Es de notar que los dos estudios reportaron la significancia de desenlaces con escala HAM-D a partir de un p-valor, adicionalmente, la literatura soporta a la escala CDSS como aquella que es más específica para valorar la depresión en pacientes esquizofrénicos. Tanto la escala CDSS como la escala HAM-D, mostraron una disminución entre ambas intervenciones. Di Fiorino reportó un resultado estadísticamente significativo en la disminución de síntomas depresivos con el uso de Quetiapina de liberación prolongada (Seroquel® XR) frente a risperidona al valorar mediante escala CDSS y HAM-D. Kasper por su lado en el 2015 reportó disminución significativa de los síntomas depresivos en pacientes con esquizofrenia en manejo con Quetiapina de liberación prolongada (Seroquel® XR) frente a risperidona en la escala CDSS pero no diferencias significativas al valorar con la escala HAM-D.

La calidad de la evidencia para estos dos desenlaces (efecto de la intervención en disminución de escalas CDSS y HAM-D) es moderada, debido a sesgos encontrados en los dos estudios como lo son sesgos de selección, rendimiento y detección, presencia de autores similares en ambos estudios e influencias económicas de la industria farmacéutica.

No se encontró información relacionada con el desenlace mortalidad por suicidio que es de importancia crítica en el tratamiento de esta población.

## **Seguridad**

El estudio Di Fiorino de 2014(53), encontró abandono de tratamiento en diez pacientes en el grupo de quetiapina y siete pacientes en el grupo de risperidona. No se reportaron muertes relacionadas con la medicación. Con Quetiapina de liberación prolongada (Seroquel® XR), cuatro pacientes presentaron efectos adversos serios (desorientación, trastorno psicótico, delirios, SEP), con risperidona, cinco pacientes



presentaron: lipotimia, psicosis aguda, falla respiratoria aguda, hospitalización y paro cardiaco. Los efectos adversos más comunes presentados con Quetiapina de liberación prolongada (Seroquel ® XR) fueron: somnolencia, sedación, hipotensión; con risperidona se presentaron ansiedad, insomnio e hiperprolactinemia. En el estudio de Kasper de 2015(52), cinco pacientes del grupo de quetiapina y dos con risperidona abandonan el tratamiento. Ocho pacientes con Quetiapina de liberación prolongada (Seroquel ® XR) y tres con risperidona experimentaron efectos adversos secundarios a la dosis que requirieron ajuste o interrupción temporal de la medicación. En el grupo de Quetiapina de liberación prolongada (Seroquel ® XR), dos pacientes presentaron efectos adversos serios (Falla respiratoria aguda, paro cardiaco) y tres pacientes con risperidona (desorientación, delirio, recaída psicótica). Los efectos adversos más comunes de quetiapina fueron: somnolencia, sedación, boca seca, mareo; con risperidona ansiedad, insomnio, somnolencia e hiperprolactinemia. Los síntomas extrapiramidales fueron medidos con la escala Simpson-Angus (del inglés Simpson-Angus Scale – SAS), los cuales fueron mayores en el grupo que recibió risperidona comparado con el grupo que recibió quetiapina sin reporte de significancias.

Considerando la calidad de evidencia moderada obtenida para el desenlace efectos adversos, con importancia crítica para nuestra población, no es posible determinar una superioridad de alguno de los tratamientos en cuanto a presencia de efectos adversos serios o comunes en las dos intervenciones.

## DISCUSIÓN

Luego de la implementación de una adecuada estrategia de búsqueda en las diferentes bases de datos, fueron hallados dos estudios (53,52) que cumplieron con los criterios de inclusión de la investigación. Ambos estudios reportaron disminución de los síntomas depresivos en pacientes con esquizofrenia con el uso de Quetiapina de liberación prolongada (Seroquel ® XR) frente a risperidona al ser valorados con escala CDSS en el análisis por protocolo y por intención a tratar.

Di Fiorino en 2014, demostró una significancia en la diferencia de las reducciones de mínimos cuadrados de los síntomas depresivos valorados por escala CDSS a favor de Quetiapina de liberación prolongada (Seroquel ® XR) frente a risperidona de 2.2 IC 95% (0.8-3.7) hasta la semana 12 de tratamiento. Kasper en 2015, de igual forma demostró una disminución de síntomas depresivos, por medio de CDSS, obteniendo tras su aplicación una diferencia de las reducciones de mínimos cuadrados de 2.4 con Quetiapina comparado con risperidona IC 95% (0.3 -4.6) hasta la semana 12 de tratamiento. Acorde con la evidencia existente y los hallazgos reportados en los estudios incluidos, el uso de la Quetiapina de liberación prolongada (Seroquel ® XR) es efectiva para la reducción de síntomas depresivos en pacientes con esquizofrenia evaluados con diferentes escalas que determinan depresión incluyendo CDSS durante el periodo de tiempo incluido en los estudios analizados en esta revisión(17–19,29,30,49,46).

En cuanto a la medición de síntomas depresivos evaluados por medio de la escala HAM-D, la diferencia de las reducciones de mínimos cuadrados reportada en el estudio realizado por Di Fiorino, fue de 3.3 con quetiapina comparado con risperidona  $p < 0.0001$ . Igualmente otros estudios han reportado una disminución significativa de síntomas depresivos medidos por medio de HAM-D tras el uso de Quetiapina de liberación prolongada (Seroquel ® XR) durante periodos iguales o superiores a 12 semanas(13,17,19,30,46,47). En el estudio realizado por Kasper, se reportan diferencia de las reducciones de mínimos cuadrados de 2.7 en escala HAM-D ( $p=0.17$ ) sin significancia estadística.

La calidad de la evidencia es moderada para ambos desenlaces de efectividad con sesgos importantes en la metodología de los dos estudios incluidos lo cual hace necesaria la interpretación cuidadosa de estos resultados en la práctica clínica.

Ninguno de los dos estudios analizados reportó desenlaces respecto a las conductas suicidas presentadas durante el tratamiento administrado, ni mortalidad por suicidio, lo que es llamativo siendo este un desenlace de gran impacto en nuestra población de interés, y la primer causa de muerte en pacientes esquizofrénicos como lo han reportado múltiples autores(18–20).

En cuanto al desenlace de seguridad, tanto quetiapina como risperidona demostraron ser seguras, sin mortalidad reportada secundaria a medicación. Kasper (30) previamente ya ha reportado el adecuado perfil de seguridad de la quetiapina frente a otros antipsicóticos.

En los estudios incluidos en la presente revisión, quetiapina y risperidona presentaron efectos adversos serios (desorientación, trastorno psicótico, delirios, síndrome extrapiramidales y lipotimia, psicosis aguda, falla respiratoria aguda, hospitalización y paro cardíaco respectivamente), y efectos adversos comunes (con quetiapina somnolencia, sedación, hipotensión y con risperidona ansiedad, insomnio, hiperprolactinemia). Los anteriores deben ser comentados claramente con los pacientes y sus familiares antes de iniciar el tratamiento.

No fueron encontrados metaanálisis para el tema de investigación. La literatura gris no reporta a la fecha hallazgos contrarios en el perfil de efectividad que pueda sugerir sesgo de publicación. Hacen falta estudios clínicos aleatorizados en poblaciones homogéneas que permitan mejorar a futuro la calidad de la evidencia en este ámbito y permitan desarrollar metaánálisis al respecto.

Brindar un tratamiento adecuado y asertivo para la depresión de los pacientes esquizofrénicos no solo es un reto sino una necesidad para lograr disminuir esta comorbilidad y su impacto en esta población. Teniendo en cuenta los resultados

obtenidos en el análisis de estos dos estudios, es posible pensar la Quetiapina de liberación prolongada (Seroquel ® XR) como una opción de tratamiento para la depresión en pacientes esquizofrénicos y disminución de los síntomas depresivos, concomitantemente con el control de síntomas psicóticos con el uso de 600mg/día vía oral; cabe aclarar que los estudios incluidos implementaron solo la presentación de liberación prolongada, requiriendo así más estudios que implementen ambas presentaciones farmacéuticas. Debe resaltarse que la implementación de este medicamento podría permitir el uso de monoterapia, su administración como dosis única al día y facilitaría la adherencia al tratamiento farmacológico por parte de los pacientes haciendo más continuo su efecto y así un seguimiento a la respuesta del tratamiento más adecuado. Lograr la disminución de síntomas depresivos en pacientes psicóticos con Quetiapina de liberación prolongada (Seroquel ® XR) permitiría no solo una mejor adherencia al tratamiento farmacológico sino también la disminución de conductas suicidas en ellos, y disminuiría el impacto en la mortalidad por suicidio en esta población.

Dentro de las limitación observadas en la realización de esta revisión se incluye la obtención únicamente de 2 estudios que cumplieron los criterios de inclusión, limitando las fuentes de evidencia para realizar un análisis respecto a nuestros objetivos de interés, así mismo los estudios incluidos tienen en común los autores de estos, lo que sesga el análisis de datos obtenidos. Adicionalmente debe tenerse en cuenta que ambos estudios fueron financiados por AstraZeneca laboratorio productor de la molécula de liberación prolongada. La calidad de la evidencia obtenida para los desenlaces principales fue moderada basada en ensayos clínicos (nivel de evidencia 1b) sin presencia de metaanálisis. Los sesgos de cada uno de los estudios son importantes y deben ser tenidos en cuenta en la interpretación de resultados por parte del lector.

Los principales sesgos de la presente revisión están dados por la calidad de la evidencia de los estudios incluidos, las restricciones de idioma a inglés y español, el análisis de la evidencia fue realizado por los autores y colaboradores sin cegamiento a

los objetivos de la investigación y la no inclusión de la emergente base de datos Google Académico la cual se proyecta como una fuente confiable de estudios clínicos.

Esta revisión no tuvo financiamiento por parte de ninguna entidad. Los autores no declaran conflictos de interés.

## **CONCLUSIÓN**

La Quetiapina de liberación prolongada (Seroquel ® XR) demuestra ser efectiva frente a la disminución de síntomas depresivos evaluados con CDSS, en dosis de 600mg/día en presentación de liberación prolongada, comparado con el uso de risperidona en pacientes deprimidos con diagnóstico de esquizofrenia.

Hay evidencia limitada a favor de Quetiapina de liberación prolongada (Seroquel ® XR) de la mejoría de los síntomas depresivos en esta población valorados con escala HAM-D.

No hay evidencia para valorar los desenlaces conducta suicida y mortalidad por suicidio

Ambos medicamentos resultan seguros sin reportes de mortalidad asociada a medicación.

La evidencia de estas conclusiones es moderada con fuertes sesgos metodológicos y de financiación en los dos ensayos clínicos incluidos.

Hacen falta más estudios clínicos aleatorizados con análisis de subgrupos según la dosis administrada de quetiapina y presentación farmacéutica, y la inclusión de desenlaces respecto a la conducta suicida y la mortalidad por suicidio permitiendo visualizar el su impacto en esta población.

## BIBLIOGRAFIA

1. Bosanac P, Bosanac P. CD. Schizophrenia and depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2012;(4):36–9.
2. Crow TJ. The two-syndrome concept: origins and current status. *Schizophr Bull*. 1985;11(3):471–86.
3. Sadock BJ, Sadock V a. Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry. 10th Ed. Grebb JA, Pataki CS, editors. 2007. 469-497 p.
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [Internet]. Arlington. 2013. 991 p. Available from: [http://encore.llu.edu/iii/encore/record/C\\_\\_Rb1280248\\_\\_SDSM-V\\_\\_P0,2\\_\\_Orightresult\\_\\_X3;jsessionid=ABB7428ECBC4BA66625EDD0E0C5AAFA5?lang=en&suite=cobalt\nhttp://books.google.com/books?id=ElbMlwEACAAJ&pgis=1](http://encore.llu.edu/iii/encore/record/C__Rb1280248__SDSM-V__P0,2__Orightresult__X3;jsessionid=ABB7428ECBC4BA66625EDD0E0C5AAFA5?lang=en&suite=cobalt\nhttp://books.google.com/books?id=ElbMlwEACAAJ&pgis=1)
5. Rodríguez JJ, Kohn R. Epidemiología de los trastornos mentales en América Latina y el Caribe. *Publicacion Científica y Técnica* No. 632. 2009. 145-161 p.
6. Villa JP, Gomez. LF. Estudio Nacional de Salud Mental Colombia 2003. 2003. 24 p.
7. Mao Y-M, Zhang M-D. Augmentation with antidepressants in schizophrenia treatment : benefit or risk. 2015;701–13.
8. Apiquian R, Fresan A, Rosa U, Garcia-Anaya M, Loyzaga C, Nicolini H, et al. Estudio Comparativo de Pacientes Esquizofrenicos Con y Sin Depresion. *Salud Ment*. 2001;24(5):25–9.
9. Whitehead C, Moss S, Cardno A, Lewis G. Antidepressants for people with both schizophrenia and depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(2):CD002305.
10. Whitehead C, Moss S, Cardno A, Lewis G. Antidepressants for the treatment of depression in people with schizophrenia: a systematic review. *Psychol Med*. 2003;33(4):589–99.
11. Lee K-U, Yang-Whan Jeon, Jun T-Y. Efficacy and safety of quetiapine for depressive symptoms in patients with schizophrenia. *Hum Psychopharmacol* [Internet]. 2009;24:447–52. Available from: (www.interscience.wiley.com)
12. Scholes B, Martin CR. Measuring depression in schizophrenia with questionnaires. *J Psychiatr Ment Health Nurs* [Internet]. 2013;20(1):17–22. Available from:

<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2850.2012.01877.x>

13. McRenolds D, Mehta P, Nasrallah H a. Evaluation and Treatment Strategies in Patients with Schizophrenia and Comorbid Depression. *Psychiatr Ann* [Internet]. 2013;43(10):446–53. Available from: <http://www.healio.com/doiresolver?doi=10.3928/00485713-20131003-05>
14. Baynes D, Mulholland C, Cooper SJ, Montgomery RC, MacFlynn G, Lynch G, et al. Depressive symptoms in stable chronic schizophrenia: Prevalence and relationship to psychopathology and treatment. *Schizophr Res*. 2000;45(1-2):47–56.
15. Siris SG. Suicide and schizophrenia. *J Psychopharmacol*. 2001;15(2):127–35.
16. Rybakowski JK, Vansteelandt K, Szafranski T, Thys E, Jarema M, Wolfgang Fleischhacker W, et al. Treatment of depression in first episode of schizophrenia: Results from EUFEST. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012;22(12):875–82.
17. Álamo C, López-Muñoz F. Eficacia de quetiapina de liberación prolongada en la sintomatología afectiva. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2012;5(Supl 1):3–19.
18. Saha S, Chant D, McGrath J. A Systematic Review of Mortality in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(10):1123–31.
19. Emsley R a, Buckley P, Jones a M, Greenwood MR. Differential effect of quetiapine on depressive symptoms in patients with partially responsive schizophrenia. *J Psychopharmacol*. 2003;17(2):210–5.
20. Roy A, Pompili M. Management of Schizophrenia with Suicide Risk. *Psychiatr Clin North Am*. 2009;32(4):863–83.
21. Siris SG, Addington D, Azorin JM, Falloon IRH, Gerlach J, Hirsch SR. Depression in schizophrenia: Recognition and management in the USA. *Schizophr Res*. 2001;47(2-3):185–97.
22. Lako IM, Taxis K, Bruggeman R, Knegtering H, Burger H, Wiersma D, et al. The course of depressive symptoms and prescribing patterns of antidepressants in schizophrenia in a one-year follow-up study. *Eur Psychiatry* [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2012;27(4):240–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2010.10.007>
23. Sands JR, Harrow M. Depression during the longitudinal course of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1999;25(1):157–71.

24. Moore E, Mancuso SG, Slade T, Galletly C, Castle DJ. The impact of alcohol and illicit drugs on people with psychosis: The second Australian national survey of psychosis. *Aust N Z J Psychiatry*. 2012;46(9):864–78.
25. Tiihonen J, Suokas JT, Suvisaari JM, Haukka J, Korhonen P. Polypharmacy With Antipsychotics, Antidepressants, or Benzodiazepines and Mortality in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(5):476–83.
26. Ortega H, Gracia S, Imaz B, Pacheco J. Validez Y Reproductibilidad De Una Escala Para Evaluar La Depresión En Pacientes Esquizofrénicos [Internet]. *Salud Mental*. 1994. p. 7–14. Available from: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:validez+y+reproductibilidad+de+una+escala+para+evaluar+la+depresi?n=en+pacientes+esquizofr?nicos#1>
27. Lehman A, Steinwachs D. At issue: Translating research into practice: The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) treatment recommendations. *Schizophr Bull* [Internet]. 1998;24:1–10. Available from: <Go to ISI>://000072057700001
28. Lehman AF, Kreyenbuhl J, Buchanan RW, Dickerson FB, Dixon LB, Goldberg R, et al. The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): updated treatment recommendations 2003. *Schizophr Bull*. 2004;30(2):193–217.
29. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer B a., et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull*. 2010;36(1):71–93.
30. Kasper S, Tauscher J, Heiden A. Quetiapine: Efficacy and tolerability in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2001;11(SUPPL. 4):405–13.
31. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and*. 2008.
32. Mauri MC, Moliterno D, Rossattini M, Colasanti A. Depression in schizophrenia: Comparison of first- and second-generation antipsychotic drugs. *Schizophr Res*. 2008;99(1-3):7–12.
33. Furtado VA, Srihari V, Kumar A. Atypical antipsychotics for people with both schizophrenia and depression ( Review ). *Cochrane database Syst Rev*. 2012;(1):1–30.
34. Siris SG, Bench C. Depression and schizophrenia. *Schizophrenia, Second Edition*. 2003. 142-167 p.



35. Morgan V a., Waterreus a., Jablensky a., Mackinnon a., McGrath JJ, Carr V, et al. People living with psychotic illness in 2010: the second Australian national survey of psychosis. 2012;46(8). Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/0004867412449877>
36. Peñaloza R, Salamanca N, Rodriguez J, Rodriguez J, Beltrán A. Estimacion de la carga de enfermedad para Colombia, 2010. Editorial Pontificia Universidad Javeriana. 2014. 149 p.
37. Kohler C, Lallart E. Post-psychotic depression in schizophrenia. *Curr Psychiatr Reports*. 2002;(4):273–8.
38. Hayes RD, Chang CK, Fernandes A, Begum A, To D, Broadbent M, et al. Associations between symptoms and all-cause mortality in individuals with serious mental illness. *J Psychosom Res* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012;72(2):114–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2011.09.012>
39. Zisook S, Nyer M, Kasckow J, Golshan S, Lehman D, Montross L. Depressive symptom patterns in patients with chronic schizophrenia and subsyndromal depression. *Schizophr Res*. 2006;86(1-3):226–33.
40. American Psychiatric Association. *Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders Fourth Edition Text Revision*. 2000;
41. Kim S-W, Kim S-J, Yoon B-H, Kim J-M, Shin I-S, Hwang MY, et al. Diagnostic validity of assessment scales for depression in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2006;144(1):57–63.
42. Martín-Reyes M, Mendoza R, Domínguez M, Caballero A, Bravo TM, Díaz T, et al. Depressive symptoms evaluated by the Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS): Genetic vulnerability and sex effects. *Psychiatry Res* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011;189(1):55–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2010.11.026>
43. Addington DD, Azorin JM, Falloon IRH, Gerlach J, Hirsch SR, Siris SG. Clinical issues related to depression in schizophrenia: an international survey of psychiatrists. *Acta Psychiatr Scand*. 2002;105(3):189–95.
44. Nemeroff CB, Schatzberg AF. *The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology*. Fourth Edi. Schatzberg AF, Nemeroff CB, editors. 2009. 1648 p.
45. Arvanitis L a., Miller BG. Multiple fixed doses of “seroquel” (quetiapine) in patients with acute

exacerbation of schizophrenia: A comparison with haloperidol and placebo. *Biol Psychiatry*. 1997;42(97):233–46.

46. Lee K-U, Jeon Y-W. Efficacy and safety of quetiapine for depressive symptoms in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2009;(24):447–52.
47. Mullen J, Jibson MD, Sweitzer D. A comparison of the relative safety, efficacy, and tolerability of quetiapine and risperidone in outpatients with schizophrenia and other psychotic disorders: The Quetiapine Experience with Safety and Tolerability (QUEST) study. *Clin Ther*. 2001;23(11):1839–54.
48. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of schizophrenia key tu evidence statements and grades of recommendations. Sign [Internet]. 2013;(March). Available from: <http://www.sign.ac.uk>
49. Kreyenbuhl J, Buchanan RW, Dickerson FB, Dixon LB. The schizophrenia patient outcomes research team (PORT): Updated treatment recommendations 2009. *Schizophr Bull*. 2010;36(1):94–103.
50. SCHIZOPHRENIA WGO, Lehman AF, Lieberman J a, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, et al. PRACTICE GUIDELINE FOR THE Treatment of Patients With Schizophrenia Second Edition. *Am J Psychiatry*. 2010;161(2):Suppl 1–56.
51. Guyatt G. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidencedstudylimitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol*. 2011;64:407–15.
52. Kasper S, Montagnani G, Trespi G, Di Fiorino M. Treatment of depressive symptoms in patients with schizophrenia: a randomized, open-label, parallel-group, flexible-dose subgroup analysis of patients treated with extended-release quetiapine fumarate or risperidone. *Int Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2015;30(1):14–22. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00004850-201501000-00003>
53. Di Fiorino M Di, Montagnani G, Trespi. G, Kasper S. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) versus risperidone in the treatment of depressive symptoms in patients with schizoaffective disorder or schizophrenia: a randomized, open-label, parallel-group, flexible-dose study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2014;29:166–76.

54. Karlidere T, Uzun O, Balikci A. Depressive symptoms in first episode schizophrenia patients under treatment: one-year follow-up comparison of classical and atypical antipsychotics. *Anatol J Psychiatry* [Internet]. 2014;1. Available from: <http://www.scopemed.org/?mno=151212>
55. Stauffer VL, Song G, Kinon BJ, Ascher-Svanum H, Chen L, Feldman PD, et al. Responses to antipsychotic therapy among patients with schizophrenia or schizoaffective disorder and either predominant or prominent negative symptoms. *Schizophr Res* [Internet]. Elsevier B.V.; 2012;134(2-3):195–201. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2011.09.028>
56. Nakajima S, Takeuchi H, Fervaha G, Plitman E, Chung JK, Caravaggio F, et al. Comparative efficacy between clozapine and other atypical antipsychotics on depressive symptoms in patients with schizophrenia: Analysis of the CATIE phase 2E data. *Schizophr Res* [Internet]. Elsevier B.V.; 2015;161(2-3):429–33. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996414007567>
57. Mauri MC, Moliterno D, Rossattini M, Colasanti A. Depression in schizophrenia: comparison of first- and second-generation antipsychotic drugs. *Schizophr Res* [Internet]. 2008;99(1-3):7–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18055177>
58. Li Y, Li H, Liu Y, Yan X, Yue Y, Qian M. Comparison of quetiapine and risperidone in Chinese Han patients with schizophrenia: results of a single-blind, randomized study. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2012;28(10):1725–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22978771>
59. Lee K-U, Yang-Whan Jeon, Jun T-Y. Efficacy and safety of quetiapine for depressive symptoms in patients with schizophrenia [Internet]. *Human Psychopharmacology*. Elsevier B.V.; 2009. Available from: ([www.interscience.wiley.com](http://www.interscience.wiley.com))
60. Kjelby E, Jorgensen H, Kroken R, Loberg E-M, Johnsen E. Anti-depressive effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone and ziprasidone: a pragmatic, randomized trial. *BioMed Cent Psychiatry* [Internet]. BioMed Central Ltd; 2011;(11):145. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/>
61. Kasper S. Quetiapine is effective against anxiety and depressive symptoms in long-term treatment of patients with schizophrenia. *Depress Anxiety*. 2004;20(1):44–7.
62. Addington DE, Mohamed S, Rosenheck R a., Davis SM, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Impact of

- second-generation antipsychotics and perphenazine on depressive symptoms in a randomized trial of treatment for chronic schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(1):75–80.
63. Furtado V, Srihari V, Kumar A. Atypical antipsychotics for people with both schizophrenia and depression. 2012;(1):1–30.
  64. Bressan RA, Costa DC, Jones HM, Ell PJ, Pilowsky LS. Typical antipsychotic drugs — D2 receptor occupancy and depressive symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2002;59(1):31–6.
  65. Cantillon M, Goldstein J. Efficacy of quetiapine fumarate in affective symptoms of schizophrenia. 151st Annual Meeting of the American Psychiatric Association. 1998.
  66. Chemerinski E, Bowie C, Anderson H, Harvey PD. Depression in schizophrenia: methodological artifact or distinct feature of the illness? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2008;20(4):431–40.
  67. Evaluations CWG on CT. Atypical antipsychotics for treatment of depression in schizophrenia and affective disorders. *J Clin Psychiatry*. 1998.
  68. Collins A, G R, K C, K B. Depression in schizophrenia: a comparison of three measures. *Schizophr Res*. 1996;20(205-209).
  69. Conley R, Ascher-Svanum, B Z, DE F, BJ K. The burden of depressive symptoms in the long-term treatment of patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2007;90(186-197).
  70. Fan Z. Efficacy of quetiapine in treatment of schizophrenia with depressive symptoms. *Chin J New Drug CLin Rem*. 2004;23(884-6).
  71. Emsley R, Oosthuizen PP, Joubert AF, Roberts MC, Stein DJ. Depressive and anxiety symptoms in patients with schizophrenia and schizophreniform disorder. *J Clin Psychiatry*. 1999;60(747-75).
  72. Larmo I, de Nayer A, Windhager E, Lindenbauer, B Rittmannsberger H, Platz T, Jones A, et al. Efficacy and tolerability of quetiapine in patients with schizophrenia who switched from haloperidol, olanzapine or risperidone. *Hum Psychopharmacol*. 2005;20:573–81.
  73. Lee M, Meltzer H. Quetiapine is significantly superior to haloperidol and placebo in improving mood in patients with schizophrenia. 7th World Congress of Biological Psychiatry. 2001. p. 1–6.

74. Mueller M. Depressive symptoms in acute schizophrenia: evaluation and outcome under new antipsychotics. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1997;7(2):227–8.

## ANEXOS

### ANEXO 1. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

REPORTE DE BUSQUEDA #1		
<b>TIPO DE BÚSQUEDA</b>	NUEVA	
<b>BASE DE DATOS</b>	MEDLINE	
<b>PLATAFORMA</b>	PUBMED	
<b>FECHA DE BÚSQUEDA</b>	08.12.15	
<b>RANGO DE FECHA DE BÚSQUEDA</b>	SIN RESTRICCIÓN	
<b>RESTRICCIÓN DEL LENGUAJE</b>	SIN RESTRICCIÓN	
<b>ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA</b>	#1	"Depression"
	#2	"Depressive"
	#3	"Depressive syndrome"
	#4	"Depressive disorder"
	#5	"Postpsyhycotic"
	#6	"Schizophrenia"
	#7	"Psychosis"
	#8	"Paranoid"
	#9	"Catatonic"
	#10	"Quetiapine"
	#11	"Quetiapine fumarate"
	#12	"Seroquel"

#13	"Norquetiapine"
#14	"Antipsychotic"
#15	"Olanzapine"
#16	"Risperidone"
#17	"Aripiprazole"
#18	"Untreated"
#19	"Follow up"
#20	"Atypical antipsychotic"
#21	"Improvement"
#22	"Adverse effect"
#23	"Suicidality"
#24	"Mortality"
#25	"Symptoms"
#26	"Outcome"
#27	"Treatment"
#28	"Side effect"
#29	"Suicide"
#30	"Tolerable"
#31	"Calgary"
#32	"Brief psychiatric rating"

#33	"Hamilton"
#34	"Beck"
#35	"Montgomery"
#36	"Depression subscale"
#37	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
#38	#6 OR #7 OR #8 PR #9
#39	#10 OR #11 OR #12 OR #13
#40	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20
#41	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36
#42	#37 AND #38 AND #39 AND #40 AND #41
<b>TOTAL</b>	<b>213</b>

REPORTE DE BUSQUEDA #2	
<b>TIPO DE BUSQUEDA</b>	NUEVA
<b>PLATAFORMA</b>	EMBASE
<b>FECHA DE BÚSQUEDA</b>	08.12.15
<b>RANGO DE FECHA DE BÚSQUEDA</b>	SIN RESTRICCIÓN
<b>RESTRICCIÓN DEL LENGUAJE</b>	SIN RESTRICCIÓN
<b>ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA</b>	#1 depression'/exp OR 'depression'
	#2 schizophrenia'/exp OR 'schizophrenia'



#3	quetiapine'/exp OR 'quetiapine'
#4	norquetiapine'/exp OR 'norquetiapine'
#5	Calgary Depression Scale'/exp OR 'Calgary Depression Scale'
#6	hamilton depression rating scale'/exp OR 'hamilton depression rating scale'
#7	beck depression inventory'/exp OR 'beck depression inventory'
#8	brief psychiatric rating scale'/exp OR 'brief psychiatric rating scale'
#9	montgomery asberg depression rating scale'/exp OR 'montgomery asberg depression rating scale'
#10	atypical antipsychotic agent'/exp OR 'atypical antipsychotic agent'
#11	#3 OR #4
#12	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
#13	#1 AND #2 AND #10 AND #11 AND #12
<b>TOTAL</b>	<b>208</b>

REPORTE DE BUSQUEDA #3	
<b>TIPO DE BÚSQUEDA</b>	NUEVA
<b>BASE DE DATOS</b>	COCHRANE
<b>PLATAFORMA</b>	OVID
<b>FECHA DE BÚSQUEDA</b>	08.12.15
<b>RANGO DE FECHA DE BÚSQUEDA</b>	SIN RESTRICCIÓN
<b>RESTRICCIÓN DEL LENGUAJE</b>	SIN RESTRICCIÓN
<b>ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA</b>	#1 depression.af.

#2	schizophrenia.af.
#3	quetiapine.af.
#4	norquetiapine.af.
#5	calgary.af.
#6	hamilton.af.
#7	beck depression inventory.af.
#8	brief psychiatric rating scale.af.
#9	montgomery asperg depression rating scale.af.
#10	atypical antipsychotic agent.af.
#11	3 or 4
#12	5 or 6 or 7 or 8 or 9
#13	1 and 2 and 10 and 11 and 12
<b>TOTAL</b>	<b>10</b>

REPORTE DE BUSQUEDA #4	
<b>TIPO DE BÚSQUEDA</b>	NUEVA
<b>BASE DE DATOS</b>	<b>OPENGREY, GRELIT.ORG</b>
<b>PLATAFORMA</b>	<b>OPENGREY,</b>
<b>FECHA DE BÚSQUEDA</b>	08.12.15

<b>RANGO DE FECHA DE BÚSQUEDA</b>	SIN RESTRICCIÓN
<b>RESTRICCIÓN DEL LENGUAJE</b>	SIN RESTRICCIÓN
<b>ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA</b>	#1 depression AND schizophrenia AND quetiapine
<b>TOTAL</b>	<b>1</b>

REPORTE DE BUSQUEDA #5	
<b>TIPO DE BÚSQUEDA</b>	NUEVA
<b>BASE DE DATOS</b>	PSYCEXTRA
<b>PLATAFORMA</b>	<u>APA.ORG</u>
<b>FECHA DE BÚSQUEDA</b>	08.12.15
<b>RANGO DE FECHA DE BÚSQUEDA</b>	SIN RESTRICCIÓN
<b>RESTRICCIÓN DEL LENGUAJE</b>	SIN RESTRICCIÓN
<b>ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA</b>	#1 {Depression (Emotion)} AND {Quetiapine} AND {Schizophrenia}
<b>TOTAL</b>	<b>0</b>

REPORTE DE BUSQUEDA #6	
<b>TIPO DE BÚSQUEDA</b>	NUEVA
<b>BASE DE DATOS</b>	LILACS
<b>PLATAFORMA</b>	Biblioteca Virtual en Salud (BVS)

<b>FECHA DE BÚSQUEDA</b>	08.12.15	
<b>RANGO DE FECHA DE BÚSQUEDA</b>	SIN RESTRICCIÓN	
<b>RESTRICCIÓN DEL LENGUAJE</b>	SIN RESTRICCIÓN	
<b>ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA</b>	#1	Esquizofrenia AND Depresión AND Quetiapina
<b>TOTAL</b>		<b>0</b>