Psiquiatría Biológica 31 (2024) 100494

Psiquiatría Biológica

www.elsevier.es/psiquiatriabiologica

Revisión

Eficacia, seguridad y tolerabilidad de cariprazina en el trastorno depresivo mayor: una revisión sistemática y aspectos prácticos

Anna Giménez-Palomo[a,b,c], Lidia Ilzarbe[a,b,c] y Eduard Vieta[a,b,c,d,e,*]

[a] Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Cataluña, España
[b] Instituto de Neurociencias (UB Neuro), Barcelona, Cataluña, España
[c] Unidad de Trastornos Depresivos y Bipolares, Hospital Clinic de Barcelona, Barcelona, Cataluña, España
[d] Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España
[e] Departament de Medicina, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona (UB), Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 3 de julio de 2024
Aceptado el 13 de agosto de 2024

Palabras clave:
Cariprazina
Antipsicótico
Trastorno depresivo mayor

RESUMEN

Cariprazina es un antipsicótico de nueva generación cuyo mecanismo de acción se basa en el agonismo parcial de los receptores de la dopamina D_2 y D_3, además de los receptores de serotonina $5HT_{1A}$. El uso de cariprazina ha sido aprobado por la Agencia Española del Medicamento para el tratamiento de la esquizofrenia. Sin embargo, la literatura científica ha demostrado también su eficacia en episodios maníacos, mixtos y depresivos del trastorno bipolar, indicaciones aprobadas en Estados Unidos y otros países. Asimismo, en la actualidad, se dispone de evidencia acerca de la eficacia clínica, la seguridad y la tolerabilidad de cariprazina como tratamiento adyuvante en el trastorno depresivo mayor, indicación recientemente aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA). Aunque 3 ensayos clínicos han mostrado resultados negativos, otros 2 han observado una reducción significativa de los síntomas depresivos y ansiosos, lo cual ha sido confirmado además en un ensayo abierto de larga duración. A pesar de presentar un perfil favorable de efectos adversos en comparación con otros antipsicóticos, cariprazina se ha asociado con acatisia e inquietud. Con base en la evidencia actual, el uso de cariprazina como coadyuvante en el tratamiento antidepresivo puede ser beneficioso en pacientes con trastorno depresivo mayor, especialmente cuando se ha producido una respuesta insuficiente a antidepresivos tradicionales. Futuros estudios permitirán elucidar su eventual eficacia en monoterapia y su papel en la prevención de recurrencias depresivas.

© 2024 Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Efficacy, safety and tolerability of cariprazine in major depressive disorder: A systematic review and practical considerations

Keywords:
Cariprazine
Antipsychotic
Major depression

ABSTRACT

Cariprazine is a new generation antipsychotic whose mechanism of action is based on partial agonism of dopamine D_2 and D_3 receptors, in addition to serotonin $5HT_{1A}$ receptors. Its use has been approved by the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices for the treatment of schizophrenia. However, the available literature has demonstrated its efficacy in the treatment of manic, mixed, and depressive episodes of bipolar disorder, all them approved indication in the United Sattes and several other countries. Likewise, there is currently evidence regarding the clinical efficacy, safety, and tolerability of cariprazine as an adjunctive treatment in major depressive disorder, which has granted this compound the approval by the Food and Drug Administration (FDA). While three clinical trials have shown negative results, two others have observed a significant reduction in depressive and anxiety symptoms, which has also been confirmed in a long-term open-label trial. Despite presenting a favorable adverse effect profile compared to other antipsychotics, cariprazine has been associated with akathisia and restlessness. Based on current evidence, the use of cariprazine as an adjunctive treatment to antidepressants may be beneficial in major depressive disorder. Future studies may address its efficacy in monotherapy, and its role in the prevention of depressive recurrences.

© 2024 Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: evieta@clinic.cat (E. Vieta).

https://doi.org/10.1016/j.psiq.2024.100494
1134-5934/© 2024 Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Introducción

Trastorno depresivo mayor

Los trastornos depresivos suponen una de las mayores causas de incapacidad en el mundo[1–3], con una prevalencia estimada de 264 millones de individuos a nivel global[4]. El trastorno depresivo mayor, definido por la presencia de uno o más episodios depresivos mayores en ausencia de episodios maníacos o hipomaníacos[5], tiene una prevalencia del 20% a lo largo de la vida[6–8]. Entre los individuos que reciben un tratamiento antidepresivo de primera línea, aproximadamente el 50% no logran la remisión clínica[9,10]. Esta enfermedad supone un aumento de la morbimortalidad y tiene un impacto sobre la calidad de vida de los pacientes que la padecen[11], a la vez que impacta sobre el desarrollo social y laboral[12,13] e incrementa el riesgo de suicidio[7,14].

Entre los objetivos del tratamiento en el trastorno depresivo mayor se encuentran lograr la remisión sintomática, recuperar el funcionamiento previo, mejorar la calidad de vida y prevenir las recurrencias, asegurando la mayor seguridad y tolerabilidad[7,15]. Las guías de tratamiento disponibles diferencian entre intervenciones de primera, segunda y tercera líneas y se basan en la evidencia científica acerca de la eficacia, seguridad y tolerabilidad de las diferentes opciones terapéuticas[15]. En episodios depresivos leves y moderados, la psicoterapia y la farmacoterapia han mostrado una eficacia similar, por lo que la combinación de ambas puede ser considerada como una estrategia terapéutica eficaz[7]. En episodios severos, las guías *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) recomiendan dicha combinación. En cuanto al tratamiento farmacológico, en episodios sin síntomas psicóticos se aconseja el uso de un antidepresivo, mientras que cuando existen síntomas psicóticos es recomendable el uso de un antidepresivo y un antipsicótico atípico[15–17]. En episodios depresivos graves o resistentes al tratamiento farmacológico y ante situaciones de riesgo (por ejemplo, negativa a la ingesta o elevado riesgo suicida), debe plantearse la terapia electroconvulsiva[17]. Esketamina y la estimulación magnética transcraneal son otras alternativas en el abordaje de la depresión resistente al tratamiento[18,19].

Los tratamientos psicológicos que han demostrado eficacia incluyen la terapia cognitivo-conductual, la terapia interpersonal y la terapia de activación conductual[7,15]. Los tratamientos farmacológicos de primera línea incluyen aquellos antidepresivos con mejor perfil de seguridad, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), agomelatina, bupropion, vortioxetina y mirtazapina[15]. Los tratamientos de segunda línea incluyen antidepresivos tricíclicos, quetiapina y trazodona, mientras que los de tercera línea incluyen los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) y la reboxetina[15].

Algunos tratamientos adyuvantes han demostrado su eficacia en el trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento antidepresivo en monoterapia, como aripiprazol, litio, quetiapina y triyodotironina[20]. También brexpiprazol ha demostrado eficacia en dicha indicación[21]. Los antipsicóticos atípicos son considerados el tratamiento de primera elección como fármacos adyuvantes en los episodios depresivos, dado que han mostrado amplia evidencia en cuanto a eficacia y seguridad. En la actualidad, la aprobación y comercialización recientes de antipsicóticos con un mejor perfil de tolerabilidad resulta una estrategia prometedora en el tratamiento del trastorno depresivo mayor que instan al desarrollo de estudios clínicos que evalúen su potencial eficacia y seguridad. Sin embargo, en España solo quetiapina está formalmente aprobada en dicha indicación.

Cariprazina

Cariprazina es un antipsicótico atípico que actúa como agonista parcial de los receptores de dopamina D_2 y D_3, y de los receptores de serotonina $5HT_{1A}$[22,23], y como antagonista $5HT_{2B}$, $5HT_{2A}$ y de los receptores de histamina H_1[23,24]. No muestra unión a los receptores colinérgicos y presenta una baja afinidad por los receptores $5HT_{2C}$ y α_1 adrenérgicos[23,25,26]. Por su elevada afinidad por los receptores D_3 y D_2, se comporta como un agonista parcial ante una baja actividad dopaminérgica, mientras que actúa como antagonista cuando la actividad dopaminérgica es alta[23]. Los receptores D_3 se encuentran predominantemente en el sistema límbico, el hipotálamo, el área tegmental ventral y la sustancia negra[27], lo cual explica sus efectos beneficiosos a nivel cognitivo y como antidepresivo, reportados tanto en estudios animales como en humanos[28–32]. Se ha postulado que la existencia de un ambiente prodopaminérgico junto al agonismo parcial sobre los receptores $5HT_{1A}$[22,25] podrían explicar los efectos antidepresivos de cariprazina. Su baja inhibición de la transmisión dopaminérgica en el núcleo estriado explicaría una baja incidencia de síntomas extrapiramidales en comparación con otros antipsicóticos[26].

Cariprazina se metaboliza principalmente por el citocromo CYP3A4 y, en menor medida, por el citocromo CYP2D6[23], y tiene como metabolitos principales la desmetil-cariprazina y la didesmetilcariprazina, equipotentes a la cariprazina[26,33]. Estos metabolitos presentan una semivida de eliminación de entre 1 y 3 semanas[34], mayor que el resto de antipsicóticos atípicos. Se trata de un fármaco seguro en pacientes con insuficiencia renal o hepática leve o moderada[35].

La molécula está aprobada por la *United States Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de la esquizofrenia, episodios maníacos, mixtos o depresivos asociados al trastorno bipolar (TB) tipo I y como terapia coadyuvante de los antidepresivos para el tratamiento del trastorno depresivo mayor[36,37]. Las guías CANMAT[15,38] recomiendan su uso como tratamiento de segunda línea en depresión bipolar. En esta población, mientras que un ensayo clínico aleatorizado (ECA) no mostró diferencias en comparación con placebo[39], 3 ECA con diseños similares[40–42] que evaluaban el uso de dosis fijas de cariprazina de 1,5 y 3 mg frente a placebo en la depresión bipolar sin síntomas psicóticos, observaron una reducción estadísticamente significativa de los síntomas depresivos medidos con la escala *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) respecto a placebo[40–42]. Un análisis agrupado mostró que estas diferencias estadísticamente significativas se mantuvieron en el análisis por subgrupos: por sexo, edad (menor de 45 años y mayor o igual a 45 años), raza (blanca y negra) e índice de masa corporal ([IMC] menor de 30 kg/m^2), siendo igualmente eficaz en sujetos con predominio de polaridad maníaca como depresiva, e independientemente del grado de severidad de la enfermedad[43]. Asimismo, se reportaron diferencias estadísticamente significativas entre cariprazina y placebo para la gran mayoría de los ítems evaluados en la MADRS, especialmente para tristeza, lasitud, incapacidad para sentir y apetito reducido a dosis de 1,5 y 3 mg[44]. También ha mostrado eficacia en episodios depresivos de características mixtas[45], y mejoría de la sintomatología ansiosa[46] y del funcionamiento[47,48]. Cariprazina fue en general bien tolerada en todos los estudios[49], con tasas de discontinuación similares a placebo[44]. Los eventos adversos más comúnmente reportados fueron: náuseas, acatisia, inquietud y efectos extrapiramidales[44]. La tasa de discontinuación fue de menor al 3% para todos los grupos de tratamiento[50] y no se observaron cambios significativos en los parámetros metabólicos, en el peso corporal[44], ni tampoco en los niveles séricos de prolactina[51].

La evidencia disponible apunta hacia un potencial beneficio como tratamiento antidepresivo en pacientes con trastorno depresivo mayor, además de un perfil favorable de efectos adversos, ya demostrado en otras poblaciones. Por ello, este artículo tiene como objetivo evaluar con base en la evidencia científica disponible la eficacia, seguridad y tolerabilidad de cariprazina en el trastorno depresivo mayor mediante una revisión sistemática de la literatura.

Material y métodos

Esta revisión sistemática se llevó a cabo siguiendo la declaración *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses* (PRISMA, por sus siglas en inglés)[52].

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura a través de las siguientes bases de datos: Pubmed, Web of Science, PsycInfo y Cochrane Library. Los términos utilizados para la búsqueda fueron los siguientes: «cariprazine» AND («depression» OR «depressive»). Además, se revisaron las referencias bibliográficas de los principales estudios para la identificación de estudios adicionales.

Criterios de selección

Los criterios de inclusión establecidos fueron los siguientes: a) población: adultos (mayor de 18 años) con diagnóstico de trastorno depresivo mayor según DSM-5[5], CIE-10[53] o CIE-11[54], y con un episodio actual depresivo mayor, sin características mixtas[55]; b) intervención: cariprazina utilizada en monoterapia o como tratamiento coadyuvante; c) comparación: cualquier tratamiento antipsicótico y/o antidepresivo utilizado como comparador activo o placebo, o ausencia de grupo comparador; d) resultados: datos sobre eficacia, tolerabilidad y seguridad de cariprazina, incluyendo respuesta a tratamiento (disminución más del 50% de la puntuación inicial en la escala de depresión MADRS), remisión clínica (puntuación menos del 12 de la escala MADRS y menos de 10 en el momento final), efectos adversos y discontinuación del estudio, así como cambios en parámetros analíticos (colesterol, triglicéridos, prolactina, etc.); e) diseño: ECA, estudios observacionales prospectivos y análisis *post hoc* de ECA y/o estudios observacionales prospectivos agrupados. No se aplicaron limitaciones por el idioma ni por la fecha de publicación del estudio.

Se excluyeron reportes y series de casos, cartas al editor, editoriales, capítulos de libros, pósteres o resúmenes presentados en conferencias o convenciones, estudios observacionales retrospectivos, revisiones y metaanálisis.

Selección de los estudios

Inicialmente se identificaron los estudios duplicados mediante el uso de una herramienta automatizada (Rayyan; disponible en: https://www.rayyan.ai), y fueron posteriormente revisados manual e independientemente por 2 investigadores (Lidia Ilzarbe y Anna Giménez-Palomo) para su exclusión. En un segundo paso, se excluyeron por título o resumen del estudio aquellos estudios que no cumplían los criterios de inclusión establecidos después de una revisión independientemente realizada por los 2 investigadores. Finalmente, se revisó la versión a texto completo de los estudios restantes para determinar su elegibilidad teniendo en cuenta los criterios de selección previamente definidos. Las discrepancias se resolvieron consensuadamente entre todos los autores del estudio.

Extracción de datos

Los datos extraídos de cada uno de los estudios finalmente incluidos, utilizando una hoja de cálculo de extracción de datos especialmente diseñada para este propósito, fueron los siguientes: primer autor, año de publicación, diseño del estudio, número de registro del ensayo clínico en caso de ECA, tiempo de duración del estudio, criterios de inclusión y exclusión, diagnóstico, criterios diagnósticos, brazos de tratamiento del estudio, dosis de antipsicótico, tamaño de la muestra, características sociodemográficas de los participantes (edad y sexo), puntuación basal y cambio medio, desviación estándar al final del estudio en las escalas de valoración clínica (MADRS) y efectos adversos.

Resultados

Revisión de la literatura

Se identificaron un total de 341 estudios a través de la estrategia de búsqueda previamente definida, después de haber eliminado 325 trabajos duplicados o que analizaban datos de un mismo estudio. Tras la revisión y exclusión por título y resumen, 20 estudios fueron incluidos para la revisión a texto completo. Finalmente, fueron 7 los estudios incluidos en la revisión sistemática. Las razones para la exclusión de los 13 estudios restantes están detalladas en la figura 1.

Características de los estudios incluidos

En total, se incluyeron en la revisión sistemática 7 estudios que reportaron datos sobre la eficacia, seguridad y tolerabilidad de cariprazina como tratamiento para un episodio depresivo mayor sin características mixtas, en el seno de un trastorno depresivo mayor. Entre los estudios seleccionados, se incluyeron ECA doble ciego ($n = 5$)[36,56–59], ECA abierto ($n = 1$) y análisis agrupado *post hoc* de ECA ($n = 1$)[60]. Las características de los estudios incluidos se recogen en la tabla 1 y las de los ECA incluidos en la tabla 2.

Cariprazina en el trastorno depresivo mayor

Tres ECA[36,56,59] que incluyeron pacientes con trastorno depresivo mayor y utilizaron tratamiento antidepresivo y cariprazina en dosis fijas (1,5 y 3 mg/día) o flexibles (0,1–0,3 y 1–2 mg/día, y 1,5–4,5 mg/día) como tratamiento coadyuvante resultaron negativos. Estos estudios no hallaron diferencias estadísticamente significativas entre cariprazina y placebo para la principal medida de eficacia (cambio medio en la puntuación total de la escala MADRS desde la situación basal hasta las 6-8 semanas de tratamiento).

Sin embargo, otros 2 ECA[57,58], que evaluaron también el uso de cariprazina como tratamiento coadyuvante en pacientes con trastorno depresivo mayor, reportaron diferencias entre el grupo de tratamiento y el grupo placebo para las medidas de eficacia definidas. Sachs et al.[58] observaron una reducción significativa de los síntomas depresivos (cambio medio en la puntuación total de la escala MADRS, medida de eficacia primaria, y la escala HDRS a las 6 semanas) y ansiosos (cambio medio en la puntuación total de la escala HAM-A) para cariprazina 1,5 mg/día[57]. Asimismo, reportaron una respuesta a tratamiento (reducción en la puntuación total de MADRS desde el basal mayor al 50%) mayor que placebo para este mismo grupo de tratamiento. No hallaron diferencias estadísticamente significativas para cariprazina 3 mg. Por otro lado, Durgam et al.[57] mostraron que cariprazina 2–4,5 mg/día fue consistentemente más eficaz que el placebo en la reducción de síntomas depresivos (reducción en la puntuación total de MADRS desde el basal menor al 50%) y de la severidad de la enfermedad (reducción en la puntuación total de la escala de Impresión Clínica Global – Gravedad (CGI-S, por sus siglas en inglés). La respuesta al tratamiento fue significativamente mayor que placebo para ambos grupos de tratamiento (cariprazina 1–2 mg/día y cariprazina 2–4,5 mg/día)[57].

Un ensayo clínico fase 3 incluyó la muestra de pacientes aleatorizados en un ECA previo de 8 semanas de duración[56], los cuales mantuvieron el antidepresivo previo a la misma dosis. Aquellos que respondieron a antidepresivo y placebo continuaron con el mismo tratamiento en simple ciego. Los pacientes no respondedores, así como los nuevos pacientes, se incluyeron en un ensayo abierto de 26 semanas de duración con dosis de cariprazina de 3–4,5 mg/día. Se objetivó una reducción significativa en la semana 26 en las puntuaciones de la escala MADRS y CGI-S, además de una tasa de

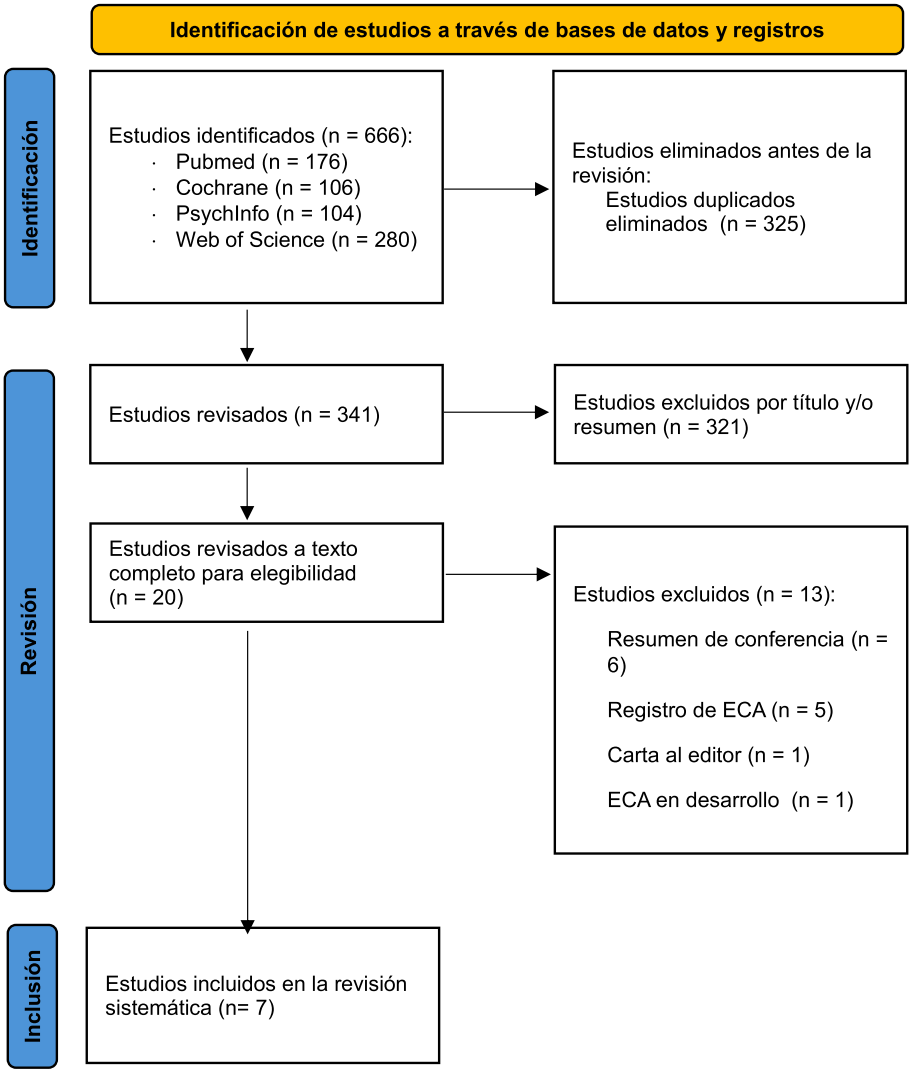

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA de la búsqueda bibliográfica de la revisión sistemática.

remisión del 53,3% de los pacientes[61]. A nivel de efectos adversos, cariprazina fue bien tolerada, con un predominio de efectos adversos extrapiramidales, fundamentalmente acatisia y cefalea, en el grupo de tratamiento[61].

Un análisis agrupado de los estudios previos analizó la seguridad y tolerabilidad de cariprazina. Este mostró que la tasa de eventos adversos emergentes del tratamiento fue globalmente mayor para cariprazina comparado con placebo (39,4 vs. 51,7%, respectivamente), aunque solo acatisia e inquietud doblaron la tasa del grupo placebo. Además, la gran mayoría de los efectos adversos (mayor al 90%) fueron leves o moderados. Se reportó una respuesta dosis-dependiente para insomnio y acatisia, siendo la acatisia el único efecto adverso que supuso una tasa de discontinuación mayor al 1% en todos los grupos de tratamiento. La tasa de acatisia fue del 2% para el grupo placebo y de 8,1% para el grupo de tratamiento. Menos del 1% de los participantes presentaron efectos adversos graves, y en ninguno de los casos se relacionó con el tratamiento con cariprazina. No se observaron cambios significativos en el peso corporal, ni elevaciones en los principales parámetros bioquímicos y metabólicos para ninguno de los grupos, con una media de aumento de peso de menos de 1 kg tanto con cariprazina (0,70 kg) como con placebo (0,16 kg). No se describió un incremento de riesgo de hipomanía/manía[60].

Estudios activos sin resultados publicados

En la actualidad, se está desarrollando un ECA (NCT05933538) fase 4 que pretende evaluar la efectividad de cariprazina en monoterapia para el tratamiento del trastorno depresivo mayor en la población adulta (18–65 años). En este estudio, existen 2 brazos de tratamiento: un grupo de cariprazina en monoterapia, a dosis flexible con posibilidad de incrementarse en función de las características y necesidades del participante; y un grupo de tratamiento habitual, que recibirá tratamiento antidepresivo, psicoterapia o ambas. Este estudio evaluará la eficacia de cariprazina mediante el cambio medio en la puntuación total de la MADRS a las 6 semanas de tratamiento, como medida primaria y también a través del cambio en la puntuación de la escala CGI, como medida secundaria. Además, se evaluarán efectos adversos y la tolerabilidad en ambos grupos de tratamiento. El tamaño muestral esperado es de 110 participantes. Se prevé completar el estudio en 2030.

Discusión

El manejo terapéutico del trastorno depresivo mayor es un proceso complejo, teniendo en cuenta que un porcentaje significativo de pacientes no responde a tratamiento farmacológico, además de las comorbilidades asociadas y la mortalidad relacionada con estas y con

Tabla 1
Características de los estudios incluidos

Autor (año)	Región	Identificador del estudio/número NCT (fase)	Diseño/ Duración del estudio	Diagnóstico	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Medidas de eficacia
Durgam et al. (2016)	EE. UU. y Europa	RGH-MD-75/ NCT01469377 (fase 2b)	8 semanas ECA DC	TDM (DSM-IV-TR), EDM actual (duración 8–24 semanas)	18–65 años, respuesta inadecuada al actual AD, MADRS≥22, IMC ≥18 y ≤ 40, exploración física normal	Otros trastornos mentales, episodios depresivos con síntomas psicóticos o catatónicos, demencia o trastornos cognitivos, TUS (últimos 6 meses), riesgo suicida o lesivo	MADRS (primaria) SDS (secundaria) Respuesta MADRS (reducción ≥50% puntuación), remisión MADRS (puntuación MADRS ≤10), CGI-S, subescalas SDS, CGI-I, respuesta CGI-I (puntuación ≤2)
Fava et al. (2018)	EE. UU.	RGH-MD-71/ NCT00854100 (fase 2)	8 semanas AD ECA SC abierto + 8 semanas PBO/no respondedores aleatorizados DC	TDM (DSM-IV-TR), EDM actual (duración ≥8 s)	18–65 años, respuesta inadecuada a 1–2 AD (ATRQ), HDRS-17 ≥ 18 (ítem 1 ≥ 2)	Otros trastornos mentales, demencia o trastornos cognitivos, TUS (últimos 6 meses), riesgo suicida o lesivo	MADRS (primaria) CGI-I (secundaria) Respuesta MADRS (reducción ≥50% puntuación), remisión MADRS (puntuación MADRS ≤10), HDRS-17, HDRS-24, remisión HDRS-17 (puntuación ≤7), CGI-S, respuesta CGI-I (puntuación ≤2)
Earley et al. (2018)	EE. UU.	RGH-MD-72/ NCT01715805 (fase 3)	8 semanas AD ECA SC abierto + 8 semanas PBO/no respondedores aleatorizados DC	TDM (DSM-IV-TR), EDM actual (duración ≥8 s)	18–65 años, respuesta inadecuada a 1–2 AD (ATRQ), HDRS-17 ≥ 18 (ítem 1 ≥ 2)	Otros trastornos mentales, episodios hipo/maníacos o episodios depresivos con síntomas psicóticos, demencia o trastornos cognitivos, TUS (últimos 6 meses), riesgo suicida o lesivo	MADRS (primaria) SDS (secundaria) Respuesta MADRS (reducción ≥50% puntuación), remisión MADRS (puntuación MADRS ≤10), CGI-S, HDRS-17, HAM-A, subescalas SDS (laboral, social y familiar), respuesta CGI-I (puntuación ≤2)
Vieta et al. (2019)	EE. UU. y Europa	RGH-MD-72/ NCT01715805 (fase 3)	8 semanas AD ECA SC abierto + 26 semanas ECA abierto	TDM (DSM-IV-TR), EDM actual (duración ≥8 s)	18–65 años, respuesta inadecuada a 1–2 AD (ATRQ)	Otros trastornos mentales, episodios hipo/maníacos o episodios psicóticos, trastornos del desarrollo, demencia o trastornos cognitivos, TUS (últimos 6 meses), riesgo suicida o lesivo	MADRS (primaria) CGI-S (secundaria) Respuesta MADRS (reducción ≥50% puntuación), remisión MADRS (puntuación MADRS ≤10)
Riesenberg et al. (2023)	EE. UU., Canadá y Europa	3111-302-001/ NCT03739203 (fase 3)	6 semanas ECA DC	TDM (DSM-5), EDM actual (duración 8 s-24 m)	18–65 años, respuesta inadecuada a 1–3 AD (ATRQ), HDRS-17 ≥ 22 (ítem 1 ≥ 2)	No respuesta a más de 3 AD, otros trastornos mentales, episodios hipo/maníacos, YMRS≥12, TUS (últimos 3 meses), riesgo suicida o lesivo	MADRS (primaria) CGI-S (secundaria) Respuesta MADRS (reducción ≥50% puntuación), remisión MADRS (puntuación MADRS ≤10), HDRS-17, HAM-A, CGI-I, respuesta CGI-I (puntuación ≤2)
Sachs et al. (2023)	EE. UU., Reino Unido y Europa	3111-301-001/ NCT03738215 (fase 3)	6 semanas ECA DC	TDM (DSM-5), EDM actual (duración 8 s-24 m),	18–65 años, respuesta inadecuada a 1–3 AD (ATRQ), HDRS-17 ≥ 22 (ítem 1 ≥ 2)	No respuesta a más de 3 AD, otros trastornos mentales, episodios hipo/maníacos, YMRS≥12, TUS (últimos 3 meses), riesgo suicida (último año)	MADRS (primaria) CGI-S (secundaria) Respuesta MADRS (reducción ≥50% puntuación), remisión MADRS (puntuación MADRS ≤10), HDRS17, HARS, CGI-I, respuesta CGI-I (puntuación ≤2)
Thase et al. (2024)	EE. UU.	NCT03738215 (fase 3), NCT03739203 (fase 3), NCT00854100 (fase 2), NCT01715805 (fase 3), NCT01469377 (fase 2b)	Análisis agrupado	TDM (DSM-IV-TR), EDM actual (duración 8 s-24 m)	18–65 años, respuesta inadecuada a 1–2 AD (ATRQ)	Otros trastornos mentales, demencia o trastornos cognitivos, TUS (últimos 6 meses), riesgo suicida o lesivo	Reporte o detección de efectos adversos (primaria) SAS, BARS, C-SSRS (secundarias)

AD: antidepresivo; ATRQ: Antidepressant Treatment Response Questionnaire; BARS: Barnes Akathisia Rating Scale; CGI-I: *Clinical Global Impressions Scale-Improvement, CGI-I: Clinical Global Impressions Scale-Improvement, CGI-S: Clinical Global Impressions Scale-Severity; C-SSRS: Columbia–Suicide Severity Rating Scale; DC: doble ciego; ECA: ensayo clínico aleatorizado; EDM: episodio depresivo mayor;* EE. UU.: Estados Unidos; HDRS-17: *Hamilton Depression Rating Scale*-17 items, HDRS-24: *Hamilton Depression Rating Scale*-24 items; m: meses; MADRS: *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*; PBO: placebo; s: semanas; SAS: Simpson-Angus Scale; SC: simple ciego; SDS: *Severity of Dependence Scale;* TDM: trastorno depresivo mayor; TUS: trastorno por uso de sustancias.

el trastorno propiamente dicho[7]. Es por ello por lo que frecuentemente resulta imperativo el uso de tratamientos coadyuvantes con el fin de potenciar la efectividad del tratamiento antidepresivo, reducir la morbimortalidad y mejorar la calidad de vida de los pacientes con trastorno depresivo mayor. Desde diciembre de 2022, cariprazina se ha sumado a la lista de antipsicóticos atípicos aprobados por la FDA (junto a aripiprazol, quetiapina y brexpiprazol) para el tratamiento coadyuvante del trastorno depresivo mayor[36].

Dos de los ECA publicados hasta el momento, y recogidos en esta revisión sistemática, han reportado una reducción significativa de la clínica depresiva y ansiosa en el trastorno depresivo mayor y una adecuada respuesta al tratamiento medida según la reducción de la escala MADRS, utilizando dosis de cariprazina de 1,5–4,5 mg/día. Estos resultados fueron similares a los observados en otros estudios en los que se ensayó el uso de cariprazina para el tratamiento de episodios depresivos en el seno de un trastorno bipolar[41–43,59,62] y también para el tratamiento de episodios mixtos[45,63].

Estas diferencias estadísticamente significativas a nivel de eficacia halladas entre cariprazina y placebo para el tratamiento del trastorno depresivo mayor contrastan con los resultados negativos obtenidos en los otros 3 ECA que se incluyen en este estudio[36,56,57]. No obstante, se han de considerar las limitaciones de cada uno de estos estudios para la interpretación de los resultados. El estudio de Durgam et al.[57] fue un primer análisis exploratorio, fase 2b, que tenía como objetivo el establecimiento de los regímenes de titulación de dosis, y por lo que las dosis óptimas y que posteriormente han demostrado ser efectivas

Tabla 2
Características de los participantes de los ensayos clínicos aleatorizados incluidos

Autor (año)	Brazos de tratamiento	Dosis de cariprazina (mg)	n	Edad (DE)	Sexo (mujer, %)	Raza (blanca, %)	Duración episodio actual (DE), meses	Diferencia MADRS vs. PBO, LSMD (IC 95%)	Diferencia MADRS vs. PBO, p ajustada
Durgam et al. (2016)	Placebo + AD	–	266	46,4 (11,6)	71,4	86,5	7,7	–	–
	Cariprazina + AD	1–2 mg	273	45,4 (11,9)	68,5	85,7	7,3	−0,9 (−2,4, 0,6)	0,2404
	Cariprazina + AD	2–4,5 mg	273	45,1 (11,4)	73,6	88,6	7,4	−2,2 (−3,7, −0,6)	0,0114
Fava et al. (2018)	Placebo + AD	–	81	45,2 (10,2)	75,3	85,2	31,9 (62,1)	–	–
	Cariprazina + AD	0,1–0,3 mg	76	46,6 (11,7)	68,4	75,0	25,0 (33,5)	0,5 (−2,4, 3,4)	0,746
	Cariprazina + AD	1–2 mg	73	44,2 (12,1)	69,9	82,2	26,5 (53,0)	−1,8 (−4,8, 1,1)	0,227
Earley et al. (2018)	Placebo + AD	–	258	43,8 (11,8)	65,9	71,3	27,75 (11,56)[a]	–	–
	Cariprazina + AD	1,5–4,5 mg	269	44,2 (11,6)	64,7	72,9	29,45 (11,9)[a]	−0,2	0,7948
Vieta et al. (2019)	Cariprazina + AD (previos)	1,5–4,5 mg	189	47,0 (10,3)	73,5	79,9	27,2 (11,5)[a]	–	–
	Placebo + AD (previos)	–	92	46,5 (10,7)	69,6	80,4	29,5 (11,7)[a]	–	–
	Cariprazina + ATD (nuevos)	1,5–4,5 mg	64	45,8 (11,1)	71,9	85,9	46,8 (45,8)[a]	–	–
Riesenberg et al. (2023)	Placebo + AD	–	250	46,2 (12,1)	76,4	86,8	7,0 (4,0)	–	–
	Cariprazina + AD	1,5 mg	251	45,0 (13,0)	74,0	86,4	6,3 (3,8)	−0,4 (−2,1, 1,4)	0,7156
	Cariprazina + AD	3 mg	250	45,8 (12,5)	78,5	88,0	7,1 (4,4)	−1,4 (−3,1, 0,4)	0,2490
Sachs et al. (2023)	Placebo + AD	–	253	4,6 (11,9)	72,7	80,2	8,3 (5,3)	–	–
	Cariprazina + AD	1,5 mg	252	43,3 (13,6)	75,8	81,3	6,8 (4,3)	−2,5 (−4,2, −0,9)	0,0050
	Cariprazina + AD	3 mg	252	44,8 (13,3)	71,4	85,3	7,9 (4,8)	−1,5 (−3,2, 0,1)	0,0727

[a]: semanas; AD: antidepresivo; DE: desviación estándar; LSMD: *Least-Squares Mean Difference;* MADRS: M*ontgomery-Asberg Depression Rating Scale*; PBO: placebo.

se alcanzaron en las últimas semanas del estudio, posiblemente limitando la efectividad del tratamiento. Por otro lado, el tamaño muestral fue notablemente menor[64] y, la duración del episodio depresivo, mayor, en el estudio de Fava et al.[56] comparado con el resto de ECA. Por último, la respuesta a placebo fue mayor en el estudio de Riesenberg et al.[36], comparado con su homólogo[58] (−13,4 vs. −11,5) que reportó resultados positivos para cariprazina como tratamiento coadyuvante en el trastorno depresivo mayor. En cuanto al tratamiento a largo plazo, existe evidencia sobre el beneficio de cariprazina en la reducción de sintomatología depresiva y en la remisión clínica tras 26 semanas de tratamiento[65].

A nivel de tolerabilidad y seguridad, cariprazina ha mostrado una mayor tasa de efectos adversos que placebo (39,4 vs. 51,7%, respectivamente), con predominio de síntomas leves o moderados, principalmente acatisia o inquietud[60]. Se ha observado una posible relación dosis-dependiente en cuanto a los síntomas extrapiramidales, los cuales podrían requerir, en algunos casos, un cambio de tratamiento, y en otros, la adición de un tratamiento concomitante. No se ha objetivado un efecto perjudicial en los factores metabólicos, lo cual debería tenerse en cuenta en la práctica clínica habitual por la frecuencia de estas enfermedades cardiovasculares, riesgo de diabetes y aumento de peso en la población psiquiátrica[66], y por el perfil metabólico desfavorable de otros tratamientos antipsicóticos también utilizados con frecuencia en episodios depresivos, como quetiapina u olanzapina. Este perfil favorable a nivel metabólico, incluyendo el peso corporal, se corroboró en un ensayo abierto con cariprazina durante 26 semanas[65].

Además de la efectividad y el perfil favorable de efectos adversos, la literatura científica, junto con el mecanismo de acción de la cariprazina, sugieren un beneficio potencial en el tratamiento del trastorno depresivo mayor unipolar a nivel cognitivo. La literatura sugiere que cariprazina podría tener efectos procognitivos y mejorar la funcionalidad más allá de la clínica depresiva, lo cual implicaría una mejoría sustancial en la calidad de vida de individuos con trastorno depresivo mayor. No obstante, la evidencia disponible al respecto se ha reportado en pacientes con esquizofrenia, evidenciándose una mejora de la función cognitiva de estos pacientes con una dosis de cariprazina de 1,5 mg/día[67–69] y también en pacientes con trastorno bipolar en análisis conjuntos de los estudios con este fármaco[48]. Considerando las alteraciones cognitivas que suelen aparecer en pacientes con trastorno depresivo mayor, que suponen un impacto significativo en su funcionalidad, futuros estudios permitirán elucidar sus efectos a nivel cognitivo además de en el resto de sintomatología depresiva. El desarrollo de nuevos tratamientos con un perfil de efectos adversos favorable y una acción en la función cognitiva permitirá una mejoría en la adherencia terapéutica, en el desarrollo funcional y en la calidad de vida de estos pacientes, lo cual supondría una reducción en la carga de morbimortalidad en la población con trastorno mental, por lo que debe considerarse un avance relevante que podría suponer un beneficio en la esperanza de vida de esta población.

La actual revisión sistemática presenta varias limitaciones, como la cantidad de ECA, todavía escasos, que evalúen la eficacia y la seguridad de cariprazina en la depresión unipolar, así como la falta de evaluación de esferas específicas como los aspectos cognitivos. Asimismo, los estudios incluidos no utilizan comparadores activos y excluyen pacientes con determinadas características (comorbilidad o ideación suicida), lo cual repercute en una falta de validez externa de los resultados presentados. Los tiempos variables de tratamiento y la corta duración de los ECA también puede limitar la determinación de la eficacia y de efectos adversos de este tratamiento. Además, por el momento, no existe evidencia acerca del uso de cariprazina en monoterapia para el tratamiento de episodios depresivos, tampoco del potencial beneficio de cariprazina en la prevención de recurrencias en el trastorno depresivo mayor recurrente, ni se han establecido recomendaciones acerca de la duración del tratamiento. Por todo ello, son necesarios futuros ECA a largo plazo que permitan corroborar el beneficio de cariprazina en el trastorno depresivo mayor.

No obstante, la evidencia disponible, no solamente en el trastorno bipolar, sino también en el trastorno depresivo mayor, sugiere que cariprazina puede considerarse una opción válida como tratamiento adyuvante en individuos con respuestas clínicas subóptimas al tratamiento con antidepresivos en monoterapia, y que dicha estrategia debería considerarse antes del uso de antidepresivos con mayor riesgo de efectos adversos, dado el perfil favorable observado con cariprazina. Asimismo, teniendo en cuenta el mecanismo de acción de cariprazina, deberían desarrollarse ensayos clínicos que evalúen su eficacia antidepresiva en monoterapia en comparación con placebo y con otros fármacos antidepresivos, además de estudios que pretendan identificar perfiles específicos de pacientes en los que este fármaco pueda tener mayor eficacia. El aumento de la evidencia científica permitirá determinar su beneficio como tratamiento en monoterapia, además de como adyuvante a otros antidepresivos. Estos nuevos diseños

corroborarán la evidencia previa, medirán con mayor precisión su papel en el rendimiento cognitivo y en la funcionalidad, y dotarán a los profesionales en el futuro de una alternativa terapéutica en el tratamiento del trastorno depresivo mayor.

Conclusiones y aspectos prácticos

Cariprazina es un antipsicótico de nueva generación aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (AEM) para el tratamiento de la esquizofrenia; y por la FDA, para el tratamiento de los episodios agudos en el trastorno bipolar, incluyendo episodios depresivos y mixtos, y para la depresión mayor con respuesta insuficiente a antidepresivos, en combinación con estos. En la actualidad, la evidencia proveniente de 2 ECA apunta hacia su eficacia como tratamiento adyuvante a los antidepresivos en el trastorno depresivo mayor a dosis alrededor de los 1,5 mg/día, a pesar de no haberse hallado diferencias frente a placebo en otros 3 ECA. Dosis mayores a 1,5 mg/d pueden ser útiles en algunos pacientes, por lo que, si se produce respuesta parcial a la adición de cariprazina a un antidepresivo, tiene sentido buscar la remisión completa aumentando a 3 mg/día. Si se produce acatisia o inquietud, en la mayor parte de los casos se puede optar por añadir propranolol o una benzodiacepina de forma temporal, o reducir la dosis a 0,75 mg/día (una forma práctica de hacerlo es dar 1,5 mg a días alternos, dada la larga vida media del fármaco). Hay pacientes que responden a esas dosis algo más bajas, aunque la dosis óptima parece ser la de 1,5 mg. Cariprazina puede combinarse con cualquier antidepresivo aprobado para la depresión mayor. Por el momento, la literatura disponible acerca de su tratamiento a largo plazo es limitada y muestra su eficacia en un ensayo abierto a las 26 semanas de tratamiento. La pregunta de cuánto tiempo habría que mantener la cariprazina asociada al antidepresivo tras obtener respuesta no tiene una respuesta clara todavía, pero probablemente sería de «al menos 6 meses».

Cariprazina ha demostrado ser un fármaco seguro y bien tolerado, cuyos efectos adversos más frecuentes son la acatisia y la inquietud. En la actualidad, se dispone de evidencia que indica un beneficio de cariprazina en la sintomatología cognitiva en pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar con beneficios en la funcionalidad, pero esta esfera no ha sido evaluada en pacientes con trastorno depresivo mayor. El futuro estudio acerca de su eficacia en aspectos cognitivos en esta población podría permitir mitigar esta sintomatología desde el inicio del tratamiento de los episodios depresivos, lo cual supondría un beneficio a nivel de funcionamiento social y calidad de vida. Considerando el perfil de seguridad y el mecanismo de acción de cariprazina, su aprobación en el tratamiento de la depresión en Estados Unidos, el favorable perfil metabólico del fármaco y la evidencia disponible, su uso como tratamiento adyuvante en el trastorno depresivo mayor se encuentra justificado desde el punto de vista científico. Futuros estudios permitirán corroborar su eficacia a largo plazo, examinar su eficacia como tratamiento en monoterapia y analizar su papel en la prevención de recurrencias depresivas en esta población específica.

Financiación

Los autores declaran que no recibieron financiación para la realización de este trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores han realizado actividades docentes o investigadoras no relacionadas con este trabajo para AB-Biotics, AbbVie, Adamed, Angelini, Biogen, Boehringer-Ingelheim, Casen-Recordati, Celon Pharma, Compass, Dainippon Sumitomo Pharma, Ferrer, Gedeon Richter, GH Research, Glaxo-Smith Kline, Janssen, LCN, Lundbeck, Medincell, Merck, Neuraxpharm, Newron, Novartis, Orion Corporation, Organon, Otsuka, Rovi, Sage, Sanofi-Aventis, Sunovion, Takeda, Teva, y Viatris.

Agradecimientos

Los autores de este estudio agradecen el apoyo del Ministerio de Ciencia e Innovación de España e Innovación (PI18/00805, PI21/00787) integrado en el Plan Nacional de I + D + I y cofinanciado por el ISCIII-Subdirección General de Evaluación y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER); el Instituto de Salud Carlos III; el CIBER de Salud Mental (CIBERSAM); la Secretaria d'Universitats i Recerca del Departament d'Economia i Coneixement (2021 SGR 1358) y el CERCA Programa/Generalitat de Catalunya.

Bibliografía

1. Friedrich MJ. Depression is the leading cause of disability around the world. JAMA. 2017;317(15):1517. https://doi.org/10.1001/JAMA.2017.3826.
2. Walker V, Patel H, Kurlander JL, Essoi B, Yang J, Mahableshwarkar AR, et al. Association between cognitive function and health care costs 3 months and 6 months after initiating antidepressant medication for depressive disorders. J Manag Care Spec Pharm. 2015;21(9):742–52. https://doi.org/10.18553/JMCP.2015.21.9.742.
3. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, Patten SB, Freedman G, Murray CJ, et al. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. PLoS Med. 2013;10(11). https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PMED.1001547.
4. Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators GBD 2017. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2018;392(10159):1789–858. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
5. American Psychiatric Association. DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th Edition. APA; 2013.
6. Hasin DS, Sarvet AL, Meyers JL, Saha TD, Ruan WJ, Stohl M, et al. Epidemiology of adult DSM-5 major depressive disorder and its specifiers in the United States. JAMA Psychiatry. 2018;75(4):336–46. https://doi.org/10.1001/JAMAPSYCHIATRY.2017.4602.
7. Otte C, Gold SM, Penninx BW, Pariante CM, Etkin A, Fava M, et al. Major depressive disorder. Nat Rev Dis Primers. 2016:2 https://doi.org/10.1038/NRDP.2016.65.
8. Gutiérrez-Rojas L, Porras-Segovia A, Dunne H, Andrade-González N, Cervilla JA. Prevalence and correlates of major depressive disorder: a systematic review. Braz J Psychiatry. 2020;42(6):657–72. https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-0650.
9. Fava M, Davidson KG. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. Psychiatr Clin North Am. 1996;19(2):179–200. https://doi.org/10.1016/S0193-953X(05)70283-5.
10. Rybak YE, Lai KSP, Ramasubbu R, Vila-Rodriguez F, Blumberger DM, Chan P, et al. Treatment-resistant major depressive disorder: Canadian expert consensus on definition and assessment. Depress Anxiety. 2021;38(4):456–67. https://doi.org/10.1002/DA.23135.
11. Alonso J, Vilagut G, Chatterji S, Heeringa S, Schoenbaum M, Bedirhan Üstün T, et al. Including information about co-morbidity in estimates of disease burden: results from the World Health Organization World Mental Health Surveys. Psychol Med. 2011;41(4):873–86. https://doi.org/10.1017/S0033291710001212.
12. IsHak WW, Greenberg JM, Cohen RM. Predicting relapse in major depressive disorder using patient-reported outcomes of depressive symptom severity, functioning, and quality of life in the Individual Burden of Illness Index for Depression (IBI-D). J Affect Disord. 2013;151(1):59–65. https://doi.org/10.1016/J.JAD.2013.05.048.
13. Lim MH, Won JU, Lee WT, Kim MS, Baek SU, Yoon JH. The effect of job insecurity, employment type and monthly income on depressive symptom: analysis of Korean Longitudinal Study on Aging data. *Ann*. Occup Environ Med. 2022;34(1). https://doi.org/10.35371/AOEM.2022.34.E24.
14. Holma KM, Melartin TK, Haukka J, Holma IAK, Sokero TP, Isometsä ET. Incidence and predictors of suicide attempts in DSM-IV major depressive disorder: a five-year prospective study. Am J Psychiatry. 2010;167(7):801–8. https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.2010.09050627.
15. Lam RW, Kennedy SH, Adams C, Bahji A, BeaulieuCanadian Network for MTreatments (CANMAT) 2023 Update on Clinical Guidelines for Management of major depressive disorder in adults [Réseau Canadien pour les Traitements de L'humeur et de L'anxiété (CANMAT) 2023: mise à jour des lignes directrices cliniques pour la prise en charge du trouble dépressif majeur chez les adultes]. Can J Psychiatry. 202. Published online: 4. Published online: https://doi.org/10.1177/0706743724124538e.
16. Dold M, Bartova L, Kautzky A, Porcelli S, Montgomery S, Zohar J, et al. Psychotic features in patients with major depressive disorder: a report from the european group for the study of resistant depression. J Clin Psychiatry. 2019;80(1):E1–7. https://doi.org/10.4088/JCP.17M12090.

17. Rothschild AJ. Challenges in the treatment of major depressive disorder with psychotic features. Schizophr Bull. 2013;39(4):787–96. https://doi.org/10.1093/SCHBUL/SBT046.
18. Papakostas GI, Salloum NC, Hock RS, Jha MK, Murrough JW, Mathew SJ, et al. Efficacy of esketamine augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis. J Clin Psychiatry. 2020;81(4). https://doi.org/10.4088/JCP.19R12889.
19. Kinjo M, Wada M, Nakajima S, Tsugawa S, Nakahara T, Blumberger DM, et al. Transcranial magnetic stimulation neurophysiology of patients with major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. Psychol Med. 2021;51(1):1–10. https://doi.org/10.1017/S0033291720004729.
20. Zhou X, Ravindran AV, Qin B, Del Giovane C, Li Q, Bauer M, et al. Comparative efficacy, acceptability, and tolerability of augmentation agents in treatment-resistant depression: systematic review and network meta-analysis. J Clin Psychiatry. 2015;76(4):e487–98. https://doi.org/10.4088/JCP.14R09204.
21. Wang J, Li W, Li M, Wu H, Qiu Z. Comparative efficacy and safety of 4 atypical antipsychotics augmentation treatment for major depressive disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. Medicine. 2023;102(38):E34670. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000034670.
22. Berardis D, Orsolini L, Iasevoli F, Prinzivalli E, de Bartolomeis A, Serroni N, et al. The novel antipsychotic cariprazine (RGH-188): state-of-the-art in the treatment of psychiatric disorders. Curr Pharm Des. 2016;22(33):5144–62. https://doi.org/10.2174/1381612822666160701084447.
23. Citrome L. Cariprazine: chemistry, pharmacodynamics, pharmacokinetics, and metabolism, clinical efficacy, safety, and tolerability. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2013;9(2):193–206. https://doi.org/10.1517/17425255.2013.759211.
24. Mazza M, Marano G, Traversi G, Carocci V, Romano B, Janiri L. Cariprazine in bipolar depression and mania: state of the art. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2018;17(10):723–7. https://doi.org/10.2174/1871527317666180828120256.
25. Stahl SM, Laredo S, Morrissette DA. Cariprazine as a treatment across the bipolar I spectrum from depression to mania: mechanism of action and review of clinical data. Ther Adv Psychopharmacol. 2020:10. https://doi.org/10.1177/2045125320905752.
26. Kiss B, Horváth A, Némethy C, Platania C, Micale V, Caraci F, et al. Dopamine D(3) receptor as a new pharmacological target for the treatment of depression. Eur J Pharmacol. 2013;719(1–3):25–33. https://doi.org/10.1016/J.EJPHAR.2013.07.022.
28. Zimnisky R, Chang G, Gyertyán I, Kiss B, Adham N, Schmauss C. Cariprazine, a dopamine D(3)-receptor-preferring partial agonist, blocks phencyclidine-induced impairments of working memory, attention set-shifting, and recognition memory in the mouse. Psychopharmacology (Berl). 2013;226(1):91–100. https://doi.org/10.1007/S00213-012-2896-5.
29. Papp M, Gruca P, Lason-Tyburkiewicz M, Adham N, Kiss B, Gyertyan I. Attenuation of anhedonia by cariprazine in the chronic mild stress model of depression. Behav Pharmacol. 2014;25(5–6):567–74. https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000070.
30. Joyce JN, Millan MJ. Dopamine D3 receptor antagonists as therapeutic agents. Drug Discov Today. 2005;10(13):917–25. https://doi.org/10.1016/S1359-6446(05)03491-4.
31. Gyertyán I, Sághy K, Laszy J, Elekes O, Kedves R, Gémesi LI. Subnanomolar dopamine D3 receptor antagonism coupled to moderate D2 affinity results in favorable antipsychotic-like activity in rodent models: II. Behavioral characterization of RG-15. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2008;378(5):529–39. https://doi.org/10.1007/S00210-008-0311-X.
32. Duric V, Banasr M, Franklin T, Lepack A, Adham N, Kiss B, et al. Cariprazine exhibits anxiolytic and dopamine D3 receptor-dependent antidepressant effects in the chronic stress model. Int J Neuropsychopharmacol. 2017;20(10):788–96. https://doi.org/10.1093/IJNP/PYX038.
33. Caccia S, Invernizzi RW, Nobili A, Pasina L. A new generation of antipsychotics: pharmacology and clinical utility of cariprazine in schizophrenia. Ther Clin Risk Manag. 2013;9(1):319–28. https://doi.org/10.2147/TCRM.S35137.
34. Citrome L. The ABC's of dopamine receptor partial agonists - aripiprazole, brexpiprazole and cariprazine: the 15-min challenge to sort these agents out. Int J Clin Pract. 2015;69(11):1211–20. https://doi.org/10.1111/IJCP.12752.
35. Do A, Keramatian K, Schaffer A, Yatham L. Cariprazine in the treatment of bipolar disorder: within and beyond clinical trials. Front Psych. 2021:12. https://doi.org/10.3389/FPSYT.2021.769897.
36. Riesenberg R, Yeung PP, Rekeda L, Sachs GS, Kerolous M, Fava M. Cariprazine for the adjunctive treatment of major depressive disorder in patients with inadequate response to antidepressant therapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychiatry. 2023;84(5). https://doi.org/10.4088/JCP.22.
37. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Baune BT, Berk M, Demyttenaere K, Goldberg JF, et al. Treatment-resistant depression: definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. World Psychiatry. 2023;22(3):394–412. https://doi.org/10.1002/WPS.21120.
38. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. Bipolar Disord. 2018;20(2):97–170. https://doi.org/10.1111/BDI.12609.
39. Yatham LN, Vieta E, Earley W. Evaluation of cariprazine in the treatment of bipolar I and II depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Int Clin Psychopharmacol. 2020;35(3):147–56. https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000307.
40. Earley W, Burgess MV, Rekeda L, Dickinson R, Szatmári B, Németh G. Cariprazine treatment of bipolar depression: a randomized double-blind placebo-controlled phase 3 study. Am J Psychiatry. 2019;176(6):439–48. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18070824.
41. Durgam S, Earley W, Lipschitz A, Guo H, Laszlovszky I, Németh G, et al. An 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with bipolar I depression. Am J Psychiatry. 2016;173(3):271–81. https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.2015.15020164.
42. Earley WR, Burgess MV, Khan B, Rekeda L, Suppes T, Tohen M, et al. Efficacy and safety of cariprazine in bipolar I depression: a double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Bipolar Disord. 2020;22(4):372–84. https://doi.org/10.1111/BDI.12852.
43. Patel M, Jain R, Tohen M, Maletic V, Earley WR, Yatham LN. Efficacy of cariprazine in bipolar I depression across patient characteristics: a post hoc analysis of pooled randomized, placebo-controlled studies. Int Clin Psychopharmacol. 2021;36(2):76–83. https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000344.
44. Yatham LN, Vieta E, McIntyre RS, Jain R, Patel M, Earley W. Broad efficacy of cariprazine on depressive symptoms in bipolar disorder and the clinical implications. Prim Care Companion CNS Disord. 2020;22(5). https://doi.org/10.4088/PCC.20m02611.
45. Mcintyre RS, Suppes T, Earley W, Patel M, Stahl SM. . Published online:Cariprazine efficacy inssion with and without concurrent manic symptoms: post hoc analysis of 3 randomized, placebo-controlled studies. CNS Spectr. 2019. Published online: https://doi.org/10.1017/S1092852919001287.
46. Jain R, McIntyre RS, Cutler AJ, Earley WR, Nguyen HB, Adams JL, et al. Efficacy of cariprazine in patients with bipolar depression and higher or lower levels of baseline anxiety: a pooled post hoc analysis. Int Clin Psychopharmacol. 2024;39(2):82–92. https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000500.
47. Vieta E, Calabrese JR, Whelan J, Tohen M, Earley WR. The efficacy of cariprazine on function in patients with bipolar depression: a post hoc analysis of a randomized controlled trial. Curr Med Res Opin. 2021;37(9):1635–43. https://doi.org/10.1080/03007995.2021.1932446.
48. McIntyre RS, Daniel DG, Vieta E, Laszlovszky I, Goetghebeur PJ, Earley WR, 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. CNS Spectr. 2023;28(3):319–30. https://doi.org/10.1017/S109285292200013X.
49. Earley WR, Burgess M, Rekeda L, Hankinson A, McIntyre RS, Suppes T, et al. A pooled post hoc analysis evaluating the safety and tolerability of cariprazine in bipolar depression. J Affect Disord. 2020;263:386–95. https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.11.098.
50. Citrome L, Yatham LN, Patel MD, Barabássy Á, Hankinson A, Earley WR. Cariprazine and akathisia, restlessness, and extrapyramidal symptoms in patients with bipolar depression. J Affect Disord. 2021;288:191–8. https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.03.076.
51. Culpepper L, Vieta E, Kelly DL, Patel MD, Szatmári B, Hankinson A, et al. Minimal effects of cariprazine on prolactin levels in bipolar disorder and schizophrenia. Neuropsychiatr Dis Treat. 2022;18:995–1011. https://doi.org/10.2147/NDT.S348143.
52. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. P.R.I.S.M.A. statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2020;2021:372. https://doi.org/10.1136/BMJ.N71.
53. World Health Organization (WHO). ICD-10 : international statistical classification of diseases and related health problems: tenth revision. 2nd ed. World Health Organization; 2004. ; 2024. Disponible en:: https://iris.who.int/handle/10665/42980.
54. Harrison JE, Weber S, Jakob R, Chute CG. ICD-11: an inter.national classification of diseases for the twenty-first century. BMC Med Inform Decis Mak. 2021:21. https://doi.org/10.1186/S12911-021-01534-6.
55. Fagiolini A, Cuomo A. Treating major depressive disorder with mixed features. Eur Neuropsychopharmacol. 2023;69:58–9. https://doi.org/10.1016/J.EURONEURO.2023.01.004.
56. Fava M, Durgam S, Earley W, Lu K, Hayes R, Laszlovszky I, et al. Efficacy of adjunctive low-dose cariprazine in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Int Clin Psychopharmacol. 2018;33(6):312–21. https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000235.
57. Durgam S, Earley W, Guo H, Li D, Németh G, Laszlovszky I, et al. Efficacy and safety of adjunctive cariprazine in inadequate responders to antidepressants: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in adult patients with major depressive disorder. J Clin Psychiatry. 2016;77(3):371–8. https://doi.org/10.4088/JCP.15m10070.
58. Sachs GS, Yeung PP, Rekeda L, Khan A, Adams JL, Fava M. Adjunctive cariprazine for the treatment of patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Am J Psychiatry. 2023;180(3):241–51. https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.20220504.
59. Earley WR, Guo H, Németh G, Harsányi J, Thase ME. Cariprazine augmentation to antidepressant therapy in major depressive disorder: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Psychopharmacol Bull. 2018;48(4):62.
60. Thase ME, Yeung PP, Rekeda L, Liu M, Varughese S. Safety and tolerability of cariprazine for the adjunctive treatment of major depressive disorder: a pooled analysis of phase 2b/phase 3 clinical trials. Int Clin Psy.chopharmacol. 2024. https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000528.
61. Vieta E, Earley WR, Burgess MV, Durgam S, Chen C, Zhong Y, et al. Long-term safety and tolerability of cariprazine as adjunctive therapy in major depressive disorder.

Int Clin Psychopharmacol. 2019;34(2):76–83. https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000246.
62. Yatham LN, Vieta E, Earley W. Evaluation of cariprazine in the treatment of bipolar I and II depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Int Clin Psychopharmacol. 2020;35(3):147–56. https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000307.
63. Betzler F, Stöver LA, Sterzer P, Köhler S. Mixed states in bipolar disorder - changes in DSM-5 and current treatment recommendations. Int J Psychiatry Clin Pract. 2017;21(4):244–58. https://doi.org/10.1080/13651501.2017.1311921.
64. De Prisco M, Vieta E. The never-ending problem: sample size matters. Eur Neuropsychopharmacol. 2024;79:17–8. https://doi.org/10.1016/J.EURONEURO.2023.10.002.
65. Vieta E, Earley WR, Burgess MV, Durgam S, Chen C, Zhong Y, et al. Long-term safety and tolerability of cariprazine as adjunctive therapy in major depressive disorder. Int Clin Psychopharmacol. 2019;34(2):76–83. https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000246.
66. Miller S, Dell'Osso B, Ketter TA. The prevalence and burden of bipolar depression. J Affect Disord. 2014;169 Suppl 1(S1):S3–11. https://doi.org/10.1016/S0165-0327(14)70003-5.
67. Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY, Zald DH. A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. Int J Neuropsychopharmacol. 2005;8(3):457–72. https://doi.org/10.1017/S146114570500516X.
68. Werner FM, Coveñas R. The novel antipsychotic drug cariprazine and cognition enhancing drugs: indications for their use as the add-on therapy in schizophrenia. Curr Pharm Des. 2021;27(39):4033–8. https://doi.org/10.2174/1381612826666201210123229.
69. Fleischhacker W, Galderisi S, Laszlovszky I, Szatmári B, Barabássy Á, Acsai K, et al. The efficacy of cariprazine in negative symptoms of schizophrenia: post hoc analyses of PANSS individual items and PANSS-derived factors. Eur Psychiatry. 2019;58:1–9. https://doi.org/10.1016/J.EURPSY.2019.01.015.