
Revisión bibliográfica: Evidencia clínica del uso de la quetiapina de liberación prolongada como monoterapia en depresión mayor

*Arturo Arellano-Moya**

Resumen

El siguiente artículo es producto de una revisión bibliográfica de algunas publicaciones recientes relacionadas con la eficacia y seguridad de la quetiapina de liberación prolongada en pacientes con sintomatología afectiva, específicamente en pacientes con depresión mayor.

Palabras clave: TRASTORNO DEPRESIVO – LIBERACIÓN PROLONGADA DE QUETIAPINA

* Docente de la Facultad de Medicina de la UACA. Médico cirujano egresado de la Universidad Central de Venezuela. Magister Scientiarum en Farmacología Sanitaria Universidad Nacional Experimental "Francisco de Miranda". Magister Scientiarum in Health and Care Managment "Caribbean International University.

Abstract

The following article is the result of a literature review of some recent publications related to the efficacy and safety of quetiapine extended release in patients with affective symptoms, specifically in patients with major depression was made.

Key words: DEPRESSION DISORDER - QUETIAPINE EXTENDED RELEASE

Recibido: 28 de marzo del 2014

Aceptado: 8 de abril de 2014

Introducción

Esta revisión bibliográfica cita algunas publicaciones recientes relacionadas a la eficacia y seguridad de la quetiapina de liberación prolongada en pacientes con sintomatología afectiva, específicamente en pacientes con depresión mayor (Álamo y López, 2012). Como es sabido, la depresión es uno de los trastornos mentales más frecuentes. La mayoría de los estudios sitúan la prevalencia de los trastornos depresivos entre un 9 y un 20% de la población mundial; según el estudio National Comorbidity Survey (NCS), que seguía criterios del DSM-III-R, la prevalencia de la depresión a lo largo de la vida se ha estimado en un 17% (Kessler, Berglund, Demler, Jin, Koretz y Merikangas, 2003). Una reciente encuesta publicada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) evidencia que el trastorno depresivo mayor (TDM) tiene una prevalencia de 4-10%. El TDM, en su forma más grave, puede acompañarse de ideación suicida, en la que se estima una tasa de suicidio consumado del 4% en estos pacientes (Blair-West, Mellsop, Eyeson-Annan, 1997).

Sólo una pequeña parte de personas afectadas recibe tratamiento, otros reciben dosis inadecuadas o tienen una pobre adherencia terapéutica. Un grupo importante de pacientes exhibe una respuesta incompleta o presenta resistencia al tratamiento

(Sanford, 2001). La depresión grave puede requerir la combinación de un antidepresivo y un antipsicótico, terapia electroconvulsiva o la combinación de antidepresivos y psicoterapia (Davidson, 2010).

El tratamiento farmacológico de primera línea para la depresión mayor incluye inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina (IRSN), pero entre el 30-45% de los pacientes no responde a estos o presenta respuestas parciales. La optimización de la dosis del antidepresivo se muestra eficaz con los agentes tricíclicos, aunque con aumento de toxicidad, mientras que con los ISRS los resultados son pobres y aumentan desproporcionadamente los efectos adversos.

Entre las técnicas de potenciación (*augmentation*), consistentes en la adición de un medicamento no perteneciente al grupo de antidepresivos, la adición de litio, hormona tiroidea o antipsicóticos atípicos ha demostrado beneficios. La terapia de potenciación con antipsicóticos atípicos, como risperidona, olanzapina, ziprasidona, aripiprazol y quetiapina LP, muestra resultados prometedores, mejorando las tasas de remisión. En tal sentido, quetiapina LP es el único antipsicótico atípico que ha sido aprobado en Europa, Estados Unidos y otros países, para el tratamiento adicional de los episodios depresivos en pacientes con TDM que no han tenido una respuesta óptima al tratamiento con antidepresivos en monoterapia (Pae, Sohi, Seo, Serretti, Patkar y Steffens, 2010).

Por otra parte, los resultados de varios estudios clínicos (Bortnick, El-Khalili, Banov, Adson, Datto y Raines, 2011) ponen de manifiesto que quetiapina LP es el único antipsicótico atípico que ha demostrado eficacia en monoterapia para el tratamiento del TDM, por lo que ha sido aprobado en algunos países, como Australia y Canadá, en monoterapia para el tratamiento de la depresión mayor (Liebowitz, Lam, Lepola, Datto, Sweitzer y Eriksson, 2010). En España, se reconoce la eficacia antidepresiva de quetiapina LP en el tratamiento de la depresión en las Guías de Ansiedad y Depresión de la OMC y el Ministerio de Sanidad (Organización Médica Colegial de España, 2011).

Uso de quetiapina de liberación prolongada como monoterapia en depresión mayor

La eficacia de quetiapina LP como monoterapia en el tratamiento del TDM se estableció en 4 ensayos clínicos, controlados con placebo, en fase aguda, uno de ellos en pacientes ancianos y otro en terapia de mantenimiento. En 3 estudios, con un desarrollo metodológico similar, se muestra la eficacia de quetiapina LP como monoterapia en el tratamiento de la fase aguda de la depresión unipolar. En dos (2) de ellos (Weisler, Joyce, McGill, Lazarus, Szamosi y Eriksson, 2009) la eficacia se evaluó durante 6 semanas de tratamiento controlado frente a placebo, donde se realizó un análisis agrupado con un total de 968 pacientes. Desde la primera semana, quetiapina LP (150 y 300 mg/día) demostró su eficacia frente a placebo, con reducciones significativas ($p < 0,001$) en la puntuación total y en síntomas centrales de la depresión (tristeza, tensión interna, reducción del sueño y pensamientos pesimistas) y ansiedad (según escala HAM-A), que se mantuvieron hasta la evaluación final a la sexta semana (Weisler, Montgomery y Earley, 2012).

Asimismo, las tasas de respuesta a la sexta semana fueron significativamente mayores con quetiapina LP (150 y 300 mg/día), 19,7 y 16,5%, respectivamente, que con placebo. Estas tasas de respuesta son clínicamente relevantes y algo superiores a las obtenidas (16%) en un análisis de varios ensayos con ISRS e IRNS (Melander, Salmonson, Abadie, Van Zwieten-Boot, 2008).

De igual modo, la monoterapia con quetiapina LP en el tratamiento agudo de la depresión unipolar, se ha puesto de manifiesto en un estudio de 8 semanas de duración controlado con placebo. El tratamiento inicial se hizo con quetiapina LP a la dosis de 150 mg/día. Cabe destacar que a las 2 semanas de tratamiento, la mayoría de los pacientes (83%) tenía una respuesta adecuada con quetiapina LP (150 mg/día), por lo que no fue necesario incrementar la dosis. Las tasas de respuesta y de remisión fueron significativamente mayores para quetiapina LP frente a placebo, lo que demostró, además un efecto ansiolítico de acuerdo con la escala HAM-A. Es de resaltar que quetiapina LP

mejora la sintomatología depresiva, tanto en pacientes con alto como con bajo nivel de ansiedad, lo que demuestra que su efecto antidepressivo es independiente de su acción ansiolítica o de su mejoría del sueño (Thase, Demyttenaere, Earley, Gustafsson, Udd y Eriksson, 2012). El hecho de que quetiapina LP consiga respuestas desde la primera semana, independientemente de su efecto sobre el sueño ya que mejora diversos ítems no relacionados con él, puede considerarse una ventaja sobre los antidepressivos ISRS e IRNS, que normalmente necesitan alrededor de 4 a 6 semanas para mostrar su acción antidepressiva (Hansen, Gartlehner, Lohr, Gaynes y Carey, 2005).

También se ha evaluado la eficacia y seguridad de quetiapina LP en ancianos de 66 a 89 años de edad con TDM sin demencia, en un estudio de 11 semanas, controlado con placebo. La dosificación de quetiapina LP fue flexible, en un rango de 50 a 300 mg/día, y la dosis media fue de 160 mg/día. Quetiapina LP demostró su superioridad de forma estadísticamente significativa sobre el placebo en la reducción de la sintomatología depresiva, de acuerdo con la escala MADRS. El tratamiento con quetiapina LP se asoció con una mejoría significativa en ansiedad (HAM-A), calidad de vida, calidad del sueño y dolor.

Eficacia de quetiapina de liberación prolongada en monoterapia como tratamiento de mantenimiento en la depresión unipolar

Se ha realizado un ensayo clínico a largo plazo, con una fase inicial abierta de tratamiento con quetiapina LP en pacientes con TDM. Los pacientes estabilizados en la fase de inicio abierta (n = 771), pasaban a una fase de tratamiento aleatorio, doble ciego, con un grupo placebo y otro grupo tratado con quetiapina LP a diferentes dosis: 50 (21%), 150 (46%) y 300 mg/día (32%), durante 52 semanas. La Quetiapina LP en monoterapia disminuyó significativamente ($p < 0,0001$) en un 66% el riesgo de experimentar un evento depresivo respecto a los pacientes tratados con placebo. La mayoría de recurrencias se produjeron en el grupo placebo durante los primeros 30 días tras la aleatorización (Hansen, et al, 2005).

Perfil de tolerabilidad de quetiapina de liberación prolongada en depresión mayor

En estos pacientes, los eventos adversos más comunes de quetiapina LP fueron sedación, somnolencia, mareos y sequedad bucal. El análisis de estudios clínicos agrupados indica que las tasas de abandono por eventos adversos con quetiapina LP en monoterapia fueron del 18% (dosis 150 mg/día), 16,9% (dosis 300 mg/día) y 6,8% en el grupo tratado con placebo. La sedación y somnolencia fueron los eventos adversos principales que llevaron a la discontinuación de quetiapina, mientras que los abandonos del grupo placebo se debieron a la sedación y a la depresión. En monoterapia, la tasa de síntomas extrapiramidales (acatisia, rigidez, babeo, discinesia, trastorno extrapiramidal, hiperkinesia, hiperactividad psicomotora, contracciones musculares involuntarias, inquietud y temblor) fueron del 5,5, 5. 4 y 3.6% para quetiapina LP 150, 300 mg/día y placebo, respectivamente. Es importante resaltar que durante el estudio de mantenimiento con quetiapina LP (50-300 mg/día/52 semanas) en monoterapia no se produjo ningún caso de discinesia tardía y aparecieron escasos efectos extrapiramidales: 2,8% para quetiapina LP y 1,8% en el grupo placebo (Weisler et al, 2012).

Sin embargo, en ancianos, mucho más vulnerables a los efectos extrapiramidales, quetiapina LP (50-300 mg/día), en tratamiento agudo, se relacionó con una tasa del 7,2 frente al 2,3% del grupo placebo (Katila, Mezhebovsky, Mulroy, Berggren, Eriksson y Earley, 2012). En los estudios de administración aguda de quetiapina en monoterapia se produjo un incremento ponderal superior al 7% en el 2,7, 4,0 y 0,6% en el grupo de quetiapina LP 150, 300 mg/día y placebo, respectivamente. Por otra parte, durante el estudio de mantenimiento, no se modificó el peso promedio ($-0,1 \pm 4,9$ kg) en el grupo de quetiapina LP y disminuyó ligeramente ($-0,9 \pm 4,2$ kg) en los sujetos tratados con placebo. No obstante ello, la proporción de sujetos que presentaron un incremento ponderal clínicamente significativo ($> 7\%$) durante este estudio fue de 5,4% para quetiapina LP y 2,9% para el placebo.

Es importante señalar que, al igual que sucede con otros antipsicóticos atípicos, quetiapina puede modificar algunos parámetros metabólicos, por ejemplo la glucosa en ayunas y parámetros lipídicos, lo cual, junto con el incremento de peso observado en algunos pacientes con trastorno depresivo, hace tener en consideración su empleo en pacientes de riesgo y realizar los controles pertinentes. Quetiapina LP no afectó prácticamente la función sexual, en comparación con placebo, en los estudios como coadyuvante o en ancianos. Finalmente, el tratamiento de los cuadros depresivos mayores con quetiapina LP no provocó casos de manía emergente ni de hiperprolactinemia sostenida o cambios electrocardiográficos clínicamente significativos. Sin embargo, es aconsejable la precaución cuando la quetiapina se administra conjuntamente con medicamentos que puedan afectar el equilibrio electrolítico o que incrementan el intervalo QT.

Conclusiones

Quetiapina LP es un fármaco multifuncional dotado de propiedades antidepresivas a través de diversos mecanismos: noradrenérgico, serotoninérgico y dopaminérgico. Un programa clínico bien diseñado, con estudios controlados frente a placebo y comparadores activos ha demostrado que quetiapina LP presenta eficacia clínicamente significativa en el tratamiento de la depresión unipolar, en pacientes sin respuesta o con respuesta parcial a éstos. En estos estudios, quetiapina LP fue generalmente bien tolerada, aunque en algunos pacientes puede inducir algunas alteraciones metabólicas e incremento de peso. Sin embargo, en la mayoría de los casos, estos fueron leves o moderados y pocas veces obligaron a la interrupción del tratamiento. En conclusión, en pacientes con TDM que no han respondido al menos a un antidepresivo convencional, quetiapina LP puede ser una opción adecuada, tanto en monoterapia (indicación aprobada en ficha técnica solamente en Australia y Canadá, pero no por la FDA ni la Agencia Europea del Medicamento, pese a ser el único atípico que ha demostrado eficacia) como en terapia adyuvante. Asimismo, quetiapina LP es el único agente que ha demostrado ser eficaz en depresión unipolar y bipolar sin riesgo de traslado clínico a patrón maníaco (McIntyre, Muzina, Adams, Lourenco, Law y Soczynska, 2009).

Bibliografía

- Álamo, C. & López, F. (2012). Efficacy of extended release quetiapine in affective symptoms. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 5, 3-19.
- Blair-West, G.W., Mellsop, G.W. & Eyeson-Annan, M.L. (1997). Down-rating lifetime suicide risk in major depression. *Acta Psychiatr Scand.*, 95, 259-263.
- Bortnick, B., El-Khalili, N., Banov, M., Adson D., Datto C. & Raines, S. (2011). Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in major depressive disorder: A placebo-controlled, randomized study. *J Affect Disord.*, 128, 83-94.
- Cutler, A.J., Montgomery, S.A., Feifel, D., Lazaruz, A., Aström, M. & Brecher M. (2009). Extended release quetiapina fumarate monotherapy in major depressive disorder: a placebo- and duloxetine-controlled study. *J Clin Psychiatry.*, 70, 526-539.
- Davidson, J. (2010). Major depressive disorder treatment guidelines in America and Europe. *J Clin Psychiatry.*, 71[suppl E1]: e04
- Hansen, R.A., Gartlehner, G., Lohr, K.N., Gaynes, B.N. & Carey T. S. (2005). Efficacy and safety of second-generation antidepressants in the treatment of major depressive disorder. *Ann Intern Med.*, 143, 415-426.
- Katila, H., Mezhebovsky, I., Mulroy, A., Berggren, L., Eriksson, H. & Earley W. (2012). Randomized, double-blind study of the efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate (Quetiapine XR) monotherapy in elderly patients with major depressive disorder. *Am J Geriatr Psychiatry*, 21 (8), 769-784.

- Kessler, R.C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D. & Merikangas, K.R. (2003). The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA.*, 289, 3095-3105.
- Liebowitz, M., Lam, R., Lepola, U., Datto, C., Sweitzer, D. & Eriksson H. (2010). Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate monotherapy as maintenance treatment of major depressive disorder: a randomized, placebo-controlled trial. *Depress Anxiety.*, 27, 964-976.
- McIntyre, R.S., Muzina, D.J., Adams, A., Lourenco, M.T., Law, C.W. & Soczynska, J.K. (2009). Quetiapine XR efficacy and tolerability as monotherapy and as adjunctive treatment to conventional antidepressants in the acute and maintenance treatment of major depressive disorder: a review of registration trials. *Expert Opin Pharmacother.*, 10, 3061-3075.
- Melander, H., Salmonson, T., Abadie, E. & Van Zwieten-Boot B. (2008). A regulatory apologia: a review of placebo-controlled studies in regulatory submissions of new-generation antidepressants. *Eur Neuropsychopharmacol.*, 18, 623-627.
- Organización Médica Colegial de España. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. (2011). *Atención Primaria de Calidad. Guía de buena práctica clínica en algoritmos de decisión en depresión*. Madrid: IMC.
- Pae, C., Sohi, M.S., Seo, H., Serretti, A., Patkar, A.A. & Steffens, D.C. (2010). Quetiapine XR: Current status for the treatment of major depressive disorder. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatr.*, 34, 1165-1173.
- Sanford, M. (2011). Quetiapine extended release adjunctive treatment in major depressive disorder. *CNS Drugs.*, 25, 803-813.

- Thase, M.E., Demyttenaere, K., Earley, W.R., Gustafsson, U., Udd, M. & Eriksson H. (2012) Extended release quetiapine fumarate in major depressive disorder: analysis in patients with anxious depression. *Depress Anxiety*, 29, 574-586.
- Weisler, R., Joyce, M., McGill, L., Lazarus, A., Szamosi, J. & Eriksson H. (2009). Extended release quetiapina fumarate monotherapy for major depressive disorder: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *CNS Spectr.*, 14, 299-313.
- Weisler, R.H., Montgomery, S.A. & Earley, W.R. (2012). Efficacy of extended release quetiapine fumarate monotherapy in patients with major depressive disorder: a pooled analysis of two 6-week, double-blind, placebo-controlled studies. *Int Clin Psychopharmacol.*, 27, 27-39.