



Quetiapina: indicaciones y consejos de uso

Quetiapine: indications and usage tips

Vicente Medrano

Servicio de Neurología, Hospital General Universitario de Elda Virgen de la Salud, Elda, Alicante, España

Resumen

La quetiapina ha demostrado seguridad y eficacia cuando se utiliza en sus indicaciones aprobadas (esquizofrenia, tratamiento de los episodios maníacos agudos y tratamiento adyuvante del trastorno depresivo mayor). Sin embargo, son elevadas las tasas de prescripción fuera de indicación como tratamiento para el control sintomático de diferentes enfermedades sin el apoyo de una evidencia lo suficientemente demostrada. Pero la necesidad obliga y, en neurología, la quetiapina es un fármaco frecuentemente utilizado fuera de indicación como tratamiento de los trastornos de conducta que aparecen en pacientes con demencias y/o parkinsonismos. Su mecanismo de acción y efectos adversos son dependientes de la dosis y su utilización no está exenta de potenciales efectos secundarios, pero la baja afinidad de la quetiapina por el receptor de dopamina D2 hace que los trastornos del movimiento sean menos prominentes con este fármaco. No obstante, los médicos prescriptores deben ser cautelosos al considerar el uso de quetiapina fuera de las indicaciones recogidas en su ficha técnica.

Palabras clave: Quetiapina. Antipsicóticos. Uso fuera de ficha técnica. Síntomas conductuales. Demencia. Parkinsonismos.

Abstract

Quetiapine has demonstrated safety and efficacy when used for its approved indications (schizophrenia, treatment of acute manic episodes, and adjunctive treatment of major depressive disorder). However, off-label prescription rates are high as a treatment for symptomatic control of different conditions without the support of sufficiently proven evidence. But the need compels and, in neurology, quetiapine is a drug commonly used off-label to treat behavioral disorders that appear in patients with dementias and/or parkinsonisms. Its mechanism of action and adverse effects are dose-dependent, and its use is not exempt from potential side effects, but quetiapine's low affinity for the dopamine D2 receptor makes movement disorders less prominent with this drug. However, prescribers must be cautious when considering the possibility of prescribing quetiapine off-label.

Keywords: Quetiapine. Antipsychotics. Off-label prescribing. Behavioral symptoms. Dementia. Parkinsonisms.

Autor de correspondencia:
Vicente Medrano
E-mail: vmedrano714k@cv.gva.es

Fecha de recepción: 09-05-2022
Fecha de aceptación: 19-05-2022
DOI: 10.24875/KRANION.M22000031

Disponible en internet: 20-06-2022
Kranion. 2022;17(Supl.1):15-9
www.kranion.es

INTRODUCCIÓN

La quetiapina es un antipsicótico atípico tipo dibenzotiazepina de acción corta y estructuralmente relacionado con la clozapina y la olanzapina. La evidencia disponible apoya su utilización en las indicaciones recogidas en su ficha técnica, pero su prescripción fuera de estas indicaciones es una práctica cada vez más extendida. Aunque la necesidad obliga y las decisiones regulatorias van a la zaga de la generación de la evidencia, existe una creciente preocupación dentro de la comunidad médica y los organismos reguladores en relación con los potenciales riesgos de prescribir antipsicóticos fuera de la indicación de su ficha técnica, como refleja el hecho de que, por ejemplo, la prescripción de quetiapina en trastornos del sueño aumentara un 300% en Canadá entre los años 2005 y 2012.

La prescripción de fármacos para indicaciones que no están respaldadas por evidencias sólidas tiene implicaciones éticas y de seguridad que exponen al paciente a un daño potencial, sin olvidar otros aspectos como los legales y farmacoeconómicos. La quetiapina se registró por primera vez en 1997 y en 2010 era el quinto producto farmacéutico de mayor venta en EE.UU., con ventas anuales de 6.800 millones de dólares^{1,2}. Sin embargo, las realidades de otros países no son directamente aplicables al nuestro.

DIFERENTES DOSIS, DIFERENTES EFECTOS

La quetiapina ejerce su efecto principal debido a su fuerte afinidad antagonista sobre el receptor 5-HT₂. También actúa sobre los receptores dopaminérgicos D₁ y D₂³. La selectividad de la quetiapina hacia los receptores D₂ en las neuronas mesolímbicas es mayor que la que tiene en las neuronas nigroestriadas, lo que ayuda a comprender el perfil atípico del fármaco. El bloqueo de los receptores D₂ en el sistema límbico parece que está relacionado con su eficacia en la sintomatología positiva de la esquizofrenia. Sin embargo, el bloqueo D₂ en el córtex frontal agrava los síntomas negativos.

Entre los fármacos antipsicóticos, la quetiapina es el agente menos potente del receptor D₂ y tiene el tiempo de disociación más rápido de este receptor, lo que explica que las dosis requeridas para lograr efectos antipsicóticos deben ser altas. Por otro lado, las propiedades ansiolíticas y antidepresivas de su metabolito activo norquetiapina se deben a su efecto inhibitorio sobre el transportador de norepinefrina (NET) y a la actividad agonista parcial en el receptor 5-HT_{1A}³.

FARMACOCINÉTICA

Después de una dosis oral, la quetiapina se absorbe rápidamente por el tracto digestivo, alcanzando concentraciones máximas a las 1,5 horas. La administración de

quetiapina estándar con alimentos no aumenta significativamente su biodisponibilidad. Sin embargo, en su formulación de liberación prolongada, las comidas ricas en grasas pueden aumentar la concentración máxima y el área bajo la curva un 50 y 20%, respectivamente. La quetiapina se metaboliza en el hígado, excretándose sin alterar menos del 1% de la dosis administrada. En los ancianos, el aclaramiento de la quetiapina se reduce en un 40%³.

INDICACIONES RECOGIDAS EN LA FICHA TÉCNICA

Las dosis crecientes de quetiapina causan diferentes efectos clínicos (Tabla 1), habiéndose propuesto la analogía *Goldilocks and the three Bears* inspirada en el cuento infantil homónimo⁴:

- Dosis «Papá oso» (> 800 mg diarios) en el tratamiento de la esquizofrenia.
- Dosis «Mamá oso» (300-600 mg diarios) en los trastornos del estado de ánimo.
- Dosis «Baby bear» (25-100 mg diarios) para obtener efectos sedantes-hipnóticos.

Los ensayos clínicos realizados con quetiapina en esquizofrenia han demostrado su eficacia frente a haloperidol y clorpromazina, pero no frente a otros antipsicóticos atípicos ni clozapina. La quetiapina está aprobada en ficha técnica para el tratamiento de la esquizofrenia y el trastorno bipolar (episodios maníacos de moderados a graves, episodios depresivos mayores y prevención de la recurrencia de episodios maníacos o depresivos que previamente han respondido al tratamiento con quetiapina). En esquizofrenia, los ensayos clínicos muestran que el efecto máximo se produce con una dosis de 300 mg/día, con un rango efectivo de 150-750 mg en adultos. La quetiapina es efectiva en el tratamiento de los síntomas positivos, aunque su eficacia en la sintomatología negativa fue menos consistente y no superior a la de los antipsicóticos clásicos⁵.

EFFECTOS ADVERSOS Y PRECAUCIONES

Los efectos secundarios más frecuentes de la quetiapina son somnolencia, hipotensión ortostática y mareo, pero los pacientes pueden experimentar estos y otros efectos secundarios en todo su rango terapéutico (concentraciones plasmáticas entre 100 y 1.000 ng/ml)⁶. La baja afinidad de la quetiapina por el receptor D₂, así como una preferencia por la vinculación a receptores D₂ en la vía límbica sobre el cuerpo estriado, hacen que los trastornos del movimiento sean menos prominentes con este fármaco. Sin embargo, la incidencia de síntomas extrapiramidales (síndrome de piernas inquietas, discinesia tardía, acatisia y trastorno del movimiento periódico de las piernas) aumenta de forma dependiente de la dosis, apareciendo en entre el 7 y el 12% de los pacientes⁶.

TABLA 1. Actividad de quetiapina en el sistema nervioso central según la dosis

Dosis	Baja 25-100 mg/día		Media 300-600 mg/día	Alta > 800 mg/día
Receptores	Histamina 1	Alfa 1 y alfa 2 adrenérgicos	5-HT1A 5-HT2A/B 5-HT2C	D2
Actividad	Antihistaminérgica	Antiadrenérgica	Serotoninérgica	Antidopaminérgica
Efecto	Sedante		Antidepresivo	Antipsicótico

El bloqueo de los receptores histaminérgicos es responsable de la sedación y de la ganancia de peso. El bloqueo de los receptores alfa 1 es responsable de la hipotensión ortostática y la taquicardia refleja, circunstancias que pueden incrementar el riesgo de caídas. El bloqueo de los receptores muscarínicos se traduce en sequedad de boca, visión borrosa, taquicardia sinusal, estreñimiento y déficit de memoria. El bloqueo de los receptores D2 en el tracto tuberoinfundibular ocasiona la liberación de prolactina, originando dismenorrea y galactorrea, aunque la quetiapina solo produce una elevación transitoria de esta hormona³.

Poblaciones especiales

Debe extremarse la precaución si se asocia quetiapina con medicamentos que aumentan el intervalo QT (antiarrítmicos de clase I y clase III, macrólidos, fluoroquinolonas, pentamidina, acetato de levometadilo, metadona, otros antipsicóticos, antidepresivos tricíclicos, quinina, halofantrina y albendazol) y en pacientes con intervalo QT prolongado, antecedentes de arritmia cardíaca, hipopotasemia e hipomagnesemia. Los antipsicóticos atípicos se asocian con un mayor riesgo de muerte en pacientes de edad avanzada que padecen psicosis en el contexto de una demencia^{1,7}. La tabla 2 recoge recomendaciones prácticas que tener en cuenta cuando se prescribe quetiapina de forma continuada⁴.

PRÁCTICAS DE PRESCRIPCIÓN FUERA DE FICHA TÉCNICA

Las prescripciones más habituales fuera de ficha técnica incluyen: ansiedad, insomnio, estrés postraumático, trastornos de la personalidad, síntomas conductuales y psicológicos de las demencias, abuso de sustancias y su privación (alcohol, cocaína, benzodiazepinas, opiáceos), psicosis en pacientes con enfermedad de Parkinson y enfermedad por cuerpos de Lewy, así como control del dolor. La tabla 3 resume los datos acerca de quetiapina de una revisión sistemática de lo publicado hasta 2011 sobre uso fuera de ficha técnica de antipsicóticos atípicos que incluyó 170 estudios de eficacia o efectividad comparativa y 180 estudios que reportaron efectos secundarios⁸.

TABLA 2. Recomendaciones para el uso continuado de quetiapina

Previamente al inicio
Índice de masa corporal y circunferencia abdominal
Presión arterial
Glucosa y lípidos en ayunas
Después del inicio
Electrocardiografía
Nivel de potasio en sangre
Tres meses después del inicio
Presión arterial
Glucosa y lípidos en ayunas
Sistemáticamente en las visitas de seguimiento
Índice de masa corporal
Signos de uso indebido, abuso u otro comportamiento de búsqueda de drogas
Anualmente
Índice de masa corporal y circunferencia abdominal
Presión arterial
Glucosa y lípidos en ayunas
Electrocardiografía
Nivel de potasio en sangre

Algunos estudios realizados en otros países han informado de que el uso de quetiapina en indicaciones distintas a las recogidas en su ficha técnica puede ascender al 92% de sus prescripciones totales^{9,10}. En un estudio danés llevado a cabo en usuarios de antipsicóticos, más de un tercio no disponía de un diagnóstico psiquiátrico y/o neurológico como posibles indicaciones para su uso. Los autores comentan que un número considerable de prescripciones se iniciaron en atención primaria como tratamiento sintomático en pacientes sin un diagnóstico documentado¹¹.

El rango de dosis habitual para las indicaciones aprobadas de quetiapina es de 400 a 800 mg/día. Sin

TABLA 3. Evidencia de la eficacia de quetiapina en indicaciones no recogidas en la ficha técnica.

Indicación	Fuerza de la evidencia
Demencia	Mejoría global ✓ ^{III}
Trastorno obsesivo compulsivo	Sin ensayos
Estrés postraumático	III
Ansiedad generalizada	✓ ^{III} NNT de respuesta*: 8
Trastorno límite de la personalidad	✓ ^{III}
Anorexia nerviosa	✗ ^I
Abuso de sustancias (alcohol)	✗ ^{III}
Nivel de evidencia	
^I Alta confianza en que la evidencia refleja el verdadero efecto.	
^{II} Confianza moderada en que la evidencia refleja el verdadero efecto.	
^{III} Baja confianza en que la evidencia refleja el verdadero efecto.	
^{IV} Evidencia no disponible o no permite una conclusión.	

✓: puede mejorar los síntomas; ✗: no mejora los síntomas; *: mejoría de al menos un 50% en la puntuación total de la escala de ansiedad de Hamilton; NNT: número necesario que tratar.

Adaptada de John M. Eisenberg Center for Clinical Decisions and Communications Science, 2012⁸.

embargo, en el uso fuera de ficha técnica la dosis más frecuente es 25 mg, dosis que, fuera del inicio del tratamiento y el escalado, no tiene indicaciones. Un informe del gobierno australiano de 2013 encontró que el 23,3% de todos los pacientes que tomaban quetiapina lo hacía a dosis de 25 mg. La mayoría (66%) de las recetas iniciales de quetiapina fueron prescritas por médicos de atención primaria, lo que sugiere que las indicaciones no eran esquizofrenia o trastorno bipolar^{10,12}.

En 2014, un estudio promovido por la Dirección General de Farmacia de la Comunidad Valenciana informó de que la prescripción de quetiapina correspondiente a ese año procedía en un 41,84% de psiquiatría, seguido de atención primaria con un 27,12% y por neurología con un 17,59%¹³.

Quetiapina e insomnio

La quetiapina produce sedación, un efecto secundario frecuente, al bloquear los receptores de histamina. Sin embargo, se ha extendido el uso de quetiapina como tratamiento del insomnio al asumir que el fármaco reduce la latencia del sueño, pero se dispone de estudios que no han encontrado diferencias en el tiempo total de sueño, su latencia ni en el grado de satisfacción percibida en comparación con placebo^{4,14}.

La impresión global es que se utiliza a dosis baja como alternativa a los fármacos inductores del sueño clásicos y, al igual que estos, puede crear dependencia. En pacientes con esquizofrenia, donde se utilizan dosis

muy superiores de quetiapina, la somnolencia no aumenta mucho con la dosis, la mayoría de los pacientes desarrollan tolerancia y la sedación se reduce con el uso a largo plazo. Por lo tanto, es plausible que suceda lo mismo con el uso inductor del sueño de quetiapina a dosis bajas, perdiéndose dicho efecto^{4,15}.

Aunque la quetiapina puede ayudar a tratar el insomnio en pacientes con esquizofrenia o trastornos afectivos comórbidos, varios artículos de revisión señalan que el balance riesgo-beneficio del fármaco en el insomnio no parece favorable^{15,16}. Diversas organizaciones, como la Asociación Estadounidense de Psiquiatría y la Sociedad Estadounidense de Geriátrica, entre otras, han advertido de que no hay evidencia suficiente para apoyar el uso de quetiapina como tratamiento del insomnio, no recomendando su uso como tratamiento de primera línea en el insomnio primario de la población general^{15,17}.

Quetiapina y enfermedades neurodegenerativas

En el tratamiento de los síntomas psicológicos y conductuales asociados a las demencias, la risperidona tiene indicación en ficha técnica como tratamiento a corto plazo (seis semanas) en pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada o grave y conductas agresivas, y produce menor sedación o hipotensión ortostática que otros neurolépticos atípicos como la olanzapina o la quetiapina. Sin embargo, se asocia con mayor frecuencia a trastornos extrapiramidales que limitan su uso¹⁸.

Un metaanálisis de cinco ensayos clínicos aleatorizados obtuvo un resultado estadísticamente significativo de quetiapina frente a placebo en los síntomas neuropsiquiátricos, con mejoría clínica global. La quetiapina y el aripiprazol se consideran opciones de segunda línea para el tratamiento de los síntomas conductuales en pacientes con demencia¹⁹. Sin embargo, la Guía oficial de práctica clínica en demencia de la Sociedad Española de Neurología de 2018 recomienda su uso en los síntomas psicóticos de la enfermedad de Alzheimer y en la demencia por enfermedad con cuerpos de Lewy. En relación con la demencia frontotemporal, esta guía recomienda usar preferiblemente antipsicóticos atípicos, especialmente aquellos con menos efectos extrapiramidales como la quetiapina, procurando buscar la dosis mínima eficaz y limitando el tiempo de administración al estrictamente necesario²⁰.

La fisiopatología de la psicosis en la enfermedad de Parkinson y en la demencia por enfermedad con cuerpos de Lewy es poco conocida, si bien se supone que está influenciada por factores tanto extrínsecos como intrínsecos, incluida la interacción entre los neurotransmisores dopamina, acetilcolina y serotonina. Las opciones antipsicóticas para tratar la psicosis se limitan, en general, a quetiapina y clozapina. Dado el riesgo de agranulocitosis y la necesidad de monitorización analítica frecuente, la clozapina es de uso infrecuente en la práctica clínica. La

quetiapina, cuya actividad bloqueadora de D2 es menos potente que la de otros antipsicóticos atípicos, y pese a tratarse de una indicación fuera de su ficha técnica, se ha convertido en el antipsicótico de primera línea recomendado para el manejo de los síntomas psicóticos en estas enfermedades. No obstante, al igual que ocurre con la clozapina, la posibilidad de sedación e hipotensión ortostática son factores que vigilar que pueden limitar su utilización²¹.

CONCLUSIONES

La quetiapina ha demostrado seguridad y eficacia cuando se usa en las indicaciones recogidas en su ficha técnica. No obstante, la necesidad obliga y se ha convertido en un fármaco frecuentemente utilizado en otras indicaciones, como los síntomas conductuales y psicológicos de los pacientes con enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal, enfermedad con cuerpos de Lewy y enfermedad de Parkinson.

Su utilización no está exenta de efectos secundarios, más probables en poblaciones vulnerables como las personas mayores. Sin embargo, su baja afinidad por el receptor D2 de la dopamina explica que los efectos extrapiramidales sean menos prominentes con este fármaco en comparación con otros antipsicóticos.

Al igual que con debe hacerse con todos los fármacos, los médicos prescriptores deben sopesar el balance riesgo-beneficio a la hora de su indicación autorizada o fuera de ficha técnica e informar claramente al paciente y su familia.

FINANCIACIÓN

La presente revisión no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

CONFLICTOS DE INTERÉS

El autor declara que no existe conflicto de interés.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales

El autor declara que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Confidencialidad de los datos

El autor declara que en este artículo no aparecen datos de pacientes

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

El autor declara que en este artículo no aparecen datos de pacientes

BIBLIOGRAFÍA

- Brett J. Concerns about quetiapine. *Aust Prescr*. 2015;38(3):95-7.
- Komossa K, Rummel-Kluge C, Schmid F, Hunger H, Schwarz S, Srisurapanont M, et al. Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD006625. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;11:CD006625.
- Saller CF, Salama AI. Seroquel: biochemical profile of a potential atypical antipsychotic. *Psychopharmacology (Berl)*. 1993;112(2-3):285-92.
- Modesto-Lowe V, Harabasz AK, Walker SA. Quetiapine for primary insomnia: Consider the risks. *Cleve Clin J Med*. 2021;88(5):286-94.
- Srisurapanont M, Disayavanish C, Taimkaew K. Quetiapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(3):CD000967. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2):CD000967.
- Stanniland C, Taylor D. Tolerability of atypical antipsychotics. *Drug Saf*. 2000;22(3):195-214.
- Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med*. 2009;360(3):225-35.
- John M. Eisenberg Center for Clinical Decisions and Communications Science. Off-Label use of atypical antipsychotics: An update. En: *Comparative effectiveness review summary guides for clinicians* [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2007. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK100372/>
- Chiappini S, Schifano F. Is there a potential of misuse for quetiapine?: Literature review and analysis of the European Medicines Agency/European Medicines Agency Adverse Drug Reactions' Database. *J Clin Psychopharmacol*. 2018;38(1):72-9.
- McKean A, Monasterio E. Off-label use of atypical antipsychotics: cause for concern? *CNS Drugs*. 2012;26(5):383-90.
- Højlund M, Andersen JH, Andersen K, Correll CU, Hallas J. Use of antipsychotics in Denmark 1997-2018: a nation-wide drug utilisation study with focus on off-label use and associated diagnoses. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2021;30:e28.
- NPS MedicineWise. Low-dose quetiapine: place in therapy? *Health News and Evidence*. 2014 Apr.
- Resumen de la Evidencia: Medicamentos fuera de Indicación de ficha técnica. RE-MFI-Nº 9 (Quetiapina. Síntomas psicóticos y conductuales en pacientes con demencia) [Internet]. Direcció General de Farmàcia i Productes Sanitaris, Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública; 17/04/2015. Disponible en: http://www.san.gva.es/documents/152919/2130102/Quetiapina_SPCD.pdf
- El-Saifi N, Moyle W, Jones C, Tuffaha H. Quetiapine safety in older adults: a systematic literature review. *J Clin Pharm Ther*. 2016;41(1):7-18.
- Debernard KAB, Frost J, Roland PH. Quetiapine is not a sleeping pill. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2019;139(13).
- Thompson W, Quay TAW, Rojas-Fernandez C, Farrell B, Bjerre LM. Atypical antipsychotics for insomnia: a systematic review. *Sleep Med*. 2016;22:13-7.
- Anderson SL, Vande Griend JP. Quetiapine for insomnia: A review of the literature. *Am J Health Syst Pharm*. 2014;71(5):394-402.
- Villarejo A, García A, Herrero A, Puertas Martín V. Manejo de los síntomas psicológicos y conductuales en los pacientes con demencia. *Kranion*. 2020;15:20-7.
- Davies SJ, Burhan AM, Kim D, Gerretsen P, Graff-Guerrero A, Woo VL, et al. Sequential drug treatment algorithm for agitation and aggression in Alzheimer's and mixed dementia. *J Psychopharmacol*. 2018;32(5):509-23.
- Grupo de Estudio de Neurología de la Conducta y Demencias de la SEN. Guía oficial de práctica clínica en demencia. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2018. Ediciones SEN; 2018.
- Kyle K, Bronstein JM. Treatment of psychosis in Parkinson's disease and dementia with Lewy Bodies: A review. *Parkinsonism Relat Disord*. 2020;75:55-62.