JANO

compromiso con la formación

Quetiapina y depresión

Èrika Martínez Amorós y Narcís Cardoner Àlvarez
Servei de Psiquiatria. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

KERN PHARMA
A la vanguardia de los genéricos
www.kernpharma-genericos.com

La Food and Drug Administration ha aprobado la quetiapina para el tratamiento en monoterapia de la depresión bipolar (Calabrese et al, 2005).

Quetiapina y depresión

Èrika Martínez Amorós y Narcís Cardoner Àlvarez
Servei de Psiquiatria. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

La depresión es un trastorno mental muy frecuente y que en muchas ocasiones presenta un curso recurrente y grave, con una interferencia marcada en el funcionamiento del individuo que la presenta. El término médico hace referencia a un síndrome o conjunto de síntomas que afectan, principalmente, a la esfera afectiva y que puede formar parte de un conjunto de enfermedades diferentes. La depresión se incluye dentro de un grupo amplio de enfermedades englobadas en los trastornos del estado de ánimo (entre los que incluimos la depresión mayor, el trastorno distímico y el trastorno bipolar). La depresión se caracteriza principalmente por un estado de ánimo triste, sentimientos de desmoralización, autoestima baja e inseguridad, desinterés, malestar, cansancio, abatimiento, reducción de las actividades, anorexia, pérdida de peso, alteraciones del sueño, así como molestias físicas y síntomas de ansiedad.

Depresión

En España la depresión mayor (unipolar) **afecta a más de 6 millones de personas, con una prevalencia a lo largo de la vida del 8,9% para varones y del 16,5% para mujeres y una incidencia que ha ido en aumento en las últimas décadas.** Principalmente, se caracteriza por alteraciones anímicas, conductuales y somáticas y puede aparecer a cualquier edad. A menudo se trata de un trastorno recurrente, con un riesgo de recaída al año del 60% después del primer episodio, del 80% tras 2 episodios y hasta del 90% tras 3 episodios, y puede cronificarse hasta en el 25% de los casos. El trastorno bipolar es un trastorno recurrente del estado del ánimo que se caracteriza por la presencia de episodios periódicos de manía o hipomanía y depresión, con una prevalencia aproximada del 1-2%.

En la etiopatogenia de la depresión, se han implicado diferentes factores biológicos. En este sentido, la aparición de determinados síntomas se ha relacionado con un incremento o una disminución de las principales monoaminas cerebrales –dopamina, noradrenalina y serotonina– (hipótesis monoaminérgica). Estos 3 sistemas de neurotransmisión estarían interrelacionados e implicados en el humor, las emociones y los aspectos cognitivos. Por todo ello, la mayoría de estrategias antidepresivas basan su efecto en el incremento de las concentraciones sinápticas de una o más de estas monoaminas (Coppen, 1967).

Un porcentaje importante de los cuadros depresivos, tanto en el contexto del trastorno unipolar, como bipolar, no responde de forma satisfactoria al tratamiento antidepresivo. En estos casos, es frecuente la presencia de síntomas residuales, los cuales comportan un riesgo mayor de recaída y de suicidio y un deterioro funcional mayor (Malhi et al, 2005). De hecho, las tasas de discapacidad asociadas a la depresión son elevadas y la Organización Mundial de la Salud considera que la depresión mayor será la segunda causa de discapacidad en el año 2020, después de la enfermedad coronaria isquémica. Por todo ello, es necesario el desarrollo de nuevas estrategias en el tratamiento de la depresión.

Eficacia clínica de la quetiapina

Se ha hipotetizado que los antipsicóticos atípicos, como la quetiapina, podrían ser beneficiosos en el tratamiento de la depresión, tanto en monoterapia, como en la potenciación de fármacos antidepresivos. El mecanismo mediante el cual los antipsicóticos atípicos podrían tener propiedades antidepresivas sería a partir de su acción sobre el receptor 5-HT2A. Se considera que con el bloqueo de este receptor, y probablemente gracias a la mediación del ácido gammaminobutírico, se facilitaría la neurotransmisión noradrenérgica (Blier y Szabo, 2005). También, a través de su acción en otros receptores, como alpha-2 y 5-HT1A, podría tener propiedades antidepresivas (Nemeroff, 2005). **La Food and Drug Administration ha aprobado la quetiapina para el tratamiento en monoterapia de la depresión bipolar (Calabrese et al, 2005).** El uso de antipsicóticos atípicos en el tratamiento en monoterapia en la depresión bipolar tiene ventajas respecto al uso de otras estrategias antidepresivas. Estos fármacos tienen un potente efecto antimaníaco y reducen el riesgo potencial de recaídas maníacas, a diferencia de los fármacos antidepresivos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (Post et al, 2003). Además, el uso de un solo fármaco puede facilitar la adherencia al tratamiento. **La quetiapina se ha mostrado efectiva en el tratamiento en monoterapia de la depresión dentro del trastorno bipolar, con tasas de respuestas cercanas al 60% y de remisión superiores al 50% (tabla 1).** Del mismo modo, la quetiapina se ha mostrado como un fármaco efectivo en el tratamiento de pacientes depresivos unipolares que no habían mostrado respuesta al tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (tabla 2), con tasas de respuesta entre el 48 y el 67% y de remisión del 43 al 41% (Mattingly et al, 2006; McIntyre et al, 2006).

Tabla 1. Quetiapina y depresión bipolar

Referencia (año)	Diseño	Resultados
Calabrese et al (2005) (BOLDER I)	542 pacientes con trastorno bipolar I o II Aleatorizado, controlado, doble ciego (QUE 300 frente a QUE 600 mg/día frente a placebo, 8 semanas)	Resultados significativos: mejoría de las escalas clínicas en los grupos con QUE, mayor tasa de respuesta (el 58 frente al 36,1%), remisión (el 52,9 frente al 28,4%) y rapidez de acción mayor (27-29 frente a 65 días)
Thase et al (2006) (BOLDER II)	509 pacientes con trastorno bipolar I o II Aleatorizado, controlado, doble ciego (QUE 300 frente a QUE 600 mg/día frente a placebo, 8 semanas)	Resultados significativos: mejoría de las escalas clínicas en los grupos con QUE, mayor tasa de respuesta (el 60 frente al 44,7%) y remisión (el 52,3 frente al 37,3%)
Suppes et al (2007)	Estudio naturalístico (63 pacientes bipolares con QUE como tratamiento de continuación)	QUE útil como coadyuvante en el tratamiento de continuación (síntomas depresivos, sobre todo)
Endicott et al (2008)	1.051 pacientes con trastorno bipolar (BOLDER I y II)	Resultados significativos: mejoría de las escalas clínicas en los grupos con QUE, mayores tasas de respuesta y remisión
Suppes et al (2008)	351pacientes con trastorno bipolar II (BOLDER I y II)	QUE eficaz en monoterapia en la depresión bipolar (II)

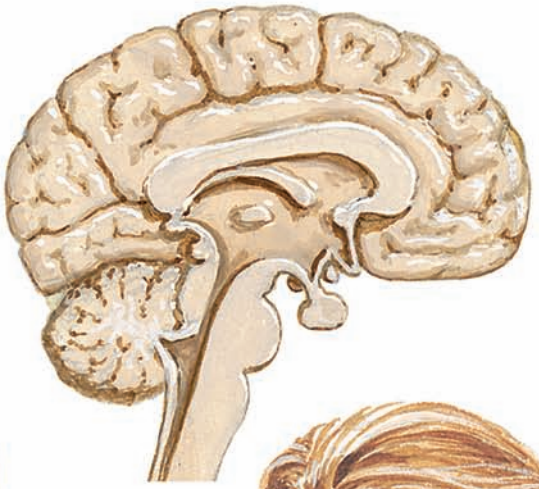
QUE: quetiapina.

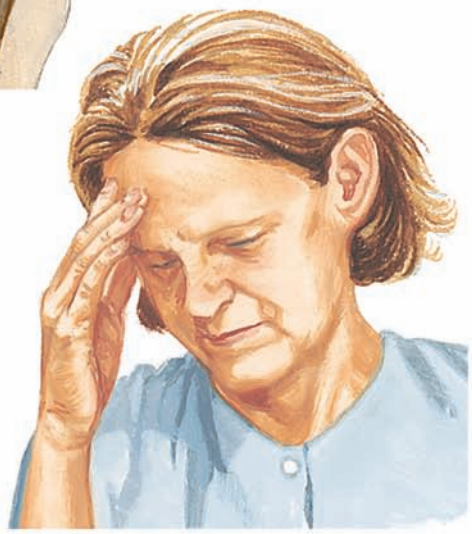
Perfil de acción de la quetiapina

La quetiapina es un antipsicótico atípico o de nueva generación con efecto serotoninérgico y dopaminérgico. La quetiapina actúa en los receptores 5HT1A, 5HT2A, 5HT6, 5HT7, H1, alpha-1, alpha-2, D1 y D2 (Stahl, 2000). Aún no se ha esclarecido del todo el mecanismo mediante el cual la quetiapina puede mejorar la depresión. Algunos estudios han demostrado que la quetiapina tendría propiedades ansiolíticas en monoterapia y combinación (Calabrese et al, 2005; Schutters et al, 2005; Kashmper, 2004), con lo que así se mejoran los síntomas de ansiedad presentes en

La depresión se caracteriza por una disminución global del estado de ánimo (estado de ánimo deprimido o tristeza) y por la pérdida del interés o de la capacidad de obtener placer (anhedonía).

Se considera que en la depresión existe una disfunción en el sistema cortico-límbico, que incluye distintas regiones prefrontales como la corteza prefrontal dorsolateral, la corteza orbitofrontal y distintas subregiones del cíngulo, así como estructuras límbicas y paralímbicas, que incluyen a la amígdala, el hipocampo o la ínsula.





En la depresión a menudo aparecen cogniciones negativas como baja autoestima, desmoralización, sentimientos de incapacidad e inutilidad, desesperanza y preocupaciones excesivas.

F. Netter M.D.
C. Machado M.D.

Las conductas autodestructivas como el consumo de tóxicos pueden ser frecuentes en los cuadros depresivos.

El paciente deprimido a menudo experimenta alteraciones del sueño (presentes en el 85% de los casos), como dificultad en la conciliación y mantenimiento del sueño, despertar precoz, sensación de sueño no reparador y presencia de pesadillas.

La presencia de sintomatología depresiva puede conllevar la aparición de ideas de muerte. La presencia de síntomas residuales comporta un mayor riesgo suicida, motivo por el cual el objetivo del tratamiento debe ser conseguir la remisión sintomática.

otros trastornos, como la depresión o la esquizofrenia (Kashmper, 2004; Calabrese et al, 2005; Hirschfeld et al, 2006), con rapidez en el inicio de respuesta y un buen perfil de tolerabilidad (Calabrese et al, 2005; Thase et al, 2006; Bandelow et al, 2008). Estos efectos serían, en parte, debidos al bloqueo del receptor histaminérgico H1 (He et al, 2005) y al bloqueo del receptor 5HT2A (Shayegan y Stahl, 2004; Yatham et al, 2005). También se ha visto que la quetiapina en monoterapia mejora, ya en la primera semana, síntomas característicos de la depresión, como la tristeza, la anhedonia y los pensamientos pesimistas en una amplia muestra de pacientes con trastorno bipolar en fase depresiva (Calabrese et al, 2005; Thase et al, 2006). **Las dosis con las que se conseguiría esta mejoría oscilan entre 300 y 600 mg/día, y su eficacia se acompaña de un perfil de tolerancia excelente.** Por otro lado, la quetiapina mejora las alteraciones en la arquitectura del sueño (Calabrese et al, 2005; Thase et al, 2006), muy comunes en los trastornos depresivos, a través de su efecto antihistaminérgico (receptor H1), dopaminérgico (receptor D1) y sobre el receptor alfa-1 (Adson et al, 2004; Cohrs et al, 2004; Robert et al, 2005; Sâgud et al, 2006). La mejoría observada con la quetiapina en la depresión no se debería exclusivamente a la mejora del sueño, ya que en algunos estudios en los que se observa mejoría global de la HDRS (del inglés Hamilton Depression Rating Scale) no se encuentran diferencias significativas entre quetiapina y placebo en las escalas específicas del sueño (Baune et al, 2006) y encuentran mejoría de la depresión no sólo en los pacientes que experimentan somnolencia o sedación (Calabrese et al, 2005; Thase et al, 2006). **Además, la quetiapina, debido a su perfil receptorial, puede ser efectiva en el tratamiento de las alteraciones motoras observadas en la depresión, como la agitación (Baune et al, 2007).**

Tabla 2. Quetiapina y depresión resistente

Referencia (año)	Diseño	Resultados
Baune et al (2007)	27 pacientes con depresión resistente (unipolar y bipolar II) Estudio abierto de 4 semanas (QUE 300-800 mg/día)	Mejoría significativa de la HDRS, BDI, CGI y GAF, con un 50% de respondedores
Mattingly et al (2006)	40 pacientes con respuesta parcial a ISRS o IRSN Aleatorizado, controlado, doble ciego (QUE 200-400 mg/día frente a placebo, 8 semanas)	Resultados significativos: HDRS menor (el 8,3 frente al 14,7%), mayor tasa de respuesta (el 67 frente al 27%) y remisión (el 43 frente al 15%)
McIntyre et al (2006)	58 pacientes con respuesta parcial a ISRS o venlafaxina Aleatorizado, controlado, doble ciego (QUE 50-600 mg/día frente a placebo, 8 semanas)	Mayor tasa (no significativa) de respuesta (el 48 frente al 28%) y remisión (el 41 frente al 11%)
Khullar et al (2006)	15 pacientes con respuesta parcial a ISRS o IRSN Aleatorizado, controlado, doble ciego (QUE frente a placebo, 8 semanas)	QUE más efectiva en la resolución de síntomas depresivos (el 37% remitían frente al 0%)
Sâgud et al (2006)	20 pacientes con depresión resistente Estudio abierto 20 semanas (QUE a dosis flexible)	QUE reducía significativamente la HDRS y parece tener efectos beneficios en la depresión resistente (mejoría del insomnio, ansiedad y humor deprimido)
Devarajan et al (2006)	6 pacientes con depresión resistente Estudio naturalístico (SER + QUE)	Mejoría de la HDRS respecto a SER en monoterapia
Pathak et al (2004)	Serie de casos (10 adolescentes) con depresión resistente QUE 200 mg/día	Mejoría del CGI, con un 70% de respondedores

QUE: quetiapina.
BDI, Beck's Depression inventory; CGI: Clinical Global Impression Scale; GAF: Global Assessment of Functioning Scale; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; IRSN: inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; QUE: quetiapina; SER: sertralina.

Bibliografía

Adson DE, Kushner MG, Kathryn ME, Eiben MA, Schulz SC. Preliminary experience with adjunctive quetiapine in patients receiving selective serotonin reuptake inhibitors. Depress Anxiety. 2004;19:121-6.

Bandelow B, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Möller HJ. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Pharmacological Treatment of Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders - First Revision. January 2008.

Baune BT, Caliskan S, Todder D. Effects of adjunctive antidepressant therapy with quetiapine on clinical outcome, quality of sleep and daytime motor activity in patients with treatment-resistant depression. Hum Psychopharmacol. 2007;2:1-9.

Blier P, Szabo ST. Potential mechanisms of action of atypical antipsychotic medications in treatment-resistant and anxiety. J Clin Psychiatry. 2005;66(Suppl 8):30-40.

Calabrese JR, Keck PE, Macfadden W, Minkwith M, Ketter TA, Weisler RH, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar disorder I or II depression. Am J Psychiatry. 2005;162:1351-60.

Cohrs S, Rodenbeck A, Guan Z, Pohlmann K, Jordan W, Meier A, et al. Sleep-promoting properties of quetiapine in healthy subjects. Psychopharmacology. 2004;174:421-9.

Coppen A. The biochemistry of affective disorders. Br J Psychiatry. 1967;113:1237-64.

Endicott J, Paulsson B, Gustafsson U, Schiöler H, Hassan M. Quetiapine monotherapy in the treatment of depressive episodes of bipolar I and II disorder: Improvements in quality of life and quality of sleep. J Affect Disord. 2008;111:306-19.

He J, Xu H, Yang Y, Zhang X, Li XM. Chronic administration of quetiapine alleviates the anxiety-like behavioural changes induced by a neurotoxic regimen of dl-amphetamine in rats. Behav Brain Res. 2005;160:178-87.

Hirschfeld RMA, Weisler RH, Raines SR, Macfadden W; for the BOLDER Study Group. Quetiapine in the treatment of anxiety in patients with bipolar I or II depression: a secondary analysis from randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychiatry. 2006;67:355-62.

Kashmper S. Quetiapine is effective against anxiety and depressive symptoms in long-term treatment of patients with schizophrenia. Depress Anxiety. 2004;20:44-7.

Khullar A, Chokka P, Fullerton D, Mc Kenna S, Blackman A. Quetiapine as treatment of non-psychotic unipolar depression with residual symptoms: double blind, randomized, placebo controlled study. 159th Annual Meeting of the American Psychiatric Association. Toronto, Canada: American Psychiatric Association; 2006.

Malhi GS, Parker GB, Crawford J, Wilhelm K, Mitchell PB. Treatment-resistant depression: resistant to definition? Acta Psychiatr Scand. 2005;112:302-9.

Mattingly GW, Ilivicky HJ, Canale JP, Anderson RH. Quetiapine augmentation for treatment-resistant depression. 159th Annual Meeting of the American Psychiatric Association. Toronto, Canada: American Psychiatric Association; 2006.

McIntyre A, Gendron A, McIntyre A. Quetiapine reduces residual depressive and prominent anxiety symptoms in partial responders to selective serotinin reuptake inhibitors (SSRIs) serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) with major depression: an 8-week, double-blind, randomised, placebo-study. 159th Annual Meeting of the American Psychiatric Association. Toronto, Canada: American Psychiatric Association; 2006.

Nemeroff C. Use of atypical antipsychotics in refractory depression and anxiety. J Clin Psychiatry. 2005;66(Suppl 8):13-21.

Pathak S, Johns ES, Kowatch RA. Adjunctive quetiapine for treatment-resistant adolescent major depressive disorder: a case series. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2005;15:696-702.

Post RM, Leverich GS, Nolen WA, Kupka RW, Altshuler LL, Frye Ma, et al. A re-evaluation of the role of antidepressants in the treatment of bipolar depression: data from the Stanley Foundation Bipolar Network. Bipolar Disorder. 2003;5:396-406.

Robert S, Hammer MB, Kose S, Ulmer HG, Deitsch SE, Lorberbaum JP. Quetiapine improves sleep disrturbances in combat veterans with PTSD. J Clin Psychopharmacology. 2005;25:387-8.

Sâgud M, Mihaljevi?-Pele? A, Mück- ?eler D, Jakovljevi? M, Pivac N. Quetiapine augmentation in treatment-resistant depression: a naturalistic study. Psychopharmacology. 2006;187:511-4.

Schutters SI, Van Megan HJ, Westenberg HG. Efficacy of quetiapine in generalized social anxiety disorder: results from an open-label study. J Clin Psychiatry. 2005;66:540-2.

Shayegan DK, Stahl SM. Atypical antipsychotics: matching receptor profile to individual patient's clinical profile. CSN Spectrums. 2004;9(Suppl 11):6-14.

Shelton RC, Papakostas GI. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotics for treatment-resistant major depressive disorder. Acta Psychiatr Scand. 2008;117:253-9.

Stahl SM. Essential psychopharmachology. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2000.

Suppes T, Kelly DI, Keck Jr PE, McElroy SL, Altshuler LL, Mintz J, et al. Quetiapine for the continuation treatment of bipolar depression: naturalistic prospective case series from the Stanley Bipolar Treatment Network. International Clinical Psychopharmacology. 2007;22:376-81.

Thase ME, Macfadden W, Weisler R, Chang W, Paulsson B, Khan A, et al. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression. A double-blind, placebo-controlled study (The Bolder II study). J Clin Psychopharmacology. 2006;26:600-9.

Yatham LN, Goldstein JM, Vieta E, Bowden CL, Grunze H, Post RM, et al. Atypical antipsychotics in bipolar depression: potential mechanism of action. J Clin Psychiatry. 2005;66(Suppl 5):40-8.