Medicina U.P.B.
Revista de la Escuela de Ciencias de la Salud de la Universidad Pontificia Bolivariana, Colombia / ISSN: 2357-6308 (En línea)

ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Lurasidona para el tratamiento del trastorno bipolar: una revisión narrativa de alcance

Fecha de recepción:
27 de octubre de 2025.
Fecha de aprobación:
28 de abril de 2026.

## Lurasidone for the treatment of bipolar affective disorder: a synthesis of the most recent evidence

## Lurasidona para o tratamento do transtorno bipolar: uma revisão narrativa do escopo

Mateo López Trujillo[1].

**RESUMEN**

El trastorno bipolar es una enfermedad mental que afecta a 40 millones de personas en el mundo y se asocia con una alta carga psicosocial, médica, financiera y riesgo de mortalidad. Su tratamiento es complejo, lo que ha impulsado la búsqueda de alternativas terapéuticas eficaces y bien toleradas como la lurasidona. Esta revisión de tema se hizo con el objetivo de proporcionar una síntesis de la evidencia más reciente sobre su uso en trastorno bipolar, y se logró mediante una búsqueda de información en PubMed. Los resultados evidencian que es eficaz en depresión bipolar, incluso en población pediátrica, con un perfil de seguridad favorable. Su papel en la manía y el mantenimiento sigue siendo controvertido y no está claramente respaldado por las guías. En la actualidad se recomienda para depresión bipolar aguda y, *off-label*, en mantenimiento de depresión y episodios mixtos.

**Palabras clave:** Trastorno bipolar; Clorhidrato de lurasidona; Depresión; Resultado del tratamiento; Efectos adversos.

**ABSTRACT**

Bipolar disorder is a mental illness that affects 40 million people worldwide and is associated with a high psychosocial, medical, and financial burden, as well as an increased risk of mortality. Its treatment is complex, which has driven the search for effective and well-tolerated therapeutic alternatives such as lurasidone. This narrative review was conducted with the aim of providing a synthesis of the most recent evidence regarding its use in bipolar disorder, based on a literature search in PubMed. The available evidence shows that lurasidone is effective in bipolar depression, including in pediatric populations, with a favorable safety profile. Its role in mania and maintenance remains controversial and is not clearly supported by clinical guidelines. It is currently recommended for acute bipolar depression and, off-label, for maintenance treatment of depression and mixed episodes.

**Keywords:** Bipolar Disorder; Lurasidone Hydrochloride; Depression; Treatment Outcome; Adverse Effects.

**RESUMO**

O transtorno bipolar é uma doença mental que afeta 40 milhões de pessoas em todo o mundo e está associada a uma elevada carga psicossocial, médica, financeira e risco de mortalidade. Seu tratamento é complexo, o que tem motivado a busca por alternativas terapêuticas eficazes e bem toleradas, como a lurasidona. Esta revisão temática foi realizada com o objetivo de fornecer uma síntese das evidências mais recentes sobre seu uso no transtorno bipolar, e foi realizada através de uma busca de informações no PubMed. Os resultados mostram que é eficaz na depressão bipolar, mesmo na população pediá-

Forma de citar este artículo:
López M. Lurasidona para el tratamiento del trastorno bipolar: una revisión narrativa de alcance. Med UPB. 2026;45(2):65-73
DOI:10.18566/medupb.v45n2.a07

1. Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

Dirección de correspondencia:
Mateo López Trujillo.
Correo electrónico:
mltez2002@gmail.com

trica, com perfil de segurança favorável. Seu papel na mania e na manutenção permanece controverso e não é claramente apoiado por diretrizes. Atualmente é recomendado para depressão bipolar aguda e, *off-label*, para depressão de manutenção e episódios mistos.
**Palavras-chave:** Transtorno bipolar; Cloridrato de lurasidona; Depressão; Resultado do tratamento; Efeitos adversos.

## INTRODUCCIÓN

El trastorno bipolar (TB) es una enfermedad mental que afecta a 40 millones de personas en el mundo y se asocia a una importante carga psicosocial, médica, financiera y riesgo de mortalidad por suicidio y otras causas[1]. Durante los episodios de manía o hipomanía, los pacientes experimentan disminución en la necesidad de dormir, sensación exagerada de euforia y autoconfianza, verborrea y toma de decisiones riesgosas. También experimentan periodos de depresión, caracterizados por ánimo decaído, anhedonia y fatiga extrema[2]. La farmacoterapia es el pilar del tratamiento; sin embargo, la mala adherencia sigue siendo un desafío importante, reportado hasta en el 50 % de los pacientes[3]. Aunque la manía es el estado más preocupante para la familia, el estado depresivo es el más doloroso para el paciente[4]. Su manejo es complejo debido a limitaciones en la evidencia clínica en áreas clave y a los efectos adversos de los tratamientos disponibles[5].

Ante este panorama, surge la necesidad de contar con opciones terapéuticas eficaces y mejor toleradas como la lurasidona, un antipsicótico que actúa bloqueando receptores de dopamina D2 y de serotonina 5HT2A. Se utiliza para el tratamiento de la esquizofrenia aguda y de la depresión bipolar. Como mecanismos adicionales, es un potente antagonista del receptor 5HT7, un agonista parcial del 5HT1A y un antagonista del receptor noradrenérgico alfa-2c, con afinidades variables descritas en estudios preclínicos y farmacológicos, cuya relevancia clínica no siempre es evidente. Su atractivo como opción farmacológica radica en el hecho de que tiene un perfil de efectos metabólicos adversos más favorable que otras moléculas, en particular se asocia con menos ganancia de peso que medicamentos como la olanzapina y la quetiapina, genera menos incremento de niveles de prolactina que la risperidona y presenta menor sedación relativa frente a antipsicóticos con alta afinidad H1, aunque la evidencia comparativa directa es limitada[6].

Esta revisión de tema se hizo con el objetivo de sintetizar la evidencia más reciente sobre el uso de lurasidona en el trastorno bipolar. La información se obtuvo de PubMed con una búsqueda sistemática de información realizada durante el mes de octubre de 2025. Los términos de búsqueda utilizados se introdujeron directamente en el buscador, con la opción *Title* en el campo de búsqueda. Se combinaron dos términos: "Bipolar" y "Lurasidone", separados por el operador booleano "AND", Se incluyeron artículos en inglés desde enero del 2020 hasta octubre del 2025. No se utilizaron filtros referentes al tipo de artículo. Con esta estrategia se obtuvieron 50 artículos. Otros 8 artículos del 2014 en adelante fueron incluidos para complementar información sobre efectos adversos del medicamento y recomendaciones de guías de práctica clínica.

## TEMA CENTRAL

Diversos estudios han evaluado la eficacia de la lurasidona en el tratamiento del trastorno bipolar (TB) en distintas dosis, poblaciones y desenlaces clínicos. A continuación, se presenta una síntesis ordenada de los principales hallazgos.

### Dosis óptima y eficacia en depresión bipolar

Según algunos resultados de metaanálisis de ensayos clínicos, el rango de dosis con mejor balance eficacia-seguridad para tratar la depresión bipolar es de 40 a 60 mg vía oral al día[7]. La evidencia disponible respalda su eficacia en la reducción de síntomas depresivos frente a placebo. En una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados de pacientes con depresión bipolar tratados con lurasidona, Aronica *et al.* encontraron una reducción objetiva de síntomas depresivos según la Escala de Puntuación de Depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS) y la Escala de Impresión-Bipolar Global Clínica, y mejoría en scores de discapacidad según la Escala de Discapacidad de Sheehan[8]. De forma consistente, en una revisión sistemática de 2032 pacientes tratados durante seis semanas con el medicamento, Lin *et al.* encontraron mejoría de síntomas de depresión, ansiedad, impresión clínica global y discapacidad con esta dosis, mientras que los efectos adversos se incrementaron con dosis más altas (50 mg; RR 1,15; IC 95 % 1,05-1,25); (100 mg; RR 1,18; IC 95 % 1,02-1,36)[7].

Por su parte, en un metaanálisis de siete estudios, Wang *et al.* encontraron que la lurasidona disminuye significativamente los síntomas depresivos en pacientes con TB 1 en comparación con placebo, con un aumento

significativo en tasas de respuesta (RR 1,73; IC 95 % 1,46-2,05, p <0,00001) y remisión (RR 1,57; IC 95 % 1,38-1,79, p <0,00001)[9]. En conjunto, estos estudios muestran resultados consistentes en cuanto a la eficacia de la lurasidona en la reducción de síntomas depresivos. Sin embargo, existen diferencias en la evaluación de la seguridad, ya que algunos estudios reportan un incremento de efectos adversos con dosis más altas; mientras que otros no analizan esta relación de manera detallada, lo que limita la comparabilidad entre resultados. Además, la generalización de los hallazgos se ve limitada por duración corta, criterios de inclusión restrictivos y heterogeneidad entre estudios.

## Comparación con otros antipsicóticos

Algunos estudios, incluidos un pequeño ensayo clínico aleatorizado y unos análisis observacionales retrospectivos, sugieren eficacia antidepresiva comparable entre lurasidona y otros antipsicóticos, sin evidencia suficiente de superioridad. En uno, Diao *et al.* aleatorizaron a 71 pacientes entre 10-17 años con TB a recibir lurasidona (35 pacientes, 60-120 mg/día) o quetiapina (36 pacientes, 300-600 mg al día). Encontraron que había una eficacia antidepresiva similar, sin diferencias en puntajes de depresión, tasa de respuesta o remisión. Sin embargo, los resultados sugieren que el uso de lurasidona implicaría ventajas en el rendimiento cognitivo, con mejores resultados en *The Symbol Check Reaction and Accuracy Tests*[10]. De manera similar, en un estudio observacional retrospectivo basado en registros de Medicaid, de 8262 pacientes con TB 1, Niu *et al.* encontraron que el tratamiento con lurasidona se asoció con menos riesgo de hospitalización por todas las causas en comparación con el tratamiento con olanzapina (aOR= 1,60; IC 95 % 1,09-2,10) y quetiapina (aOR = 1,54; IC 95 % 1,18-1,89), y con menos riesgo de hospitalización por TB 1 en comparación con el tratamiento con quetiapina (aOR = 1,57; IC 95 % 1,10-2,04) y risperidona (aOR = 1,80; IC 95 % 1,04-2,56)[11].

En otro estudio observacional retrospectivo basado en una base de datos administrativa de reclamaciones, de 16.201 pacientes menores de 17 años con TB en tratamiento con antipsicóticos atípicos, Kadakia *et al.* encontraron que el tratamiento con aripiprazol y olanzapina se asoció con mayores probabilidades de hospitalización por cualquier causa (OR = 1,60 y 1,68, respectivamente) y de hospitalización psiquiátrica (OR = 1,61 y 1,73) en comparación con la lurasidona. Sin embargo, la quetiapina y la risperidona no mostraron diferencias significativas frente a la lurasidona en ninguno de estos desenlaces[12]. En conjunto, los estudios sugieren una eficacia antidepresiva comparable entre la lurasidona y otros antipsicóticos, con posibles ventajas en hospitalización y rendimiento cognitivo, con limitaciones como tamaño muestral reducido y sesgo de selección, lo que restringe la inferencia de causalidad.

## Evidencia en población pediátrica y adolescentes

La utilidad del medicamento no se limita a la población adulta. En una revisión sistemática de 6 estudios longitudinales observacionales con 16.735 pacientes con TB menores de 18 años, Koukopoulos *et al.* encontraron resultados favorables con el medicamento en sintomatología excitatoria y depresiva[13]. De manera similar Singh *et al.* evaluaron la eficacia del medicamento en pacientes entre 10-17 años con hipomanía subsindrómica, definida con un *Young Mania Rating Scale* (YMRS) mayor o igual a 5, y encontraron reducción de *scores* de severidad de sintomatología depresiva y de severidad global de bipolaridad, independientemente de la presencia o ausencia de la elevación patológica del ánimo[14]. En otro estudio con la misma cohorte, el mismo autor describió a las alteraciones del sueño y la irritabilidad como "síntomas puente" entre la sintomatología depresiva y maniaca, y que fueron precisamente aquellos pacientes con disminución de la necesidad de sueño en la evaluación basal los que tuvieron mayor reducción de síntomas depresivos a las seis semanas de tratamiento con lurasidona[15], lo que sugiere un posible potencial terapéutico futuro para el manejo de síntomas maníacos. De manera global, estos estudios muestran resultados consistentes en cuanto a la eficacia de la lurasidona en la población pediátrica, en síntomas depresivos y excitatorios. No obstante, la evidencia proviene sobre todo de estudios observacionales y análisis secundarios, con limitaciones como ausencia de grupo control, tamaños muestrales variables y heterogeneidad, lo que restringe su aplicabilidad clínica.

## Controversia sobre el efecto en manía: ¿peligro o utilidad terapéutica?

La evidencia sobre el efecto de la lurasidona en episodios de manía es contradictoria. Algunos autores han reportado casos de manía inducida. Se reportó un caso en el que un adolescente con TB 1 estaba recibiendo ácido valproico y olanzapina, 5 días después de adicionar lurasidona a su esquema terapéutico, presentó un episodio maníaco con características psicóticas[16]. En otro estudio, Li *et al.* propusieron que este fenómeno podría explicarse por su modulación de vías serotoninérgicas asociadas a los receptores MAOB, HTR1A, HTR2A, HTR3A, SLC18A2, HTR1B y HTR7[17]. Por el contrario, en un ensayo clínico aleatorizado de 76 pacientes con TB 1 o 2, Khan *et al.* reportaron que aquellos aleatorizados a recibir lurasidona tuvieron una mayor respuesta po-

sitiva que el placebo (66 % vs. 42 %), definiendo como respuesta positiva una reducción de un 50 % de síntomas de manía contemplados por el *YMRS*[18]. De manera concordante, Higuchi *et al.* estudiaron a 99 pacientes con TB 1 dividiéndolos en dos grupos: aquellos que habían completado antes un ensayo doble ciego de 6 semanas con lurasidona para depresión bipolar y luego ingresaron a la fase abierta de 52 semanas (grupo de "episodio depresivo"); y pacientes cuyo episodio actual o más reciente correspondía a manía, hipomanía o episodio mixto según criterios del DSM-V. Encontraron que la lurasidona mejoró los *scores* de síntomas depresivos y de elevaciones patológicas del ánimo[19].

La evidencia es contradictoria. Mientras los reportes de caso sugieren riesgo de inducción de manía, los ensayos clínicos y estudios prospectivos muestran posibles beneficios en la reducción de síntomas maníacos; lo cual podría explicarse por diferencias en diseño, tamaño muestral y características poblacionales. Estos hallazgos resaltan la necesidad de identificar qué pacientes podrían beneficiarse de la lurasidona. La hipótesis de viraje a manía proviene de modelos teóricos y estudios preclínicos, sin confirmación clínica directa. Por tanto, el posible riesgo y el efecto protector deben interpretarse con cautela y requieren validación en estudios clínicos bien diseñados.

## Factores que podrían afectar la respuesta al tratamiento: ideación suicida, trauma infantil y ansiedad comórbida

La evidencia disponible sugiere que la lurasidona en monoterapia no es la mejor opción para los pacientes con ideación suicida. En un estudio de Nierenberg *et al.*, 22 pacientes con depresión bipolar e ideación suicida fueron aleatorizados para recibir infusión de ketamina (17) vs. solución salina (5). Los que mejoraron fueron aleatorizados para recibir lurasidona en monoterapia o lurasidona con D-cicloserina oral (antagonista de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA)). Se encontró que la terapia combinada en la segunda fase fue más efectiva para el mantenimiento de síntomas depresivos (p = 0,003) y para reducción de la ideación suicida (p = 0,003)[20]. En una serie de casos exploratoria, Dong *et al.* observaron a 6 pacientes con depresión bipolar que recibieron D-cicloserina y lurasidona, a través de espectroscopía por resonancia magnética encontraron que mayores disminuciones de glutamato a nivel cortical (en la corteza prefrontal ventromedial y la corteza cingulada anterior) se correlacionaron de manera significativa con mejores puntajes en el MADRS (p = 0,04), lo que refuerza el antagonismo de receptores NMDA como mecanismo potencial en el tratamiento de estos pacientes[21]. Estos hallazgos sugieren un posible papel de la modulación glutamatérgica en la respuesta terapéutica, especialmente en terapia combinada. Sin embargo, la evidencia es limitada por el pequeño tamaño muestral y diseños exploratorios, lo que restringe su interpretación.

Hay factores propios del paciente que pueden modificar la respuesta al tratamiento. Así lo sugieren los hallazgos preliminares en una cohorte de 84 adultos en Colombia con depresión bipolar, 41 tratados con lurasidona en monoterapia y 43 con lurasidona y litio durante 8 semanas, en los que Guillen-Burgos *et al.* encontraron menores reducciones en la media del MADRS en pacientes con antecedentes con trauma en la infancia en comparación con aquellos que no lo tuvieron, lo que apunta a la necesidad de estrategias personalizadas y dirigidas al impacto de trauma en la infancia, con el propósito de equiparar resultados[22].

Si bien se ha planteado que otros factores podrían modificar la respuesta al tratamiento, en análisis *post hoc* de ensayos clínicos aleatorizados no se evidenció que la modificaran significativamente. Inoue *et al.* encontraron que la lurasidona en dosis de 20-60 mg al día es efectiva para pacientes con depresión bipolar tipo 1, sin importar la severidad de su ansiedad comórbida (definieron ansiedad severa con puntaje en la Escala de Ansiedad de Hamilton mayor o igual a 18)[23]. En consonancia con esto, en un estudio de 824 pacientes con depresión bipolar tipo 1, todos con al menos un síntoma ansioso a nivel psíquico y 729 con un síntoma ansioso a nivel somático, Goldberg *et al.* encontraron que la lurasidona en monoterapia y adjunta con estabilizadores de ánimo reducía de modo significativo el *score* de ansiedad de Hamilton, tanto a nivel psíquico (monoterapia p <0,001; adjunta p = 0,009) como somático (monoterapia p = 0,048; adjunta p = 0,006)[24].

En conjunto, estos estudios sugieren que algunos factores clínicos, como el trauma infantil, podrían afectar negativamente la respuesta al tratamiento, mientras que otros, como la ansiedad comórbida, no parecen modificarla de forma significativa. Sin embargo, la evidencia proviene en parte de análisis *post hoc* y muestras moderadas, lo que limita la solidez de las conclusiones.

## Impacto funcional, social y económico del medicamento

La evidencia sugiere que la lurasidona podría impactar desenlaces socioeconómicos. Así lo observaron Niu *et al.* en un análisis *post hoc* de 801 pacientes con depresión bipolar, en el que describieron que 639 usuarios de lurasidona presentaron mejoría significativa en ítems de funcionalidad laboral, social y familiar, menos días laborales perdidos, improductivos y costos indirectos en salud[25]. En otro estudio observacional retrospectivo basado en registros administrativos, de 16.683 pacientes con TB tratados con lurasidona y 4128 tratados con

cariprazina, Huang *et al*. reportaron que el primer grupo presentó mayores reducciones en hospitalizaciones desde 6 meses antes hasta 6 meses después del tratamiento, y menor incremento en costos totales asociados[26].De manera similar, en un análisis *post hoc* de ensayos clínicos que incluyó a 485 pacientes con depresión bipolar, 323 usuarios de lurasidona en monoterapia, Dembek *et al.* encontraron que estos tuvieron una mayor mejoría en ítems de scores de calidad de vida asociados a la salud en comparación con placebo, en 13 de 16 ítems (todos con p <0,05), con los mayores incrementos a nivel de satisfacción con la vida, relaciones sociales, satisfacción médica y habilidad para funcionar en la vida diaria (p <0,001)[27]. En conjunto, los estudios sugieren beneficios en desenlaces funcionales y económicos; sin embargo, la evidencia proviene, sobre todo, de análisis *post hoc* y estudios observacionales, lo que limita la inferencia causal.

## Efectos adversos

La discontinuación del tratamiento es común en pacientes con patología psiquiátrica, incluidos aquellos con TB, en gran medida por la intolerancia a efectos adversos. Sin embargo, en un estudio de 317 pacientes con TB, Kishi *et al.* evaluaron la tasa de discontinuidad de medicamentos a un año (lurasidona y quetiapina de liberación prolongada) y no encontraron diferencias significativas (p = 0,317)[28], lo que sugiere una tolerabilidad comparable a otras alternativas farmacológicas. De forma complementaria, en una revisión sistemática y metaanálisis de 3 estudios con 1223 pacientes con depresión bipolar, Kishi *et al*. encontraron una tasa de remisión de síntomas superior para 3 medicamentos en comparación con placebo: lurasidona, olanzapina y quetiapina de liberación prolongada, lo que sugeriría que su eficacia es similar. En términos de efectos adversos, la lurasidona tuvo un perfil más favorable en comparación con olanzapina y quetiapina, particularmente en variables metabólicas, aunque se asoció con acatisia y elevación de prolactina[29].

Los hallazgos en torno al perfil metabólico de la lurasidona, derivados en parte de análisis *post hoc*, sugieren que se podría considerar como una alternativa segura a mediano plazo. En un análisis *post hoc* de 5 estudios de pacientes con depresión bipolar tratados con lurasidona, Tocco *et al.* encontraron tasas similares de síndrome metabólico en comparación con placebo, tanto en monoterapia (13,9 % vs. 15,3 %) como en terapia adyuvante (13,6 % vs. 11 %), con resultados consistentes a 6 meses (monoterapia 15,2 %, adyuvante 16,9 %) y después de 28 semanas de tratamiento (tasa de síndrome metabólico de 26,2 % en tratados con lurasidona y de 30,8 % en placebo)[30].

En cuanto a eventos adversos infrecuentes, la evidencia proviene de niveles inferiores en la jerarquía de evidencia. En un análisis de riesgo de 17 estudios de pacientes tratados con lurasidona, Modugula *et al.* reportaron una probable correlación entre el uso del medicamento y la presentación de hipersexualidad, síndrome de piernas inquietas y efluvio telógeno[31]. Por otro lado, en reportes de caso individuales, se han descrito eventos adversos raros como *rash* cutáneo generalizado[32], polidipsia complicada por hiponatremia[33], pseudotrombocitopenia[34] y bradicardia sinusal[35]. Asimismo, aunque con menor frecuencia que con otros antipsicóticos, también se ha reportado dislipidemia[36], extrapiramidalismos (distonías agudas, parkinsonismo, acatisia; disquinesia tardía)[37], anemia[38], trombocitopenia[39], neutropenia[40], hiperglucemia[36], hiperprolactinemia[41], síndrome neuroléptico maligno[42], teniendo en cuenta que su interpretación debe realizarse con cautela dada la naturaleza descriptiva de este tipo de evidencia.

## Limitaciones y otras controversias

En un análisis *post hoc* de 2 ensayos clínicos de 1014 pacientes con depresión bipolar, Kato *et al.* describieron una mejoría significativa de síntomas depresivos en dosis de 20-60 mg al día y de 80-120 mg al día, pero no observaron esa mejoría de forma significativa en 85 pacientes con ciclaje rápido[43], lo que sugeriría una posible menor respuesta al medicamento en monoterapia para esta población. Por otra parte, existe un reporte de caso aislado de una paciente de 25 años con TB y ciclaje rápido, en la que se inició lurasidona, con mejoría clínica a las 3 semanas y cese del ciclaje rápido a las 8 semanas de tratamiento[44]. No obstante, es evidencia que se debe interpretar con cautela por su naturaleza descriptiva.

Otra controversia radica en si la lurasidona es más eficaz en monoterapia o combinada con estabilizadores de ánimo. En este sentido, en otro análisis *post hoc* de 2 ensayos clínicos, Tocco *et al.* encontraron que el uso de lurasidona con litio se asoció con mayores tamaños del efecto de muestra en comparación con el uso conjunto de lurasidona con ácido valproico, en 2 de 3 medidas de desenlaces: el MADRS (d = 0,45 vs. 0,22) y el Inventario Rápido de Sintomatología Depresiva por Autoevaluación (d = 0,63 vs. 0,29), lo que sugeriría un mayor efecto sinérgico en la combinación con litio[45]. Sin embargo, estos hallazgos, de carácter exploratorio en análisis *post hoc*, no permiten establecer conclusiones definitivas.

Asimismo, persiste la incertidumbre sobre el comportamiento del medicamento en el embarazo. La evidencia disponible en este contexto se limita a reportes de caso. En uno de ellos, se describió a una mujer embarazada con TB en quien se encontraron niveles séricos disminuidos del medicamento (0-4,7 ng/ml), asociados a una descompensación de síntomas depresivos y ansiosos que exigió subir la dosis a 40 mg al día. A pesar de que en el posparto se redujo la dosis de nuevo, se detectaron niveles séricos

del medicamento mucho más alto (10-12 ng/ml), lo que sugiere que hay aspectos fisiológicos del embarazo que podrían contribuir a una reducción de los niveles plasmáticos del medicamento y posiblemente de su eficacia, lo que abre la puerta a la necesidad de estudiar ajustes de la posología específicos para las gestantes, con el propósito de prevenir recaídas[46]. Sin embargo, los hallazgos no permiten establecer conclusiones generalizables y requieren confirmación con estudios específicos. Continuando con la controversia respecto a los niveles séricos, Huang *et al.* evaluaron las concentraciones plasmáticas de lurasidona en 44 pacientes clínicamente estables y evidenciaron una amplia variabilidad interindividual no explicada por la dosis ajustada al peso. Propusieron un rango terapéutico en fase de mantenimiento entre 10 y 15 ng/mL, un poco menor al sugerido antes por la literatura (15-40 ng/mL). Además, observaron que los pacientes chinos o de origen asiático podrían presentar concentraciones plasmáticas 30-40 % más altas que los occidentales con la misma dosis, hallazgos cuya relevancia clínica aún no ha sido establecida del todo[47].

## Líneas futuras de investigación

La literatura ha dado lugar a propuestas para monitorizar la respuesta al tratamiento en pacientes con lurasidona, aunque estas se derivan principalmente de análisis secundarios y exploratorios, por lo que requieren validación adicional. En un estudio de 173 pacientes entre 10-17 años con TB 1 y 170 asignados a recibir placebo, Raison *et al*. observaron que aquellos con Proteína C Reactiva (PCR) mayor o igual a 1 mg/L antes del tratamiento tuvieron una mayor mejoría de síntomas depresivos y función cognitiva, en especial aquellos con índice de masa corporal (IMC) normal, lo que indicaría que tanto PCR como IMC podrían constituir potenciales biomarcadores en investigación[48]. Otros estudios han intentado identificar predictores tempranos de respuesta clínica. En este sentido Kishi *et al*. analizaron si la mejoría temprana en el MADRS (reducción de 20 % o más en dos semanas) podría predecir la respuesta a las 6 semanas (reducción de 50 % o más) o la remisión (MADRS menor o igual a 8). Encontraron que el 80,6 % de las remisiones a la semana seis habían mostrado mejoría temprana, y que la no mejoría a la semana dos se asoció con una probabilidad de un 93,5 % de no remitir a la sexta semana[49]. Son estudios que apuntan hacia la identificación de predictores tempranos de respuesta, tanto clínicos como biológicos. No obstante, su carácter exploratorio limita su aplicación clínica inmediata debido a tamaños muestrales limitados y falta de validación externa.

Paralelamente, se han realizado esfuerzos por mejorar las propiedades farmacológicas del medicamento. Pardhi *et al*. desarrollaron una dispersión sólida cristalina de lurasidona hidrocloruro (LH) con glutatión (GSH) en proporción 1:1 para mejorar su baja solubilidad acuosa, con la que lograron un aumento de 7,9 veces en solubilidad y doble velocidad de disolución, alcanzando un 97,85 % de liberación a los 15 minutos, y cumpliendo criterios de liberación inmediata, además de demostrar estabilidad durante 3 meses, lo que sugiere su potencial para tratar la enfermedad con mayor efectividad[50]. No obstante, estos enfoques requieren estudios clínicos que confirmen su impacto en eficacia terapéutica y seguridad en humanos.

## Recomendaciones puntuales de guías de práctica clínica

Las guías de la British Association for Psychopharmacology (2016) y del Canadian Network for Mood and Anxiety Disorders junto con la International Society for Bipolar Disorders (2018) recomiendan el uso de lurasidona para el tratamiento de la depresión bipolar. En particular, la guía canadiense la recomienda en monoterapia o conjunta con litio o ácido valproico como primera línea para un episodio depresivo bipolar, con la siguiente jerarquía terapéutica: quetiapina, lurasidona con estabilizador de ánimo, litio, lamotrigina, lurasidona en monoterapia; lamotrigina coadyuvante. Para el mantenimiento de depresión bipolar en quienes respondieron al medicamento con un episodio agudo, se propone el siguiente orden: olanzapina, risperidona de acción prolongada (RAP) en monoterapia, RAP adyuvante, carbamazepina, paliperidona, lurasidona adyuvante y ziprasidona adyuvante[51].

De acuerdo con las Directrices de la Federación Mundial de Sociedades de Psiquiatría Biológicas (WFSBP, 2 017) para el tratamiento de los trastornos bipolares, la lurasidona no ha mostrado efectividad para tratar la manía aguda ni la hipomanía[52].

## Implicaciones clínicas

Aunque las guías actuales se centran solo en el uso de lurasidona para la depresión bipolar en el contexto del TB tipo 1, hay evidencia emergente que sugiere su eficacia en el TB tipo 2. En un estudio de 14 pacientes con TB 1 y 52 con TB 2, Takaesu *et al*. no encontraron diferencias significativas en la reducción de scores de sintomatología depresiva a 2, 4 y 12 semanas, lo que sugiere que el medicamento sería efectivo para la depresión bipolar en todo su espectro, aunque se necesita fortalecer la evidencia en este sentido[53]. De manera similar, en un estudio de 78 pacientes con depresión en el contexto de TB tipo 2, Horikoshi *et al.* encontraron mejoría significativa del MADRS tras el uso de lurasidona a las 2, 4, 8 y 24 semanas (todas p <0,0001)[54].

La evidencia en relación con su uso en manía o psicosis bipolar es limitada e inconsistente, basada en ensayos clínicos de pequeño tamaño y estudios observacionales; en contraste, es más sólida en la prevención de recurrencias de cualquier episodio anímico. Su aprobación actual en Estados Unidos se limita a una depresión aguda en el contexto de TB tipo 1, pues es el único escenario en el que ha mostrado efectos significativos, con un número necesario a tratar (NNT) de 5 en monoterapia para respuesta, de 6 para remisión en dosis más bajas, de 7 en dosis más altas; y de 7 en terapia conjunta, datos derivados de ensayos clínicos en pacientes con depresión bipolar[55]. A pesar de su evidencia limitada para manía, podría utilizarse *off-label* para depresiones con características mixtas[56] y para mantenimiento de depresión bipolar[57]. Desde el punto de vista práctico, la lurasidona permite una titulación progresiva, que inicia con dosis de 20 mg al día en horas de la tarde, 30 minutos después de una comida igual o mayor a 350 calorías[58], y se puede aumentar en incrementos de 20 mg cada 2 días o más, según la respuesta, hasta una dosis máxima de 120 mg al día[9].

## CONCLUSIONES

A partir de la evidencia disponible, pueden identificarse varios mensajes clave.

En primer lugar, existe evidencia consistente que respalda la eficacia de la lurasidona en el tratamiento de la depresión bipolar, con mejoría significativa en escalas objetivas y un perfil metabólico favorable en comparación con el de otros antipsicóticos. En segundo lugar, algunos estudios sugieren posibles ventajas en cuanto a reducción de riesgo de hospitalizaciones y desenlaces funcionales y cognitivos, pero en gran medida observacionales y análisis *post hoc*, lo que limita su solidez. En tercer lugar, su papel en el manejo de síntomas maníacos sigue siendo controvertido, con reportes de viraje a manía y estudios prospectivos que, por el contrario, sugieren efectos potencialmente beneficiosos. Esto abre una oportunidad para que futuras investigaciones identifiquen el perfil de pacientes que podrían beneficiarse de su uso en la fase de mantenimiento de la manía y aquellos en quienes debe evitarse, con el fin de aprovechar de manera integral su potencial a lo largo del espectro del TB. Finalmente, hay vacíos importantes de la evidencia en poblaciones específicas, como cicladores rápidos, pediátricos y embarazadas, así como en la identificación de predictores de respuesta al tratamiento, lo que indica la necesidad de estudios bien diseñados con mayor duración de seguimiento.

En cuanto a implicaciones clínicas, la lurasidona es una opción eficaz para la depresión bipolar, con evidencia sólida en trastorno bipolar tipo 1 y resultados prometedores en tipo 2, aún por confirmar. Su utilidad se concentra en fases depresivas y prevención de recurrencias, con evidencia limitada en manía. Su uso se debe individualizar, según el perfil clínico y el contexto terapéutico.

En cuanto a líneas de investigación a futuro, se necesitan estudios que validen los predictores de respuesta y evalúen su eficacia en poblaciones específicas y nuevas formulaciones.

## CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declararon no tener conflictos de intereses.

## AGRADECIMIENTOS

El autor agradece a los docentes y pacientes que inspiraron la escritura de este artículo.

## REFERENCIAS

1. Singh B, Swartz HA, Cuellar-Barboza AB, Schaffer A, Kato T, Dols A, *et al*. Bipolar disorder. Lancet. 2025;406(10506):963-978.
2. Scott MR, McClung CA. Bipolar Disorder. Curr Opin Neurobiol. 2023;83:102801.
3. Sajatovic M, Briggs F, Adeniyi C, Koopman J, Black J, Weise C, *et al*. Association between symptom severity and medication adherence in adults with bipolar disorder reporting adherence challenges. Psychopharmacol Bull. 2024;54(3):60-72.
4. Kato T. Bipolar Disorder: From pathophysiology to treatment. Juntendo Iji Zasshi. 2021;68(1):17-24.
5. Cotton SM, Jain V, Ratheesh A, Shelton C, Macneil C, Filia KM, *et al*. Views of international experts on challenges to early intervention for bipolar disorder. World Psychiatry. 2025;24(2):275-277.
6. Tarzian M, Soudan M, Alhajji M, Ndrio M, Fakoya AO. Lurasidone for treating schizophrenia and bipolar depression: A review of its efficacy. Cureus. 2023;15(4):e38071.
7. Lin YW, Chen YB, Hung KC, Liang CS, Tseng PT, Carvalho AF, *et al*. Efficacy and acceptability of lurasidone for bipolar depression: A systematic review and dose-response meta-analysis. BMJ Ment Health. 2024;27(1):e301165.
8. Aronica R, Pagani C, Favalli V, Brambilla P, Nosari G, Delvecchio G. Efficacy of lurasidone in adults with bipolar depression: A systematic review and meta-analysis of its impact on depressive symptoms and disability. J Affect Disord. 2025;381:100-107.

9. Wang H, Xiao L, Wang HL, Wang GH. Efficacy and safety of lurasidone versus placebo as adjunctive to mood stabilizers in bipolar I depression: A meta-analysis. J Affect Disord. 2020;264:227-233.
10. Diao X, Luo D, Wang D, Lai J, Li Q, Zhang P, *et al*. Lurasidone versus quetiapine for cognitive impairments in young patients with bipolar depression: A randomized, controlled study. Pharmaceuticals (Basel). 2022;15(11):1403.
11. Niu X, Veeranki P, Dennen S, Dembek C, Laubmeier K, Liu Y, *et al*. Hospitalization risk among adults with bipolar I disorder treated with lurasidone versus other oral atypical antipsychotics: A retrospective analysis of Medicaid claims data. Curr Med Res Opin. 2021;37(5):839-846.
12. Kadakia A, Dembek C, Liu Y, Dieyi C, Williams GR. Hospitalization risk in pediatric patients with bipolar disorder treated with lurasidone vs. other oral atypical antipsychotics: A real-world retrospective claims database study. J Med Econ. 2021;24(1):1212-1220.
13. Koukopoulos A, Calderoni C, Kotzalidis GD, Callovini T, Moccia L, Montanari S, *et al*. Lurasidone for pediatric bipolar disorder: A systematic review. Pharmaceuticals (Basel). 2025;18(7):979.
14. Singh MK, Pikalov A, Siu C, Tocco M, Loebel A. Lurasidone in children and adolescents with bipolar depression presenting with mixed (subsyndromal hypomanic) features: *Post hoc* analysis of a randomized placebo-controlled trial. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2020;30(10):590-598.
15. Singh MK, Siu C, Tocco M, Pikalov A, Loebel A. Sleep disturbance, irritability, and response to lurasidone treatment in children and adolescents with bipolar depression. Curr Neuropharmacol. 2023;21(6):1393-1404.
16. Nair SS, Chua CJM, Teo DCL. Lurasidone-induced manic switch in an adolescent with bipolar i disorder: A case report. East Asian Arch Psychiatry. 2021;31(3):81-83.
17. Li C, Yang L, Zhang Q, Zhang Y, Li R, Jia F, *et al*. Characterization of the molecular mechanisms underlying lurasidone-induced acute manic episodes in bipolar depression: A network pharmacology and molecular docking approach. CNS Neurosci Ther. 2025;31(4):e70383.
18. Khan N, Nasar A, Bajwa S, Jawad Butt A, Azher A, Mushtaq T, *et al*. TULIP study: Trail of lurasidone in bipolar disorder in Pakistan. Saudi J Biol Sci. 2021;28(1):1128-1132.
19. Higuchi T, Kato T, Miyajima M, Watabe K, Masuda T, Hagi K, Ishigooka J. Lurasidone in the long-term treatment of Japanese patients with bipolar I disorder: a 52 week open label study. Int J Bipolar Disord. 2021;9(1):25.
20. Nierenberg A, Lavin P, Javitt DC, Shelton R, Sapko MT, Mathew S, *et al*. NRX-101 (D-cycloserine plus lurasidone) vs. lurasidone for the maintenance of initial stabilization after ketamine in patients with severe bipolar depression with acute suicidal ideation and behavior: a randomized prospective phase 2 trial. Int J Bipolar Disord. 2023;11(1):28.
21. Dong Z, Grunebaum MF, Lan MJ, Wagner V, Choo TH, Milak MS, *et al*. Relationship of brain glutamate response to d-cycloserine and lurasidone to antidepressant response in bipolar depression: A pilot study. Front Psychiatry. 2021;12:653026.
22. Guillen-Burgos HF, Galvez-Florez JF, Moreno-López S, McIntyre RS. Lurasidone response in bipolar type I depression with childhood trauma exposure. Int J Neuropsychopharmacol. 2025;28(5):pyaf020.
23. Inoue T, Masuda T, Sano F, Maruyama H. Lurasidone for bipolar I depression with comorbid anxiety symptoms: *Post hoc* analysis of randomized, placebo-controlled studies. J Affect Disord. 2025;385:119348.
24. Goldberg JF, Siu C, Tocco M, Pikalov A, Loebel A. The effect of lurasidone on anxiety symptoms in patients with bipolar depression: A *post hoc* analysis. J Clin Psychiatry. 2023;84(4):22m14732.
25. Niu X, Dembek C, Fan Q, Mao Y, Divino V, Burch S, *et al*. The impact of lurasidone on functioning and indirect costs in adults with bipolar depression: a *post hoc* analysis. J Med Econ. 2022;25(1):152-159.
26. Huang H, Schmerold L, Dembek C, Fan Q, Dieyi C, Williams GR, *et al* Healthcare resource utilization, costs and treatment patterns in patients with bipolar disorder treated with lurasidone or cariprazine. J Med Econ. 2021;24(1):352-362.
27. Dembek C, Fan Q, Niu X, Mao Y, Anupindi VR, Laubmeier K, *et al*. Impact of lurasidone on health-related quality of life in adults with bipolar depression: a *post hoc* analysis. Curr Med Res Opin. 2022;38(9):1613-1619.
28. Kishi T, Sakuma K, Hamanaka S, Nishii Y, Iwata N. Discontinuation rate of lurasidone and quetiapine extended release in bipolar depression. Pharmacopsychiatry. 2024;57(5):245-248.
29. Kishi T, Yoshimura R, Sakuma K, Okuya M, Iwata N. Lurasidone, olanzapine, and quetiapine extended-release for bipolar depression: A systematic review and network meta-analysis of phase 3 trials in Japan. Neuropsychopharmacol Rep. 2020;40(4):417-422.
30. Tocco M, Newcomer JW, Mao Y, Pikalov A. Lurasidone and risk of metabolic syndrome: results from short and long-term studies in patients with bipolar depression. CNS Spectr. 2023;28(6):680-687.
31. Modugula H, Kumar A. Risk analysis of lurasidone in patients with schizophrenia and bipolar depression. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2020;19(2):109-114.
32. Yang W, Hu D, Zheng B, Han B, Feng P, Zhou Y, *et al*. Rash caused by lurasidone in old chinese patient with bipolar disorder: case-based review. BMC Psychiatry. 2024;24(1):491.
33. Li ST, Yeh YW. Low-dose lurasidone-induced polydipsia complicated by hyponatremia in a patient with bipolar disorder. Clin Neuropharmacol. 2021;44(6):243-244.

34. Sakhardande KA, Sharma LP, Arumugham SS. Pseudothrombocytopenia in a patient with bipolar type 2 disorder on lurasidone: A case report. Indian J Psychiatry. 2022;64(1):109-110.
35. Kuang Q, Zhou S, She S, Zheng Y. A case report of sinus bradycardia after the addition of lurasidone in a patient with bipolar disorder. Clin Psychopharmacol Neurosci. 2023;21(2):395-399.
36. Jena M, Mishra A, Mishra BR, Nath S, Maiti R. Effect of lurasidone versus olanzapine on cardiometabolic parameters in unmedicated patients with schizophrenia: A randomized controlled trial. Psychopharmacology (Berl). 2020;237(11):3471-3480.
37. Caffrey D, Sowden GL. A missed case of lurasidone induced laryngospasm: A case study and overview of extrapyramidal symptom identification and treatment. Int J Psychiatry Med. 2021;56(2):73-82.
38. Kirpekar VC, Faye AD, Bhave SH, Tadke R, Gawande S. Lurasidone-induced anemia: Is there a need for hematological monitoring? Indian J Pharmacol. 2019;51(4):276-278.
39. Rafi M, Goyal C, Reddy P, Reddy S. Lurasidone induced thrombocytopenia: Is it a signal of drug induced myelosuppression? Indian J Psychol Med. 2018;40(2):191-192.
40. Singh S, Ahmad H, John AP. Lurasidone associated neutropenia. Aust N Z J Psychiatry. 2017;51(10):1055.
41. Stroup TS, Gray N. Management of common adverse effects of antipsychotic medications. World Psychiatry. 2018;17(3):341-356.
42. Arikera S, Vangal K, Naik N. Atypical presentation of neuroleptic malignant syndrome associated with lurasidone: a case report. Indian J Mental Health. 2020;7(4):390-393.
43. Kato M, Masuda T, Sano F, Kato T. The efficacy and safety of lurasidone in bipolar I depression with and without rapid cycling: A pooled *post hoc* analysis of two randomized, placebo-controlled trials. J Affect Disord. 2023;337:150-158.
44. Siwek M, Gorostowicz A. Lurasidone in therapy of treatment-resistant ultra-rapid cycling bipolar disorder: Case report. Clin Psychopharmacol Neurosci. 2021;19(3):568-571.
45. Tocco M, Mao Y. Efficacy and safety of adding lurasidone to ongoing therapy with lithium or valproate for the treatment of an acute bipolar depressive episode: A *post hoc* analysis of 2 placebo-controlled trials. J Clin Psychopharmacol. 2024;44(4):345-352.
46. Montiel C, Newmark RL, Clark CT. Perinatal use of lurasidone for the treatment of bipolar disorder. Exp Clin Psychopharmacol. 2022(2):249-252.
47. Huang CY, Lin SK. Therapeutic drug monitoring of lurasidone in patients with schizophrenia or bipolar disorder: A preliminary study. Psychiatry Clin Neurosci. 2022;76(12):674-675.
48. Raison CL, Siu C, Pikalov A, Tocco M, Loebel A. C-reactive protein and response to lurasidone treatment in children and adolescents with bipolar I depression: Results from a placebo-controlled trial. Brain Behav Immun. 2020;84:269-274.
49. Kishi T, Nakamura H, Kato T, Iwata N. A diagnostic test to examine early improvement as a predictor of later response to lurasidone in bipolar depression. Neuropsychopharmacol Rep. 2023;43(1):137-140.
50. Pardhi VP, Flora S. Stable solid dispersion of lurasidone hydrochloride with augmented physicochemical properties for the treatment of schizophrenia and bipolar disorder. Biopharm Drug Dispos. 2020;41(8-9):334-351.
51. Tran K, Ford C. Lurasidone hydrochloride for bipolar disorder: A review of clinical effectiveness, cost-effectiveness, and guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2020.
52. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Azorin JM, *et al*. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Acute and long-term treatment of mixed states in bipolar disorder. World J Biol Psychiatry. 2018(1):2-58.
53. Takaesu Y, Takeshima M, Watanabe K. Effectiveness and tolerability of lurasidone for bipolar types I and II and other specified bipolar depression: A 12-week observational study. J Clin Psychopharmacol. 2022;42(5):485-488.
54. Horikoshi S, Suzuki Y, Kobayashi Y, Hirata Y, Ichinose M, Hoshino H, *et al*. Real-world effectiveness and tolerability of lurasidone in outpatients with bipolar disorder II- A 24 week retrospective study (RETLO-BDIIstudy). J Affect Disord. 2025;379:266-272.
55. Ali Z, Tegin C, El-Mallakh RS. Evaluating lurasidone as a treatment option for bipolar disorder. Expert Opin Pharmacother. 2020;21(3):253-260.
56. McIntyre RS, Cucchiaro J, Pikalov A, Kroger H, Loebel A. Lurasidone in the treatment of bipolar depression with mixed (subsyndromal hypomanic) features: *Post hoc* analysis of a randomized placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry. 2015;76(4):398-405.
57. 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.
58. Loebel A, Cucchiaro J, Silva R, Kroger H, Hsu J, Sarma K, *et al*. Lurasidone monotherapy in the treatment of bipolar I depression: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Am J Psychiatry 2014; 171:160.