



# USO DE ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN EN TERAPIA ADYUVANTE A DEPRESIÓN

## MÓDULO VI

Dr. Alonso Morales Rivero  
Neuropsiquiatra egresado del Instituto  
Nacional de Neurología y Neurocirugía  
Manuel Velasco Suarez.  
Miembro del Staff del Centro Médico ABC

Para uso exclusivo del profesional de la salud.





© Saned 2022

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación podrá ser reproducida, almacenada, o transmitida en cualquier forma ni por cualquier procedimiento electrónico, mecánico, de fotocopia, de registro o de otro tipo sin el permiso de los Editores.

**Sanidad y Ediciones, S.L.**

[gruposaned@gruposaned.com](mailto:gruposaned@gruposaned.com)

Poeta Joan Maragall, 60, 1a. 28020 Madrid.

Tel.: 91 749 95 00 - Fax: 91 749 95 01

Carrer Frederic Mompou, 4A, 2o, 2a. 08960 Sant Just Desvern. Barcelona.

Tel.: 93 320 93 30 - Fax: 93 473 75 41

# USO DE ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN EN TERAPIA ADYUVANTE A DEPRESIÓN

## MÓDULO 6

Dr. Alonso Morales Rivero

Neuropsiquiatra egresado del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suarez. Miembro del Staff del Centro Médico ABC

<b>6.1</b>	<b>Tipos de antipsicóticos</b>	<b>4</b>
<b>6.2</b>	<b>Antipsicóticos de primera generación</b>	<b>5</b>
<b>6.3</b>	<b>Antipsicóticos de segunda generación</b>	<b>6</b>
<b>6.4</b>	<b>Antipsicóticos como coadyuvantes en el trastorno depresivo mayor</b>	<b>8</b>
<b>6.5</b>	<b>Propiedades farmacológicas de los antipsicóticos usados como coadyuvantes en el trastorno depresivo mayor</b>	<b>10</b>
<b>6.6</b>	<b>Cuándo y cómo iniciar un antipsicótico como terapia coadyuvante en trastorno depresivo mayor</b>	<b>12</b>
<b>6.7</b>	<b>Selección de fármaco</b>	<b>14</b>



## 6.1 Tipos de antipsicóticos

A través de los avances farmacológicos, la psiquiatría moderna ha logrado hacer frente a los retos terapéuticos que representan las enfermedades mentales. Aún estamos lejos de los tratamientos perfectos, pero nadie dudaría de que se ha mejorado el pronóstico de los pacientes desde el nacimiento de la clorpromazina.<sup>1,2</sup>

La clorpromazina fue el primer antipsicótico en comercializarse. Su efecto clínico sobre la agitación psicomotriz, síntomas como ideas delirantes y alucinaciones revolucionó el entendimiento de la enfermedad mental volcando los reflectores a mecanismos neurobiológicos como la neurotransmisión.<sup>2</sup>

Desde entonces se han diseñado una gran variedad de moléculas que comparten el mismo mecanismo de acción: el antagonismo de los receptores dopaminérgicos  $D_2$ .<sup>3</sup> Los efectos clínicos dependen principalmente de las vías dopaminérgicas en donde se lleva a cabo este bloqueo.<sup>4</sup>

A continuación, describiré las vías dopaminérgicas implicadas:

La vía mesolímbica nace en el área tegmental ventral del mesencéfalo y se conecta con el núcleo *accumbens* en el área septal del sistema límbico. Esta vía se encarga de regular la motivación y la recompensa. Cuando hay hiperactividad dopaminérgica en esta vía, aparecen los síntomas psicóticos positivos como agresividad e incluso agitación psicomotriz. El bloqueo de los receptores  $D_2$  disminuye esos síntomas y se requiere al menos una ocupación del 65% de los receptores para que haya eficacia clínica.<sup>4</sup>

La segunda vía es la mesocortical, que nace del área tegmental ventral del mesencéfalo y termina en la corteza prefrontal como su nombre indica. Con las proyecciones hacia la corteza dorsolateral

regula la cognición y las funciones ejecutivas y con las proyecciones hacia la corteza prefrontal ventromedial modula los procesos emocionales y afectivos. La disminución de la actividad dopaminérgica en esta vía es la responsable de los llamados síntomas negativos (apatía, abulia, entre otros) y probablemente de algunos efectos en la depresión.<sup>4,5</sup>

La tercera vía es la tuberoinfundibular que se proyecta del núcleo arcuato del hipotálamo hacia la hipófisis anterior y se encarga de la regulación de la secreción de la prolactina. El bloqueo de esta vía ocasiona hiperprolactinemia que puede manifestarse comúnmente como disfunción sexual, amenorrea y galactorrea.<sup>4</sup>

Finalmente la vía nigroestriada corre de la sustancia nigra del mesencéfalo hacia los núcleos de la base y tiene como función la regulación del movimiento aunque también puede estar implicada en otras alteraciones cognitivas y afectivas.<sup>6</sup>

Clásicamente se asocia a la aparición de los síntomas motores asociados al uso de antipsicóticos como corea, tics y la famosa discinesia tardía.<sup>7</sup>

## 6.2 Antipsicóticos de primera generación

Como comenté en la sección anterior, después de la clorpromazina se desarrollaron una serie de compuestos con propiedades farmacológicas similares siguiendo el dogma de la neurolepsis. Se creía que los efectos antipsicóticos iban de la mano con los efectos motores e incluso se llegó a pensar que mientras más efectos motores, más potencia antipsicótica.<sup>8</sup>

Estos fármacos son llamados de primera generación o antipsicóticos típicos y comparten el bloqueo  $D_2$  como característica distintiva (tabla 1).<sup>4,9</sup>

Fármaco	Familia	Acción D <sub>2</sub>	Dosis
Clorpromazina	Fenotiazinas alifáticas	++	100 a 800 mg
Trifluoperazina	Fenotiazinas piperazínicas	+++	2-60 mg
Perfenazina	Fenotiazinas piperazínicas	+++	2-20 mg
Haloperidol	Butirofenonas	++++	1-40 mg
Zuclopentixol	Tioxantenos	++++	1-50 mg
Sulpiride	Ortopramidas	++	50-800 mg
Flupentixol	Tioxanteno	++++	1-20 mg

Tabla 1. Antipsicóticos típicos, modificada con información de 4,10.

## 6.3 Antipsicóticos de segunda generación

Los antipsicóticos de segunda generación surgieron a partir de estudios de una molécula llamada clozapina que presentaba una gran potencia antipsicótica, pero sin los efectos motores de los antipsicóticos típicos. Además se especuló sobre su capacidad de incidir sobre los síntomas negativos y cognitivos lo que redirigió la investigación psicofarmacológica en busca de nuevos compuestos.<sup>4,11</sup>

En términos generales podemos hablar de que lo que hace atípico a un antipsicótico de segunda generación es el antagonismo serotoninérgico del receptor 5HT<sub>2A</sub> además del bloqueo D<sub>2</sub>. Los receptores 5HT<sub>2A</sub> son receptores postsinápticos y su estimulación en neuronas piramidales bloquea la liberación de dopamina en el estriado a través de neuronas glutamatérgicas y

gabaérgicas. Algunos de estos antipsicóticos pueden tener agonismo parcial de receptores 5TH<sub>1A</sub>, lo que al final se traduce en disminución de efectos adversos, como síntomas extrapiramidales e hiperprolactinemia (tabla 2).<sup>4</sup>

Fármaco	Dosis día
Risperidona	1-6 mg
Clozapina	50-900 mg
Olanzapina	5-30 mg
Quetiapina	25-1200 mg
Paliperidona	Solo disponible en depósito en México
Ziprasidona	80-320 mg
Iloperidona	2-24 mg
Aripiprazol	2.5-30 mg
Brexpiprazol	2-4 mg
Amisulpride	50-800 mg

Tabla 2. Antipsicóticos atípicos. Modificado con información de 4,10.

Vale la pena mencionar que algunos autores consideran al aripiprazol, la cariprazina y el brexpiprazol como antipsicóticos de tercera generación debido a sus propiedades farmacológicas. Estos medicamentos presentan un mecanismo único de agonismo parcial sobre el receptor D<sub>2</sub> así

como el agonismo-antagonismo de receptores serotoninérgicos, lo que les confiere propiedades moduladoras de disparo de las neuronas dopaminérgicas.<sup>4,12</sup>

Como es de suponerse, los antipsicóticos, de ya sean de primera, segunda o tercera generación no solo tienen acciones sobre dopamina y serotonina. Cada antipsicótico tiene un perfil particular que le da propiedades únicas. Si bien el propósito de este capítulo no es desenmarañar los mecanismos farmacológicos de todos los compuestos existentes a detalle, sí disertaré acerca de aquellos medicamentos que han sido recomendados en el control de los síntomas depresivos.

## 6.4 Antipsicóticos como coadyuvantes en el trastorno depresivo mayor

El nombre de antipsicóticos ha encasillado a este grupo de psicofármacos en el vocabulario popular, e incluso médico, como solo eso. Este nombre no podría ser más injusto ya que a partir de su desarrollo se han descubierto propiedades multimodales que los hacen herramientas indiscutibles para el clínico moderno en un sinfín de patologías. Uno de esos ejemplos es el caso del trastorno depresivo mayor. Habitualmente los antipsicóticos se usan a dosis menores que las que serían necesarias para un cuadro psicótico franco y se pueden usar en presencias o incluso en ausencia de síntomas psicóticos, en el contexto del cuadro depresivo.<sup>4,5</sup>

Los mecanismos farmacológicos por los que se piensa que los antipsicóticos son eficaces en el tratamiento del trastorno depresivo mayor incluyen la inhibición de la recaptura de serotonina o noradrenalina, el antagonismo alfa adrenérgico como algunos antidepresivos, la modulación dopaminérgica en la corteza prefrontal, la modulación de los receptores 5HT<sub>1A</sub>, bloqueo de los receptores 5HT<sub>2A</sub> y 5HT<sub>2C</sub> y la regulación del sistema GABAérgico así como efectos sobre el factor neurotrófico derivado del cerebro o BDNF, por sus siglas en inglés.<sup>4,13</sup> Es importante aclarar que aunque hay excepciones, en términos generales los antipsicóticos siempre serán una terapia adyuvante y el tratamiento de base del trastorno depresivo mayor siempre deben de ser los fármacos antidepresivos.<sup>14</sup>



A pesar del tratamiento antidepresivo adecuadamente indicado, una proporción importante de pacientes no tendrá una respuesta adecuada. Ante un primer intento casi el 50% de los pacientes fallará en obtener respuesta y la cifra aumenta conforme avanzan los intentos. Esto es una realidad innegable y existe una necesidad de tener opciones para ofrecer a los pacientes no respondedores o con respuesta parcial.<sup>15</sup>

Cuando nos enfrentamos a una falta de respuesta podemos utilizar diferentes estrategias que intentan resolver el dilema (**tabla 3**). Una de esas estrategias es la potenciación del tratamiento con fármacos que no son antidepresivos. Este aumento se puede lograr con medicamentos como litio, hormona tiroidea y muchos otros entre los que se encuentran los antipsicóticos de segunda generación.<sup>14,16</sup>

Pero ¿qué pasa cuándo a pesar de las maniobras sigue sin haber una respuesta adecuada? Entonces se presenta el escenario de la depresión resistente a tratamiento. Existen diferentes definiciones; sin embargo, la más común es la falla de al menos dos tratamientos antidepresivos en dosis y tiempo adecuados.<sup>16,18</sup>

Fármaco	Familia	Acción D <sub>2</sub>
<b>Optimización</b>	Llevar el fármaco a dosis máximas efectivas toleradas	Vortioxetina de 10 a 20 mg
<b>Cambio</b>	Por otro antidepresivo de la misma familia o clase diferente	Escitalopram por vortioxetina
<b>Potenciación o aumento</b>	Con fármacos no antidepresivos como antipsicóticos	Agregar brexpiprazol a un antidepresivo
<b>Combinación</b>	Utilizar dos antidepresivos con mecanismos de acción diferente	Mirtazapina + venlafaxina

**Tabla 3.** Estrategias ante la falta de respuesta.<sup>16</sup>

Si bien las otras estrategias son importantes, en esta sección nos enfocaremos en los medicamentos antipsicóticos de segunda generación que están recomendados para coadyuvar en el tratamiento del trastorno depresivo mayor. Los medicamentos aprobados se resumen en la tabla 4.

Fármaco	Aprobación en guías	Acción D <sub>2</sub>	Dosis
Risperidona	Canmat, NICE	Antagonismo	1-3 mg
Olanzapina	Canmat, NICE, FDA	Antagonismo	2.5-15 mg
Aripiprazol	Canmat, NICE, FDA	Agonismo parcial	2-15 mg
Quetiapina	Canmat, NICE, FDA	Antagonismo	150-300 mg
Brexpiprazol	Canmat, FDA	Agonismo parcial	1-3 mg

Tabla 4. Modificada con información de 4,14, 19-22.

## 6.5 Propiedades farmacológicas de los antipsicóticos usados como coadyuvantes en el trastorno depresivo mayor

Hablar de psicofarmacología específica puede ser un tanto enredoso. El lector podría pensar que al tratarse de antipsicóticos las diferencias podrían ser mínimas, sin embargo, es todo lo contrario. Los antipsicóticos usados como coadyuvantes en el trastorno depresivo mayor presentan perfiles farmacológicos parecidos, pero con efectos clínicos diametralmente opuestos que pueden estar mediados desde afinidad por ciertos receptores, hasta la ausencia o presencia de otros receptores que no tienen que ver con dopamina o serotonina, pero son responsables de sus efectos adversos. Por ejemplo, la risperidona puede funcionar como un antipsicótico “típico” a dosis altas.<sup>4</sup>

Por otro lado, la olanzapina tiene propiedades antimuscarínicas  $M_1$  y antihistamínicas  $H_1$  y antiadrenérgicas  $\alpha_1$  que le confieren sus propiedades sedantes y el muy conocido perfil metabólico. Habitualmente se utiliza en combinación con fluoxetina.<sup>4,23</sup>

Otro de los compuestos que también se ha relacionado al tratamiento del trastorno depresivo mayor es la quetiapina. Tiene múltiples mecanismos de acción entre las que se incluyen la inhibición de la recaptura de noradrenalina junto con antagonismo  $5HT_{7}$ ,  $5HT_{2C}$  y  $\alpha_2$ , además de ser agonista parcial  $5HT_{1A}$  junto con el potente efecto histaminérgico que explica la sedación característica asociada.<sup>4,21</sup>

El aripiprazol fue el primer medicamento en incluir agonismo parcial del receptor  $D_2$  de dopamina como mecanismo terapéutico, además de mantener las propiedades sobre el receptor  $5HT_{1A}$  y ser un antagonista  $5HT_{2A}$ . Este mecanismo de acción único lo posiciona como un modulador.<sup>4,24</sup>

A partir de este descubrimiento se diseñó el brexpiprazol que es también un agonista parcial del receptor  $D_2$  de dopamina mucho más potente que el aripiprazol con un antagonismo potente  $5HT_{2A}$ , así como un agonismo parcial  $5HT_{1A}$  más fuerte. Este diseño de vanguardia optimiza la eficacia y disminuye efectos adversos.<sup>4,22</sup>

Los antipsicóticos también muestran actividad sobre otros receptores lo que les confiere propiedades únicas. En la tabla 5 se resume de manera gráfica la afinidad por diferentes serotoninérgicos, adrenérgicos, muscarínicos e histaminérgicos.

Fármaco	$D_2$	$5HT_{1A}$	$5HT_{2A}$	$5HT_{2C}$	$H_1$	$M_1$	$\alpha_1$	$\alpha_2$
Risperidona	+++	+	++++	++	++	-	+++	+++
Olanzapina	++	-	+++	++	+++	++	++	++
Quetiapina	+	+	++	+	+++	++	+++	+

Fármaco	D <sub>2</sub>	5HT <sub>1A</sub>	5HT <sub>2A</sub>	5HT <sub>2C</sub>	H <sub>1</sub>	M <sub>1</sub>	α <sub>1</sub>	α <sub>2</sub>
Aripiprazol	Agonismo parcial +++	+++	++	+	++	-	++	++
Brexipiprazol	Agonismo parcial ++++	++++	++++	++	-	-	+++	++

Tabla 5. Comparación de afinidad a los principales receptores. Modificado con información de 4, 24, 25.

## 6.6 Cuándo y cómo iniciar un antipsicótico como terapia coadyuvante en trastorno depresivo mayor

Cuando el tratamiento antidepresivo falla se puede echar mano de los antipsicóticos típicos para potenciar la respuesta farmacológica. Aunque finalmente el tratamiento se debe de individualizar, hay algunos datos que nos pueden orientar al uso de antipsicóticos. Habitualmente se recomiendan cuando ya hubo falla de al menos 2 estrategias antidepresivas o el medicamento de base fue bien tolerado, pero no se ha logrado una respuesta completa.

No en pocas ocasiones hay síntomas residuales como insomnio o ansiedad que necesitan un ajuste específico por lo que el *target* de síntomas específicos también es un factor a considerar. En la tabla 6 se resumen algunas recomendaciones de cuándo iniciar una terapia adyuvante con antipsicóticos.<sup>14</sup>

Cuándo usar una terapia de potenciación o aumento según CANMAT
Ya se usaron 2 ensayos de antidepresivos
Se toleró bien un antidepresivo inicial
Cuando no hay respuesta parcial de > 25%

**Cuándo usar una terapia de potenciación o aumento según CANMAT**

Hay síntomas residuales que se pueden resolver con otro fármaco

Hay necesidad de una respuesta más acelerada

Es deseo del paciente utilizar un medicamento adyuvante

**Tabla 6.** Sugerencias de cuando utilizar terapias coadyuvantes. Modificado con información de 14.

Actualmente la prescripción de un psicofármaco debe de ir enfocada no solo a la resolución del síntoma sino a la recuperación funcional del paciente tomando en cuenta todos los factores que juegan en los pacientes. Desde la perspectiva médica, la elección de un tratamiento debe tomar en cuenta fundamentalmente la eficacia y la tolerabilidad.<sup>26,27</sup>

Los efectos adversos son causa de discontinuación del tratamiento, pero en algunos casos estos mismos efectos pueden ayudar en síntomas específicos. Por ejemplo, la sedación que causan algunos medicamentos puede ser de utilidad al tratar el insomnio como síntoma acompañante del trastorno depresivo. Es obligación del médico actual seleccionar el tratamiento con la máxima eficacia con un perfil de efectos adversos mínimos en relación con las necesidades de cada paciente.

Es inevitable que un psicofármaco esté libre de efectos adversos (**tabla 7**) pero la combinación única de estos nos puede orientar a la toma de decisiones. La risperidona tiene efectos notables sobre la elevación de prolactina, así como efectos extrapiramidales sobre todo a dosis altas por lo que idealmente se prescribe a dosis bajas.

Por otro lado, la quetiapina prácticamente está libre de efectos sobre la prolactina y los síntomas motores, pero tiene un potencial sedante importante, así como un perfil metabólico moderado. En



ese mismo aspecto la olanzapina tiene la tasa de ganancia de peso más alta y efectos metabólicos deletéreos, pero pocos efectos extrapiramidales y sobre prolactina.<sup>4,10,27,28</sup>

El aripiprazol prácticamente no afecta a la prolactina y tiene estragos mínimos sobre la ganancia de peso, sin embargo, la acatisia puede ser un problema en algunos pacientes sensibles. Por otro lado, el perfil de efectos de brexpiprazol es mínimo ya que el diseño intencional busca justo la máxima eficacia clínica minimizando efectos adversos.<sup>22,27-30</sup>

Fármaco	Ganancia de peso	Sedación	Acatisia	Riesgo metabólico	Elevación Prolactina
Risperidona	++	++	++	++	+++
Quetiapina	+++	++++	+	+++	-
Olanzapina	++++	+++	+	++++	-
Aripiprazol	++	++	++	+	-
Brexpiprazol	+	+	+	+	-

Tabla 7. Efectos adversos más comunes de los antipsicóticos mencionados. Modificado con información de 4,10,20-23,27-29.

## 6.7 Selección de fármaco

Hay que partir del hecho de que agregar un antipsicótico al tratamiento antidepresivo no solo es una medida que ha demostrado eficacia contra placebo en diferentes escenarios, sino que además tiene impacto directo sobre la calidad de vida (fig 1).<sup>22,23</sup>

La elección del antipsicótico coadyuvante debe de hacerse tomando en cuenta el perfil clínico de cada paciente, así como los síntomas pivote. Si la queja del paciente fuera insomnio, se deben preferir fármacos más sedantes como olanzapina o quetiapina, pero si nos enfrentáramos a un paciente que necesita efectos más activadores probablemente la elección de aripiprazol o brexpiprazol. Si la ansiedad concomitante fuera la queja principal brexpiprazol y quetiapina han demostrado eficacia en el control de estos síntomas.<sup>10,20,27,28</sup>

Las comorbilidades metabólicas son otro factor que se debe de considerar. Un paciente con trastorno depresivo mayor y alteraciones metabólicas se beneficiará con el uso de fármacos nobles como aripiprazol o brexpiprazol ya que se asocian a menos efectos sobre el peso, la glucemia y los niveles de lípidos en sangre.<sup>4,22,28</sup>

En pacientes con propensión a desarrollar síntomas extrapiramidales, la quetiapina se erige como el fármaco de elección, aunque vale la pena mencionar que muchos pacientes toleran dosis más bajas que las recomendadas por la gran sedación dosis dependiente que ocasiona.<sup>21,28</sup>

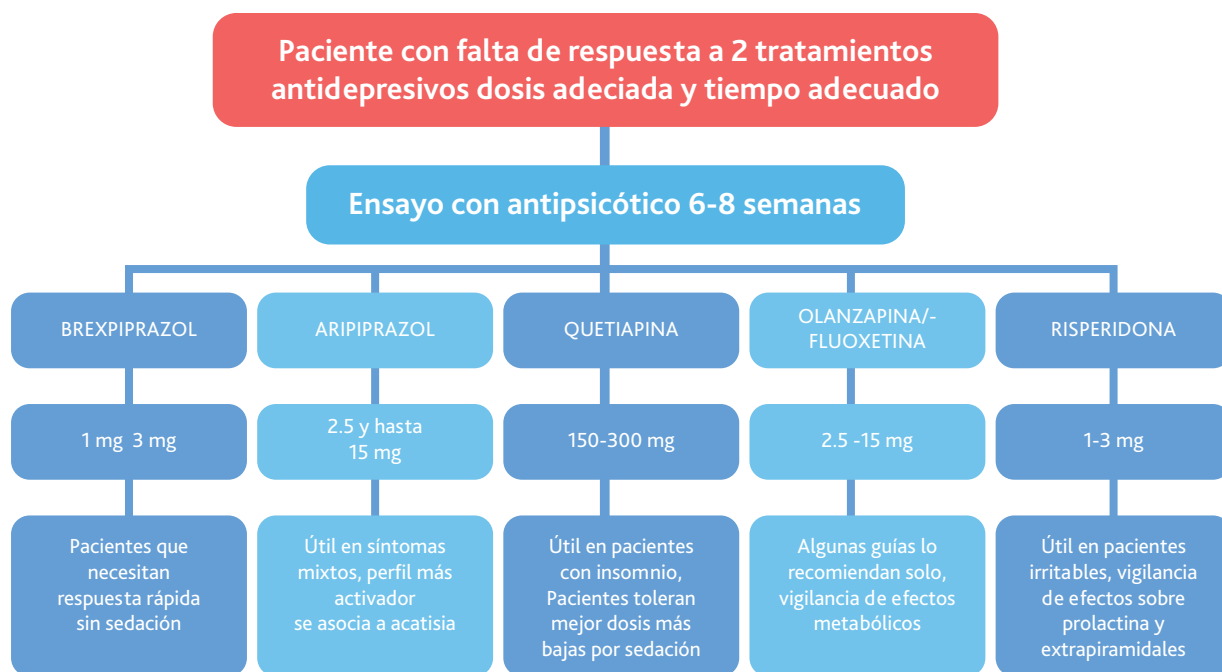


Figura 1. Resumen de maniobras de adyuvancia con antipsicóticos.

Una vez iniciado el tratamiento la recomendación clásica es esperar de 4 a 6 e incluso hasta 8 semanas antes de poder decir que hubo o no respuesta. Y aunque esto es cierto, la tendencia actual es verificar si hay respuesta predictiva temprana, que no es otra cosa más que cambios sutiles en el estado clínico del paciente desde la segunda semana de tratamiento, lo que nos pueden orientar acerca de la respuesta total que veremos cuando se alcance el tiempo establecido.<sup>14,19</sup>

Idealmente el tratamiento se debe iniciar de manera escalonada, por ejemplo, empezar con brexpiprazol 1 mg e incrementar la dosis en medida de la respuesta siempre intentando respetar los mínimos recomendados (2 mg), otro ejemplo sería comenzar con quetiapina 25 mg y subir a tolerancia hasta alcanzar idealmente 150 mg.

Una vez que el paciente tiene una dosis efectiva y tolerada se debe mantener por lo menos 1 año en el caso de un primer episodio, al menos 2 años en el caso de un segundo episodio y de manera indefinida si hay 3 o más episodios depresivos.<sup>19,31,32</sup>

Si la evolución ha sido satisfactoria y el paciente cumple con las condiciones para retirar el fármaco, idealmente se debe suspender el adyuvante de manera gradual en un periodo de entre 2 a 4 semanas para vigilar la posible reemergencia de síntomas depresivos y evitar fenómenos de rebote. Estos fenómenos ocurren como consecuencia de la suspensión abrupta del fármaco que ocasiona una actividad descontrolada de receptores no solo dopaminérgicos sino también serotoninérgicos, colinérgicos e histaminérgicos que se manifiestan como ansiedad, agitación, insomnio, síntomas extrapiramidales.<sup>4,33</sup>

Si, por otro lado, el paciente no presenta una evolución satisfactoria, persiste con síntomas a pesar del tratamiento coadyuvante o no hay una respuesta completa la recomendación es referir al psiquiatra, ya que posiblemente el escenario clínico que sigue requerirá otras estrategias que se encuentran dentro de la competencia de los especialistas en salud mental.

## BIBLIOGRAFIA

1. Cunningham Owens D, Johnstone EC. The development of antipsychotic drugs. *Brain and Neuroscience Advances*. 2018;2:239821281881749.
2. Ban TA. Fifty years chlorpromazine: a historical perspective. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2007;3(4):495-500.
3. Amato D, Vernon AC, Papaleo F. Dopamine, the antipsychotic molecule: A perspective on mechanisms underlying antipsychotic response variability. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2018;85:146-59.
4. Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application*. 4th ed. Cambridge ; New York: Cambridge University Press; 2013. 608 p.
5. Chen J, Gao K, Kemp DE. Second-generation antipsychotics in major depressive disorder: update and clinical perspective. *Current Opinion in Psychiatry*. 2011;24(1):10-7.
6. Tremblay L, Worbe Y, Thobois S, Sgambato-Faure V, Féger J. Selective dysfunction of basal ganglia subterritories: From movement to behavioral disorders: SELECTIVE DYSFUNCTION OF BG SUBTERRITORIES. *Mov Disord*. 2015;30(9):1155-70.
7. Waln O, Jankovic J. An Update on Tardive Dyskinesia: From Phenomenology to Treatment. :11.
8. Hippius H. The history of clozapine. *Psychopharmacology*. 1989;99(S1):S3-5.
9. Jindal RD, Keshavan MS. Classifying Antipsychotic Agents: Need for New Terminology. *CNS Drugs*. 2008;22(12):1047-59.
10. Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology: prescriber's guide*. Fifth edition. New York, NY: Cambridge University Press; 2014. 802 p. (Cambridge medicine).
11. Gründer G, Hippius H, Carlsson A. The «atypicality» of antipsychotics: a concept re-examined and re-defined. *Nat Rev Drug Discov*. 2009;8(3):197-202.
12. Limandri BJ. Clinical Use of Dopamine Modulators as Third-Generation Antipsychotic Agents. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. f 2019;57(2):7-11.
13. Wang P, Si T. Use of antipsychotics in the treatment of depressive disorders. *Shanghai Arch Psychiatry*. 2013;25(3):134-40.
14. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiatry*. 2016;61(9):540-60.
15. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR\*D Report. *AJP*. 2006;163(11):1905-17.

16. Ionescu DF, Rosenbaum JF, Alpert JE. Pharmacological approaches to the challenge of treatment-resistant depression. *Dialogues Clin Neurosci*. 2015;17(2):111-26.
17. Malhi GS, Parker GB, Crawford J, Wilhelm K, Mitchell PB. Treatment-resistant depression: resistant to definition? *Acta Psychiatr Scand*. 2005;112(4):302-9.
18. McIntyre RS, Filteau M-J, Martin L, Patry S, Carvalho A, Cha DS, et al. Treatment-resistant depression: Definitions, review of the evidence, and algorithmic approach. *Journal of Affective Disorders*. 2014;156:1-7.
19. National Institute for Health and Care Excellence (Great Britain). Depression in adults. Manchester: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2018.
20. Nelson JC, Thase ME, Trivedi MH, Fava M, Han J, Van Tran Q, et al. Safety and Tolerability of Adjunctive Aripiprazole in Major Depressive Disorder: A Pooled Post Hoc Analysis (studies CN138-139 and CN138-163). *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2009;11(6):344-52.
21. Riedel M, Müller N, Strassnig M, Spellmann I, Severus E, Möller H-J. Quetiapine in the treatment of schizophrenia and related disorders. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2007;3(2):219-35.
22. Thase ME, Weiller E, Zhang P, Weiss C, McIntyre RS. Adjunctive brexpiprazole in patients with major depressive disorder and anxiety symptoms: post hoc analyses of three placebo-controlled studies. *NDT*. 2018;Volume 15:37-45.
23. Zhou X, Keitner GI, Qin B, Ravindran AV, Bauer M, Del Giovane C, et al. Atypical Antipsychotic Augmentation for Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *IJNPPY*. 2015;18(11):pyv060.
24. Mailman R, Murthy V. Third Generation Antipsychotic Drugs: Partial Agonism or Receptor Functional Selectivity? *CPD*. 2010;16(5):488-501.
25. Maeda K, Sugino H, Akazawa H, Amada N, Shimada J, Futamura T, et al. Brexpiprazole I: In Vitro and In Vivo Characterization of a Novel Serotonin-Dopamine Activity Modulator. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014;350(3):589-604.
26. Al-harbi. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. *PPA*. 2012;369.
27. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Örey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet*. 2013;382(9896):951-62.
28. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2019;394(10202):939-51.
29. Stahl SM. Mechanism of action of brexpiprazole: comparison with aripiprazole. *CNS Spectr*. 2016;21(1):1-6.



30. Vázquez GH, Bahji A, Undurraga J, Tondo L, Baldessarini RJ. Efficacy and Tolerability of Combination Treatments for Major Depression: Antidepressants plus Second-Generation Antipsychotics vs. Esketamine vs. Lithium. *J Psychopharmacol.* 2021;35(8):890-900.
31. Fava M. Pharmacological approaches to the treatment of residual symptoms. *J Psychopharmacol.* 2006;20(3 Suppl):29-34.
32. Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry.* 1991;52 Suppl:28-34.
33. Constant É. [Clinical stakes when switching from one antipsychotic to another]. *Encephale.* 2013;39(6):439-44.



IPP



IPP



IPP



Número de Aviso a la COFEPRIS: 223300202C5266  
Número de Registro Sanitario: 210M2018SSA-IV (Rexulti)  
Número de Registro Sanitario: 211M2014 SSA-IV (Brintellix)  
Número de Registro Sanitario: 282M2002 SSA-IV (Lexapro)

Lundbeck México, S.A. de C.V.: Av. Insurgentes Sur 1457, Piso 14 de Torre Manacar, Col. Insurgentes Mixcoac, C.P. 03920, Deleg. Benito Juárez, Ciudad de México, México.