

UNIVERSIDAD MIGUEL HÉRNANDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA



***CARIPRAZINA COMO ANTIPSICÓTICO DE ELECCIÓN PARA
MEJORAR LA COGNICIÓN EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS
DE ESQUIZOFRENIA Y OTRAS AFECCIONES MENTALES: UNA
REVISIÓN SISTEMÁTICA.***

AUTOR: RUBIO LLAMAS, LAURA

TUTOR, COTUTOR: GARCÍA FERNÁNDEZ, LORENA

DEPARTAMENTO Y ÁREA: MEDICINA CLÍNICA. PSIQUIATRÍA

CURSO ACADÉMICO: 2023-2024

CONVOCATORIA DE: MAYO 2024

INDICE

1. Introducción y contextualización del tema

1.1 Marco conceptual: introducción al trastorno mental grave.....	1
1.2 Esquizofrenia y síntomas.....	1
1.3 Antipsicóticos: mecanismo de acción, avances y efectos en la población psiquiátrica.....	2
1.4 Justificación.....	4

2. Hipótesis

2.1 Hipótesis nula	4
2.2 Hipótesis alternativa.....	4

3. Objetivos

3.1 Objetivo principal.....	4
3.2 Objetivo secundario.....	4

4. Material y método

4.1 Diseño de estudio: criterios de selección.....	4
4.2 Estrategia de búsqueda.....	5
4.3 Medidas de resultado.....	6
4.4 Diagrama de flujo: resumen de la búsqueda.....	6

5. Resultados

5.1 Efecto de la cariprazina sobre la cognición en pacientes diagnosticados de esquizofrenia.....	8
5.2 Efecto de la cariprazina sobre la cognición en pacientes diagnosticados de manía en contexto de un TB I.....	9
5.3 Efecto de la cariprazina sobre la cognición en pacientes diagnosticados de depresión en contexto de un TB.....	10
5.4 Otros resultados significativos a favor de la cariprazina como fármaco de elección en pacientes con esquizofrenia y TB.....	10

6. Discusión.....

12

7. Conclusiones.....

14

8. Opinión personal.....

15

9. Bibliografía.....

16

10. Anexos

10.1 Anexo I: Tabla IV PICO: resultados y características de los artículos.....	19
10.2 Anexo II: Instrumentos de medida para la cognición.....	24

INDICE DE ABREVIATURAS

1. Trastorno Mental Grave.....	TMG
2. Instituto de Salud Mental de Estados Unidos	NIMH
3. Trastorno Bipolar.....	TB
4. Antipsicóticos Típicos de Primera Generación.....	AP1G
5. Antipsicóticos Atípicos o de Segunda Generación.....	AP2G
6. Cariprazina.....	CAR
7. Receptores dopamina 2 y 3.....	D2, D3
8. Ensayos clínicos aleatorizados	ECA
9. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.....	DSM
10. Paciente, intervención, comparación, <i>outcomes</i> o resultados.....	PICO
11. Intención de Tratar.....	ITT
12. Cambio de la Mediana.....	CM
13. Cambio Medio de Mínimos Cuadrados.....	LSMC
14. Diferencia de Medias de Mínimos cuadrados.....	LSMD
15. Tamaños del Efecto.....	ES
16. Positive and Negative Syndrome Scale.....	PANSS
17. Functioning Assessment Short Tests	FAST
18. Marder Disorganized Thoughts factor.....	MADRS
19. Placebo.....	PBO
20. Aripipazol.....	ARI
21. Risperidona.....	RIS
22. Cognitive Drug Research.....	CDR
23. Poder de Atención.....	PoA
24. Continuidad de Atención.....	CoA

INDICE DE TABLAS

1. Tabla I. Combinación de búsqueda en las distintas bases de datos.....	6
2. Tabla II: Resultados significativos del estudio de McIntyre <i>et al.</i> sobre su estudio en pacientes con esquizofrenia, manía/depresión en TBI.....	11
3. Tabla III: Resumen de los resultados sobre la mejora en la cognición ordenados por herramientas de medida y el fármaco y las dosis utilizadas en los diferentes artículos seleccionado.....	11
4. Tabla IV: Resumen PICO de resultados sobre el efecto cariprazina.....	19

INDICE DE FIGURAS

1. Figura I: Diagrama de flujo y resultados de la búsqueda en las bases de datos, incluidos los motivos de exclusión y los estudios seleccionado modelo PRISMA.....	7
--	---



RESUMEN

Introducción Los trastornos psicóticos, y en especial la esquizofrenia, constituyen un grupo de enfermedades que afecta a diferentes dominios y áreas específicas, clasificando la aparición de los síntomas positivos negativos y cognitivos. Todos estos dominios, deben de ser considerados como síntomas independientes. La cariprazina es un fármaco de reciente incorporación al grupo de antipsicóticos cuya característica diferencial es que se trata de un agonista parcial de los receptores de dopamina D2/D3. Estudios realizados *in vitro* en animales ya han demostrado una mayor actividad procognitiva y no solo una mejora en síntomas positivos y negativos. **Objetivo** Describir si los pacientes diagnosticados de esquizofrenia y trastorno bipolar en tratamiento con cariprazina presentan mayores efectos beneficiosos sobre la cognición que cuando son tratados con otros antipsicóticos. **Metodología** Revisión sistemática llevada a cabo con unos criterios de inclusión y exclusión tales como: que todos los artículos seleccionados se trataran de ensayos clínicos aleatorizados, realizados en humanos, no más de 10 años desde su publicación, usando dosis de cariprazina de 1.5-6 mg/día, en lengua inglesa y los publicados hasta el 31 de diciembre del 2023. Los términos MeSH utilizados en todas ellas fueron "cariprazine" "and "cognit" y "schizophrenia" y como filtro "humans". **Resultados** Para los resultados y posterior discusión, fueron seleccionados un total de 5 artículos. En la mayoría de ellos se obtuvieron datos positivos a favor del uso de la cariprazina en el dominio de la cognición medida a través de la escala PANSS, así como sobre otros factores como son los síntomas positivos y negativos. **Discusión** En todos los estudios se obtuvieron resultados significativos a favor de la cariprazina sobre la mejoría en la cognición, pero en la mayoría de ellos solo comparaban cariprazina con placebo y no con otros fármacos antipsicóticos. Por ello, la generalización de los resultados a la eficacia o no del uso de la cariprazina frente al uso de otros antipsicóticos quedaba sesgada. **Conclusiones** La cariprazina utilizada a dosis bajas 1.5-3mg/día ha arrojado resultados significativos y favorables en cuanto a la mejora en la cognición, sobre todo en el ítem Marder desorganizado de la escala PANSS, pero se necesitan más estudios que utilicen escalas específicas y estandarizadas para sacar conclusiones sobre dicho efecto y eliminando las sesgos y limitaciones.

Palabras clave: Esquizofrenia, cariprazina, cognición, trastornos mentales.

ABSTRACT

Introduction Psychotic disorders, and especially schizophrenia, constitute a group of diseases that affect different domains and specific areas, classifying the occurrence of positive negative and cognitive symptoms. All these domains should be considered as independent symptoms. cariprazine is a drug recently added to the group of antipsychotics whose differential characteristic is that it is a partial agonist of dopamine receptors D2/D3. In vitro studies in animals have already shown increased procognitive activity and not just an improvement in positive and negative symptoms. **Objective:** To describe whether patients diagnosed with schizophrenia and bipolar disorder treated with cariprazine have greater beneficial effects on cognition than when treated with other antipsychotics. **Methodology** Systematic review carried out with inclusion and exclusion criteria such as: that they were randomized clinical trials, conducted in humans, no more than 10 years from their publication, at cariprazine doses of 1.5-6 mg/day, in English and those published until December 31, 2023. The MeSH terms used in all of them were "cariprazine", "and "cognit" and "schizophrenia" and "humans" as a filter. **Results:** A total of 5 articles were selected. In most of them, positive results were obtained in favor of the use of cariprazine in the domain of cognition measured through the PANSS scale, as well as on other factors such as positive and negative symptoms. **Discussion** In all the selected studies, significant results were obtained in favour of cariprazine on the improvement in cognition, but most of them only compared cariprazine with placebo and not with other antipsychotic drugs. Therefore, the generalization of the results to the efficacy or non-efficacy of the use of cariprazine compared to the use of other antipsychotics was biased. **Conclusions** cariprazine used at low doses 1.5-3mg/day has yielded significant and favourable results in terms of improvement in cognition, especially in the disorganized Marder item of the PANSS scale, but more studies using specific and standardised scales are needed to draw conclusions about this effect and eliminate biases and limitations.

Key words: Schizophrenia, cariprazine, cognition, psychiatric disorders

1. INTRODUCCIÓN Y CONTEXTUALIZACIÓN DEL TEMA

1.1 Introducción al trastorno mental grave

Existen muchas maneras de definir las diferentes patologías que conforman la salud mental como ocurre con el trastorno mental grave (TMG). Según el Instituto Nacional de Salud Mental de Estados Unidos (NIMH) en 1987, los TMG fueron considerados como:

“Grupo de personas heterogéneas que sufren de trastornos psiquiátricos graves que cursan con alteraciones mentales de duración prolongada, asociado a un grado de discapacidad y de disfunción social.” (1).

El origen de los trastornos mentales no es el resultado de un único factor, sino que derivan de la combinación de varios como los biológicos ya sean genéticos, neurológicos, psicológicos, emocionales, psicosociales, cognitivos y ambientales, etc. Constituyen un importante problema de salud pública, ya que representan el 19 % de la carga total de enfermedades en el mundo y fallecen entre 10 y 20 años antes que el resto de la población (1-5).

1.2 Esquizofrenia y síntomas

La esquizofrenia, es uno de los trastornos mentales graves más frecuentes caracterizado por alteraciones del pensamiento, conducta y lenguaje. Con frecuencia presentan apariencia extraña, descuido del aspecto físico y retracción social. En cuanto a su epidemiología tiene un importante componente genético sobre todo en familiares de primer grado de hasta el 80%, así como componente de factores estresores que desencadenan y aceleran la aparición de la enfermedad. No se debe olvidar la influencia de las teorías bioquímicas que se sustentan a través de la hipótesis glutamatérgica, serotoninérgica y dopaminérgica, siendo esta última la que con más peso apoya la aparición de síntomas positivos, cuando existe exceso de actividad de dicho neurotransmisor sobre el área mesolímbica y cortical, y de los síntomas negativos cuando se encuentre en menor concentración (5,6).

Los trastornos psicóticos, y en especial la esquizofrenia, constituyen un grupo de enfermedades que afecta a diferentes dominios y áreas específicas, clasificando la aparición de los síntomas positivos (imprescindibles para el diagnóstico), negativos y cognitivos. Todos estos dominios, muestran sin duda relación entre ellos, pero según la literatura revisada, para abordarlos de manera farmacológica, deben de ser considerados como síntomas independientes (7).

- Síntomas positivos: pérdida del contacto con la realidad, ya sea por alucinaciones, delirios, trastornos del pensamiento, catatonia, disgregación etc.

- Síntomas negativos: distorsión de las emociones y de los comportamientos normales del funcionamiento psicológico que se deterioran con la afección, pobreza del lenguaje, afecto inapropiado, disminución de la iniciativa, abulia, anhedonia, aplanamiento afectivo etc.
- Síntomas cognitivos: definidos por cambios en la memoria y otros aspectos del pensamiento de las personas.

Éstos últimos, han sido identificados como parte de un dominio central e independiente de la enfermedad y determina especialmente el funcionamiento en áreas importantes de la vida como puede ser la convivencia, la resolución de problemas, la realización del empleo exitoso, la independencia en las actividades básicas de la vida diaria entre otros. De hecho, dichos déficits cognitivos, no tienen correlación con la severidad de las alucinaciones o delirios y muchas veces se manifiestan antes de que se inicie la psicosis. Aproximadamente el 75% de los pacientes con esquizofrenia experimentan déficits cognitivos y entre el 40% y el 60% en los pacientes con trastorno bipolar (TB). Entre las alteraciones cognitivas presentes en la esquizofrenia, destacan (7-10):

- La memoria declarativa: capacidad de aprender y recordar conscientemente contenido verbal.
- Las funciones ejecutivas: capacidad de iniciar, planificar, controlar la propia conducta.
- Memoria de trabajo: razonamiento, planificación a largo plazo etc.
- Vigilancia o capacidad de mantener nivel de alerta varios minutos seguidos etc.

Todas ellas forman parte importante de la discapacidad que aquejan estos pacientes y se ha visto que dichos déficits se presentan tanto en fases iniciales de la enfermedad como en fases avanzadas y crónicas de la misma.

1.3 Antipsicóticos: mecanismo de acción, avances y efectos en la población psiquiátrica

Pese a los avances logrados en los abordajes farmacológicos y no farmacológicos en estos pacientes, la mejora cognitiva sigue siendo un objetivo terapéutico a estudio. Con la aparición de los primeros antipsicóticos típicos o de primera generación (AP1G) en la década de los 50, conocidos como neurolépticos, se consiguió una respuesta óptima sobre la disminución en los efectos positivos pero se asumían muchos efectos adversos derivados de la acción sobre los receptores dopaminérgicos. Fue en la década de los 90, con la aparición de los antipsicóticos atípicos o de segunda generación (AP2G), cuando se consiguió incrementar la eficacia sobre la disminución en dichos síntomas y con menores efectos adversos al utilizar diferentes mecanismos de acción sobre la dopamina y serotonina (6, 7, 11).

Lo descrito sobre los medicamentos antipsicóticos atípicos de elección en la actualidad para el tratamiento de dicha patología, se han centrado en paliar los síntomas positivos. Pero abordar los

cognitivos también es de importancia por la afectación en la calidad de vida de estos pacientes. De hecho, la aparición de los AP atípicos, supuso una revolución farmacológica ya que debido a su afinado mecanismo de acción selectivo sobre los receptores D2 de la corteza mesocorticolímbica, del núcleo accumbens y parte del sistema estriado ventral (región que media la información que interviene en la motivación, emoción y movimiento), se consiguió una menor frecuencia de aparición de síntomas extrapiramidales y de catalepsia como efectos secundarios comunes a los antipsicóticos típicos (11-14).

Dichos fármacos, actúan como agonistas parciales dopaminérgicos con una menor actividad intrínseca que les permite actuar como agonistas o antagonistas dependiendo de la concentración del neurotransmisor circulante. Esto quiere decir que se comportarán como un antagonista parcial dopaminérgico cuando nos encontremos en un ambiente hiperdopaminérgico y como agonista cuando predomine la hipodominergia mesolímbica (12).

Destacar dentro de este grupo de fármacos a la cariprazina (CAR). Se trata de un fármaco de reciente incorporación al grupo de antipsicóticos cuya característica diferencial es que se trata de un agonista parcial de los receptores de dopamina D2/D3, y en menor medida sobre los receptores de serotonina 5HT1A y antagonista de los receptores 5 HT2B de la serotonina y H1 de la histamina (sin afinidad apreciable sobre los receptores muscarínicos colinérgicos). Dicho fármaco, difiere del resto de los de los AP de este grupo en su afinidad y potencia por el receptor D3, la cual es superior incluso que la propia dopamina. Por ello se une de forma completa sobre el receptor cuando se administra a dosis terapéuticas de 1.5 a 6 mg/dl (9, 11, 12).

Aclarar que los receptores D3 se expresan principalmente en la vía mesolímbica y se asocian con el funcionamiento cognitivo, por lo que la caripripazina al bloquear el receptor D3 muestra mejorías sobre dichas funciones cognitivas y los síntomas negativos en personas diagnosticadas de esquizofrenia y otros trastornos psicóticos como pueden ser los episodios bipolares mixtos (11,12).

Estudios realizados *in vitro* en animales, ya han demostrado que dicho fármaco aporta una mayor actividad procognitiva y no solo una mejora en síntomas positivos y negativos. Además, las investigaciones llevadas a cabo en humanos diagnosticados de esquizofrenia también han señalado que la cariprazina mejora el rendimiento cognitivo en comparación con el placebo así como con otros fármacos antipsicóticos de primera y segunda generación.

Sin embargo, la evidencia disponible sobre la eficacia pro-cognitiva de la cariprazina es escasa y quizá no concluyente. Por lo tanto, se ha propuesto con el presente trabajo el objetivo de revisar sistemáticamente toda la información y artículos científicos disponibles hasta la fecha sobre la efectividad de la cariprazina en el impacto cognitivo de las personas con esquizofrenia y otras afecciones mentales.

1.4 Justificación

El efecto de los antipsicóticos sobre los síntomas negativos y positivos, ha sido y es muy estudiado en la actualidad, pero no lo es tanto sobre su efecto y mejora en la cognición. Dado que el deterioro cognitivo, es uno de los factores más relevante sobre la funcionalidad de las personas y la cual se ve muy afectada en población psiquiátrica, surge la necesidad de buscar herramientas terapéuticas para ser abordado de forma precoz como puede ser con el uso de cariprazina.

2. HIPÓTESIS

2.1 Hipótesis nula: Los pacientes diagnosticados de esquizofrenia, o afecciones similares, tratados con cariprazina presentan una mejoría en la cognición frente a aquellos que son tratados con otros antipsicóticos los cuales no comparten los mismos mecanismos de acción.

2.2 Hipótesis alternativa: Los pacientes diagnosticados de esquizofrenia, o afecciones similares, tratados con cariprazina, no presentan una mejoría en la cognición frente a aquellos que son tratados con otros antipsicóticos que no comparten los mismos mecanismos de acción.

3. OBJETIVOS

4.1 Principal: Describir si los pacientes diagnosticados de esquizofrenia y trastorno bipolar en tratamiento con cariprazina a dosis terapéuticas, presentan mayores efectos beneficiosos sobre la cognición que cuando son tratados con otros antipsicóticos.

4.2 Secundario: Conocer los efectos a favor de la cariprazina en otros dominios analizados a través de herramientas de medida, como son los síntomas positivos y negativos frecuentes en la esquizofrenia.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Diseño del estudio: criterios de selección

Se trata de un estudio descriptivo de tipo revisión sistemática, llevada a cabo por tres investigadores diferentes, acerca de la bibliografía publicada sobre si el uso de la cariprazina en pacientes diagnosticados de esquizofrenia y trastorno bipolar (como principales afecciones mentales) ofrece una mejoría sobre la cognición.

A continuación, se definen los criterios de inclusión y exclusión, los cuales fueron revisados de manera rigurosa para la selección de artículos y posteriormente poder realizar una replicación de la búsqueda de manera concisa.

Se incluyeron:

- Ensayos clínicos aleatorizados (ECA).
- Estudios realizados en humanos.
- Artículos de no más de 10 años desde su publicación.
- Pacientes con cualquier enfermedad mental según el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) 5TR*.
- Pacientes en cualquier estadio de la enfermedad.
- Estudios que incluyan a dicha población y que reciba tratamiento con cariprazina en monoterapia a diferentes dosis terapéuticas (1.5 mg/dl-6 mg/dl).
- Estudios donde se evaluó la eficacia de la cariprazina en monoterapia a diferentes dosis terapéuticas (1.5mg/día-6mg/día).
- Estudios publicados en lengua inglesa.
- Estudios publicados hasta el 31 de diciembre del 2023.

Se excluyeron:

- Las revisiones narrativas, estudios observacionales, los informes de casos, los resúmenes de congresos, las cartas o los editoriales.

En la tabla PICO (Paciente, Intervención, Comparación, *Outcomes* o resultados) que se encuentra en el apartado de anexos (tabla IV), quedan mejor definidos los criterios de selección de los artículos finalmente incluidos en la revisión, así como otras características de interés de estos.

4.2 Estrategia de búsqueda

Se diseñó un protocolo de trabajo descrito en las siguientes fases: en primer lugar se definieron los criterios de selección, seguidamente se realizó la búsqueda de artículos en las diferentes bases bibliográficas, se eliminaron los duplicados y se seleccionaron los trabajos basándonos en los títulos y resúmenes acordes a los criterios establecidos para posteriormente acotar la selección mediante la lectura de los artículos a texto completo. Finalmente, se analizaron los resultados y se redactó una síntesis de los mismos.

La bibliografía científica fue revisada en diferentes bases de datos tales como: *Pubmed, The Cochrane, Scopus and Web of Science*, siguiendo con las recomendaciones del modelo PRISMA versión 2020. Además, se han identificado estudios adicionales mediante la búsqueda manual de referencias significativas de los estudios ya incluidos. El protocolo fue registrado en PROSPERO (nº de registro CERD4223485028). Por último, aclarar que se evaluó la calidad de los mismos y su información según las recomendaciones que arroja la escala Jadad. Dicha escala está formada por 5 dominios (aleatorización y asignación, metodología para generar la aleatorización, cegamiento, metodología de

cegamiento y retiros o abandonos). Es utilizada para cuantificar la calidad metodológica de los ECA. A cada estudio incluido en la revisión se le ha asignado un valor numérico que oscila entre 0 (alto riesgo de sesgo) y 5 (bajo riesgo de sesgo). Para evaluar la calidad de los estudios post hoc se han tomado como referencias estudios pivotaes originales de los que se ha seleccionado la muestra (13).

Los términos *Mesh* utilizados en todas ellas fueron "cariprazine", "cognit", "schizophrenia" y "psychiatric disorders". Como filtros "humans", "free full text" y los años de publicación (10 años) con el uso del conector booleano AND y OR. En la tabla I, queda detallada las combinaciones de búsqueda utilizadas en las diferentes bases de datos.

Tabla 1. Combinación de búsqueda en las diferentes bases de datos.

Pubmed	- ("Cariprazine" [Mesh]) AND ("Cognit" [Mesh]) AND ("Schizophrenia" [Mesh])
The Cochrane	- ("Cariprazine" [Mesh]) AND ("Cognit" [Mesh]) AND ("Schizophrenia" [Mesh])
Scopus	OR ("Psychiatric disorders" [Mesh])
Web of Science	En todas ellas como filtros: "humans" y "free full text"

4.3 Medidas de resultado

En el anexo II, se encuentran descritas las diferentes herramientas de medida utilizadas para la cognición y otros dominios mencionados en los resultados de los estudios seleccionados. Aclarar, que para describir dichos resultados se hizo referencia en todos ellos al cambio medio desde el inicio hasta el final del periodo de seguimiento agrupados en la población por intención de tratar (ITT) y también en subgrupos de población específicos creados en función del grado de deterioro cognitivo.

Además, se arrojaron algunos datos acerca del cambio de la mediana (M), la desviación estándar (SD) desde el inicio, el cambio medio de mínimos cuadrados (LSMC), la diferencia de medias de mínimos cuadrados (LSMD) y los tamaños del efecto (ES) para el cambio desde el inicio hasta el final del seguimiento (14-16).

4.4 Diagrama de flujo: resumen de búsqueda

En una primera búsqueda, se obtuvieron un total de 136 artículos. De todos ellos, se procedió a la lectura de los resúmenes para descartar aquellos que no cumplieran con los criterios de selección descritos. De estos, 37 fueron eliminados de la lectura completa por duplicación, al haberse realizado la búsqueda en diferentes bases de datos. De los 104 restantes, fueron excluidos 85.

En una segunda fase de lectura de los 19 artículos restantes, finalmente solo fueron aceptados 5 artículos para proceder a analizar sus resultados y definir así discusión y conclusiones sobre el uso del fármaco para la mejoría en la cognición. En la figura 1, se muestra el diagrama de flujo donde se recogen los artículos que fueron seleccionados definitivamente.

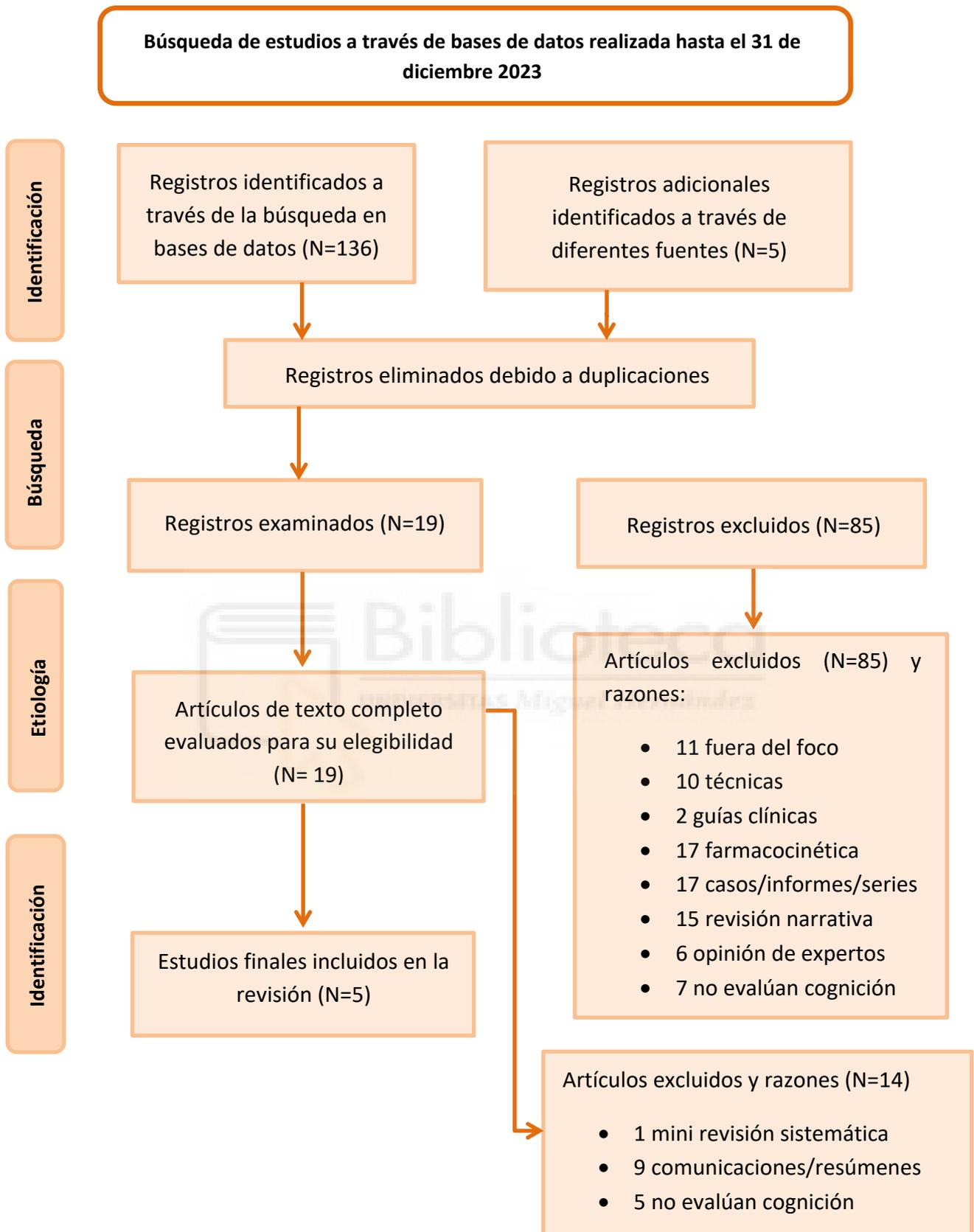


Figura 1: Diagrama de flujo y resultados de la búsqueda en las bases de datos, incluidos los motivos de exclusión y los estudios seleccionados modelo PRISMA.

5. RESULTADOS

A continuación quedan descritos los resultados más relevantes y estadísticamente significativos a favor del uso de cariprazina quedando mucho más detallados en la tabla IV en el apartado de anexos. Todos los artículos compartían el mismo objetivo: describir el efecto de la cariprazina sobre la cognición, cuando es administrada a dosis terapéuticas entre 1.5mg/día y 6 mg/día, y otros dominios. La población a estudio estaba comprendida entre 18 y 65 años, diagnosticada principalmente de esquizofrenia y de trastorno bipolar.

5.1 Efecto de la cariprazina sobre la cognición en pacientes diagnosticados de esquizofrenia.

Marder *et al.* (17) seleccionaron a una población en fase aguda de la enfermedad (N=1466) para su ensayo clínico aleatorizado 1:1:1 en fase II/III. Analizaron los efectos sobre la cognición medida a través de los parámetros de la escala *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) administrando cariprazina a dosis de 1.5-9 mg/día o placebo. Concluyeron que existía una mejoría en al menos 5 ítems de dicha escala, siendo el factor de pensamiento desorganizado de Marder de la cognición sobre el que se obtuvieron mejores efectos positivos a favor de cariprazina a dosis 4.5-6 mg/día ($p < 0.0001$ CAR 4.5-6 mg vs PBO).

Fleischlacker *et al.* (18) con su ensayo clínico doble ciego realizado durante 26 semanas seleccionaron a una población que en fases estables, presentaban síntomas negativos persistentes a pesar del tratamiento. Se propusieron estudiar el efecto de la cariprazina (N=227) a dosis de 3-6 mg/día comparándola con la administración de risperidona (N=229) a iguales dosis. Los resultados también fueron evaluados a través de la escala PANSS. Concluyeron que de nuevo el ítem Marder diferencia de medias de mínimos cuadrados (LSMD) del pensamiento desorganizado y cognición arrojaron un resultado estadísticamente significativo a favor de la cariprazina cuando se comparaba con risperidona (CAR vs RIS -0,63 $p < 0.05$).

El ensayo clínico aleatorizado en fase II/III de 6 semanas de duración, doble ciego con cariprazina 1.5 mg, 3 mg y 5 mg o placebo realizado por Falkai *et al.* (19) sobre un total de N=874 y en pacientes con diferentes estadios de la enfermedad (temprana CAR (N=302) vs PBO (N=140), tardía: CAR (N=271) vs PBO (N=125)), obtuvieron resultados arrojados en la escala PANSS a favor de la cariprazina. Dichos resultados favorables fueron encontrados en la medición del factor de pensamientos desorganizados de Marder LSMD tanto en etapas tempranas (CAR vs PBO -1.2; ES 0.39, $p < 0.001$) como en etapas tardías (CAR vs PBO -1.3, ES 0.39, $p < 0.01$). También fue estadísticamente significativo el resultado total de la escala PANSS en todos los pacientes, independientemente del estadio de la enfermedad.

Finalmente, artículos como el de McIntyre *et al.* (20) realizaron diferentes estudios de nuevo en forma de ensayos clínicos en fases II/III aleatorizados para placebo, cariprazina (dosis 3-6 mg/día) y

aripripazol 10mg de 6 semanas de duración. Seleccionaron a una población de pacientes diagnosticados tanto de esquizofrenia, como de manía o depresión en contexto de un TB I. Los resultados fueron comparados y medidos con las escalas de calificación MADRS, FAST y PANSS.

En los tres ensayos realizados en pacientes con esquizofrenia (N=520) que presentaban un episodio agudo de la enfermedad y un alto deterioro cognitivo al comienzo del estudio, se administraron dosis de cariprazina, aripripazol o placebo aleatoriamente. Para poder evaluar objetivamente el efecto de dichos fármacos es importante especificar que los resultados se basaron en el rendimiento de la batería de atención del sistema Cognitive Drug Research (CDR), cuya herramienta divide en dos los factores a estudio, por un lado los de poder de atención (PoA), y por otro la continuidad de atención (CoA).

En los resultados arrojados se observó una mejoría en el PoA para cariprazina 3 mg/d frente a placebo ($p = 0,0036$), pero no para cariprazina 6 mg/d ni para aripripazol 10mg. También se observó una mejoría en los ítems individuales de la subescala cognitiva PANSS ($P < .001$) y en concreto en el factor de pensamiento desorganizado PANSS LSMD=-2. Por último, se obtuvieron resultados acerca de la puntuación sobre el CoA desde el inicio hasta la semana 6 cuyas diferencias frente a placebo fueron estadísticamente significativas para cariprazina 3 y 6 mg/día ($p=0.0012$ y $p= 0.0073$ respectivamente), pero no para aripripazol 10 mg/día ($p=0.410$).

5.2 Efecto de la cariprazina sobre la cognición en pacientes diagnosticados de manía en contexto de TB I.

Estudios como los de Vieta *et al.* (21) seleccionaron a un total de 393 pacientes diagnosticados de depresión mayor (en contexto de TB I) para administrarles durante 8 semanas placebo o cariprazina de forma aleatoria y doble ciego (CAR: N= 135 a dosis 1.5 mg/d vs CAR N= (126), 3 mg/d y placebo (N=132)). Entre los resultados relacionados con la mejora en la cognición, se obtuvieron una puntuación en la FAST cognitive subscale LSMD positiva para cariprazina (CAR 1.5 mg/d vs PBO -1.2, y CAR 3mg/d, $p<0.01$).

En lo referido a la población con manía, McIntyre *et al.* (20) arrojaron cambios en la cognición a favor de cariprazina frente a placebo ($p<0.001$). De hecho, todos aquellos pacientes que al inicio del estudio tenían una puntuación en la escala PANSS cognitive ≥ 15 y superior o igual a la mediana, también obtuvieron resultados significativos a favor de cariprazina en todos los ítems (P2: -0,4, $P < 0,0001$; N5: -0,2, $P = 0,0127$; N7: -0,1, $p = 0,1246$; G10: -0,1, $P = 0,0392$; G11: -0,3, $p = 0,0002$), a excepción de la desorientación.

5.3 Efecto de la cariprazina sobre la cognición en pacientes diagnosticados de depresión en contexto de TBI.

El tercer grupo de pacientes del estudio de McIntyre *et al.* (20) diagnosticados de depresión, fueron divididos en dos grupos según las semanas de duración del estudio (6 y 8 semanas). Los resultados arrojados fueron medidos con las escalas FAST y MADRS.

A su vez, dentro de estos pacientes se hizo una distinción sobre la gravedad de los síntomas cognitivos de la población a estudio. Sobre aquellos que presentaban síntoma leves, el “p” valor arrojado fue de <0.0001 cuando se administraba CAR 1.5 mg/día y de $p=0.00292$ cuando se administraba CAR 3mg/día. Para aquellos pacientes que presentaban síntomas moderados, el p valor de CAR 1.5 mg fue de 0.0001 y el de CAR 3mg/d fue de 0.0366.

En el grupo de 6 semanas, los cambios en dichos síntomas obtenidos con la escala MADRS, concluyen que las diferencias frente a placebo fueron estadísticamente significativas para cariprazina 1.5 mg/d ($p<0.0001$) y 3 mg/d ($p<0.0365$). Por último, en el grupo de 8 semanas, se obtuvieron resultado significativos en la subescala FAST para CAR 1.5 mg vs PBO $p = 0.0035$, pero no así en CAR 3mg/d ($p>0.05$).

5.4 Otros resultados significativos a favor de la cariprazina como fármaco de elección en pacientes con esquizofrenia y TB I.

Marder *et al.* (17) obtuvieron resultados estadísticamente significativos a favor de cariprazina en otros factores medidos con la escala PANSSS como son la hostilidad y la depresión, el rendimiento social pasivo, el retraimiento emocional y la falta de atención medidos también con dicha escala.

Fue en la subescala cognitiva de Mettzer sobre la que Fleischlacker *et al.* (18) obtuvieron resultados positivos y significativos cuando se comparó CAR vs RIS -0.53, $p<0.05$. También fueron los obtenidos en la mejora de los síntomas negativos y sobre otros dominios como el efecto embotado, el retraimiento emocional, la mala relación, el retraimiento social pasivo y la dificultad del pensamiento abstracto (CAR vs RIS -0.17 $p<0.05$).

Finalmente Vieta *et al.* (21), concluyeron la existencia de una mejoría en la mitad de los ítems medidos con dicha escala desde el inicio del estudio hasta pasadas las 8 semanas en el 43% de los pacientes tratados con cariprazina a dosis de 1-5 mg/dl, y en el 32% de pacientes a dosis de 3mg/día. En otros ítems de la escala como son la autonomía, el funcionamiento ocupacional, el funcionamiento cognitivo y el tiempo libre, también arrojaron resultados significativos a favor de cariprazina (1.5mg/dl).

Tabla II: Resultados significativos de McIntyre *et al.* sobre su estudio en pacientes con esquizofrenia y manía/depresión en TBI.

Esquizofrenia N=520	-PoA:				
	<ul style="list-style-type: none"> • CAR 3 mg/d vs PBO p=0.0036 • CAR 6 mg/d y AR 10 mg p=0.12 • CAR 3mg /d vs ARI 10 mg/d p=0.0064 • AR 10 mg p=0.41 				
Manía N=1012	-CoA:				
	<ul style="list-style-type: none"> • CAR 3 mg/d vs PBO p = 0.0012 • CAR 6 mg/d vs PBO p = 0.0073 • ARI 10 mg/d vs PBO p = 0.410 				
Depresión N=1383	MADRS 6 semanas	- CAR 1,5 mg/d vs PBO p<0.001	Síntomas leves	Síntomas moderados	
		- CAR 3 mg/d vs PBO p<0.0365	-CAR 1.5 mg/d p <0.0001	- CAR 1.5 mg p= 0.0001	
	FAST 8 semanas	-CAR 1.5 mg/d vs PBO p<0.0035		-CAR 3mg/d p=0.0292	-CAR 3mg/d p=0.0366
		-CAR 3mg/d vs PBO p>0.05			

*CAR: cariprazina, RIS: risperidona, PBO: placebo, ARI: aripripazol, MADRS: Marder Disorganized Thoughts factor, FAST: Functioning Assessment Short Tests.

Tabla III: Resumen de los resultados sobre la mejora en la cognición ordenados por herramientas de medida, el fármaco y las dosis utilizadas en los diferentes artículos seleccionados.

Factor de pensamiento desorganizado de Marder de la cognición LSMD PANSS	Marder <i>et al.</i>	-CAR 4.5-6 vs PBO mg/día p<0-0001	
	Fleischlacker <i>et al.</i>	-CAR 3-6mg/día vs RIS 3-6 mg/día p<0.05	
	Falkai <i>et al.</i>	-Etapas tempranas: CAR vs PBO -1.2; ES 0.39, p< 0.001 -Etapas tardías: CAR vs PBO -1.3, ES 0.39, p< 0.01	
	McIntyre <i>et al.</i>	Manía PANSS ≥15	- CAR en todos los ítems (P2: -0,4, P < 0,0001; N5: -0,2, P = 0,0127; N7: -0,1, p = 0,1246; G10: -0,1, P = 0,0392; G11: -0,3, p = 0,0002
Esquizofrenia		-CAR 3 mg/día p= 0,0006; CAR 6 mg/día p = 0,0260	
Subescala cognitiva de Mettizer	Fleischlacker <i>et al.</i>	-CAR vs RIS -0.53, p<0.05 -CAR vs RIS -0.17 p<0.05: efecto embotado, retraining emocional, mala relación, dificultad del pensamiento abstracto	
	McIntyre <i>et al.</i>	Manía	-CAR vs PBO LSMD p=<0.0001
FAST Cognitive subscale LSMD	Vieta <i>et al.</i>	-CAR (N= 135), 1.5 mg/d vs CAR (N= 126), 3 mg/d • Positivo CAR 1.5 mg/d vs PBO -1.2, p<0.01 y vs CAR 3mg/d	
	McIntyre <i>et al.</i>	Depresión	-CAR 1.5 mg/d p<0.0035 vs PBO- -CAR 3mg/d p>0.05
MADRS	McIntyre <i>et al.</i>	Depresión	-CAR 1.5 mg/d vs PBO p<0.000 -CAR 3 mg/d vs PBO p<0.0365

*LSMD: diferencia de medias de mínimos cuadrados, PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale, MADRS: Marder Disorganized Thoughts factor, FAST: Functioning Assessment Short Tests.

6. DISCUSIÓN

Todos los artículos de la presente revisión sistemática (16-20) tenían en común que se trataban de ensayos clínicos aleatorizados post hoc, doble ciego y en diferentes fases de estudio (con predominancia II/III) e iban dirigidos a población con un rango de edad comprendido entre 18-65 años diagnosticados de esquizofrenia y trastorno bipolar con síntomas cognitivos propios de la enfermedad. Además cumplían con el objetivo de concluir que la cariprazina administrada a diferentes dosis terapéuticas, mejoraba significativamente la cognición cuando se comparaba con aripripazol, risperidona o placebo. Las dosis de cariprazina utilizadas en todos ellos eran en rango terapéutico de 1.5 mg a 6 mg/día, risperidona a mismas dosis que para cariprazina y aripripazol a dosis de 10mg/día.

Marder *et al.* (17), Fleischlacker *et al.* (18), Falkai *et al.* (19) únicamente incluían en su estudio a pacientes diagnosticados de esquizofrenia. En concreto Falkai *et al.* (19), hacían una distinción entre pacientes en diferentes etapas de la enfermedad encontrando resultados significativos en ambos grupos. Vieta *et al.* (21), solo trabajó con población diagnosticada de manía. Y por último McIntyre *et al.* (20), incluyeron tanto a población diagnosticada de esquizofrenia como de manía o depresión en contexto de un TB I.

Marder *et al.* (17), Fleischlacker *et al.* (18), Falkai *et al.* (19) y McIntyre *et al.* (20) tuvieron como objetivo de estudio a una población diagnosticada de esquizofrenia con presencia de síntomas cognitivos previos al estudio. Marder *et al.* (17) y Fleischlacker *et al.* (18), obtuvieron resultados a favor de la cariprazina en la escala PANSS para el factor de la cognición de Marder cuando se administran dosis terapéuticas altas entre los 3 y 6 mg/día. Sin embargo, McIntyre *et al.* (20) y Falkai *et al.* (19), concluyen que dichos resultados significativos eran favorables a cariprazina pero cuando ésta se administraba a dosis bajas (1.5- 3mg/día). También fueron Vieta *et al.* (21) y McIntyre *et al.* (20), quienes obtuvieron resultados significativos a favor de administrar cariprazina a dosis bajas 1.5 mg- 3mg/día ($p=0.0001$ y $p=0.0366$ pero en una población diagnosticada de manía y depresión respectivamente).

En ninguno de los estudios en los que se comparaba aripripazol a 10mg/día y/o risperidona 3-6mg/día frente a cariprazina, se obtuvieron resultados significativos ($p>0.005$) en la mejoría sobre la cognición. (18, 20). Marder *et al.* (17), Falkai *et al.* (19) y Vieta *et al.* (21), solo comparaban cariprazina con placebo y no con otros fármacos. Solo fueron Fleischlacker *et al.* (18) y McIntyre *et al.* (20) quien si incluyeron en sus ensayos la administración de risperidona y aripripazol como comparativas respectivamente. Por todo ello, la generalización de los resultados a la eficacia o no del uso de la cariprazina frente al uso de otros antipsicóticos quedaba sesgada. Además, también se encuentran dificultades para establecer conclusiones definitivas generales a todos ellos sobre el efecto de dicho fármaco en la cognición, ya que la mejora en este dominio podría estar relacionada con la acción del fármaco sobre otros síntomas.

Como principal limitación común a todos los estudios (17-21) fue que el análisis de los resultados se realizó post-hoc, es decir, las conclusiones fueron llevadas a cabo una vez que se habían completado los estudios, por lo que la certeza de las conclusiones generadas queda limitada. Además este hecho aumenta la probabilidad de generar sesgos de selección, de información, de confusión e incluso de relación de casualidad. Para evitarlo, los investigadores deben de interpretar los resultados con precaución y tener en consideración los posibles sesgos y limitaciones antes de llevar a cabo el estudio.



7. CONCLUSIONES

1. El deterioro cognitivo es uno de los factores más relevantes que interfieren en la correcta funcionalidad sobre la población psiquiátrica, por lo que abordarlo farmacológicamente de forma precoz, genera una temprana recuperación en población diagnosticada de esquizofrenia y otras afecciones mentales como el TBI.
2. La cariprazina obtuvo resultados significativos en cuanto a la mejora en la cognición cuando se comparó con placebo, aripripazol y risperidona, especialmente en pacientes con mayor deterioro inicial y sobre todo cuando se administró a dosis terapéuticas bajas (1mg-3mg/día).
3. Los resultados favorables obtenidos con la administración de cariprazina a dosis bajas (1.5-3mg) y compartidos por todos los estudios revisados, son los obtenidos en la medición del ítem Marder del pensamiento desorganizado y cognición (LSMD) de la escala PANSS.
4. El uso de cariprazina en pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar, podría convertirse en una opción terapéutica eficaz y de elección para mejorar tanto la cognición, como los síntomas positivos y negativos. Sin embargo, se necesitan más estudios que utilicen escalas específicas y estandarizadas para sacar conclusiones definitivas sobre dicho efecto y paliar con las limitaciones descritas.

8. OPINIÓN PERSONAL

El aprendizaje tras la realización de la presente revisión de artículos científicos acerca de un fármaco de reciente uso en el mundo de la psiquiatría, me ha hecho comprender que no todos los fármacos antipsicóticos generan los mismos resultados en la población con diferentes afecciones mentales. La inserción en la sociedad de todos ellos y la mejora en la calidad de vida, debe de ser el objetivo principal cuando se plantea la administración de cualquier tratamiento ya sea farmacológico o no.

No solo es fundamental la preocupación por los síntomas inherentes a cada patología, como son los síntomas positivos y negativos en el caso de la esquizofrenia, sino que otros como la cognición tienen que ser también abordados para conseguir la pronta recuperación de estos pacientes y una inclusión total en la sociedad. Las patologías mentales son cada vez más un problema de salud mayor, por lo que deben de ser abordados como cualquier otra enfermedad, y sin duda alguna, evitar su estigmatización.



9. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización mundial de la salud (OMS). Esquizofrenia. [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>
2. Pichot P. et al. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Masson ediciones. Barcelona: 1995. Disponible en: <https://psicovalero.files.wordpress.com/2014/06/manual-diagn3b3stico-y-estad3adstico-de-los-trastornos-mentales-dsm-iv.pdf>
3. American Psychiatric Association: psychosocial treatment research in psychiatry. A task for report of the American association. 1ªed. Washington, 1993.
4. Cirici R. La adherencia al tratamiento de los pacientes psicóticos. Rev. Psiquiat. Fac. Med. Barcelona [Internet]. 2002 [consultado 20 oct. 2017];29(4)(4):232–8. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Roser_Amell/publication/288395258_The_therapeutic_adherence_in_psychotic_patients/links/5757264f08ae05c1ec16cfc1/The-therapeutic-adherence-in-psychotic-patients.pdf
5. Giménez C. Bases moleculares de la esquizofrenia. Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia [revista en internet].; 2012; 78(4). Disponible en: <Microsoft Word - 05cecilio.docx> (analesranf.com)
6. Caballo VE. et al. Manual de psicopatología y trastornos psicológicos. Madrid; 2011.p.363-393.
7. Barrera A. et al. Los trastornos cognitivos de la esquizofrenia. Rev.chil.neuro-psiquiatr.v44 n33 Santiago. 2006; 44(3):215-221. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272006000300007>
8. Joyce M et al. Cognitive heterogeneity in first-episode schizophrenia. Br J Psychiatry 2005; 187: 516-522. Available from: [Cognitive heterogeneity in first-episode schizophrenia - PubMed \(nih.gov\)](http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15888881/)
9. Sole B. et al. Deterioro cognitivo en el trastorno bipolar: estrategias de tratamiento y prevención. Int J Neuropsicofarmacol. 2018; 20(8):670–680. Disponible en: [Cognitive heterogeneity in first-episode schizophrenia | The British Journal of Psychiatry | Cambridge Core](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijnp.13201)

10. Raffard, S. et al. Explorando el potencial de aprendizaje de personas con esquizofrenia en distintas condiciones psicopatológicas. Clinica y salud. Vol.27, nº2. Jul.2016.; 35:353-360. Disponible en : [Explorando el potencial de aprendizaje de personas con esquizofrenia en distintas condiciones psicopatológicas \(isciii.es\)](#)
11. Garcia-Anaya M. et al. Los antipsicóticos atípicos: una revisión. Salud mental, Vol.24, Nº. 5, octubre 2020. Disponible en: [Los antipsicóticos atípicos: Una revisión \(medigraphic.com\)](#)
12. Ficha técnica de la cariprazina. CIMA. Disponible en: [Reagila, INN-cariprazine \(aemps.es\)](#)
13. Cascaes da Silva. F. et al. Escalas de evaluación de la calidad de estudios científicos. Revist Cubana de Información en Ciencias de la Salud. 2013; 24 (3): 295-312. Disponible en: [Microsoft Word - ics07313.doc \(sld.cu\)](#)
14. Kay SR. et al. Escala para el síndrome positivo y negativo de la esquizofrenia. (PANSS). 1987; 13:261-276. Disponible en: [Microsoft Word - 8. PANSS.doc \(juntadeandalucia.es\)](#)
15. Pena-Garijo J. et al. Cognición en la esquizofrenia. Estado actual de la cuestión (I): métodos de evaluación y correlatos neurales. Rev. Asoc. Esp.Neuropsiq. Vol.40 nº137. Jnu.2020. Disponible en: [Cognición en la esquizofrenia. Estado actual de la cuestión \(I\): métodos de evaluación y correlatos neurales \(isciii.es\)](#)
16. Lujan-Lujan EM. Et al. Validación de la versión española de la Escala de funcionamiento breve (FAST) en pacientes diagnosticados de esquizofrenia. Vol.15. Núm. 3. Jul-Sep. 2002. Disponible en: [Validación de la versión española de la Escala de funcionamiento breve \(FAST\) en pacientes diagnosticados de esquizofrenia | Revista de Psiquiatría y Salud Mental \(elsevier.es\)](#)
17. Marder S. et al. Efficacy of cariprazine across symptom domains in patients with acute exacerbation of schizophrenia: Pooled analyses from 3 phase II/III studies. 2019. Jan;29 (1):127-136. Available in: [Efficacy of cariprazine across symptom domains in patients with acute exacerbation of schizophrenia: Pooled analyses from 3 phase II/III studies - PubMed \(nih.gov\)](#)
18. Fleischlacker W. et al. The efficacy of cariprazine in negative symptoms of schizophrenia: Post hoc analyses of PANSS individual items and PANSS-derived factors. 2019. May: 58:1:1-9. Available in: [The efficacy of cariprazine in negative symptoms of schizophrenia: Post hoc analyses of PANSS individual items and PANSS-derived factors - PubMed \(nih.gov\)](#)

19. Falkai P. et al. The efficacy and safety of cariprazine in the early and late stage of schizophrenia: a post hoc analysis of three randomized, placebo-controlled trials. 2023. Feb; 28 (1):104-11. Available in: [The efficacy and safety of cariprazine in the early and late stage of schizophrenia: a post hoc analysis of three randomized, placebo-controlled trials - PubMed \(nih.gov\)](#)
20. McIntyre SR. et al. The efficacy of cariprazine on cognition: a post hoc analysis from phase II/III clinical trials in bipolar mania, bipolar depression, and schizophrenia. 2023. Jun; 28(3):319-330. Available in: [The efficacy of cariprazine on cognition: a post hoc analysis from phase II/III clinical trials in bipolar mania, bipolar depression, and schizophrenia - PubMed \(nih.gov\)](#)
21. Vieta E. et al. The efficacy of cariprazine on function in patients with bipolar depression: a post hoc analysis of a randomized controlled trial. 2021. Sep; 37(9): 1635-1643. Available in: [The efficacy of cariprazine on function in patients with bipolar depression: a post hoc analysis of a randomized controlled trial - PubMed \(nih.gov\)](#)



10. ANEXOS

10.1 Anexo I. Tabla IV: Resumen PICO de resultados sobre el efecto Cariprazina.

AUTOR AÑO	TITULO	EDAD	CRITERIOS DE SELECCIÓN	DIAGNÓSTICOS	DURACIÓN DEL TRATAMIENTO	ESCALA	TIPO DE ESTUDIO	RESULTADOS	CALIDAD
Marder et al. 2019.	Efficacy of cariprazine across symptom domains in patients with acute exacerbation of schizophrenia: Pooled analyses from 3 phase II/III studies	18-60	- Inclusión: puntuación de 4 CGI-S clinical global impressions \rightarrow 80 <120 en PANSS - Exclusión: pacientes que cumplen trastornos psiquiátricos descrito DSM IV, en brote psicótico, abuso de sustancias, que tomen BZD	Esquizofrenia con al menos un episodio agudo en <2 semanas. -N= 1466	6 semanas en tratamiento con placebo o cariprazina 1.5-9 mg/día.	Escala PANSS CGI-S	Análisis post hoc de 3 ensayos doble ciego. Randomizado 1:1:1 placebo o cariprazina	- Factor desorganizado de Marder de la cognición LSMD: CAR 4.5-6 mg/día vs PBO $p < 0.0001$ - Factor desorganizado Marder para la cognición ES: (CAR vs PBO 0.47, $p < 0.0001$) - Efecto del tratamiento con CAR 4.5-6 mg/d > CAR 1.5-3 mg/d	5
Fleischlacker et al. 2019	The efficacy of cariprazine in negative symptoms of schizophrenia: Post hoc analyses of PANSS individual items and PANSS-derived	18-65	- Inclusión: puntuación en PANSS >24 y al menos 2 de 3 síntomas negativos - Exclusión: trastorno diferente a la esquizofrenia o estado clínico inestable, pacientes con síntomas depresivos	Esquizofrenia con síntomas negativos y duración de la enfermedad >de 2 años y estables durante 6 meses previos al estudio N= 456	26 semanas dosis de cariprazina 3-6 mg/día o risperidona 3-6mg/día	- Escala PANSS - Escala de rendimiento personas y social (PSP)	Análisis post hoc, ensayo clínico randomizado doble ciego. a CAR 4.5 mg y RIS 4 mg al día	- Factor desorganizado del pensamiento Marder LSMD PANSS: CAR 3-6mg/día vs RIS 3-6 mg/día $p < 0.05$ - Subescala Meltzer: CAR vs RIS -0.53, $p < 0.05$ - CAR vs RIS -0.17 $p < 0.05$: efecto embotado,	5

Cariprazina como antipsicótico de elección para mejorar la cognición en pacientes diagnosticados de esquizofrenia y otras afecciones mentales: una revisión sistemática

	factor							retraining emocional, mala relación, dificultad del pensamiento abstracto	
Vieta et al. 2021	The efficacy of cariprazine on function in patients with bipolar depression: a post hoc analysis of a randomized controlled trial	18-65	<p>-Inclusión: Diagnóstico de TBI y esquizofrenia según DSMIV, sin características psicóticas con episodio maniaco o mixto y un episodio depresivo mayor de >4 semanas y <12 meses</p> <p>-Exclusión: TB II, trastornos relacionados con el consumo de sustancias y alcohol, riesgo de suicidio</p>	TB I en fase depresiva mayor sin episodios de psicosis N=393	8 semanas de duración, N= 132 para placebo, 135, 126 para CAR a dosis 1.5-3 mg/dl mg/dl respectivamente	FAST	- Análisis post hoc doble ciego	<p>- CAR 1.5 mg/d vs PBO -1.2, p<0.01</p> <p>- CAR 1.5 mg/d > CAR 3mg/d</p>	4
Falkai et al. 2023	The efficacy and safety of cariprazine in the early and late stage of schizophrenia: a post hoc analysis of three randomized, placebo-	18-60	<p>- Inclusión: Pacientes de 18 a 60 años con diagnóstico de esquizofrenia según el DSMIV, puntuación mínima de 4 en el CGI-S y entre 80 y 120 en dl PANSS</p> <p>- Exclusión: los diagnosticados de otros trastorno</p>	Esquizofrenia con episodios de exacerbación aguda. Se distinguieron N= 460 que estaban en etapas crónicas de la enfermedad (>15 años de esquizofrenia), y N= 414 en etapas más tempranas de la	6 semanas - N= 874. - Comparando CAR (N=302) vs PBO (N=140) en etapas tempranas - CAR (N=271) vs PBO (N=125) en etapas tardía	- Escala PANSS - CGS-I	- Ensayo clínico en fase II/III doble ciego	<p>-Etapas tempranas: CAR vs PBO -1.2; ES 0.39, p< 0.001</p> <p>-Etapas tardías: CAR vs PBO -1.3, ES 0.39, p< 0.01</p>	5

Cariprazina como antipsicótico de elección para mejorar la cognición en pacientes diagnosticados de esquizofrenia y otras afecciones mentales: una revisión sistemática

	controlled Trials		psicótico distinto a la Esquizofrenia o abuso de sustancias, estadios iniciales de la psicosis	misma					
McIntyre et al, 2023	The efficacy of cariprazine on cognition: a post hoc analysis from phase II/III clinical trials in bipolar mania, bipolar depression, and schizophrenia	- 18-60 esquizofrenia 18-65 manía y depresión	Inclusión Manía/depresión	Esquizofrenia y depresión bipolar y manía en TB I	3 estudios de 6 semanas para Cariprazina 3-6mg/dl, aripripazol 10mg, y placebo.	- PANSS - Escala para la depresión de montgomery -FAST	Estudio post hoc de 3 ensayos clínicos fase II/III	Esquizofrenia - PoA: CAR 3 mg/d vs PBO p=0.008 - CAR 6 mg/d y AR 10 mg p=0.12 - CAR 3mg /d vs ARI 10 mg/d p=0.0064. ARI 10mg p=0.41 - Dif. en la media de PoA: CAR 3m p=0.0006, CAR 6mg p=0.026. Dif. en PoA en grupo de gran	4

			<p>Puntuación de escala de Young 20, puntuación de <4 en al menos 2 de los 4 ítems de la YMRS y escala en calificación depresión de Montgomery de</p>					<p>Deterioro CAR 3 mg p=0.008</p> <p>- CoA: CAR 3 mg/d vs PBO p = 0.0012 -CAR 6 mg/d vs PBO p = 0.0073 -ARI 10 mg/d vs PBO p = 0.410</p> <p>Otros: PANSS: CAR 3 mg/día p= 0,0006; CAR 6 mg/día p = 0,0260</p>
			<p>Esquizofrenia</p> <p>Puntuación PANSS>80 y <120, >4 en al menos 2 de los 4 ítems de PANSS.</p>					<p>Manía</p> <p>- CAR en todos los ítems p = 0,0002 - Meltzer: -CAR vs PBO LSMD p=<0.0001</p>
								<p>Depresión</p> <p>6 SEMANAS</p> <p>- Síntomas leves CAR 1,5 mg/d p < 0,0001, -CAR 3 mg/d p = 0,0292</p>

								<p>-Síntomas moderados</p> <ul style="list-style-type: none"> - CAR 1.5 mg/d p < 0,0001 y CAR 3 mg/d p = 0,0366 - FAST Subescala cognitiva LSMD - CAR 1,5 mg vs PBO p = 0,0035 - Grupo de deterioro cognitivo - CAR 1,5 mg vs PBO p = 0,0039
			Exclusión					<p>8 SEMANAS</p> <ul style="list-style-type: none"> - FAST Subescala cognitiva LSMD - CAR 1,5 mg vs PBO p = 0,0035 - Grupo de deterioro cognitivo - CAR 1,5 mg vs PBO p = 0,0039
			Consumo de sustancias y riesgo de suicidio					

PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale; **PPNS**, Patients with predominant negative symptoms; **Marder Disorganized Thoughts factor** (N5, P2, G5, G10, G11, G13, G14); **Meltzer Cognitive Subscale** (N5, N7, P2, G10, G11); **FAST**, Functional Assessment Staging Test; **CAR**, cariprazine; **RIS**, risperidone; **ARI**, aripiprazole; **PBO**, placebo; **ITT**, intention to treat total population; **PoA**, power of attention; **CoA**, continuity of attention; **LS**, least squares; **LSMD**, least squares mean difference; **LSMC**: least squares mean change; **ES**, effect size; **M**, media; **SD**, standard deviation. * Quality of clinical trials according to the Jadad scale

10.2 Anexo II: Instrumentos de medida utilizados para la cognición

Para poder analizar el impacto de este fármaco sobre la cognición, los artículos seleccionados utilizaban diferentes escalas de medida para los diferentes dominios a estudiar, ya sean síntomas positivo, negativos y cognitivos. A continuación, se detallan las diferentes escalas utilizadas en los 5 artículos válidos para la revisión.

La escala PANSS de efectos positivos y negativos en la esquizofrenia, del inglés *Positive and Negative Syndrome Scale*. Dicha escala fue desarrollada por Kay *et al.* en 1987. Está formada por un total de 30 ítems divididos en tres grandes áreas según el tipo de síntoma/dominio. Cada ítem se puntúa del 1 al 7 desde ausente hasta extremo dependiendo de la intensidad de su aparición (14):

- Positivos: delirios, alucinaciones, síntomas adicionales o excesivos
- Desorganización conceptual (cognición): circunstancialidad, tangencialidad, asociaciones vagas, bloqueo del pensamiento
- Negativos: ausencia o disminución de las funciones, pobreza afectiva, alogia, abulia, anhedonia, insociabilidad y trastornos de la atención.

Dentro de esta escala, encontramos el *Marder Disorganized Thoughts factor (MADRS)* y *Meltzer subscale* como subescalas que valoran diferentes ítems dentro de los síntomas positivos y negativos, que han sido destacados de los demás en varios de los artículos para poder comparar los resultados obtenidos en cada caso.

La subescala de funcionamiento cognitivo FAST del inglés *Functioning Assessment Short Tests*, evalúa con un total de 24 ítems con 4 opciones de respuesta el deterioro funcional y cuyas puntuaciones van desde 0 a 3 según el grado de dificultad encontrado, siendo puntuaciones más altas, indicativo de mayor deterioro cognitivo. Fue validada originalmente sobre población diagnosticada de trastorno bipolar pero posteriormente fue adaptada a otras patologías y ha sido utilizada en pacientes con esquizofrenia y Alzheimer entre otros trastornos neurológicos. Entre los ítems valorados destacan desde valoración de la autonomía, hasta el funcionamiento ocupacional, el cognitivo las relaciones interpersonales etc. (15,16).