

# BOLETÍN DE INFORMACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA

Edita: Comisión de  
Farmacia e  
Terapéutica.



Xerencia de  
Atención Primaria  
de Ourense.

## QUETIAPINA

### GRUPO TERAPÉUTICO ATC

- Grupo anatómico: (N) SISTEMA NERVIOSO.
- Grupo específico: N05AH. PSICOLÉPTICOS. ANTIPSICÓTICOS. Dibenzodiazepinas y dibenzoxazepinas.

### PRESENTACIÓN (Laboratorios AstraZeneca):

Seroquel 25 (6 comprimidos, 831 pts).  
Seroquel 100 (60 comp, 15.951 pts).  
Seroquel 200 (60 comp, 23.051 pts).

### INDICACIÓN AUTORIZADA:

Tratamiento de la esquizofrenia.

### VALORACIÓN GLOBAL:

No aporta ninguna mejora farmacológica ni clínica en el tratamiento de las indicaciones autorizadas.

► Los antipsicóticos atípicos están orientados a resolver los problemas de los antipsicóticos clásicos, incluyendo la carencia de eficacia en algunos pacientes o la falta de mejoría (o incluso, empeoramiento) de los síntomas negativos (embotamiento afectivo, apatía, anhedonia, aislamiento, déficit de atención y alogia), así como reducir los efectos adversos, principalmente extrapiramidalismo y discinesia tardía.

La **clozapina** ha dado origen al grupo de los antipsicóticos atípicos: su eficacia es muy alta, e incluye las esquizofrenias resistentes a los antipsicóticos típicos (responden el 30%-50%), y apenas produce efectos extrapiramidales (SEP). Su principal inconveniente es que puede producir **neutropenia** o incluso **agranulocitosis**, lo que hace necesario el control hematológico periódico.

Los nuevos antipsicóticos se caracterizan por tener menor tendencia a producir SEP que los clásicos, sin embargo, no están exentos de otros efectos adversos también presentes en éstos.

Hasta ahora había disponibles: **risperidona** y **olanzapina**. **Sertindol** fue retirado a finales de 1998 por problemas de seguridad (cardiotoxicidad). En este contexto aparece **quetiapina**. Se trata de otro atípico que parece generar menos SEP y no produce hiperprolactinemia; sin embargo, presenta riesgo de aumento de peso y somnolencia, y no ha demostrado mayor eficacia que los clásicos frente a los síntomas negativos. No se dispone de estudios comparativos con otros atípicos, ni siquiera con clozapina.

### Acción y mecanismo

► Antipsicótico atípico, tipo dibenzotiazepina, estructuralmente relacionado a la clozapina y olanzapina. Se caracteriza por una afinidad no selectiva sobre múltiples receptores (D1, D2, 5HT1a, 5HT2a, H1, alfa1 y alfa2). Presenta elevada afinidad para bloquear los receptores de la serotonina cerebral (5HT2), y moderada afinidad por los receptores D1 y D2 de la dopamina. Esta selectividad por las neuronas mesolímbicas frente a las del núcleo nigroestriado, se asocia a su menor tendencia a producir efectos secundarios extrapiramidales (SEP).

► Existe una relación importante entre la serotonina y la dopamina en las regiones mesolímbica y mesocortical del cerebro. El bloqueo de los receptores D2 en el

sistema límbico parece que está relacionado con la eficacia sobre sintomatología positiva. Sin embargo, el bloqueo de D2 en el cortex frontal puede contribuir a agravar los síntomas negativos.

► Dado que la serotonina actúa como modulador de la dopamina, bloqueando los receptores 5HT2A, se cree que incrementa la dopamina en áreas en que ésta es deficiente, incluyendo regiones estriadas y corticales. La mayor relación de la ratio 5HT2A / D2 disminuye el riesgo de SEP por facilitar la transmisión dopaminérgica en la región estriada y, potencialmente, mejorar los síntomas negativos por el aumento de la transmisión en el cortex.

## Efectos adversos

► Muchos de ellos se derivan del mecanismo de acción: El bloqueo de los receptores histaminérgicos es responsable de la sedación y ganancia de peso. El bloqueo de los alfa 1 se asocia con hipotensión ortostática y la consecuente taquicardia refleja. El bloqueo de los receptores muscarínicos se traduce en sequedad de boca, visión borrosa, taquicardia sinusal, estreñimiento y déficit de memoria.

Muy habitual (> 10%)	Nervioso	Somnolencia
Habitual (1%-10%)	General	Astenia
	Cardiovascular	Hipotensión, ortostatismo, taquicardia
	Digestivo	Estreñimiento, sequedad de boca, dispepsia
	Hematológico	Leucopenia y/o neutropenia
	Metabólico y nutricional	Aumento de peso, aumento de GPT y GOT
	Nervioso	Mareo
	Respiratorio	Rinitis
No habitual (0,1%-1%)	Cardiovascular	Síncope
	Metabólico y nutricional	Aumento de GGT, colesterol y TG
	Hematológico	Eosinofilia
	Nervioso	Convulsiones
Raro (0,01%-0,1%)	General	Síndrome neuroléptico maligno
	Digestivo	Ictericia
	Nervioso	Crisis de gran mal
	Endocrino	Ligeros descensos de T3 y T4

	HALOPERIDOL	CLOPROMACINA	CLOZAPINA	RISPERIDONA	OLANZAPINA	QUETIAPINA*
Parkinsonismo	+++	+	O	(++)	(+)	O
Acatisia	+++	+	O	(++)	(+)	O
Discinesia tardía	+++	+++	O	?	?	?
Convulsiones	O	+	+++	O	O	O
Sedación	+	+++	+++	+	++	++
Sdme. neuroléptico maligno	++	+	+/-	+	+/-	?
Hiperprolactinemia	+++	++	O	(++)	(+)	O
Hipotensión ortostática	+	+++	(+++)	+	+	+(++)
Cambios en ECG	O	+	O	(+)	O	(+)
Anticolinérgicos	+	+++	+++	O	+(++)	+(++)
Aumento de peso	+	++	+++	+	(+++)	++
Náuseas y vómitos	O	O	O	O	O	O
Aumento transaminasas	O	++	+	+	+	+
Elevaciones T3 y T4	O	O	O	O	O	+/-
Agranulocitosis	O	O	+++	O	O	?

( ) Dependiente de la dosis.

+/- Raramente.

\* Experiencia limitada; precaución al comprobar los datos.

? Datos insuficientes.

## Farmacocinética

► Su biodisponibilidad es del 9% debido a su extenso metabolismo de primer paso. Su farmacocinética es lineal, o sea, de dosis dependiente. El grado de unión a proteínas plasmáticas es del 83%. La vida media de eliminación es de 6-7 horas, por lo que debe administrarse 2 ó 3 veces al día. El comienzo de la acción terapéutica es a los 7-14 días.

► Se metaboliza extensamente en el hígado, fundamentalmente a través del CYP3A4, con formación de metabolitos sin apenas actividad farmacológica. Aproximadamente el 73% se excreta en la orina y el

21% en las heces; menos del 5% se excreta sin metabolizar.

- Insuficiencia hepática: El aclaramiento plasmático medio se reduce en un 30% por lo que requiere el ajuste de la dosis.

- Insuficiencia renal: No se precisa un reajuste de la dosis, a no ser que haya un deterioro importante.

- Ancianos: El aclaramiento medio de la quetiapina en los ancianos es de aproximadamente un 30% a un 50% inferior al de los adultos, por lo que precisarán menor dosis.

## Posología

► Adultos, oral: La dosis diaria total durante los cuatro primeros días de terapia es de 25 mg (día 1), 50 mg (día 2), 100 mg (día 3) y 150 mg (día 4). A partir del cuarto día, la dosis se titulará a la dosis efectiva usual de 300 a 450 mg/día. Dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerabilidad de cada paciente, la dosis se puede ajustar dentro del rango de 150 a 750 mg/día.

La dosis se administra en dos o tres veces al día.

► Ancianos: La tasa de titulación de la dosis puede necesitar ser más lenta y la dosis terapéutica diaria, menor que la empleada en pacientes más jóvenes,

dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerabilidad de cada paciente

► Niños: La seguridad y eficacia no se han evaluado en niños y adolescentes.

► Embarazo: Categoría C de FDA. No hay ensayos en humanos, por lo que no se recomienda.

► Lactancia: No se sabe si se excreta en la leche, por lo que debe interrumpirse la lactancia en caso de uso.

► Normas para la correcta administración: Se administrará dos veces al día, con o sin alimentos. No tomar bebidas alcohólicas durante el tratamiento.

## Interacciones/Interferencias analíticas

► Inhibidores del citocromo P450 (CYP) 3A4: Metronidazol, ketoconazol, itraconazol, eritromicina, fluvoxamina, zumo de pomelo, etc. Elevan los niveles de quetiapina y su toxicidad.

► Fenitoína, carbamazepina, rifampicina: Son inductores enzimáticos con los que se ha observado un aumento del 450% en el aclaramiento de quetiapina; por lo tanto, se pueden requerir dosis mayores de quetiapina.

► Tioridazina: se han observado aumentos en el aclaramiento de quetiapina de aproximadamente el

70 por ciento.

► Carbamazepina, propiltiouracilo, captoprilo y sulfonamidas incrementan el riesgo de agranulocitosis.

► Benzodiazepinas se deben evitar al inicio del tratamiento por aumento del riesgo de ortostatismo y colapso respiratorio.

► La administración conjunta con ácido valproico o con carbonato de litio incrementa de forma significativa el aumento de peso. Interfiere en la excreción del litio, por lo que en caso de tratamiento conjunto se debe disminuir un 15% la dosis de litio.

## Contraindicaciones y precauciones

► Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de este producto.

► Uso concomitante de inhibidores del citocromo P450 3A4, tales como inhibidores de la proteasa del VIH, antifúngicos imidazólicos, eritromicina, claritromicina y nefazodona.

► Pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, enfermedad cerebrovascular u otras condiciones que predispongan a la hipotensión. La quetiapina puede inducir hipotensión ortostática, especialmente durante el periodo inicial de titulación de dosis. Por lo tanto, si esto ocurre, se debe considerar una reducción de la dosis o una titulación más gradual.

► Pacientes con elevado riesgo cardiovascular y especialmente diabéticos, debido a la ganancia de peso y a la alteración del perfil lipídico

► Pacientes con un historial convulsivo. A pesar de que en los ensayos clínicos controlados, no se percibió diferencia en la incidencia de convulsiones en pacientes tratados con quetiapina o con placebo, se recomienda precaución, al igual que con otros antipsicóticos.

► Aunque no hay evidencia de formación de cataratas en monos y humanos, la asociación entre quetiapina y cataratas en perros, hace que se recomiende un examen oftalmológico rutinario antes de iniciar el tratamiento y 6 meses después.

## Eficacia clínica

- ▶ Los ensayos clínicos a doble ciego y aleatorizados con quetiapina son pequeños (100-360 pacientes), de poca duración (3-8 semanas) y con una alta tasa de abandono (48-61%), lo que le resta potencia estadística y hace difícil la interpretación de los resultados. Se ha comparado la eficacia frente a haloperidol y a clorpromazina, pero no frente a otros atípicos, ni siquiera frente a clozapina, antipsicótico atípico de referencia.
- ▶ La quetiapina es efectiva en el tratamiento de los síntomas positivos y presenta una incidencia de SEP similar a placebo, aunque los mejores resultados se consiguieron en pacientes menos graves.
- ▶ Su eficacia sobre una sintomatología negativa fue menos consistente y no fue superior a la de los clásicos.
- ▶ En cuanto a la valoración del estado general existe una diferencia significativa, aunque marginal, a favor de la quetiapina.
- ▶ Respecto a la valoración del estado mental, quetiapina no es superior a haloperidol o clorpromazina.
- ▶ En cuanto a los efectos adversos, la quetiapina mostró menos SEP que haloperidol, pero más ganancia de peso, sequedad de boca y somnolencia. Sin embargo, esos beneficios no están claramente demostrados cuando se compara la quetiapina con la clorpromazina.
- ▶ La comparación de la quetiapina a bajas dosis (0-249 mg) frente a la quetiapina a altas dosis (>250 mg): El grupo de dosis altas presentó una mejoría marginal, aunque significativa, frente al grupo de dosis bajas y con efectos adversos de extrapiramidismo similares, aunque la discinesia y la somnolencia fueron mayores para el grupo de altas dosis.

## Conclusiones

- No se puede recomendar su uso generalizado para el tratamiento de la esquizofrenia.
- En cuanto a que los efectos extrapiramidales son comparables a placebo, la quetiapina no se diferencia de otros antipsicóticos disponibles.
- Su uso debe ser justificado en términos de coste/beneficio, por lo que se hacen necesario ensayos que incluyan estas variables.

## Bibliografía

LIBROS  
GUÍAS  
MANUALES

- Ficha técnica de Seroquel. AEM. Ministerio de Sanidad y Consumo (2001).
- Geddes J et al: Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. BMJ 200; 321: 1.371-1.376.
- Ortiz A, Mata I: Nuevos antipsicóticos. Información terapéutica del SNS. Vol 25 (1), 2001.
- Srisurapanont M, Disayavanish C, Taimkaew K: Quetiapina for schizophrenia (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, Issue 2, 2001. Oxford: Update Software.
- Stanniland C, Taylor D: Tolerability of atypical antipsychotics. Drug Saf 2000 Mar; 22 (3): 195-214.
- Taylor DM, McAskil R: Atypical antipsychotics and weight gain-a systematic review. Acta Psychiatr Scand 2000 jun; 101 (6): 416-432.
- Worrel J, Marken P, Beckman S and Ruehter V: Atypical antipsychotic agent: a critical review. Am J Health-Syst Pharm, vol 57-feb 1, 2000, (3): 238-255.

**Autores:** Julio Rodríguez, Rosa Fernández, José Iglesias, M<sup>a</sup> Auxiliadora Carnero, Teresa Moreira, Pilar Quinteiro y Francisco Pascual. El Boletín de Información Farmacoterapéutica es una publicación de la Comisión de Farmacia y Terapéutica de la Xerencia de Atención Primaria de Ourense. **Unidad de Farmacia de Atención Primaria:** Julio Rguez Garrido. **Facultativos de Atención Primaria:** Andrés García Mata, Gabriel Díaz Grávalos, Rubén Vilarinho Méndez y Gerardo Rodríguez Dguez. **Servicios de Atención Especializada:** Juan Varela Correa, Pilar Rodríguez Rodríguez, Ángeles Castillo, José Luis Jiménez Martínez y Miguel Gelabert Camarasa. **Xerencia de Atención Primaria:** Luis Á. Prieto Robisco y M<sup>a</sup> Dolores López Martínez. Toda la correspondencia y sugerencias se dirigirán a la Dirección Asistencial de Atención Primaria de Ourense. Avda. de Zamora, 13-3º. Teléf.: 988 386 424. Fax: 988 386 451.