

Irene Elenitza

Pimavanserina:

Una nueva alternativa para el
tratamiento de la psicosis en la
enfermedad de Parkinson



Gador

Nuevo

VANSERIN®

PIMAVANSERINA

Reduce los síntomas psicóticos en la **enfermedad de Parkinson**¹

Pimavanserina es la primera y única molécula **aprobada por la FDA** para el tratamiento de alucinaciones y delirios asociados a la **psicosis de la enfermedad de Parkinson**.²



1 cápsula
de 34 mg
1 vez al día
por vía oral

Las cápsulas de Vanserin® pueden tomarse con o sin alimentos.³

Referencias:

- 1- Cruz MP. Pimavanserin (Nuplazid): A Treatment for Hallucinations and Delusions Associated With Parkinson's Disease. P T. 2017;42(6):368-371.
- 2- www.fda.com. Fecha de Consulta: 26-7-2023
- 3- Prospecto de Vanserin®, FUR ANMAT: SEP-2022

Siguiendo pautas internacionales, VANSERIN® se encuentra adherido a un Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobado por la ANMAT. PGR: Conjunto de actividades e intervenciones en Farmacovigilancia diseñadas para identificar, caracterizar, prevenir o minimizar riesgos relacionados a productos medicinales, y la evaluación de la efectividad de esas intervenciones. Ante cualquier consulta contactar al Departamento de Farmacovigilancia Gador a farmacovigilancia@gador.com o al 0-800-220-2273 (CARE).



Para más información sobre VANSERIN® visite www.gador.com

Información exclusiva para profesionales de la salud, prohibida la reproducción total o parcial de estos contenidos sin autorización de Gador S.A.

 **Gador**

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	3
EP Y PSICOSIS	4
TRATAMIENTO DE LA PEP: GENERALIDADES	6
PIMAVANSERINA (ACP-103)	6
FARMACODINAMIA	6
FARMACOCINÉTICA	7
USO CLÍNICO	8
EFECTOS ADVERSOS	8
INTERACCIONES	8
POBLACIONES ESPECIALES	8
PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES	9
ABUSO Y DEPENDENCIA	9
ESTUDIOS CLÍNICOS	9
A. PIMAVANSERINA Y EP	
B. PIMAVANSERINA EN OTRAS DEMENCIAS O TRASTORNOS NEURODEGENERATIVOS NO EP: ENFERMEDAD DE ALZHEIMER (EA)	
C. PIMAVANSERINA Y DEPRESIÓN	
D. PIMAVANSERINA Y ESQUIZOFRENIA	
CONCLUSIONES	14
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	14

Los textos que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus firmantes o de los autores que han redactado los artículos originales por lo que se deslinda a Gador S.A de toda responsabilidad al respecto.

Coordinación de edición: Carolina Pangas - editorial@polemos.com.ar
Diseño y diagramación: D.I. Pilar Diez - mdpdiez@gmail.com

PIMAVANSERINA: UNA NUEVA ALTERNATIVA PARA EL TRATAMIENTO DE LA PSICOSIS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Irene Elenitza

Médica especialista en Psiquiatría.
Ex subdirectora del Hospital de Emergencias
Psiquiátricas T. de Alvear (GCABA).
Subdirectora del Curso Superior de
Psicofarmacología Clínica, ISFP, APSA.
Integrante del Comité de Redacción de
Vertex Revista Argentina de Psiquiatría.
Docente del Curso Centralizado de Psicofarmacología
para residentes del GCABA

Introducción

La presencia de psicosis o de síntomas psicóticos forma parte de las manifestaciones clínicas de diferentes trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Parkinson (EP), la enfermedad de Alzheimer (EA) o la demencia por cuerpos de Lewy. Estos síntomas frecuentemente ocurren en forma simultánea con el declinamiento cognitivo, y con otros síntomas no motores atribuibles a la enfermedad neurodegenerativa de base. La prevalencia de psicosis varía entre el 20% al 70%, a lo largo de diferentes trastornos neurodegenerativos (*ver Tabla 1*) (Cummings et al., 2018).

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo progresivo, que comienza muchos años antes de la realización efectiva del diagnóstico. Esta patología cursa con pérdida temprana de neuronas dopaminérgicas en la

sustancia nigra (pars compacta). La prevalencia de la enfermedad aumenta con el envejecimiento, en un rango aproximado de 41/100000 en individuos entre 40 a 49 años, y 1903/100000 en individuos ≥ 80 años. Esta enfermedad se caracteriza por la presentación de síntomas motores (bradicinesia, rigidez muscular, temblor de reposo, inestabilidad postural), y síntomas no motores (trastornos cognitivos, alteraciones olfatorias, disfunción autonómica, fatiga, dolor, trastornos del sueño y síntomas psiquiátricos). Los síntomas no motores son atribuibles presumiblemente a la pérdida neuronal en áreas cerebrales no dopaminérgicas, y su aparición puede preceder hasta en una década al surgimiento de los síntomas motores (*ver Tabla 2*). La presencia de síntomas no motores incrementa la morbimortalidad de la EP, especialmente en las etapas avanzadas de la enfermedad (Goldman & Postuma, 2014; Grossberg, 2021; Horn

Tabla 1. Prevalencia de delirios y alucinaciones en pacientes con demencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y demencia por cuerpos de Lewy

Enfermedad	Prevalencia global de psicosis	Delirios	Alucinaciones
Demencia por EP	50%	28-50%	32-63%
Enfermedad de EA	30%	10-39%	11-17%
Demencia por cuerpos de Lewy	75%	40-57%	55-78%
Demencia frontotemporal	10%	2.3-6%	1.2-13%

Adaptado de Cummings et al., 2018. EP: enfermedad de Parkinson. EA: enfermedad de Alzheimer.

Tabla 2. Síntomas no motores de la EP

Trastornos del sueño	Trastornos del sueño REM, síndrome de piernas inquietas, insomnio, hipersomnia
Síntomas neuropsiquiátricos	Apatía, anhedonia, ansiedad, demencia, depresión, fatiga, psicosis, impulsión
Disfunción autonómica	Hipotensión ortostática, incontinencia, urinaria, impotencia, constipación, sialorrea, hiperhidrosis y anhidrosis
Alteraciones sensoriales	Alteraciones olfatorias, dolor, alteraciones en la percepción de los colores
Otros	Seborrea, visión borrosa

Adaptado de Seppi et al., 2019.

et al., 2019; Kalia & Lang, 2015; Seppi et al., 2019; Tampi et al., 2019). Es decir, la EP involucra otros sistemas de neurotransmisión además del dopaminérgico, y también compromete otras áreas cerebrales además de los ganglios basales (Kalia & Lang, 2015).

EP y psicosis

Los síntomas psicóticos forman parte de la sintomatología no motora de la EP, y se presentan hasta en un 60% de pacientes a lo largo del curso de la enfermedad. En general son comórbidos con la aparición del declinamiento cognitivo y la demencia. No es frecuente que los pacientes los refieran en forma espontánea al profesional o a sus cuidadores, por lo que muchas veces estos síntomas son subdiagnosticados. Los síntomas psicóticos pueden ser inducidos o agravados por las drogas utilizadas para el tratamiento de los síntomas motores (ej.: agonistas dopaminérgicos, drogas anticolinérgicas), o ser intrínsecos de la enfermedad (Davis et al., 2021). Pueden presentarse en forma recurrente o continua a lo largo de por lo menos 1 mes. Clínicamente los síntomas psicóticos asociados a la EP (PEP) se diferencian de aquellos presentes en otros trastornos psicóticos (ej.: esquizofrenia). En principio, surgen posteriormente al diagnóstico de EP. El 40% de pacientes con EP presentan alteraciones sensorio-perceptivas, siendo las alucinaciones visuales (de personas, animales, objetos inanimados) las más frecuentes. Las alucinaciones visuales representan el 16% al 38% del porcentaje mencionado anteriormente. La severidad de estos síntomas se incrementa con el paso del tiempo. En un principio comienzan como ilusiones o falsas sensaciones de presencia, reconocidas y registradas por el paciente, y posteriormente, constituyen cuadros alucinatorios complejos que lo atemorizan (Dashtipour et al., 2021; Grossberg, 2021; Hawkins, 2017; Horn, 2020). También pueden presentarse otro tipo de alteraciones sensorio-perceptivas como alucinaciones auditivas, táctiles u olfatorias. Las alteraciones sensorio-perceptivas surgen sobre todo en horas de la tarde o noche, momento en el cual el nivel de estímulos del entorno disminuye. El tiempo promedio de aparición es 10.7

años a partir del diagnóstico de la enfermedad (Cruz, 2017; Dashtipour et al., 2021; Grossberg, 2021; Hawkins, 2017; Naharro, 2019). Aproximadamente el 5% al 15% de pacientes con EP presentan delirios de contenido persecutorio o celotípico que acompañan la progresión de las alteraciones sensorio-perceptivas (Dashtipour et al., 2021). Según diferentes autores, los factores de riesgo para el desarrollo de PEP son múltiples (ver *Tabla 3*) (Tampi et al., 2019).

Ante la ausencia de criterios diagnósticos estandarizados para la PEP, se formó en el año 2007 el Grupo de Trabajo sobre la EP (Parkinson's Disease Working Group), avalado por el Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y el Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH). Este grupo de trabajo estableció los criterios que se requieren para la definición de PEP (ver *Tabla 4*) (Cruz, 2017; Dashtipour et al., 2021). Independientemente de su causa, la PEP se asocia a un pronóstico sombrío, a la aparición de demencia, empeoramiento de la calidad de vida del paciente, de sus cuidadores y a un creciente riesgo de hospitalizaciones e institucionalización del paciente a largo plazo (Dashtipour et al., 2021; Hawkins, 2017; Stahl, 2016).

Tabla 3. Factores de riesgo para la presentación de PEP

	Infecciones
Patologías comórbidas	Trastornos del sueño
	Demencia
	Depresión
	Deshidratación
Trastornos neurodegenerativos	Alteraciones olfatorias
	Déficits en el procesamiento visual
Medicaciones	Analgésicos
	Drogas para el tratamiento de la EP
Momento del día	Atardecer

Adaptado de Grossman, 2021.

Tabla 4. Criterios diagnósticos para la PEP. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke and National Institute of Mental Health Working Group

1. Presencia de diagnóstico de EP
2. Presencia a lo largo de 1 mes de síntomas psicóticos recurrentes o continuos
3. Inicio de síntomas psicóticos posteriormente al diagnóstico de la EP
4. Presencia de por lo menos 1 de los siguientes síntomas: alucinaciones, ilusiones, falsa sensación de presencia y delirios
5. Figuras asociadas que pueden o no estar presentes: conciencia de síntoma por parte del paciente, demencia, drogas para el tratamiento de síntomas motores
6. La psicosis no es atribuible a otras causas como demencia por cuerpos de Lewy, esquizofrenia, trastornos del estado de ánimo con síntomas psicóticos, otros trastornos psiquiátricos, o una condición médica (por ej.,: delirium)

Adaptado de Ravina et al., 2007.

La patogénesis de la PEP no es del todo clara aún, pero la evidencia actual indica la presencia de disfunción en los siguientes dominios cognitivos: atención, función ejecutiva y visoespacial (Tampi et al., 2019). Los estudios de neuroimágenes revelan atrofia de la sustancia gris a nivel de regiones cerebrales que corresponden a estructuras colinérgicas, hipocampales y vías dorsales y ventrales asociadas a la corteza visual.

Desde una perspectiva farmacológica, la PEP representa un desbalance entre dos sistemas de neurotransmisión: dopaminérgico y serotoninérgico (Stahl, 2016). El mecanismo subyacente a este desequilibrio, en parte surge del depósito de cuerpos de Lewy a nivel de la corteza cerebral y del rafe. Estos depósitos hipotéticamente causan trastornos a nivel de las vías de neurotransmisión dopaminérgica y serotoninérgica. Estudios genéticos y post mortem sugieren que en la demencia por EP, la enfermedad de Alzheimer y en la demencia por cuerpos de Lewy la aparición de delirios y fenómenos alucinatorios está asociada a alteraciones en el sistema serotoninérgico de neurotransmisión. Estudios en animales demostraron que, en respuesta a la destrucción de neuronas dopaminérgicas a nivel del estriado, se producen fenómenos reactivos adaptativos en vías serotoninérgicas de señalización que incluyen la regulación cuesta arriba del ARNm

de estos receptores. El depósito de cuerpos de Lewy en la sustancia nigra genera la pérdida de neuronas dopaminérgicas y sus proyecciones al estriado dorsal, y se asocia a la aparición de los síntomas motores de la EP. La pérdida de neuronas serotoninérgicas conduce a una regulación cuesta arriba compensatoria de receptores serotoninérgicos postsinápticos 5-HT_{2A} corticales. Estos receptores regulan vías glutamatérgicas de neurotransmisión, a través de interneuronas gabaérgicas. Estudios en humanos revelan una creciente evidencia de que la disfunción de receptores 5-HT_{2A} contribuye al desarrollo de psicosis en pacientes con EP. La excesiva activación de estos receptores resulta, por un lado, en la aparición de alucinaciones visuales (circuitos cerebrales temporales y visuales), y, por otro, en un aumento en la liberación dopaminérgica en circuitos mesolímbicos y en el estriado ventral, que conduce a la aparición de delirios y alucinaciones auditivas. La afinidad de unión y la cantidad de estos receptores está incrementada a nivel de la corteza especialmente en áreas asociadas al procesamiento visual (Kitten et al., 2017; Davis et al., 2021). También parece que la presencia de polimorfismos en receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} se relaciona con la aparición de psicosis (Cummings et al., 2014; Davis et al., 2021; Grossberg, 2021; Stahl, 2016).

Tratamiento de la PEP: generalidades

Como medida inicial, todo paciente con EP debe ser cuidadosamente monitoreado ante la posibilidad del surgimiento de psicosis (Cruz, 2017). El primer paso en la evaluación de un paciente con diagnóstico de EP que presenta síntomas psicóticos es la realización de un adecuado diagnóstico diferencial con otras patologías que también puedan presentarlos. Múltiples condiciones médicas subyacentes, patología psiquiátrica preexistente y la polifarmacia deben ser identificadas previamente al inicio del tratamiento de la PEP. Las drogas que se utilizan para el tratamiento de la EP (anticolinérgicos, amantadina, agonistas dopaminérgicos, levodopa/carbidopa), pueden producir o exacerbar síntomas psicóticos como parte de su perfil de efectos adversos.

Las guías de tratamiento actuales recomiendan, como primera línea de tratamiento de la PEP, la reducción gradual o la eliminación de aquellos fármacos antiparkinsonianos que contribuyen a la aparición o al empeoramiento de cuadros psicóticos. Muchas veces esta estrategia es difícil de implementar debido a que la discontinuación de estas drogas empeora los síntomas motores de la enfermedad. Otra estrategia que a veces es considerada es el agregado de inhibidores de la acetilcolinesterasa (Dashtipour et al., 2021; Hawkins, 2017; Tampi et al., 2019). Pero, si no es posible establecer una etiología clara acerca del surgimiento de los síntomas psicóticos y estos persisten afectando la calidad de vida del paciente, el siguiente paso es la indicación de drogas antipsicóticas. Hasta hace poco tiempo atrás el tratamiento con antipsicóticos ha sido “fuera de etiqueta”, debido a que ninguna de estas drogas se encontraba aprobada por entidades regulatorias internacionales para el tratamiento de la PEP. Esto cambió en abril de 2016 con la aprobación por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, Food and Drug Administration) de una nueva droga antipsicótica, denominada pimavanserina. Esta es la primera droga aprobada por la FDA para el tratamiento de los delirios y las alucinaciones asociadas a la PEP (Cumings et al., 2018; Stahl, 2021). Pimavanserina

es la única droga con indicación específica para el tratamiento de esta condición clínica, y no se encuentra aprobada para el tratamiento de psicosis asociada a demencias no relacionadas con psicosis en EP. De esta manera, esta nueva droga se suma a otros dos antipsicóticos atípicos con baja afinidad por receptores dopaminérgicos (D2), que han sido los más estudiados y ampliamente utilizados en el tratamiento de la PEP: clozapina y quetiapina. Es de destacar que las guías de tratamiento actuales recomiendan evitar la indicación de antipsicóticos típicos en estos pacientes, dado que por su extensa acción bloqueante D2 empeoran la sintomatología motora de la EP. En menor medida, también clozapina y quetiapina pueden empeorar los síntomas motores de la enfermedad debido a su mecanismo de acción y, además, pueden incrementar el riesgo de presentación de efectos adversos cardiometabólicos. Pero en algunas circunstancias de nuestra práctica clínica, clozapina y quetiapina son consideradas opciones válidas a la pimavanserina, por ej., en pacientes no respondedores a pimavanserina. A la fecha no hay estudios randomizados y controlados de alta calidad que demuestren la eficacia de quetiapina en el tratamiento de la PEP. Debido a ello, paneles de expertos recomiendan el uso de clozapina a partir de los resultados de diferentes estudios sobre la eficacia de la droga para el tratamiento de estos síntomas (Kitter et al., 2017; Seppi et al., 2019).

Pimavanserina (ACP-103)

Farmacodinamia

Desde hace años los antipsicóticos atípicos quetiapina y clozapina han liderado el tratamiento de la PEP, atribuyendo su acción antipsicótica al bloqueo de receptores D2, al modo de su acción en la esquizofrenia. No obstante, recientes investigaciones demostraron que la potente acción antagonista sobre receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A} que poseen estas drogas es la causa de su eficacia sobre los síntomas psicóticos

de la EP, y no tanto la débil acción bloqueante que presentan sobre receptores D2. Este antipsicótico posee un perfil farmacodinámico único, debido a que es la primera droga que carece de propiedad antagonista sobre receptores D2. Esta selectividad sobre receptores serotoninérgicos y la ausencia de acción sobre receptores D2, es lo que diferencia pimavanserina del resto de los antipsicóticos, tanto típicos como atípicos (Cummings et al., 2018; Stahl, 2021).

El mecanismo de acción de pimavanserina no es claro aún. Esta droga actúa como antagonista/agonista inverso de receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}. La actividad antagonista sobre receptores 5-HT₂ es de particular importancia en el tratamiento de la PEP. Pimavanserina posee acción altamente selectiva sobre receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A} (K_i 0.087nM), siendo su afinidad aproximadamente 40 veces menor por receptores 5-HT_{2C} (K_i 0.44nM) (*ver Tabla 5*) (Cruz, 2017; Hawkins, 2017; Kitten et al., 2017; Stahl, 2021). Pimavanserina presenta baja afinidad por los receptores sigma 1 y no tiene afinidad por los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2B}, dopaminérgicos, muscarínicos, histaminérgicos o adrenérgicos ni por los canales de calcio. La razón por la cual pimavanserina posee acción antipsicótica en la PEP careciendo de acción sobre receptores dopaminérgicos se basa en la comprensión del mecanismo de producción

de los síntomas psicóticos en esta enfermedad, mencionada anteriormente. En conclusión, parece que el bloqueo de receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A} (y, en menor medida, 5-HT_{2C}) en pacientes con PEP teóricamente restablecería el desequilibrio entre los dos sistemas de neurotransmisión (dopaminérgico y serotoninérgico) aliviando las alucinaciones visuales y delirios sin empeoramiento de los síntomas motores de la EP (Cummings et al., 2014; Davis et al., 2021; Grossberg, 2021; Yunusa et al., 2020).

Farmacocinética

Pimavanserina se absorbe bien por vía oral y puede ser ingerida con o sin alimentos. Luego de una dosis única por vía oral, estudios de imágenes revelan que pimavanserina posee una farmacocinética proporcional a la dosis (Kitten et al., 2017). Luego de una única dosis de pimavanserina 34 mg, el T_{max} (tiempo a la máxima concentración plasmática) es de 6 hs independientemente de la dosis, de igual modo que para su metabolito activo. La vida media de pimavanserina es de 57 hs, siendo la vida media del metabolito activo de 200 hs. Pimavanserina presenta una unión a proteínas del 95%. Se metaboliza a nivel hepático por las enzimas del citocromo P450, 3A4 y 3A5. La enzima CYP3A4 es la responsable de la formación de su metabolito activo N-desmetilado

Tabla 5. Selectividad de pimavanserina y otros antipsicóticos por los diferentes receptores

Droga	5-HT _{1A}	5-HT _{2A}	5-HT _{2B}	5-HT _{2C}	D1	D2	D3	H1	M1	M2	M3	α1A	α1D	α2A	α2B
Aripiprazol	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Brexipiprazol	X	X	X	X	X	X	X	X				X		X	X
Clozapina	X	X	X	X		X		X	X	X	X		X	X	X
Olanzapina		X	X	X	X	X	X	X	X					X	X
Quetiapina		X	X	X		X	X	X	X			X			
Pimavanserina		X		X											
Risperidona	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Ziprasidona	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X

Adaptado de Yunusa et al., 2020.

(AC-279). En menor medida, pimavanserina también es metabolizada por las enzimas CYP2J2, CYP2D6, y por flavonoides que contienen monooxigenasas. Pimavanserina no inhibe ni induce a las enzimas del CYP450. Luego de una dosis oral de 34 mg, 0.55 % se elimina sin cambios por orina, y 1.53% se elimina por heces. La farmacocinética de la droga no se modifica en función del peso, edad, sexo o etnia (Cruz, 2017; Kitten et al., 2017; Yunusa et al., 2020).

Uso clínico

La dosis habitual es de 34 mg/d en una sola toma y no se requiere titulación de la dosis. La aparición del efecto antipsicótico de pimavanserina característicamente se observa luego del día 15 de iniciado el tratamiento. Parece que pimavanserina tiene acción beneficiosa sobre el sueño de ondas lentas. Se desprende de esto que pimavanserina podría tener propiedades hipnóticas, pero es necesaria la realización de nuevos estudios que repliquen este hallazgo (Dashtipour et al., 2021; Hawkins, 2017; Kitter et al., 2017; Stahl, 2021).

Efectos adversos

Como se mencionó más arriba, a diferencia de las drogas antipsicóticas utilizadas hasta el momento para el tratamiento de la PEP, pimavanserina no produce un empeoramiento de los síntomas motores de la EP. En ensayos clínicos de premarketing, pimavanserina demostró ser una droga relativamente segura, con buen perfil de tolerabilidad, y con un porcentaje de ocurrencia de efectos adversos similar al placebo. Los efectos adversos más frecuentes que se observaron en estudios aleatorizados y controlados contra placebo de 6 semanas de duración ($\geq 5\%$ de pacientes y en una proporción dos veces la del placebo) fueron: edema periférico (7% vs 2%), estados confusionales (6% vs 3%) y náusea (7% vs 4%). Y con una frecuencia menor ($\geq 2\%$ de pacientes y en una proporción dos veces la del placebo): alucinaciones (5% vs 3%), constipación (4% vs 3%), y trastornos en la marcha (2% vs $<1\%$) (Baltzerse et al., 2020; Cruz, 2017;

Kitter et al., 2017; Yunusa et al., 2020). También pimavanserina se asoció con prolongación del intervalo QTc en forma dosis dependiente (con dosis de 34 mg/d se observó una prolongación del intervalo QTc de aproximadamente 5-8 mseg). Comparativamente con el placebo no se ha reportado, hasta la fecha, un incremento en la tasa de aparición de trastornos en la repolarización ventricular (ej.: torsadas de punta). En algunos pacientes, pimavanserina puede provocar un empeoramiento paradójico de síntomas psicóticos al inicio del tratamiento. Es importante señalar que la droga no se asocia con la producción de efectos adversos metabólicos (aumento ponderal, diabetes mellitus, dislipidemia). Luego de la aprobación de pimavanserina se reportaron esporádicamente: rash, urticaria, somnolencia y reacciones consistentes con angioedema (Cruz, 2017; Hawkins, 2017; Seppi et al., 2019).

Interacciones

Las interacciones farmacocinéticas más relevantes de pimavanserina tienen lugar con la enzima del citocromo P4503A4 (Kitten, 2017; Stahl, 2021) (*ver Tabla 6*). Pimavanserina no posee interacciones clínicamente significativas con carbodopa/levodopa, por lo tanto, no es necesario realizar ajustes de dosis (Cruz, 2017; Kitten, 2017).

Poblaciones especiales

En ancianos, en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, y en pacientes con insuficiencia hepática leve no es necesario realizar un ajuste de dosis de pimavanserina. Pero debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia grave o enfermedad renal terminal. No se han realizado estudios de pimavanserina en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa (Cruz, 2017; Stahl, 2021). Tampoco se estableció aún la eficacia y seguridad de la droga en niños y adolescentes. No existen estudios controlados en mujeres embarazadas que demuestren efectos teratogénicos de la droga sobre el embarazo. En estudios realizados en

Tabla 6. Pimavanserina: interacciones más importantes

Druga	Efecto Clínico	Acción
Inhibidores potentes del CYP3A4		
Ketoconazol, itromicina indinavir, claritromicina	↑ concentración plasmática de pimavanserina	↓ dosis de la pimavanserina a 10-17 mg/d
Inductores potentes del CYP3A4		
Fenitoína, carbamacepina rifampicina	↓ concentración plasmática de pimavanserina	Puede ser necesario ↑ dosis de pimavanserina
Drogas que prolongan el intervalo QTc		
Antipsicóticos		
Antibióticos		
Antiarrítmicos		
Clase 1A (quinidina, procainamida)	↑ prolongación del intervalo QTc: riesgo de arritmias	Evitar la combinación de pimavanserina con drogas que prolonguen el intervalo QTc
Antiarrítmicos clase 3 (amiodarona)		

Adaptado de Cruz, 2017; Kitten, 2017.

animales (ratas y conejos) no se observaron efectos teratogénicos cuando la droga fue administrada en dosis 10 a 12 veces la dosis máxima recomendada en humanos (34 mg/d). Tampoco existe información acerca de la presencia de pimavanserina en leche materna, pero se sugiere suspender la lactancia (Cruz, 2017; Stahl, 2021).

Precauciones y contraindicaciones

Pimavanserina, al igual que el resto de los antipsicóticos, se acompaña de la advertencia de un mayor riesgo de mortalidad en pacientes de edad avanzada (65 años) con psicosis relacionada a la demencia. Por ende, el uso de pimavanserina en esta población debe ser realizado con precaución (Cruz, 2017; Hawkins, 2017).

Como se mencionó anteriormente, pimavanserina puede provocar prolongación del intervalo QTc, por lo tanto, debe ser evitada en pacientes (ver Tabla 6):

- con prolongación congénita del intervalo QTc;
- en tratamiento con otras drogas que también prolonguen el intervalo QTc;

- con antecedentes de arritmias, hipocalcemia, hipomagnesemia;
- con bradicardia sintomática.

Se contraindica el uso de pimavanserina en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la droga o a sus componentes (Cruz, 2017; Hawkins, 2017).

Abuso y dependencia

Pimavanserina no ha sido estudiada en relación al potencial de producir abuso y dependencia.

Estudios clínicos

a. Pimavanserina y EP

Se llevaron a cabo 4 estudios aleatorizados y controlados contra placebo que evaluaron pimavanserina en la PEP, y cada uno de ellos mostró que la droga es segura y no produce un impacto negativo sobre los síntomas motores de la enfermedad. Luego de la optimización del diseño del estudio a través de la mitigación de la respuesta al placebo y la evaluación de la eficacia mediante una escala de medición específica para PEP (escala de valoración de síntomas

positivos adaptada a la EP, Scale for Assessment of Positive Symptoms in Parkinson's Disease -SAPS-PD-), se desarrolló el estudio de fase III (ACP-103-020), pivotal en la aprobación de pimavanserina (Cummings et al., 2014). Se trató de un estudio randomizado, a doble ciego contra placebo de 6 semanas de duración que evaluó seguridad y eficacia de pimavanserina en pacientes con PEP. Ingresaron al estudio 199 pacientes con diagnóstico de PEP (Grossberg, 2021; Kitter et al., 2017; Ravina et al., 2007), y un puntaje de 21/30 en el Test Mini Mental (Mini-Mental State Examination-MMSE). Los pacientes fueron randomizados a 34 mg/d de pimavanserina o placebo. El criterio primario de valoración evaluó una reducción promedio de por lo menos un 20% en el puntaje total de la escala SAPS-PD a partir de la línea de base, al día 43. La escala utilizada para el criterio primario de valoración de eficacia fue la SAPS-PD. A la semana 6, el grupo que recibió pimavanserina mostró una reducción significativa de 5.79 puntos a partir de la línea de base de la SAPS-PD, resultando en una mejoría de los síntomas psicóticos del 37%. Comparativamente, el grupo que recibió placebo mostró una reducción de 2.73 puntos a partir de la línea de base de la SAPS-PD, resultando en una mejoría del 14% sobre estos mismos síntomas. Asimismo, no se evidenció empeoramiento de la función motora con la droga activa ni con el placebo. Los efectos adversos registrados en $\geq 5\%$ de los pacientes (droga vs placebo) fueron: edema periférico (7% vs 3%), infección urinaria (13% vs 12%), caídas (11% vs 9%), y episodios confusionales (6% vs 3%). El grupo que recibió la droga activa mostró mejoría en sueño nocturno sin producir sedación diurna. Parece que esta acción es atribuible a la acción selectiva sobre receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}, y se constituye en una acción beneficiosa adicional de la droga, especialmente en pacientes con EP que frecuentemente presentan trastornos del sueño y excesiva somolencia diurna. Adicionalmente, se realizó a partir de este estudio un análisis post hoc que evaluó a la población randomizada en base a la presencia o ausencia de alteraciones cognitivas. Un 25% de los pacientes (pimavanserina n: 29; placebo n:21) presentó trastornos

cognitivos al inicio del estudio. A la semana 6, el subgrupo de pacientes con alteraciones cognitivas (puntaje de MMSE 21-24) que recibió pimavanserina mostró una mejoría de 6.62 puntos en la escala SAPS-PD, comparativamente con una mejoría de 0,91 puntos en el subgrupo que recibió placebo. Estos resultados parecen sugerir que pimavanserina es eficaz en pacientes con PEP que además presentan alteraciones cognitivas. En conclusión, este estudio demostró superioridad clínica y estadística significativa de pimavanserina 34 mg/d comparativamente con placebo, sobre delirios y alucinaciones en pacientes que padecían PEP (Cummings et al., 2014; Cummings et al., 2018). Por último, la limitación más importante del presente estudio es la duración del mismo, debido a que no da respuesta acerca de si la eficacia y la seguridad de pimavanserina sobre los síntomas psicóticos se extiende más allá de 6 semanas de tratamiento. Pimavanserina es una droga relativamente nueva y se necesitan más estudios controlados y ensayos abiertos de extensión para establecer la eficacia y seguridad de pimavanserina a largo plazo (Hawkins, 2017; Seppi et al., 2019). Pero, de acuerdo a datos preliminares, parece que pimavanserina continúa demostrando eficacia y seguridad en el tratamiento de la PEP más allá de las 6 semanas de tratamiento. De corroborarse estos datos, daría lugar para considerar a esta droga como una opción temprana y también para su uso a largo plazo para el tratamiento de la PEP (Kitter et al., 2017). Si se comparan los datos de los estudios de pimavanserina con los de clozapina, esta última demostró un mayor tamaño de efecto en base al puntaje de la escala CGI-S (única variable en común en los estudios clave de ambas drogas). En principio, pimavanserina parece presentar un perfil de tolerabilidad superior a la clozapina, pero es posiblemente inferior en eficacia. De todos modos cabe destacar algunas limitaciones de los estudios de clozapina: corta duración y muestreos pequeños de pacientes con psicosis avanzada. A pesar de ello, se considera que clozapina puede ser una opción muy útil en aquellos pacientes que no han respondido a pimavanserina (Kitter et al., 2017).

Diferentes guías de tratamiento y comités de sociedades científicas recomiendan a pimavanserina acorde a niveles de evidencia según tipo de estudios realizados y evidencia clínica de eficacia. Pimavanserina fue clasificada en el nivel B de recomendación por la Academia Americana de Neurología para el tratamiento de la PEP en equivalencia con la clozapina, y, asimismo, la guía canadiense para el tratamiento de la EP recomienda pimavanserina en grado B. Por último, la Sociedad Internacional de Parkinson y Trastorno del Movimiento, Comité de Medicina basada en la Evidencia (The International Parkinson and Movement Disorder Society, Evidence-Based Medicine) publica periódicamente recomendaciones para el tratamiento de los síntomas no motores de la EP. En su última actualización, esta sociedad establece lo siguiente: pimavanserina es considerada eficaz en su uso a corto plazo (6 semanas de tratamiento) para el tratamiento de la PEP. La información existente a la fecha, acerca de estudios comparativos directos entre pimavanserina y otros antipsicóticos, se basa en pequeños estudios retrospectivos y de tamaño muestral reducido (Cummings et al., 2014; Dashtipour et al., 2021; Grimes et al., 2019; Seppi et al., 2019; Yunusa et al., 2020).

b. Pimavanserina en otras demencias o trastornos neurodegenerativos no EP: enfermedad de Alzheimer (EA)

Aproximadamente 45 millones de personas a nivel mundial padecen de enfermedad de Alzheimer y entre el 25% y el 50% desarrollarán síntomas psicóticos en algún momento de la enfermedad. Los síntomas más comunes que presentan estos pacientes son los delirios y las alucinaciones visuales. Los antipsicóticos son las drogas de elección para el tratamiento de estos síntomas y, ninguna de ellas se encuentra aprobada por las entidades regulatorias internacionales para el tratamiento de estos cuadros. La mayoría de los estudios controlados realizados con antipsicóticos atípicos o típicos durante periodos de 10-12 semanas no han demostrado eficacia para aliviar los síntomas de psicosis (Ballard et al., 2018).

Recientemente pimavanserina demostró alguna utilidad para el tratamiento de los delirios y las alucinaciones en pacientes con psicosis por enfermedad de Alzheimer. Se llevó a cabo un estudio en el Reino Unido, de fase II controlado contra placebo y aleatorizado, que resultó en dos publicaciones, de las cuales la segunda surgió a partir de un análisis de un subgrupo de pacientes derivado del estudio original. Este primer ensayo reclutó a 178 pacientes y tuvo una duración de 12 semanas. Evaluó eficacia y seguridad de pimavanserina 34 mg/d en pacientes con psicosis por EA. El criterio primario de valoración fue el cambio promedio a partir del puntaje de base para psicosis de la escala Inventario Neuropsiquiátrico-Hogares de Ancianos (Neuropsychiatric Inventory-Nursing Home- NPI-NH) a la semana 6 del estudio. A la semana 6 el grupo que recibió pimavanserina mostró un cambio promedio a partir de la línea de base de la escala de -3,76 puntos, comparativamente con -1,93 puntos del grupo placebo. Es decir, a la semana 6 del estudio el grupo que recibió la droga presentó un 39,5% de reducción en el puntaje de la escala, mientras que el grupo que recibió placebo mostró una disminución del 19,5%. Esta diferencia fue detectada a la semana 6 del estudio, pero no fue replicada en la semana 12. De acuerdo a los resultados, parece que pimavanserina no mostró beneficios en el tratamiento de la agitación/agresión respecto del placebo (Ballard et al., 2018; Srinivasa et al., 2020). La segunda publicación, derivada de un subgrupo de 57 pacientes, evaluó la eficacia y seguridad de pimavanserina 34 mg/d versus placebo, pero en pacientes con EA y cuadros de psicosis severa (puntaje ≥ 12 en la escala NPI-NH), a lo largo de 12 semanas. Mientras que en la semana 6, el 66.7% de los pacientes que recibió la droga obtuvo un puntaje < 6 (significativo estadísticamente) en la escala NPI-NH versus un 32.0% del grupo placebo, en la semana 12, el 45,5% de pacientes de ambos grupos demostró esta misma caída en el puntaje de la escala (Ballard et al., 2019; Cummings et al., 2018; Srinivasan et al., 2020). La evidencia, a partir de estas dos publicaciones, parece indicar que pimavanserina produce una mejoría en los cuadros de psicosis en pacientes con EA en la semana 6, comparativamente

con placebo. Resultado que se replica, si bien el muestreo es de muy pocos pacientes, en aquellos con síntomas psicóticos más severos.

Por último, se realizó otro estudio de fase II denominado SERENE (ClinicalTrials.gov: NCT02992132), aleatorizado y controlado contra placebo, que evaluó la seguridad y eficacia de pimavanserina en el tratamiento de la agitación y la agresión en pacientes con EA. Los pacientes fueron randomizados a 20 o 34 mg/d de la droga o placebo durante 3 meses. El diseño de este estudio incluía, para aquellos pacientes que completaron los 3 meses exitosamente, una fase de extensión a etiqueta abierta (ClinicalTrials.gov: NCT03118947) por 1 año. Esta fase de extensión evaluó seguridad y tolerabilidad de la droga sobre estos mismos pacientes. Inicialmente se pensó en incluir 432 pacientes, pero por motivos no relacionados con la seguridad de la droga, el reclutamiento se interrumpió tempranamente luego de que 111 pacientes fueron randomizados. Los resultados de este estudio muestran que en los 83 pacientes que completaron las 12 semanas de tratamiento con pimavanserina no se observaron beneficios comparativamente con placebo. El ensayo no presentó el poder estadístico adecuado para detectar una diferencia entre tratamientos (droga vs placebo). Además, la FDA rechazó los resultados del estudio argumentando que la randomización fue indecuada (Davis et al., 2021; Yunusa et al., 2020).

Entre 2017 y 2019 se llevó a cabo un estudio de fase III, multicéntrico aleatorizado y controlado contra placebo denominado HARMONY (ClinicalTrials.gov: NCT03325556). Este estudio evaluó la eficacia de la droga en la prevención de recaídas de episodios psicóticos, en 392 pacientes que previamente habían respondido a pimavanserina (34 mg/d- 20 mg/d), luego de 12 semanas de tratamiento a etiqueta abierta. La población en estudio incluyó a pacientes con demencia por distintas etiologías (EA, EP, demencia por cuerpos de Lewy, demencia vascular y frontotemporal). La duración fue de 26 semanas, y el criterio primario de valoración fue el tiempo a la aparición de sintomatología psicótica (recaída). El 13% de pacientes en tratamiento con la droga recayeron, en comparación con un 28% del grupo placebo (Cummings et al., 2018;

Davis et al., 2021; Tariot et al., 2021). Pimavanserina mostró una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de presentación de una exacerbación psicótica superior a 2.8 veces respecto del placebo. De acuerdo a los resultados, parece que pimavanserina podría considerarse una buena opción terapéutica para pacientes con enfermedades neurodegenerativas de diferente etiología, pero por el momento ninguna agencia regulatoria internacional aprobó la droga para tal fin (Cummings et al., 2018; Davis et al., 2021; Yunusa et al., 2020).

c. Pimavanserina y depresión

La acción antagonista sobre receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A} parece contribuir a la acción sobre el estado de ánimo de algunas drogas antidepresivas (Davis et al., 2021). CLARITY es el nombre que se le adjudicó a un estudio de fase II, multicéntrico, randomizado y controlado, que evaluó eficacia, seguridad y tolerabilidad de pimavanserina como tratamiento coadyuvante en 207 pacientes con diagnóstico de depresión mayor (según DSM5) que no respondieron a 2 ensayos con fármacos antidepresivos (ISRS y ISRSNA). El diseño de comparación secuencial del estudio constó de dos etapas. En la etapa 1, 207 pacientes fueron randomizados a pimavanserina o placebo durante 5 semanas, como tratamiento adyuvante a las drogas antidepresivas. En la etapa 2, los pacientes no respondedores al placebo de la etapa 1 fueron nuevamente randomizados a la droga activa o placebo por 5 semanas adicionales. Durante la etapa 1 se observó una tasa de respuesta y remisión significativamente mayor en el grupo que recibió pimavanserina que en el que recibió placebo, desde la semana 2 hasta la semana 5. Pero durante la etapa 2 no se observaron diferencias significativas entre pimavanserina y placebo. Es decir, la mejoría producida por pimavanserina no es tan robusta en la etapa 2 en la cual se eliminan los pacientes respondedores al placebo. Una vez más, pimavanserina no se asoció a aumento ponderal o a somnolencia diurna. Un aspecto a destacar fue la acción de pimavanserina como tratamiento coadyuvante, sobre los efectos adversos sexuales producidos por los

antidepresivos. Pimavanserina alivió los efectos adversos sexuales sobre todo en mujeres, en la etapa 1. En relación a los hombres (25% de la muestra), la mejoría no fue significativa, excepto en aquellos mayores de 50 años. Esta mejoría en la función sexual se observó sobre todo en los pacientes que respondieron o remitieron de su cuadro anímico de ingreso al estudio. La posibilidad de replicar estos hallazgos en estudios futuros podría abrir la posibilidad de nuevas indicaciones para esta droga. La corta duración del estudio y el reducido tamaño muestral, sobre todo en la etapa 2, se constituyen en las limitaciones más importantes del estudio CLARITY (Davis et al., 2021; Fava et al., 2019).

d. Pimavanserina y esquizofrenia

La mayoría de los antipsicóticos aprobados por entidades regulatorias internacionales para el tratamiento de los trastornos del espectro esquizofrénico comparten una afinidad variable sobre receptores dopaminérgicos. La complejidad neurobiológica de la psicosis se refleja en que hasta un tercio de estos pacientes no responden adecuadamente a las drogas bloqueantes dopaminérgicas. Además de la afinidad por estos receptores, las drogas antipsicóticas poseen un perfil farmacodinámico más amplio. Es el caso de quetiapina, lurasidona, clozapina y olanzapina, que se caracterizan por una afinidad relativamente baja sobre receptores D2, comparativamente con una alta afinidad por receptores serotoninérgicos 5-HT2A. Recientes investigaciones muestran que pacientes esquizofrénicos que responden a antipsicóticos bloqueantes D2 parecen presentar un incremento en la capacidad de síntesis y liberación de dopamina a nivel de los ganglios basales. Contrariamente a ello, pacientes no respondedores a estas drogas podrían constituir un subtipo de pacientes con un perfil neurobiológico diferente de los primeros. A partir de todos estos datos, parece posible que una proporción de pacientes esquizofrénicos sean respondedores a drogas que bloquean en forma selectiva a receptores serotoninérgicos 5-HT2A. Además, siguiendo esta línea, un estudio de cohorte evidenció que luego de un

tratamiento con quetiapina la reducción de la sintomatología psicótica estaba relacionada con el nivel de ocupación de receptores serotoninérgicos 5-HT2A. No hay una adecuada correlación entre el bloqueo de estos receptores y la eficacia comparativa entre diferentes antipsicóticos, pero tampoco se debe descartar el beneficio potencial que puedan presentar algunas drogas con esta propiedad farmacodinámica. Por otro lado, estudios genéticos sobre polimorfismos de nucleótido único del receptor serotoninérgico 5-HT2A, apoyan el rol de este gen en la esquizofrenia y la respuesta a drogas antipsicóticas. Todo lo anterior contribuyó al desarrollo de pimavanserina siguiendo el modelo de la clozapina, antagonista potente de receptores serotoninérgicos 5-HT2A, y único antipsicótico con eficacia superior demostrada comparativamente con el resto de las drogas antipsicóticas. De esta manera, pimavanserina como coadyuvante de drogas antipsicóticas, potenciaría la acción agonista inversa/antagonista sobre receptores 5-HT2A (Baltzerse et al., 2020; Davis et al., 2021).

Se llevaron a cabo varios estudios de pimavanserina como tratamiento coadyuvante a la medicación antipsicótica en pacientes esquizofrénicos. Los más citados por la literatura por su diseño y cantidad de pacientes reclutados son 2. Uno de ellos evaluó la eficacia y seguridad de la droga en estos pacientes, y el otro evaluó la eficacia de pimavanserina sobre los síntomas negativos de la enfermedad. El primero de ellos se denominó ENHANCE y se trató de un estudio de fase III multicéntrico, aleatorizado y controlado contra placebo de 6 semanas de duración en 396 pacientes esquizofrénicos estables clínicamente. El criterio primario de valoración fue el cambio a partir del puntaje de base de la escala para el Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia (PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale) a la semana 6. No se observó mejoría significativa de pimavanserina respecto del placebo en el puntaje general y total de la escala PANSS, y tampoco se evidenció diferencia en los ítems que evaluaron específicamente síntomas positivos. Pero en la subescala para síntomas negativos pimavanserina demostró ser superior al placebo. Parece que pimavanserina muestra algún grado de eficacia como trata-

miento coadyuvante sobre síntomas negativos, pero no así sobre los positivos de la enfermedad (Davis et al., 2021). El segundo de los estudios, también controlado y aleatorizado, se denominó ADVANCE y evaluó la eficacia de pimavanserina (a dosis flexible) como tratamiento coadyuvante a la medicación antipsicótica, en una población de pacientes diferentes a los reclutados en el estudio ENHANCE. En este ensayo se reclutaron 403 pacientes esquizofrénicos con síntomas negativos predominantes, y se excluyeron aquellos con marcados delirios y alucinaciones. El tiempo de duración del estudio fue de 26 semanas. El cambio a partir del puntaje de la línea de base de la escala de evaluación de síntomas negativos-16 (Negative Symptom Assessment-16, NSA-16) fue el criterio primario de valoración del estudio. Al término de las 26 semanas los pacientes que recibieron pimavanserina mostraron una reducción promedio de -10,4 vs -8,5 que recibieron placebo. Esta mejoría fue gradual, y únicamente significativa cerca de la semana 20. Es importante destacar que la mejoría sobre síntomas negativos no diferenció si los síntomas eran negativos primarios de la enfermedad o secundarios (Davis et al., 2021). En conclusión parece que la droga presenta cierto beneficio como tratamiento coadyuvante de la terapia antidopaminérgica en la psicosis, aunque claramente se deben llevar a cabo más estudios para dar cuenta de cuál es el lugar que va a ocupar pimavanserina en el tratamiento de esta condición clínica (Bugarsky-Kirola et al., 2022; Hawkins, 2017).

Conclusiones

Los síntomas psicóticos son comunes en la enfermedad de Parkinson y se asocian con un incremento de la morbimortalidad de la enfermedad. Son el resultado de cambios patofisiológicos que involucran múltiples factores: síntomas motores de la enfermedad, trastornos del sueño y perceptuales, efectos adversos relacionados con las drogas para el tratamiento de la enfermedad, y la genética del paciente. La posibilidad de tratar en forma efectiva estos síntomas sin duda favorece no solo el alivio clínico de los mismos, sino también la calidad de vida y la funcionalidad del paciente. Además, un tratamiento antipsicótico

adecuado facilita el uso de los fármacos necesarios para el tratamiento de los síntomas motores de la EP, si bien en muchos casos los efectos adversos de estas drogas agravan los síntomas psicóticos (Dashtipour et al., 2021). La única droga aprobada por la FDA para el tratamiento de la PEP es la pimavanserina, en el año 2016. A diferencia del resto de los antipsicóticos, pimavanserina presenta afinidad selectiva sobre receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A} y carece de acción sobre receptores dopaminérgicos. Los estudios realizados, que hasta el momento han sido de corta duración y de tamaño poblacional relativamente pequeño, muestran que pimavanserina comparativamente con placebo presenta eficacia, seguridad y buena tolerabilidad en el tratamiento de la PEP. Es importante destacar que a diferencia de otros antipsicóticos, pimavanserina no empeora la sintomatología motora de la EP (Cummins et al., 2014). Pimavanserina actualmente se encuentra en investigación para el tratamiento de síntomas psicóticos en otras demencias, en esquizofrenia y trastornos del estado de ánimo (Cruz, 2017; Davis et al., 2021).

Referencias bibliográficas

1. Ballard, C., Banister, C., Khan, Z., Cummings, J., Demos, G., & Coate, B. (2018). Evaluation of the safety, tolerability, and efficacy of pimavanserin versus placebo in patients with Alzheimer's disease psychosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Neurol.*, 17, 213–222. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30039-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30039-5)
2. Ballard, C., Youakim, J., Coate, B., & Stankovic, S. (2019). Pimavanserin in Alzheimer's Disease Psychosis: Efficacy in Patients with More Pronounced Psychotic Symptoms. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 6 (1), 27-33. <https://doi.org/10.14283/jpad.2018.30>
3. Baltzer, O., Meltzer, H., Frokjaer, V., Raghava, J., Baandrup, L., Fagerlund, B., Larsson, H., Fibiger, H., Glenthøj, B., Knudsen, G., & Ebdrup, B. (2020). Identification of a Serotonin 2A Receptor Subtype of Schizophrenia Spectrum Disorders With Pimavanserin: The Sub-Sero Proof-of-Concept Trial Protocol. *Front. Pharmacol.*, 11 (591). <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00591>
4. Bugarski-Kirola, D., Arango, C., Fava, M., Nasrallah, H., Liu, I., Abbs, B., & Stankovic, S. (2022). Pimavanserin for negative symptoms of schizophrenia: results from the ADVANCE phase 2 randomised, placebo-controlled trial in North America and Europe. *Lancet Psychiatry*, 9(1), 46-58. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00386-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00386-2)

5. Cummings, J., Ballard, C., Tariot, P., Owen, R., Foff, E., Youakim, J., Norton, J., & Stankovic, S. (2018). Pimavanserin: Potential Treatment For Dementia-Related Psychosis. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 5 (4), 253-258. <http://dx.doi.org/10.14283/jpad.2018.29>.
6. Cummings, J., Isaacson, S., Mills, S., Williams, H., Chi-Burris, K., Corbett, A., Dhall, R., & Ballard, C. (2014). Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*, 8;383(9916):533-40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62106-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62106-6)
7. Dashtipour, K., Gupta, G., Hauser, R., Karunapuzha, Ch., & Morgan, J. (2021). Pimavanserin Treatment for Parkinson's Disease Psychosis in Clinical Practice. *Parkinson's Disease*, 1-10. art. 2603641.
8. Davis, J., Zamora, D., Horowitz, M., & Leucht, S. (2021). Evaluating pimavanserin as a treatment for psychiatric disorders: A pharmacological property in search of an indication. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 22 (13), 1651-1660. <https://doi.org/10.1080/14656566.2021.1942455>
9. Fava, M., Dirks, B., Freeman, M., Papakostas, G., Shelton, R., Thase, M., Trivedi, T., Trivedi, K., & Stankovic, S. (2019). A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Adjunctive Pimavanserin in Patients With Major Depressive Disorder and an Inadequate Response to Therapy (CLARITY). *J Clin Psychiatry*, 80(6):6. <https://doi.org/10.4088/JCP.19m12928>
10. Goldman, J., & Postuma, R. Premotor and non-motor features of Parkinson's disease. (2014). *Curr Opin Neurol.*, 27(4): 434–441. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000112>
11. Grimes, D., Fitzpatrick, M., Gordon, J., Miyasaki, J., Fon, E., Schlossmacher, M., Suchowersky, O., Rajput, A., Lafontaine, A., Mestre, T., Appel-Cresswell, S., Kalia, S., Schoffer, K., Zurowski, M., Postuma, R., Udow, S., Fox, S., Barbeau, P., & Hutton, B. (2019). Canadian guideline for Parkinson disease. *CMAJ*, 91(36), E989-E1004. <https://doi.org/10.1503/cmaj.181504>
12. Grossberg, G., Citrolme, L., Pashwa, R. (2021). Current Perspectives in Parkinson Disease Psychosis for the Psychiatry Professional. *Medscape*. <https://www.medscape.org/viewarticle/962600>
13. Hawkins, T., & Berman, B. (2017). A novel therapeutic option for Parkinson disease psychosis. *Neurol Clin Pract.*, 7:157–162. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000342>
14. Horn, S., Richardson, H., Xie, Sh., Weintraub, D. & Dahodwala, N. (2019). Pimavanserin versus quetiapine for the treatment of psychosis in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Parkinsonism Relat Disord.*, 69: 119–124. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.11.009>
15. Kalia, LV., & Lang, AE. Parkinson's disease. (2015). *Lancet*, 386: 896–912. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3)
16. Kitten, A., Hallowell, S., Saklad, S., & Evoy, E. (2017). Pimavanserin: A Novel Drug Approved to Treat Parkinson's Disease. Psychosis. *Innov Clin Neurosci.*, 15(1–2):16–22. PMID: 29497575.
17. Naharro Gascón, MJ., Francés Sanjuan, N., Morant Lujan, Y., & Ibáñez Soriano, E. (2019). Psicosis en enfermedad de parkinson ¿causa o consecuencia? XX Congreso Virtual Internacional de Psiquiatría www.interpsiquis.com.
18. Nasrallah, H., Fedora, R., Morton, H. (2019). Successful treatment of clozapine-nonresponsive refractory hallucinations and delusions with pimavanserin, a serotonin 5HT-2A receptor inverse agonist. *Schizophrenia Research*, 208, 217–220. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.02.018>
19. Paspe Cruz, M. (2017). Pimavanserin (Nuplazid) A Treatment for Hallucinations and Delusions Associated With Parkinson's Disease. *Pharmacy and Therapeutics*, 42(6), 368–371. PMID: 28579723.
20. Ravina, B., Marder K., Fernandez, HH., Friedman, J., McDonald, D., Murphy, D., Aarsland, D., Babcock, Cummings, J., Endicott, J., Factor, S., Galpern, W., Lees, A., Marsh, L., Stacy, M., Gwinn-Hardy, K., & Voon, V. (2007). Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: report of an NINDS, NIMH work group. *Mov Disord.*, 22 (8), 1061–1068. <https://doi.org/10.1002/mds.21382>
21. Seppi, K., Chaudhuri, R., Coelho, M., Fox, S., Katzenschlager, R., Perez Lloret, S., Weintraub, D., & Sampaio, C. (2019). Update on Treatments for Nonmotor Symptoms of Parkinson's Disease—An Evidence-Based Medicine Review. *Movement Disorders*, Vol. 34, No. 2, 180-198. <https://doi.org/10.1002/mds.27602>
22. Stahl S. Mechanism of action of pimavanserin in Parkinson's disease psychosis: targeting serotonin 5HT2A and 5HT2C receptors (2016). *CNS Spectrums*, 21,271–275. <https://doi.org/10.1017/S1092852916000407>
23. Stahl S. (2021). *Stahl's Essential Psychopharmacology: Prescriber's Guide*. Seventh edition. Cambridge University Press.
24. Srinivasan, S., Tampi, R., Balam, K., & Kapoor, A. (2020). Pimavanserin for the treatment of psychosis in Alzheimer's disease: A literature review. *World J Psychiatr.*, 10(7), 162-174. <https://doi.org/10.5498/wjp.v10.i7.162>
25. Tampi, R., Tampi, D., Young, J., Balachandran, S., Hoq, R., & Manikkara, G. (2019). Evidence for using pimavanserin for the treatment of Parkinson's disease psychosis. *World J Psychiatr*, 9(3), 47-54. <https://doi.org/10.5498/wjp.v9.i3.47>
26. Tariot, P., Cummings, J., Soto-Martin, M., Ballard, C., Erten-Lyons, D., Sultzer, D., Devanand, D., Weintraub, D., McEvoy, B., Youakim, J., Stankovic, S., & Foff, E. (2021). Trial of Pimavanserin in Dementia-Related Psychosis. *N Engl J Med.*, 385(4), 309-319. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034634>
27. Yunusa, I., El Helou, ML., & Alshali, S. (2020). Pimavanserin: A Novel Antipsychotic With Potentials to Address an Unmet Need of Older Adults With Dementia-Related Psychosis. *Front Pharmacol*, 11, artículo 87. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00087>

Nuevo

VANSERIN®

PIMAVANSERINA

Reduce los síntomas psicóticos en la **enfermedad de Parkinson**¹

Pimavanserina es la primera y única molécula **aprobada por la FDA** para el tratamiento de alucinaciones y delirios asociados a la **psicosis de la enfermedad de Parkinson**.²



1 cápsula
de 34 mg
1 vez al día
por vía oral

Las cápsulas de Vanserin® pueden tomarse con o sin alimentos.³

Referencias:

- 1- Cruz MP. Pimavanserin (Nuplazid): A Treatment for Hallucinations and Delusions Associated With Parkinson's Disease. P T. 2017;42(6):368-371.
- 2- www.fda.com. Fecha de Consulta: 26-7-2023
- 3- Prospecto de Vanserin®, FUR ANMAT: SEP-2022

Siguiendo pautas internacionales, VANSERIN® se encuentra adherido a un Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobado por la ANMAT. PGR: Conjunto de actividades e intervenciones en Farmacovigilancia diseñadas para identificar, caracterizar, prevenir o minimizar riesgos relacionados a productos medicinales, y la evaluación de la efectividad de esas intervenciones. Ante cualquier consulta contactar al Departamento de Farmacovigilancia Gador a farmacovigilancia@gador.com o al 0-800-220-2273 (CARE).



Para más información sobre VANSERIN® visite www.gador.com

Información exclusiva para profesionales de la salud, prohibida la reproducción total o parcial de estos contenidos sin autorización de Gador S.A.

 **Gador**

Material exclusivo para
profesionales de la salud