

PSIQUIATRÍA

USO DE LA QUETIAPINA EN MONOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN EN EL TRANSTORNO BIPOLAR

Leonardo Villalobos G.*

SUMMARY

Bipolar Disorder has a high prevalence at any point in life and according to the World Health Organization is the 9th leading cause of disability. Diagnosis tends to be difficult and it often takes several years to do it correctly. At this time there are several molecules that have demonstrated certain efficacy in the treatment of bipolar disorder. Quetiapine is the first atypical antipsychotic to be approved as monotherapy in the treatment of bipolar disorder, manic and depressed episode and as maintenance therapy. Quetiapine has at least 5 clinical trials in bipolar depression that demonstrate its efficacy in this

indication.

INTRODUCCIÓN

Recientemente se ha observado que la prevalencia estimada en Estados Unidos para el trastorno depresivo bipolar ronda el 4.5% (7). La depresión en el contexto del trastorno afectivo bipolar es más común, más difícil de diagnosticar adecuadamente y más persistente que la manía o hipomanía (4,5). Estudios longitudinales indican que los pacientes con trastorno bipolar I o II cursan entre 32-50% del tiempo en depresión. Hasta un 60% de los pacientes con trastorno bipolar son diagnosticados inicialmente con depresión mayor unipolar, por lo que el diagnóstico

inadecuado es muy común (2). En contraste con la literatura que apoya el uso de antidepresivos para el trastorno depresivo mayor, hay menos claridad en cuanto a la terapia óptima en el caso de depresión en el trastorno bipolar. Hasta el día de hoy, sólo dos opciones farmacológicas han sido aprobadas por la FDA para el tratamiento de la depresión aguda en el trastorno afectivo bipolar.

QUETIAPINA

Quetiapina es un anti psicótico de segunda generación caracterizado por una tasa alta de antagonismo 5 HT2a:D2 y una disociación rápida del receptor de dopamina.

Además, su metabolito principal, norquetiapina, es un inhibidor del transportador de recaptura de noradrenalina. Aunque inicialmente fue introducido para el tratamiento de la esquizofrenia, posteriormente estudios fase III arrojaron resultados positivos en cuanto a su eficacia para el tratamiento del trastorno bipolar, incluyendo monoterapia o terapia adjunta en episodios de manía, mixtos o depresivos (3).

FARMACODINAMIA

La razón de los efectos como estabilizador del ánimo de quetiapina es desconocida. Este agente tiene una moderada afinidad por los receptores D1, D2, 5-HT1A y 5-HT2A, así como una afinidad de moderada a alta por los receptores adrenérgicos. Tiene una alta tasa de antagonismo 5-HT2A:D2. Probablemente debido a la rápida disociación on/off con el receptor D2, es que la quetiapina tiene un riesgo disminuido de producir síntomas extra piramidales en humanos. La alta afinidad por el receptor de histamina puede contribuir al aumento en la sedación, así como con las complicaciones metabólicas y de peso. La quetiapina no cuenta con actividad en los receptores muscarínicos y colinérgicos (3).

FARMACOCINÉTICA Y METABOLISMO

Quetiapina oral es absorbida rápidamente, logrando una concentración máxima en aproximadamente 1.5 horas. Su $t_{1/2}$ ronda entre 3-7 horas, logrando una concentración estable entre 2-3 días. Su unión a proteínas ronda el 80% y es metabolizada en el hígado por el citocromo P4503A4. La formulación de liberación extendida que disminuye la velocidad de absorción logra la concentración máxima en 6h y su $t_{1/2}$ es de 7 horas. Esto permite una dosificación una vez al día, preferiblemente de 4-5 horas antes de acostarse para que los niveles pico se den durante el sueño (3).

EFICACIA

El primer estudio (BOLDER I) fue un estudio doble ciego, placebo controlado en 542 pacientes ambulatorios (edades 18-65 años) con trastorno bipolar I ($n=360$) o trastorno bipolar II (1). Se realizó un periodo de lavado de medicaciones anteriores de por lo menos 5 vidas medias, previo a la randomización. Los sujetos se encontraban con un episodio depresivo mayor con un puntaje en la Escala de Hamilton para Depresión mayor a 20 y en la Escala de Young para Manía menor a 12. Los sujetos fueron randomizados a dosis fijas a la hora de acostarse de quetiapina de 300mg/día y 600mg/día o placebo por 8 semanas. Se inició con dosis

de 50mg/día de quetiapina y fue titulada hasta la dosis meta al cuarto día (dosis de 300mg) o al séptimo día (dosis de 600mg). Los únicos medicamentos permitidos durante las primeras 3 semanas de tratamiento fueron zolpidem (5-10mg) y lorazepam (1-3mg) para la ansiedad y el sueño. El punto final primario fue el cambio desde la línea base en el puntaje en la escala de Montgomery Asberg para Depresión. El cambio medio en el puntaje fue de -16.73 en el grupo de 600mg y -16.39 en el grupo de 300mg. Estas reducciones fueron significativamente mayores que -10.26, que fue la reducción de puntaje en el grupo placebo ($p < 0.001$). En los pacientes que tomaron cualquiera de las dosis de quetiapina, 58% respondieron (definido como una reducción \geq a 50% desde la línea base en el puntaje del MADRS) versus 36.1% del grupo placebo ($p < 0.001$). Adicionalmente 52.9% de los pacientes remitieron (puntaje final ≤ 12) versus 28.4% del grupo placebo ($p < 0.001$). El diseño del segundo estudio (BOLDER II) fue idéntico al primero (9). 509 pacientes ambulatorios con trastorno bipolar I ($n=338$) o trastorno bipolar II ($n=171$) fueron randomizados a quetiapina 300mg/día, 600mg/día o placebo por 8 semanas. La mejoría media en la escala MADRS desde la línea base hasta el punto final para los grupos de

300mg y 600mg fue de -16.94 y -16, respectivamente. Ambas mejorías fueron significativas comparadas con el grupo placebo (-11.93, $p < 0.001$). Hubo una proporción significativa de pacientes que lograron criterios de respuesta a la segunda semana (40% para la dosis del grupo 300mg y 36.5% para la dosis de 600mg) comparado con placebo (23.6%; $p < 0.01$ para el grupo de 300mg y $p < 0.05$ para el grupo de 600mg). Para la octava semana, el criterio de respuesta se logró en 60% en el grupo de 300mg y 58.3% en el grupo de 600mg versus 44.7% en el grupo placebo ($p < 0.01$ para el grupo de 300mg y $p < 0.05$ para el grupo de 600mg). Las tasas de remisión a la semana 8 para los grupos de 300mg y 600mg fueron de 51.6 y 52.3%, se observó una mejoría significativa en comparación con la tasa de remisión del grupo placebo 37.3% ($p < 0.05$). El tercer estudio de 8 semanas (EMBOLDEN I) comparó la efectividad de quetiapina o litio monoterapia contra placebo en 802 pacientes ambulatorios con depresión (6). El punto final primario de nuevo fue el cambio en el puntaje total en la escala de MADRS. Ambas dosis de quetiapina se separaron de placebo a un nivel estadísticamente significativo (-15.4 y -16.1 vs -11.8, $p < 0.001$), mientras que litio no (-13.6 vs -11.8; $p = 0.123$). Además, quetiapina de

600mg fue también superior a litio a la semana 8 ($p=0.013$). Las tasas de remisión y respuesta para ambas dosis de quetiapina fueron significativamente más altas que con placebo ($p<0.05$), pero no fue así en el caso de litio versus placebo. El cuarto estudio de 8 semanas (EMBOLDEN II) comparó la efectividad de la quetiapina versus paroxetina en monoterapia contra placebo en 740 pacientes ambulatorios con depresión (Trastorno Bipolar I=748; Trastorno Bipolar II=262) (9). Basándose en el cambio total en MADRS, ambas dosis fueron significativamente mejores que placebo (-16.19 y -16.31 vs -12.60; $p < 0.001$) mientras que paroxetina no lo fue (-13.76 vs -12.60; $p < 0.313$). A la octava semana, una gran proporción de pacientes respondieron con ambas dosis de quetiapina versus placebo (66.78 and 67.2% vs 52.9%, $p < 0.01$) pero no con paroxetina (55.1% vs 52.9%; $p < 0.735$). Esto en parte puede estar relacionado a una alta tasa de respuesta con placebo. Un quinto estudio comparó quetiapina de liberación extendida con dosis de 300mg diarios ($n=133$) contra placebo ($n = 137$), en un estudio de 8 semanas, doble ciego, placebo controlado (8). Basándose en el cambio total en la escala de MADRS, la quetiapina de liberación extendida demostró mejoría significativa versus placebo desde la primera semana

de tratamiento ($p < 0.001$) que persistió hasta la octava semana ($p < 0.001$). Las tasas de respuesta y remisión fueron significativamente mayores a la octava semana para quetiapina de liberación extendida versus placebo ($p < 0.001$ y < 0.05 , respectivamente).

CONCLUSIÓN

El trastorno bipolar y específicamente su fase depresiva, son un motivo importante de discapacidad para el paciente y crean una gran carga social. Debido a esto es imperativo contar con fármacos adecuados que puedan llevar y mantener al paciente en un estado de eutimia. Con más de 2800 pacientes estudiados y 5 estudios clínicos en depresión bipolar, en la actualidad quetiapina cuenta con la mayor cantidad de información en cuanto a eficacia en el manejo de la depresión bipolar, tanto en episodio agudo como en mantenimiento.

RESUMEN

El trastorno bipolar es una enfermedad con un alta prevalencia a lo largo de la vida y es la novena causa de discapacidad según la Organización Mundial de Salud. Su diagnóstico tiende a ser difícil por lo suele tomar varios años realizarlo correctamente. En la actualidad existen varias moléculas que han

demostrado cierta efectividad en el tratamiento del trastorno bipolar. La quetiapina es el primer fármaco antidepresivo atípico en tener aprobación en monoterapia para el tratamiento del trastorno bipolar, tanto en manía como en depresión y mantenimiento. Actualmente cuenta con al menos 5 estudios clínicos en depresión bipolar demostrando su eficacia en esta indicación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Calabrese JR, Keck PE, Macfadden W, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry* 2005;162:1351-60
2. Hirschfeld RM, Lewis L, Vornik LA. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64:161-74
3. Información para prescribir, Seroquel. AstraZeneca 2012.
4. Judd L, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59(6):530-7
5. Judd L, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(3):216-69
6. McElroy SL, Weisler RH, Chang W, et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). *J Clin Psychiatry* 2010;71(2):150-6
7. Merikangas KE, Akiskal HS, Angst J, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:543-52
8. Suppes T, Datto C, Minkwitz M, et al. Effectiveness of the extended release formulation of quetiapine as monotherapy for the treatment of acute bipolar depression. *J Affect Disord* 2010;121(1-2):106-15
9. Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, et al. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *J Clin Psychopharmacol* 2006;26(6):600-9
10. Young AH, McElroy SL, Bauer M, et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I). *J Clin Psychiatry* 2010;71(2):163-74