

EFICACIA DE QUETIAPINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA EN LA SINTOMATOLOGÍA AFECTIVA

Eficacia de quetiapina de liberación prolongada en la sintomatología afectiva

Efficacy of extended release quetiapine in affective symptoms

Cecilio Álamo ^{a,*} y Francisco López-Muñoz ^{a,b}

^aDepartamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid, España

^bFacultad de Ciencias de la Salud, Universidad Camilo José Cela, Madrid, España

Eficacia de quetiapina en la sintomatología afectiva de la esquizofrenia

Introducción

La llamativa sintomatología clínica de la esquizofrenia, sobre todo la positiva, junto con la superposición entre síntomas negativos y síntomas afectivos, ha hecho que la presencia de estos últimos haya pasado tradicionalmente desapercibida. De hecho, en el marco de la psiquiatría kraepeliniana, la esquizofrenia fue considerada como una psicosis no afectiva. Pese a ello, ya en 1924, Bleuler describió la presencia de síntomas depresivos como características de la esquizofrenia, considerando a las alucinaciones y delirios como manifestaciones secundarias del trastorno¹.

En la actualidad, la presencia de sintomatología afectiva en la esquizofrenia es aceptada como un hecho común y algunos autores han argumentado que “los síntomas depresivos se encuentran cuantitativa y cualitativamente entre las características más importantes de la esquizofrenia”². Puesto que la sintomatología afectiva puede tener graves consecuencias para la calidad y esperanza de vida de las personas con esquizofrenia, es importante que estos síntomas estén correctamente diagnosticados y tratados³.

Aspectos epidemiológicos

La tasa de depresión en la esquizofrenia es alta, aunque muy variable, dependiendo de que se valore de forma puntual o a

lo largo de la vida, así como de la consideración de que se trate de un síndrome depresivo o tan sólo de síntomas⁴. En una revisión de más de 36 estudios de pacientes con esquizofrenia, la tasa media de depresión fue de un 25%, con una horquilla de variación del 6-65%⁵. En la mayoría de estos estudios se utilizaron escalas de depresión no adaptadas para su evaluación en pacientes psicóticos, como la de Hamilton o la de Montgomery-Asberg, por lo que los resultados pueden estar influenciados, entre otros, por los síntomas negativos de la esquizofrenia⁶. Los pocos estudios que han empleado la escala específica Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) encuentran tasas del 30⁷ o del 48%⁸, en ambos casos en pacientes con esquizofrenia estable. En nuestro medio, empleando esta escala, la prevalencia de depresión fue del 31% en una muestra de 95 pacientes españoles con esquizofrenia estable⁶.

Los síntomas depresivos pueden presentarse en las distintas fases de la esquizofrenia⁹. Así, en la fase prodromática sorprende la fuerte presencia de síntomas depresivos (76%)^{10,11}. En el primer episodio psicótico, la depresión puede estar presente hasta en el 26,2% de los pacientes^{1,12,13}. La prevalencia de depresión en episodios agudos fue del 29%¹⁴ al 45-75%¹⁵. En la esquizofrenia estable, la presencia de depresión fue del 29%¹⁶, y del 31% en pacientes españoles⁶. En los ancianos con esquizofrenia, su presencia fue del 32 frente al 11% de ancianos sin esquizofrenia¹⁷.

Aspectos etiológicos

Los síntomas depresivos en pacientes con esquizofrenia pueden tener una etiología multifactorial. Para algunos autores, los síntomas depresivos pueden ser un componente nuclear de la esquizofrenia y pueden aparecer en cualquier fase de ésta, como en una recaída o después de un episodio psicótico.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cecilioalamo@hotmail.com (C. Álamo).

co (depresión pospsicótica)^{1,6,18}. Otros autores responsabilizan a los antipsicóticos “per se”, que provocarían la “disforia neuroléptica” al bloquear receptores dopamínergicos en zonas relacionadas con los mecanismos de recompensa y placer, como el núcleo accumbens. Sin embargo, la depresión que puede producirse en pacientes esquizofrénicos sin tratamiento antipsicótico disminuye de forma significativa cuando se inicia el tratamiento y, por el contrario, aumenta cuando se suspende el fármaco antipsicótico. Además, varios estudios no han encontrado diferencias entre los pacientes esquizofrénicos deprimidos y los no deprimidos en relación con la dosis de antipsicóticos recibida^{18,19}.

Una hipótesis alternativa propone que los síntomas depresivos podrían ser secundarios a algunos efectos adversos extrapiramidales (EEP) inducidos por los antipsicóticos que podría explicar entre el 10 y el 15% de los cuadros depresivos en la esquizofrenia. Además, cuando la acatisia se acompaña de disforia se ha asociado con un mayor riesgo de suicidio^{12,18,20}.

Finalmente se ha propuesto que una reacción al estrés, provocada por la psicosis, puede ser la base de los síntomas depresivos en estos pacientes^{6,12,18}.

Importancia de los síntomas depresivos en la esquizofrenia

Durante décadas se consideró que la sintomatología afectiva era un signo de buen pronóstico en la esquizofrenia²¹. Sin embargo, los datos clínicos más recientes los consideran un factor de mala adherencia y de una pobre respuesta al tratamiento²².

La mayor complicación de la depresión en el esquizofrénico es el aumento del riesgo de suicidio, estimado entre el 4,9 y el 10% a lo largo de la vida. La mayoría (64%) de estos pacientes que cometen suicidio lo hacen cuando hay síntomas depresivos, sin haberse asociado el riesgo con los síntomas positivos o negativos^{4,23}.

Independientemente del riesgo de suicidio, la presencia de síntomas depresivos en la esquizofrenia parece ser la causa del 40% de las admisiones hospitalarias de mayor cronicidad, aumento del tiempo de hospitalización y recaídas más frecuentes. Además, hay un mayor deterioro cognitivo, peor funcionamiento psicosocial, bajo rendimiento laboral, mayor índice de desempleo, peores relaciones interpersonales y una calidad de vida más pobre respecto a los pacientes esquizofrénicos sin síntomas afectivos^{6,11,24-26}.

Quetiapina de liberación prolongada, un psicofármaco multifuncional

El amplio espectro de eficacia de quetiapina de liberación prolongada (LP) se debe, con probabilidad, a su capacidad de modificar los sistemas de neurotransmisión dopamínergico, noradrenérgico y serotoninérgico, según la dosis empleada. La eficacia de quetiapina en cuadros psicóticos, tanto en esquizofrenia como en manía, así como en trastornos del estado de ánimo y cuadros de ansiedad, hace que se la considere un psicofármaco multifuncional.

Estructura química, formulaciones farmacéuticas y farmacocinética de quetiapina

La quetiapina es un derivado dibenzotiacépínico, con denominación IUPAC 2-[2-(4-dibenzo [b,f] [1,4] tiazepin-11-yl-1-

piperazinil)etoxi]-etanol, que se presenta en forma de hemifumarato (2 moléculas de quetiapina por 1 de ácido fumárico). Hay 2 formulaciones farmacéuticas de este agente: la quetiapina de liberación inmediata (LI), para administración en 2 tomas diarias, y la quetiapina LP, para una toma al día. La quetiapina LP presenta en su estructura galénica una matriz del gel polimérico de hidroxipropilmethylcelulosa (HPMC) que se enlaza a la molécula de quetiapina formando una estructura en forma de red. En contacto con el agua, el polímero se hincha y forma una capa gelatinosa alrededor del núcleo del comprimido, permitiendo la liberación continua del principio activo durante un período de 20 h²⁷.

Quetiapina LP y LI presentan un perfil farmacocinético lineal, por lo que los aumentos de las concentraciones séricas son proporcionales a los aumentos de dosis²⁸. El estudio comparativo entre ambas formulaciones, realizado por Figueroa et al²⁹ en pacientes psicóticos, evaluó los parámetros farmacocinéticos durante el estado estacionario (4 días). La quetiapina LI se administró en dosis de 150 mg/2 veces al día, mientras que la quetiapina LP se administró en dosis de 300 mg/día. Las áreas bajo la curva plasmática (ABC) (ratio LP/LI = 1,00), así como la concentración mínima (C_{min}) (ratio LP/LI = 1,04) fueron equivalentes, lo que indica que no existe una desprotección terapéutica por bajos valores con la quetiapina LP y permite la sustitución de quetiapina LI por quetiapina LP, manteniéndose la eficacia³⁰.

Por otra parte, la concentración plasmática máxima en estado estacionario (C_{max}) fue aproximadamente un 13% inferior para quetiapina LP que para quetiapina LI. El tiempo (T_{max}) para alcanzar la C_{max} fue de 5 h para quetiapina LP frente a 2 h para la quetiapina LI, por lo que la administración de quetiapina LP durante la tarde mantiene valores eficaces hasta el siguiente día, y permite una titulación más rápida y una mejoría de su tolerabilidad, al coincidir la C_{max} con el período de sueño^{29,31}.

Utilizando técnicas de neuroimagen (PET) se comprobó que, con dosis equivalentes de quetiapina, la ocupación de receptores D_2 fue significativamente mayor con quetiapina LI (50%) que con quetiapina LP (32%). Sin embargo, no hubo diferencias en la ocupación D_2 en el valle (C_{min}). Estos datos confirman la opinión de que quetiapina y clozapina tendrían eficacia antipsicótica con una menor ocupación de receptores D_2 que otros antipsicóticos, en los que es necesaria una ocupación D_2 superior al 65% para llegar al umbral de eficacia. Por otra parte, la menor ocupación receptorial durante la C_{max} podría explicar la mejor tolerabilidad observada con quetiapina LP, ya que algunos efectos adversos se relacionan con los “picos” plasmáticos³².

Tolerabilidad de quetiapina de liberación inmediata frente a quetiapina de liberación prolongada en relación con su perfil farmacocinético

El diferente perfil farmacocinético de quetiapina LI frente a LP, en especial en su C_{max} y en el tiempo para alcanzarla (T_{max}), puede explicar el mejor perfil de tolerabilidad de quetiapina LP, detectado fundamentalmente al inicio del tratamiento. En este sentido se observó que el número total de efectos adversos emergentes, incluyendo sedación y alteraciones del sueño, fue mayor con quetiapina LI (n = 41 EA) que con quetiapina LP (n = 20 EA), destacando de forma

significativa la mayor incidencia de mareos y vértigos ortostáticos con quetiapina LI (33,3%), ausentes con quetiapina LP (0%). Se postula que ello podría deberse a un aumento gradual y menor pico plasmático de quetiapina LP³³.

Por otra parte, se ha realizado un estudio específico para evaluar la duración e intensidad de la sedación, como objetivo primario, y de la tolerabilidad, tras la administración de quetiapina LI frente a quetiapina LP, en 63 sujetos sanos. Una hora después de la administración, la sedación fue significativamente mayor ($p < 0,001$) con quetiapina LI (puntuación analógica = 33,2) que con quetiapina LP (11,3) y las diferencias se mantuvieron de forma significativa a las 2, 4 y 6 h, para ser de menor intensidad y prácticamente igualarse a partir de las 8 h. Estas diferencias se mantuvieron durante los 5 días del estudio. La incidencia de otros efectos adversos, como sequedad de boca, mareos, cefaleas o náuseas, fue mayor en el grupo de quetiapina LI (21,7%) que en el de quetiapina LP (9,8%). Estos datos apoyan la administración de quetiapina LP por la tarde, ya que la mayor sedación aparece a las 6-8 h, coincidiendo con el sueño³⁴.

Los trabajos comentados, junto con el estudio del programa de desarrollo clínico de quetiapina LP, y tras una comparación indirecta con la base de datos de quetiapina LI ($n = 25.359$), permiten afirmar que el mejor perfil de tolerabilidad de quetiapina LP podría deberse a su perfil farmacocinético diferencial³⁴.

Biotransformación, distribución y eliminación de quetiapina

La quetiapina se metaboliza ampliamente a nivel hepático, donde se producen varios metabolitos de ésta. El metabolito más importante es la n-desalquil-quetiapina, conocido como norquetiapina, que se produce por la acción de la

isoenzima CYP3A4 del citocromo P450. El CYP2D6 contribuye en menor medida a la metabolización de quetiapina, formando la 7-hidroxiquetiapina, cuya actividad no se ha especificado. Sólo se elimina de forma inalterada el 1% de quetiapina por orina³¹.

No existen polimorfismos genéticos que afecten al CYP3A4, por lo que no parecen probables variaciones raciales o de base genética en el metabolismo de la quetiapina. Sin embargo pueden darse interacciones a nivel de este isoenzima con algunos inductores (carbamazepina, fenitoína), que incrementarán la proporción de norquetiapina, o inhibidores enzimáticos potentes (ketoconazol, itraconazol, eritromicina o fluvoxamina), que disminuirán la producción del metabolito activo^{35,36}.

Perfil farmacodinámico y mecanismo de acción de quetiapina

Quetiapina interactúa con los sistemas dopaminérgico, noradrenérgico y serotoninérgico, implicados en las psicosis y trastornos afectivos, lo que parece estar en la base de su multifuncionalidad (fig. 1).

Al igual que sucede con otros antipsicóticos atípicos, la quetiapina posee la capacidad de bloquear los receptores 5-HT_{2A} con mayor afinidad que los D₂, lo que puede explicar sus propiedades antipsicóticas y su menor capacidad de provocar EEP e hiperprolactinemia³¹. Además, quetiapina presenta afinidad por diferentes receptores serotoninérgicos y noradrenérgicos que pueden contribuir a su eficacia antidepresiva y ansiolítica³⁷. Asimismo, su metabolito activo, norquetiapina, es de gran importancia, ya que, además de inhibir la recaptación de noradrenalina, presenta también afinidad por diversos receptores serotoninérgicos^{37,38} (tabla 1).

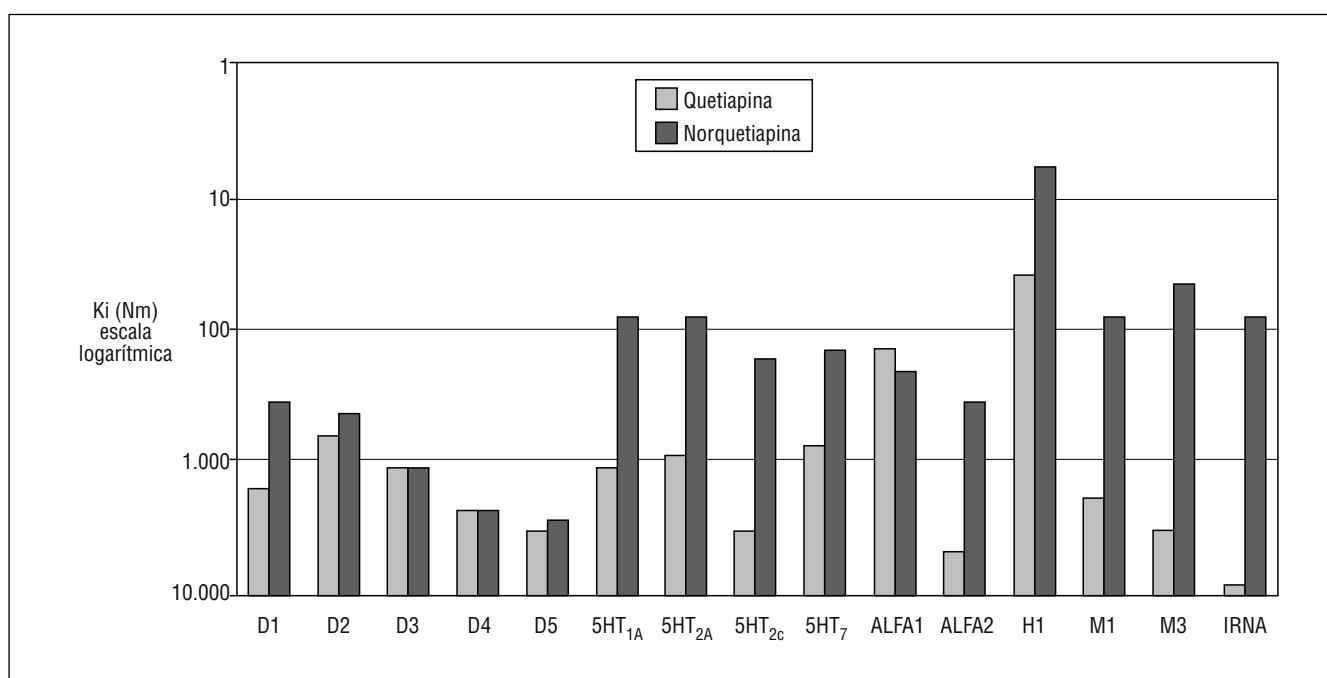


Figura 1 Afinidad de quetiapina y de norquetiapina sobre receptores cerebrales y transportador de noradrenalina. Modificada de Jensen et al³⁸.

Tabla 1 Propiedades farmacoclinicas de quetiapina de liberación prolongada (QLP) y posibles mecanismos implicados en ellas

Efecto clínico	Efecto farmacológico principal	Acción secundaria
Efecto antipsicótico. Síntomas positivos ^{31,39}	Antagonismo R-D ₂	Bloqueo vía mesolímbica
Efecto antipsicótico. Síntomas negativos ^{38,41}	Disociación rápida R-D ₂ (K_{off}) Antagonismo R-5-HT _{2A} y R-5-HT _{2C} (NorQ > QLP) Agonista parcial R-5-HT _{1A} (NorQ > QLP) Inhibición recaptación de NA (NorQ) Antagonista alfa ₂ (QLP > NorQ)	Activación vía mesocortical: Aumento de DA en CPF DA estimula R-D ₂ por el bajo K_{off} de quetiapina
Efecto antimaniaco y antiviraje en trastorno bipolar ³¹	Antagonismo R-D ₂	Bloqueo vía mesolímbica
Efecto antidepresivo ^{37,38,42,44,45}	Inhibición recaptación de NA (NorQ) Antagonismo R-5-HT _{2A} y R-5-HT _{2C} (NorQ > QLP) Agonista parcial R-5-HT _{1A} (NorQ > QLP) Antagonista alfa ₂ (QLP > NorQ) Aumento BDNF	Aumento DA y NA en CPF Aumento transmisión 5HT en hipocampo (AgP R-5-HT _{1A}) Efecto neuroprotector (BDNF)
Efecto ansiolítico ³⁷	Agonista parcial R-5-HT _{1A} (NorQ > QLP) Antagonismo R-5-HT _{2A} y R-5-HT _{2C} (NorQ > QLP)	Potenciación neurotransmisión 5HT y NA.
Efecto hipnótico ^{31,37}	Antagonista H ₁ Antagonismo R-5-HT _{2A}	Sedación, somnolencia (H ₁) Mejoría parámetros sueño (5-HT _{2A})
Tolerabilidad (EEP; prolactina) ^{31,39,40}	Antagonismo R-5-HT _{2A} > R-D ₂ ⁴⁰ Disociación rápida R-D ₂ (K_{off}) ^{31,39} .	Vía nigroestriada: Escasos EEP; no discinesia tardía. Vía tuberoinfundibular: PRL normal
Aumento apetito y peso ^{31,37}	Antagonista: R-H ₁ + R-5-HT _{2A} Agonista parcial R-5-HT _{1A} (NorQ > QLP)	Aumento ponderal (R-H ₁ + R-5-HT _{2A}) Contrarresta aumento de peso (R-5-HT _{1A})

BDNF: *brain-derived neurotrophic factor*; CPF: corteza prefrontal; EER: efectos adversos extrapiramidales; NorQ: norquetiapina.

La ocupación de receptores D₂ en el sistema límbico es el principal mecanismo relacionado con el efecto antipsicótico. Tanto quetiapina como norquetiapina presentan una afinidad por receptores dopaminérgicos D₁ y D₂ moderada (K_i 100 nM - 1 μM). Además, quetiapina se caracteriza por una rápida disociación del receptor D₂, lo que requiere su administración a dosis altas para conseguir el efecto antipsicótico. Sin embargo, esta disociación rápida del receptor D₂ a nivel nigroestriatal se traduce por una baja producción de EEP por quetiapina, así como por la no inducción de una regulación al alza (*up-regulation*) de éstos, lo que explicaría su muy baja incidencia de discinesia tardía^{31,39}. A estos efectos contribuye la mayor afinidad antagonista por el receptor 5-HT_{2A}, como se ha puesto de manifiesto en estudios con PET⁴⁰. En efecto, puesto que la serotonina parece actuar como freno de la vía dopaminérgica nigroestriatal, el bloqueo de los receptores 5-HT_{2A} aumentaría la liberación de dopamina en esta vía, lo que se traduciría por menos EEP. El mayor antagonismo 5-HT_{2A} que D₂ a nivel tuberoinfundibular explica que quetiapina no se relacione con hiperprolactinemia⁴⁰.

Además, tanto quetiapina como norquetiapina facilitan, a través de distintos mecanismos, la liberación de dopamina en la vía mesocortical, lo que explicaría una mejor funcionalidad de la corteza prefrontal (CPF) y el hipocampo, y la

mejoría de los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia, a la vez que contribuiría al efecto antidepresivo. En este caso, el incremento dopamínergico es secundario al bloqueo de receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}, junto con el efecto sinérgico producido por la acción agonista parcial sobre receptores 5-HT_{1A}, fundamentalmente de norquetiapina^{38,41}.

El efecto agonista parcial 5-HT_{1A} de norquetiapina aumenta la neurotransmisión serotoninérgica en el hipocampo, área cerebral alterada en la depresión, hecho que podría estimular la regeneración neuronal de esta zona. Se ha podido comprobar que quetiapina exhibe efectos neuroprotectores, al aumentar factores de crecimiento nervioso, como el *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF)⁴². Además, la estimulación de receptores 5-HT_{1A} aumenta la liberación de acetilcolina (Ach) en CPF, facilitando la plasticidad sináptica relacionada con el aprendizaje y la memoria⁴³.

Por otra parte, la norquetiapina es un inhibidor potente del transportador de noradrenalina, con una afinidad similar a la de algunos antidepresivos, como nortriptilina, amitriptilina o duloxetina³⁸, por lo que aumenta la tasa de noradrenalina y dopamina en la CPF, ya que a este nivel la dopamina utiliza también el transportador de noradrenalina para ser recaptada. Este incremento de monoaminas en CPF se ve favorecido por el bloqueo de receptores α-2 presináp-

ticos que ejerce la quetiapina, además del antagonismo 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} y agonismo parcial 5-HT_{1A}, ya comentados^{36,44}.

Del mismo modo, la capacidad de bloqueo de quetiapina y, en mayor medida, norquetiapina sobre receptores histaminérgicos H₁, algo menor de la observada con clozapina y olanzapina, se relaciona con la sedación, efecto hipnótico e incremento de peso. El bloqueo de receptores 5-HT_{2C} potencia el incremento de peso inducido por el bloqueo H₁; sin embargo, el efecto agonista parcial 5-HT_{1A} contrarresta, en parte, el incremento ponderal. El bloqueo de receptores α-1 adrenérgicos se relaciona con la hipotensión ortostática, que se minimiza con la quetiapina LP. De igual forma, el antagonismo de los receptores muscarínicos producido por norquetiapina, pero no por quetiapina, puede dar lugar a sequedad de boca y estreñimiento^{31,37}.

Finalmente, se sabe que el estrés y la depresión provocan neurodegeneración y que los antidepresivos pueden contrarrestar y revertir este efecto. En estudios experimentales, la quetiapina ha demostrado que previene la disminución de BDNF y la degeneración de células del hipocampo provocada por el estrés continuado. Se postula que estos efectos podrían mejorar los síntomas negativos de la esquizofrenia, así como los déficits cognitivos presentes también en la depresión⁴⁵.

Eficacia de la quetiapina de liberación prolongada en la sintomatología depresiva de la esquizofrenia

En líneas generales, los síntomas depresivos en la esquizofrenia tienden a resolverse cuando los síntomas psicóticos mejoran, aunque hasta el 40% de los esquizofrénicos presentan depresión hasta 12 meses después de detectada^{4,46}. El empleo de antidepresivos tiene poco apoyo de las guías terapéuticas, por lo que se ha planteado la utilidad de los antipsicóticos atípicos⁴⁷. La quetiapina LP, además de su eficacia antipsicótica demostrada en estudios controlados⁴⁸⁻⁵⁰, posee una base científica de eficacia ansiolítica y antidepresiva que se presenta en las distintas fases de la psicosis.

Arvanitis et al⁵¹ fueron los primeros en comunicar la eficacia de la quetiapina en los síntomas afectivos en pacientes con episodios psicóticos agudos. Estos resultados han sido corroborados en otros estudios en la fase aguda de la esquizofrenia, siendo quetiapina superior al haloperidol y placebo en la mejoría de la sintomatología afectiva (grupo de síntomas afectivos de la escala BPRS)⁵². Posteriormente, un amplio estudio demostró que quetiapina mejoró, de forma significativa, el humor depresivo, sentimientos de culpa, preocupación y somatización, así como la ansiedad, tanto frente a haloperidol como a placebo⁵³. Asimismo, en el estudio QUEST, la quetiapina se mostró significativamente más efectiva que risperidona en los síntomas depresivos (HAM-D)⁵⁴.

En pacientes crónicos, con síntomas positivos persistentes, el tratamiento con quetiapina (600 mg/día) superó al haloperidol (20 mg/día) en la sintomatología depresiva ($p = 0,006$) (factor de depresión de Kay). Este efecto no fue secundario a una mejoría de los síntomas positivos, negativos o extrapiramidales, sino que parece deberse a una acción específica de quetiapina sobre la sintomatología depresiva⁵⁵. De igual modo, en un estudio abierto, de continuación

de 3 estudios previos, quetiapina mejoró de forma mantenida los síntomas depresivos y la ansiedad en esquizofrénicos⁵⁶.

Un estudio naturalístico comparativo, de 24 meses de duración, estudió, mediante la escala CDSS, la eficacia antidepresiva de diversos antipsicóticos atípicos, como olanzapina, quetiapina, risperidona y ziprasidona en 226 pacientes con ingreso agudo de psicosis (BPP, Bergen Psychosis Project). Pese a que los resultados globales no muestran diferencias significativas entre los atípicos, sin embargo, se observó una superioridad significativa de quetiapina sobre olanzapina y risperidona en varias escalas psicométricas. Además, en el grupo tratado con quetiapina no fue necesario el empleo de fármacos anticolinérgicos en ningún paciente, índice de tolerabilidad extrapiramidal, frente a la prescripción en el 5,4% para olanzapina, 18,5% para ziprasidona y 23,1% en el caso de risperidona⁵⁷. Diversas guías y consensos consideran a la quetiapina como el agente de primera elección en ancianos, por ser más sensibles a los EEP^{58,59}. En el estudio CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) se comprobó que los antipsicóticos empleados mejoraron la sintomatología depresiva (escala CDSS), pero la quetiapina fue superior a risperidona ($p = 0,006$) en los pacientes que presentaban una mayor sintomatología (CDSS > 6)¹³. Estos datos indicarían que la quetiapina es más eficaz cuando la sintomatología depresiva es más grave, hecho independiente de su eficacia antipsicótica⁵⁵.

En España, Majadas et al⁶ evaluaron la prevalencia de la depresión mediante la escala CDSS en una muestra de 95 pacientes con esquizofrenia estable. El 90% de los pacientes tratados con quetiapina no presentaba síntomas de depresión (CDSS < 5), frente al 56% de los tratados con risperidona, el 44% con olanzapina y el 67% de los tratados con fluifenazina, lo que parece confirmar, con las reservas metodológicas de los estudios observacionales, las propiedades antidepresivas de quetiapina, al igual que en el estudio CATIE, en pacientes con esquizofrenia estable⁶.

Por su parte, en el estudio EUFEST (European First Episode Schizophrenia Trial), realizado en pacientes con un primer episodio psicótico, de los que el 38,3% presentaba un síndrome depresivo grave (CDSS > 6), se observó que el 18,5% de los pacientes tratados con haloperidol, el 28,6% con olanzapina, el 12,5% con amisulpride y el 9,8% con ziprasidona, eran tratados además con antidepresivos. Los pacientes tratados con quetiapina, al igual que en los estudios anteriores, eran los que menos necesitaban el tratamiento antidepresivo adicional (5,8%)⁴⁶.

En relación con la formulación de quetiapina LP en una sola toma diaria, lo que facilita la cumplimentación y su tolerabilidad^{33,34}, también existen estudios que ponen de manifiesto su eficacia en los síntomas depresivos de los pacientes esquizofrénicos. El primer estudio, aleatorizado, doble-ciego, con quetiapina LP en síntomas depresivos de esquizofrénicos fue el realizado por Kahn et al⁶⁰. La quetiapina LP (600 y 800 mg/día) redujo de forma significativa el grupo de síntomas depresivos de la escala PANNS.

En el estudio RECOVER (fase IIIb), de 12 meses de duración y diseño aleatorizado, prospectivo, paralelo y comparativo frente a risperidona, realizado en 798 pacientes, la quetiapina LP mejoró de forma significativa ($p = 0,001$) la sintomatología depresiva (CDSS y CGI-SCH) y fue mejor to-

lerada en síntomas neurológicos, disfunción sexual y perfil plasmático de prolactina que la risperidona⁶¹.

Finalmente, en otro estudio de 12 semanas de duración, en pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo, la quetiapina LP fue significativamente superior a risperidona en la reducción de los síntomas depresivos evaluados mediante HAM-D y no demostró inferioridad según la escala CDSS⁶².

Conclusiones

Los síntomas afectivos son frecuentes en la esquizofrenia. En la actualidad se sabe que la presencia de éstos empeora el pronóstico del cuadro psicótico, aumenta la tasa de suicidios, empeora la calidad de vida y respuesta al tratamiento antipsicótico. El perfil receptorial de quetiapina LP, capaz de interactuar con los 3 sistemas de neurotransmisión implicados, tanto en la esquizofrenia como en la depresión, junto con la eficacia contrastada en depresión bipolar y unipolar, invita a su empleo en esta patología. Los resultados con quetiapina LP son prometedores, tanto por su eficacia en trastornos psicóticos como afectivos, ya sean aislados o comórbidos, como por su tolerabilidad general, neurológica y endocrinológica.

Eficacia de quetiapina de liberación prolongada en el trastorno bipolar

Introducción

El trastorno bipolar (TB) es fundamentalmente una inestabilidad del estado de ánimo. Clásicamente se ha diferenciado entre el TB tipo I (TBI), que se caracteriza por la presencia de, al menos, un episodio maníaco o mixto acompañado de depresión; y el TB tipo II (TBII), que se caracteriza por uno o más episodios depresivos, con al menos un episodio de hipomanía de duración superior a 4 días. El trastorno ciclotímico tiene un curso recurrente y crónico, con mayor oscilación sintomatológica, pero de menor gravedad que la observada en TBI o TBII. Entre el 15 y el 50% de los pacientes ciclotípicos suele progresar a TBI y, fundamentalmente, a TBII⁶³.

El tratamiento farmacológico del TB es complejo y existen pautas de tratamiento para sus distintas fases: episodios maníacos, episodios depresivos y de mantenimiento. En este sentido, la polifarmacia con medicamentos de grupos terapéuticos diferentes y distintos mecanismos de acción es más la norma que la excepción. Precisamente, los antipsicóticos atípicos tienen una presencia importante en el tratamiento del TB, y entre ellos la quetiapina, motivo de este trabajo, presenta un amplio espectro de eficacia³⁷.

Los conocidos estudios epidemiológicos ECA (Epidemiological Catchment Area Sudy, 1981) y NCS (National Comorbidity Survey, 1991) cifraron la prevalencia de TB en aproximadamente el 1% de la población. Sin embargo, la prevalencia depende de la definición y de los criterios seguidos. Así, según el DSM-IV-TR, la prevalencia global del TB alcanza el 3,7%, siendo el TBII más frecuente que el TBI. Cuando se contemplan criterios que van más allá de los del DSM-IV-TR se habla del “espectro bipolar”, que alcanza una tasa global de prevalencia del 3-6,5%^{64,65}.

El TB, debido en gran parte a su curso crónico y recidivante, supone una carga importante para el paciente, la familia y la sociedad, y su tratamiento es fundamental para evitar las principales complicaciones de la enfermedad. Según la OMS, el TB es la cuarta causa de incapacidad neuropsiquiátrica entre los 15 y los 44 años de edad y los pacientes bipolares usan la sanidad más que los depresivos o pacientes con enfermedades médicas crónicas⁶⁶.

La complicación más grave del TB es el suicidio. El 25-50% de los enfermos con TB intentan suicidarse, siendo la prevalencia para el TBI del 32,4 y del 36,3% para el TBII⁶⁷. En la fase depresiva se producen la mayoría de los intentos y suicidios consumados. Otras cargas importantes asociadas al TB son una mayor mortalidad por causas médicas, el abuso de sustancias, fundamentalmente el alcoholismo, la comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos, como trastornos de ansiedad, de la conducta y alimentarios, junto a la cronificación de síntomas afectivos³⁷.

En el contexto del TB, la quetiapina LP es el único agente aprobado como monoterapia o terapia de adicción para episodios agudos maníacos o mixtos, así como en monoterapia de episodios depresivos agudos y como terapia adyuvante de mantenimiento para el TBI y TBII. Además de sus propiedades antipsicóticas, este amplio espectro de estabilización del estado del ánimo puede simplificar notoriamente el tratamiento⁶⁸.

El papel de la quetiapina en la manía y en episodios mixtos

Los episodios agudos maníacos o mixtos, definidos como la coexistencia de síntomas depresivos y maníacos, requieren una intervención rápida para el control de la agitación, de los síntomas afectivos y de los síntomas psicóticos. Diferentes estudios han demostrado que los antipsicóticos suelen actuar más rápido en el control de la agitación, excitación, grandiosidad, hostilidad y desorganización psicótica, que el litio o los anticonvulsionantes. Sin embargo, los antipsicóticos clásicos, en pacientes con TB, provocan efectos extrapiramidales y discinesia tardía con más frecuencia que en los pacientes esquizofrénicos. Además, los antipsicóticos clásicos se han asociado a un mayor riesgo de episodios depresivos y ciclación rápida⁶³. En este sentido, la quetiapina, por su suave unión a receptores D₂ y mayor capacidad de bloqueo 5-HT₂, tal y como hemos comentado en el apartado de esquizofrenia, puede ser muy interesante en el tratamiento del TB por su buena tolerabilidad extrapiramidal.

La quetiapina, en estudios clínicos controlados, ha demostrado su eficacia tanto en monoterapia como asociada a eutimizantes, en pacientes bipolares adultos y adolescentes con episodios maníacos o mixtos agudos, mejorando un amplio espectro de síntomas, especialmente los síntomas centrales de la manía como la psicosis, agitación y agresión.

La formulación de LI de quetiapina en monoterapia, a dosis de hasta 800 mg diarios, en pacientes con TBI en fase maníaca aguda, produjo una mejoría significativamente superior a la del placebo, según la escala YMRS (Young Mania Rating Scale) desde la primera semana, efecto que aumentó a las 3 semanas (el 53,3 frente al 27,4%) y a las 12 semanas (el 72,0 frente al 41,1%)⁶⁹. En otro estudio de diseño similar, quetiapina LI fue superior al placebo en la semana

12 y una proporción significativa de pacientes que no respondieron a la tercera semana respondió a las 12 semanas. Es de destacar que al final del estudio, el 61,4% de los pacientes tratados con quetiapina logró la remisión, parámetro clínicamente más relevante que la respuesta. Las tasas de respuesta al haloperidol son comparables a las de quetiapina, pero se acompañaron del triple de EEP⁷⁰.

En un estudio comparativo con paliperidona, en el que la quetiapina (400 a 800 mg/día) se empleó como comparador activo, la tasa de respuesta de quetiapina fue del 49 frente al 34,6% del placebo⁷¹. En otro estudio realizado en 41 pacientes ambulatorios del espectro bipolar con manía leve o hipomanía, el tratamiento con quetiapina a una dosis media de 232 mg/día durante 8 semanas, produjo una mejoría en la escala de impresión clínica global para el TB (CGIBP) superior al placebo. Usando la escala YMRS, la respuesta con quetiapina fue marginalmente superior, aunque no de forma significativa ($p < 0,06$). El pequeño tamaño muestral y sus características, episodios mixtos en la mitad de los pacientes y amplia tasa de abandonos (36%) limitan la interpretación de los resultados de este estudio⁷².

Por otra parte, la quetiapina en monoterapia (dosis media de 640 mg/día) consiguió tasas de respuesta y de remisión significativamente mayores a las del litio a las 4 semanas de tratamiento⁷³. La quetiapina en 50 adolescentes con TBI, con episodio agudo maníaco o mixto, produjo una respuesta similar al valproato, según la escala YMRS, aunque más rápida, siendo las tasas de respuesta y remisión a las 4 semanas superiores con quetiapina⁷⁴. Basado en los resultados de estos ensayos, el rango de dosis sugerida para quetiapina en monoterapia es de 400-800 mg/día⁶⁸.

La quetiapina se ha utilizado también asociada a otros eutimizantes, como terapia de potenciación, en pacientes parcialmente respondedores a litio o valproato. En 30 adolescentes con TBI, con episodio agudo maníaco o mixto, la adición de quetiapina (dosis media 432 mg/día durante 6 semanas) a valproato fue superior en la puntuación de la escala YMRS y en la tasa de respuesta al grupo tratado con valproato más placebo⁷⁵. Asimismo, los resultados de 2 estudios clínicos de 3 y 6 semanas de duración^{76,77}, con diseños prácticamente idénticos, indican que la adición de quetiapina a los pacientes tratados con litio o valproato produce de forma significativa una mayor reducción en las puntuaciones YMRS y en la respuesta, en comparación con los pacientes tratados con el estabilizador más placebo. No obstante, en un ensayo multicéntrico se produjo una mejoría con la adición de quetiapina al valproato o litio en la escala YMRS que no llegó a alcanzar significación estadística frente al placebo⁷⁸. De igual modo, la quetiapina como coadyuvante no redujo el consumo de alcohol en pacientes bipolares respecto al placebo⁶⁸.

En relación con quetiapina LP se ha realizado un estudio de fase III para evaluar su eficacia y tolerabilidad en pacientes con TBI en fase maníaca. Los resultados indican que quetiapina LP (dosis media de 604 mg/día) fue superior al placebo, mejorando de forma significativa los síntomas maníacos desde el cuarto día hasta las 3 semanas de duración del estudio. Las tasas de respuesta y remisión fueron significativamente mayores con quetiapina LP y ésta fue más eficaz que el placebo en el tratamiento de síntomas depresivos, de acuerdo con la escala MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale)⁷⁹. Los eventos adversos más comunes con

quetiapina LP fueron sedación, sequedad de boca y somnolencia de intensidad leve a moderada⁷⁹, siendo similares a los reportados en pacientes bipolares con quetiapina LI. No obstante, el aumento de niveles más gradual y un menor pico plasmático (C_{max}) de quetiapina LP respecto a quetiapina LI, podría explicar una menor incidencia de mareos y vértigos ortostáticos observada en pacientes esquizofrénicos³³, y una menor sedación al inicio del tratamiento, como se ha observado en voluntarios sanos³⁴. Además, la quetiapina LP en una sola dosis diaria podría facilitar la adherencia al tratamiento, hecho que necesita comprobación específica⁸⁰.

Estos resultados han avalado la aprobación oficial de quetiapina como monoterapia o como terapia de adicción para episodios agudos maníacos y mixtos en adultos y adolescentes⁶⁸. Asimismo, quetiapina, al igual que algunos agentes atípicos, ha sido catalogada por la Sección de Farmacopsiquiatría de la Asociación Mundial de Psiquiatría con la máxima categoría, “A” (buena evidencia científica, respaldada por al menos 1 estudio controlado con placebo) para el tratamiento de la manía y de los episodios mixtos, tanto en monoterapia como asociada a litio o valproato⁶⁵.

Possible mecanismo de acción antimaniaca de quetiapina
Como hemos comentado en la sección dedicada a la esquizofrenia, la ocupación de receptores D_2 en el sistema límbico es el principal mecanismo relacionado con el efecto antipsicótico. El antagonismo dopamínérigo en áreas como el sistema límbico está directamente relacionado con el efecto antipsicótico y antimaniaco de quetiapina, y probablemente disminuya el riesgo de viraje a manía cuando se utiliza en el tratamiento de la depresión bipolar y en la fase de mantenimiento^{31,36}. Además, hay estudios que indican que la capacidad de bloquear los receptores $5-HT_{2A}$ con mayor afinidad que los D_2 influye en el efecto antipsicótico y antimaniaco. Además, la estimulación adicional, directa o indirecta, de los receptores postsinápticos $5-HT_{1A}$, puede maximizar la eficacia antimaniaca⁸¹. Como hemos comentado, la quetiapina y su metabolito norquetiapina gozan de estas propiedades farmacodinámicas, hecho que puede explicar su eficacia antimaniaca.

Papel de la quetiapina de liberación prolongada en la depresión bipolar

Clásicamente, los episodios maníacos e hipomaníacos han sido considerados como el objetivo principal del tratamiento del TB. Sin embargo, son las fases depresivas las que dominan el curso longitudinal de este trastorno. En el estudio del NIMH, de 15 años de seguimiento, los pacientes con TBI se encontraban en fase depresiva el 31% del tiempo y en manía el 10%; en el TBII, el porcentaje de tiempo en depresión era del 52 frente al 1,6% del tiempo en manía o hipomanía. Además, las consecuencias de la depresión sobre funcionalidad, discapacidad, calidad de vida, salud general y riesgo de suicidio se consideran mayores que las de la manía⁸². Pese a ello, hasta el año 2003 no había sido aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) ningún medicamento para el tratamiento de la depresión bipolar⁶³.

Es destacable que, al contrario de lo que sucede en la manía en la que tanto litio como valproato y carbamazepina, así como los antipsicóticos, superan al placebo, en el caso de

la depresión bipolar, sólo quetiapina y, en menor medida, olanzapina han mostrado eficacia en monoterapia^{63,65}.

Los estudios más importantes para la demostración de la eficacia de quetiapina en monoterapia, en episodios agudos de depresión bipolar, se conocen con los acrónimos BOLDER I⁸³ y BOLDER II⁸⁴ (BipOLar DEpRession). Estos estudios, de diseño prácticamente idéntico, controlados frente a placebo y de 8 semanas de duración, indican que la quetiapina LI a las dosis de 300-600 mg diarios fue significativamente superior al placebo en la reducción total de la sintomatología depresiva según la escala MADRS, considerada como objetivo primario. Las tasas de respuesta (disminución superior al 50% en la puntuación total MADRS) y remisión (puntuación inferior a 12 en MADRS) fueron significativamente también superiores con quetiapina frente al placebo. La mejoría se produce desde la primera semana en todos los síntomas principales de depresión, tanto en la escala MADRS como en la escala de Hamilton para la depresión (HAM-D) y en la gravedad del cuadro, según la escala de Impresión Clínica Global (CGI-S). Asimismo, la calidad de vida y la ansiedad mejoraron más con quetiapina, y esta mejoría fue independiente de la presencia o no de sedación. La eficacia de quetiapina LI a la dosis de 300 mg fue similar a la de 600 mg, por lo que ambas dosis han sido aprobadas para el tratamiento de la depresión bipolar^{37,85}.

Por otra parte se han realizado 2 estudios con quetiapina en monoterapia, conocidos con el acrónimo EMBOLDEN I⁸⁶ y EMBOLDEN II⁸⁷ (Efficacy of Monotherapy Seroquel in BipOLar DEpressioN). En el primero se introduce al litio como comparador activo de eficacia y en el segundo la paroxetina. En estos estudios se realiza una evaluación a las 8 semanas y los pacientes que reúnen unos criterios específicos de respuesta entran en una fase de prolongación del tratamiento de 52 semanas. En el estudio EMBOLDEN I, quetiapina 600 mg/día (pero no quetiapina 300 mg/día) fue significativamente superior al litio en la reducción de la puntuación MADRS en la semana 8. No existieron diferencias entre litio y placebo, si bien la litemia en algunos pacientes se pudo considerar baja. En el estudio EMBOLDEN II, la quetiapina a las dosis de 300 y 600 mg/día redujo la puntuación total de la escala MADRS significativamente más que paroxetina a la dosis de 20 mg/día. Además, paroxetina no se diferenció de forma significativa del placebo^{37,87}. En estos estudios, la quetiapina consiguió, en los episodios agudos de depresión bipolar, unas tasas de respuesta y remisión significativamente más altas y más tempranas que el placebo, desde la primera o segunda semana³⁷.

Asimismo, quetiapina LP (300 mg/día) ha sido estudiada en adultos con TBI o TBII en depresión aguda, en un estudio de 8 semanas, controlado con placebo. Desde la primera semana de tratamiento, la quetiapina LP mostró una mejoría, respuesta y remisión significativamente superiores a la del placebo, de acuerdo con la escala MADRS, hecho que se mantuvo a lo largo de las 8 semanas del estudio. La quetiapina LP mejoró los síntomas principales de la depresión de forma mucho más rápida que la observada con antidepresivos, sin que se presentara manía o hipomanía emergente, hecho que puede presentarse con el empleo de antidepresivos. Los efectos adversos más frecuentes fueron sequedad de boca, sedación y somnolencia, en su mayoría de intensidad leve y moderada. El incremento de peso con quetiapina LP tras las 8 semanas

de tratamiento fue superior en 1,3 kg de media al placebo, aunque no hubo abandonos por incremento ponderal⁸⁸.

El conjunto de datos clínicos indica que quetiapina es eficaz y bien tolerada en el tratamiento de la depresión bipolar. Su eficacia se pone de manifiesto desde la primera semana de tratamiento, lo que constituye una ventaja significativa frente a los comparadores activos, como el litio o la paroxetina. Se recomienda el empleo de quetiapina a la dosis de 300 mg/día debido a su baja tasa de efectos adversos, aunque, si fuera necesario, se puede titular hasta la dosis de 600 mg/día. En resumen, los datos son positivos para quetiapina en monoterapia y negativos para aripiprazol y ziprasidona, mientras que con olanzapina son inconcluyentes y mayoritariamente negativos⁶⁵, lo que justifica que quetiapina esté aprobada para el tratamiento de los episodios depresivos mayores en el TB⁶⁸.

Possible mecanismo de acción antidepresiva de quetiapina de liberación prolongada

Las propiedades antidepresivas de la quetiapina LP podrían deberse a su capacidad de modular los 3 sistemas monoaminérgicos, noradrenérgico, serotoninérgico y dopamínergico, implicados en la fisiopatología de la depresión. En efecto, tal y como hemos desarrollado en el apartado de esquizofrenia, la quetiapina y, en mayor medida, su metabolito norquetiapina, facilitan la transmisión serotoninérgica al comportarse como agonistas parciales de receptores 5-HT_{1A}. El aumento de la neurotransmisión serotoninérgica en hipocampo, área cerebral alterada en la depresión, podría estimular la regeneración neuronal de esta zona, al aumentar factores de crecimiento nervioso como el BDNF⁴².

Por otra parte, la norquetiapina se comporta como un inhibidor potente del transportador de noradrenalina, lo que aumenta el funcionalismo noradrenérgico, siendo la afinidad por este transportador similar a la de algunos antidepresivos como la nortriptilina, la amitriptilina o la duloxetina³⁸. Además, la norquetiapina bloquea los receptores α-2 presinápticos, 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}, que aumentan la tasa de noradrenalina en la CPF^{30,36,38,44}.

Asimismo, la quetiapina y la norquetiapina facilitan la liberación de dopamina en la vía mesocortical, lo que explicaría una mejor funcionalidad de la CPF. El déficit de dopamina en el córtex prefrontal está relacionado con la aparición de síntomas cognitivos y afectivos, lo que podría explicar parte de los síntomas centrales de la depresión, como la anhedonia, el retraimiento social, la pérdida de motivación y el enfleantamiento psicomotor⁸⁹. En este caso, el incremento dopamínergico es secundario al bloqueo de receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}, junto con el efecto sinérgico producido por la acción agonista parcial sobre receptores 5-HT_{1A}, fundamentalmente de norquetiapina. Asimismo, la dopamina en CPF es recaptada por el transportador de noradrenalina que, al ser inhibido por la norquetiapina, aumenta la tasa dopamínnergica corticocfrontal, lo que contribuiría a su efecto antidepresivo^{38,41}.

Papel de la quetiapina de liberación prolongada en el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar

El principal objetivo de la terapia de mantenimiento del TB es prevenir las recaídas y recurrencias de los episodios ma-

níacos o depresivos. Además, puesto que estos tratamientos son prolongados se debe considerar la tolerabilidad a largo plazo de los fármacos empleados. Una norma básica en el tratamiento de mantenimiento del TB es que cuando un episodio agudo ha sido controlado con un medicamento, éste debe emplearse en la fase de mantenimiento⁶⁵. En este sentido, la quetiapina ha demostrado su eficacia en 3 estudios controlados, tanto en la fase maníaca como en fase depresiva, siendo el único antipsicótico aprobado por la FDA en monoterapia para el tratamiento de ambas fases, por lo que es un candidato a considerar en la terapia de mantenimiento del TB en los pacientes respondedores en fases agudas⁹⁰.

El primer estudio que pone de manifiesto la eficacia de quetiapina (dosis flexible de 400 a 800 mg/día) asociada a litio o valproato en la terapia de mantenimiento del TB fue el realizado por Vieta et al⁹¹ en pacientes con TBI. Tras 12 semanas de estabilización, 628 pacientes fueron aleatorizados al tratamiento con quetiapina o placebo durante 104 semanas. La quetiapina disminuyó de forma significativa frente a placebo ($p < 0,001$) la posibilidad de recurrencia, tanto a episodios maníacos como depresivos o mixtos, siendo el riesgo de recurrencia del 18,5% para quetiapina frente al 49% para el placebo. En un segundo estudio, de diseño similar, realizado en 1.953 pacientes con TBI durante 2 años, el tiempo de recurrencia para cualquier episodio fue del 20,3% para quetiapina frente al 52,1% para el placebo, siendo estos datos altamente significativos ($p < 0,0001$)⁹². En un reciente estudio de continuación, realizado en 1.226 pacientes estabilizados con quetiapina (300-800 mg/día), que fueron aleatorizados al tratamiento con litio, placebo o quetiapina, se observó que tanto litio como quetiapina prolongaron el tiempo de recurrencia a cualquier episodio respecto al placebo⁹³. Estos estudios son los primeros en poner de manifiesto que un tratamiento combinado previene tanto las recaídas maníacas como depresivas del paciente bipolar.

El riesgo de precipitar un episodio maníaco es una preocupación importante en el tratamiento de la depresión bipolar. El 20-40% de los pacientes con depresión bipolar tratados con antidepresivo sufren, a largo plazo, un viraje a manía. Los datos aportados por los estudios clínicos comentados señalan que la incidencia de manía emergente fue mayor en el grupo placebo (5,2%) que en los que recibieron quetiapina (2,9%). Asimismo, no se presentó ningún caso de manía emergente entre los 133 pacientes con depresión bipolar tratados con quetiapina de liberación prolongada⁸⁵. En un metaanálisis reciente, ningún tratamiento en monoterapia se asoció con una reducción significativa de las recaídas en episodios maníacos o depresivos. Sin embargo, la asociación de quetiapina con litio o con valproato fue la única terapia de combinación que se asoció a una reducción significativa del riesgo de recaídas en episodios depresivos o maníacos⁹⁴.

Possible mecanismo de acción de quetiapina en el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar
Explicar el mecanismo de acción de un determinado medicamento en cualquiera de las fases del TB puede resultar más o menos fácil de comprender. Sin embargo, explicar que una misma molécula, en este caso quetiapina LP, sea

capaz de actuar en los 2 polos de la enfermedad e impedir el paso de una a otra fase es mucho más complejo.

Tanto quetiapina como norquetiapina presentan una afinidad por receptores dopaminerigicos D₁ y D₂ moderada (K_i 100 nM-1 μM). La ocupación de receptores D₂ en el sistema límbico es el principal mecanismo relacionado con el efecto antipsicótico y antimaniaco de la quetiapina, y probablemente disminuya el riesgo de viraje a manía cuando se utiliza en el tratamiento de la depresión bipolar y favorezca su eficacia en la prevención de recaídas de manía en la fase de mantenimiento³⁶.

Conclusiones

El TB es una de las condiciones más difíciles de diagnosticar con precisión y de tratar de forma adecuada. Las estrategias terapéuticas que existen en la actualidad pueden aumentar el riesgo de cambios del estado de ánimo, suicidio y eventos adversos potencialmente graves. La polifarmacia suele ser la norma en el manejo de estos pacientes, pero aumenta el riesgo de toxicidad, de interacciones medicamentosas y de no adherencia al tratamiento. En este escenario, contar con un agente farmacológico con potencial antipsicótico y antimaniaco agudo, dotado a la vez de efectos antidepresivos y con capacidad de controlar el viraje hacia las distintas fases del TB, es deseable y cubre las bases para realizar una estrategia eficaz de ataque y mantenimiento. Posiblemente, el conjunto de datos farmacodinámicos y clínicos con que cuenta quetiapina la acercan a este objetivo. Por ello, quetiapina, tanto por su eficacia en las distintas fases del TB como por su tolerabilidad general, neurológica y endocrinológica, es el agente de primera línea recomendado en varias guías terapéuticas, incluyendo la reciente Guía de Práctica Clínica en Trastorno Bipolar del Ministerio de Sanidad⁹⁵⁻⁹⁷.

Eficacia de quetiapina de liberación prolongada en depresión mayor

Introducción

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 NCS (National Comorbidity Survey), que seguía criterios del DSM-III-R, la prevalencia de la depresión a lo largo de la vida se ha estimado en un 17%⁹⁸. En España, la depresión tiene una amplia dispersión estadística, que oscila entre el 5-20%⁹⁹. Según una reciente encuesta de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el trastorno depresivo mayor (TDM) tiene una prevalencia del 4-10% y entre un 3-6% en los últimos 12 meses¹⁰⁰. El TDM, en su forma más grave, puede acompañarse de ideación suicida, estimándose una tasa de suicidio consumado del 4% en estos pacientes¹⁰¹.

A nivel mundial, en 2004, la depresión fue la principal causa de discapacidad, suponiendo el 13,4 y el 8,3% del total de años perdidos por discapacidad en mujeres y varones, respectivamente. Una parte de esta discapacidad se debe a que sólo una pequeña parte de personas 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 tratamiento¹⁰². Según la OMS, esta situación debe cambiar, ya que un tratamiento eficaz no sólo beneficia al paciente, sino que también mejora su entorno económico, laboral y social¹⁰⁰.

Las guías terapéuticas actuales, tanto americanas como europeas, recomiendan para el TDM moderado y grave, como tratamiento de primera línea, la monoterapia con antidepresivos, psicoterapia o ambos. La depresión grave puede requerir la combinación de un antidepresivo y un antipsicótico, terapia electroconvulsiva o la combinación de antidepresivos y psicoterapia¹⁰³. 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 éstos o presenta respuestas parciales. Por otra parte, el alivio de los síntomas, con cualquier antidepresivo, no comienza antes de la segunda o tercera semana de tratamiento y tan sólo el 28% de pacientes logra la remisión dentro de las 10-14 semanas de tratamiento¹⁰⁴.

En los pacientes que no responden o presentan una respuesta parcial al antidepresivo se han propuesto varias alternativas¹⁰⁵. 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. La sustitución o cambio (*switching*) del antidepresivo por otro, generalmente de grupo farmacológico diferente, no aprovecha los efectos beneficiosos de una respuesta parcial con el primer antidepresivo. La asociación del antidepresivo de base con otro con mecanismo de acción complementario (*combination*), como por ejemplo añadir a un ISRS un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina (IRNA), como la reboxetina, es una alternativa a considerar¹⁰⁶. 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 remisión¹⁰⁷. En este 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 monoterapia¹⁰⁸.

Por otra parte, los resultados de varios estudios clínicos^{104,109-111} 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. Sin embargo, la indicación oficial de quetiapina LP, tanto en Estados Unidos como en Europa, es como terapia adyuvante en pacientes en depresión mayor que no responden al tratamiento con antidepresivos¹¹². 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 Sanidad¹¹³. Comentaremos, a continuación, el papel de quetiapina tanto en monoterapia como en terapia adyuvante de la depresión mayor.

Papel de quetiapina de liberación prolongada en monoterapia en depresión mayor

La eficacia de quetiapina LP en 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. Todos los ensayos incluyeron a pacientes que cumplieron con los criterios DSM-IV para un TDM, tanto en episodios únicos como recurrentes, aunque la mayoría de los pacientes en estos estudios fueron diagnosticados como recurrentes.

Eficacia de quetiapina de liberación prolongada en monoterapia en la fase aguda de la depresión unipolar

En 3 estudios, con un desarrollo metodológico similar, se muestra la eficacia de quetiapina LP en monoterapia en el tratamiento de la fase aguda de la depresión unipolar. En 2 de ellos^{109,110} la eficacia se evaluó durante 6 semanas de tratamiento controlado frente a placebo, realizándose un análisis agrupado con un total de 968 pacientes. El objetivo primario fue la disminución en la puntuación total, de acuerdo con la escala de depresión de Montgomery-Asberg (MADRS). 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 semana¹¹².

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 IRNS¹¹⁴. Las tasas de remisión en la sexta semana fueron similares, pese a las diferencias metodológicas, a las obtenidas después de 12 semanas de tratamiento con antidepresivos de primera línea en el estudio STAR*D¹¹⁵.

De igual modo, la eficacia de quetiapina LP en monoterapia, 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. Si a las 2 semanas la respuesta no era la adecuada (disminución de más de un 20% en la puntuación total, según la MADRS) se incrementaba la dosis de quetiapina LP a 300 mg/día. La evaluación se realizó a las 6 semanas tras el cambio de tratamiento. Es de 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. Al igual que en los estudios anteriormente comentados, la eficacia de quetiapina LP se puso de manifiesto significativamente a la primera semana de tratamiento y ésta se mantuvo durante las 8 semanas del

estudio. Asimismo, las tasas de respuesta y de remisión fueron significativamente mayores para quetiapina LP frente a placebo, demostrando además un efecto ansiolítico, de acuerdo con la escala HAM-A¹⁰⁴. Es de destacar que quetiapina LP mejora la sintomatología depresiva, tanto en pacientes con alto como con bajo nivel de ansiedad, lo que demuestra que su efecto antidepresivo es independiente de su acción ansiolítica o de su mejoría del sueño¹¹⁶.

El hecho de que quetiapina LP consiga respuestas desde la primera semana, hecho independiente de su efecto sobre el sueño, ya que mejora diversos ítems no relacionados con el mismo, puede considerarse una ventaja sobre los antidepresivos ISRS e IRNS, que normalmente necesitan alrededor de 4 a 6 semanas para mostrar su acción antidepresiva¹¹⁷. De hecho, en el estudio de Cutler et al, en el que se incluyó un grupo de pacientes tratados con duloxetina como comparador activo¹⁰⁹, la reducción de los síntomas de la depresión frente a placebo fue sólo significativa a partir de la segunda semana¹¹².

También se ha evaluado la eficacia y seguridad de quetiapina LP en ancianos de 66 a 89 años 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, siendo la dosis media 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 efecto se puso de manifiesto desde la primera semana y se mantuvo durante todo el estudio. Es de destacar que en este estudio, la eficacia de quetiapina LP fue superior a la observada en pacientes no ancianos. Éste es un hecho importante, ya que los antidepresivos, en estudios controlados con placebo, presentan peor respuesta en pacientes geriátricos con TDM que la obtenida en pacientes jóvenes. Además, el tratamiento con quetiapina LP se asoció con una mejoría significativa en ansiedad (HAM-A), calidad de vida, calidad del sueño y dolor. En general, los resultados de tolerabilidad y seguridad, que comentaremos al final, fueron consistentes con el conocido perfil de quetiapina¹¹⁸.

En conclusión, quetiapina LP en monoterapia a las dosis de 50, 150 y 300 mg una vez al día, de acuerdo con la escala MADRS, fue superior al placebo en la reducción de los síntomas depresivos desde la primera semana y el efecto antidepresivo se mantuvo durante toda la duración del estudio.

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

Hasta un 80% de los pacientes con TDM presenta cuadros recurrentes a lo largo de su vida. Aproximadamente, el 30% de pacientes tratados con antidepresivos en atención primaria tiene recaídas en el período de 1 año¹¹¹.

Las propiedades antidepresivas de quetiapina en la fase aguda de la depresión unipolar y bipolar, así como su eficacia en terapia de mantenimiento de la depresión bipolar, podrían avalar su empleo en el tratamiento de mantenimiento del TDM. En este sentido se sabe que, pese al amplio arsenal antidepresivo existente, aproximadamente el 50% de los pacientes no responde al tratamiento y entre el 60-70% no consigue una total remisión de los síntomas¹¹⁹. En-

contrar estrategias terapéuticas y alternativas más eficaces parece razonable.

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 dosis de quetiapina LP podía ajustarse durante el período de aleatorización de acuerdo con las necesidades clínicas del paciente. No obstante, el 91,7% de los pacientes permaneció con la misma dosis durante todo el período de tratamiento, siendo la dosis media de 177 mg/día. El objetivo primario del estudio era el tiempo de aparición de una recurrencia depresiva. Durante la fase de 52 semanas de tratamiento aleatorizado, 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 aleatorización¹¹¹.

En resumen, quetiapina LP (50-300 mg/día) es eficaz en la reducción del riesgo de recurrencia depresiva en pacientes con TDM estabilizado y tiene un perfil de tolerabilidad coherente con el conocido perfil de quetiapina.

Papel de quetiapina de liberación prolongada en terapia adyuvante de la depresión mayor

El empleo de antidepresivos no llega a conseguir una remisión total de los síntomas en una gran proporción de pacientes afectados de TDM. La resistencia al tratamiento con ISRS e IRNS, a las dosis y tiempos adecuados, se reporta en aproximadamente un tercio y en la mitad de los pacientes, respectivamente, lo que obliga a la búsqueda de otras alternativas. Entre éstas se ha estudiado el empleo de quetiapina como terapia adyuvante de los antidepresivos en el TDM. De hecho, quetiapina LP es una alternativa ya aprobada oficialmente con esta finalidad¹²⁰.

Bauer et al¹²⁰ han publicado un análisis de los 2 estudios doble ciego, controlados con placebo, realizados con quetiapina LP en terapia combinada con antidepresivos en pacientes con depresión mayor^{121,122}. En ambos estudios se realizó una fase de reclutamiento y lavado de 14 días, durante la que se suspendió la medicación prohibida, seguido de un tratamiento aleatorio evaluado a las 1, 2, 4 y 6 semanas. Los resultados de estos 2 estudios han confirmado la eficacia de quetiapina LP como terapia de combinación con un antidepresivo en pacientes ($n = 936$) que previamente habían mostrado una respuesta inadecuada al menos a un antidepresivo. La adición de quetiapina LP (150 y 300 mg/día) fue significativamente superior a la adición del placebo, de acuerdo con la disminución de la puntuación total en la escala MADRS, tanto en la primera semana de tratamiento ($p < 0,001$) como en la sexta ($p < 0,001$). Para ambas dosis de quetiapina LP, las tasas de respuesta y remisión a las 6 semanas fueron superiores a las obtenidas por el placebo^{102,120}.

Además, quetiapina LP (150 y 300 mg/día) mejoró significativamente las puntuaciones en las escalas HAM-D, HAM-

A, PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index) y CGI-S (Clinical Global Impression –Severity of Illness) en la semana 6 respecto al placebo¹⁰². En este análisis agrupado, ambas dosis de quetiapina (150 y 300 mg/día) mejoraron significativamente la puntuación total en la escala HAM-A a las 6 semanas de tratamiento. Este hecho tiene importancia clínica, ya que los pacientes con TDM presentan frecuentemente síntomas de ansiedad^{102,120}. Asimismo, con quetiapina LP se produjo una mejoría de los parámetros del sueño, según la escala PSQI, desde la primera semana de tratamiento. Sin embargo, su eficacia antidepresiva va más allá de su efecto ansiolítico o sobre el sueño, ya que quetiapina LP mejora asimismo una amplia gama de síntomas cardinales depresivos, como la tristeza aparente y comunicada, anhedonia, tensión interna, pensamientos pesimistas, desde la primera semana de tratamiento¹²⁰.

Quetiapina LP demostró, en estos estudios, una eficacia amplia, que no dependió del sexo o edad del paciente, de la producción o no de somnolencia, ni de la gravedad de la depresión ni del antidepresivo utilizado¹²⁰. Quetiapina LP, asociada a ISRS o a IRNS, fue más eficaz que la adición de placebo a estos 2 grupos de tratamiento¹⁰². Los resultados del análisis de estudios agrupados, realizado por Bauer et al, muestran que quetiapina LP en tratamiento adyuvante fue generalmente bien tolerada, con un perfil de efectos adversos comparable a los observados en otras indicaciones, como la esquizofrenia, la manía bipolar y la depresión bipolar^{60,120}.

En conclusión, los estudios clínicos controlados con placebo demuestran que quetiapina LP, como adyuvante, es efectiva y generalmente bien tolerada en pacientes con TDM con respuesta inadecuada al tratamiento con antidepresivos. La eficacia de la asociación se pone de manifiesto desde la primera semana y se mantiene a lo largo del estudio¹²⁰. Estos datos han permitido su aprobación como terapia adyuvante en el TDM.

Perfil de tolerabilidad de quetiapina de liberación prolongada en depresión mayor

El perfil de tolerabilidad de quetiapina LP, tanto en monoterapia como asociada a antidepresivos, en pacientes con TDM ha sido estudiado en detalle. En estos pacientes, los eventos adversos más comunes de quetiapina LP fueron sedación, somnolencia, mareos y sequedad de boca. 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 placebo¹¹², mientras que en terapia adyuvante fueron del 8,9, 15,4 y 1,9% para quetiapina LP 150, 300 mg/día y placebo, respectivamente. 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^{102,112,120}.

En monoterapia, la tasa de síntomas extrapiramidales (acatisia, rigidez, babeo, discinesia, trastorno extrapiramidal, hipercinesia, 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, respectivamente¹¹². En tratamiento adyuvante, los efectos extrapiramidales se presentaron en el 3,8, 6,4 y

4,2% para quetiapina LP 150, 300 mg/día y placebo, respectivamente^{102,120}. Es de destacar 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 placebo¹¹¹. Estos datos son indicativos de una buena tolerabilidad extrapiramidal de quetiapina, tal y como se ha observado en pacientes con esquizofrenia. 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 placebo¹¹⁸.

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, respectivamente¹¹². Por su parte, durante el estudio de mantenimiento, no se modificó el peso promedio (-0,1 ± 4,9 kg) en el grupo de quetiapina LP y disminuyó ligeramente (-0,9 ± 4,2 kg) en los sujetos tratados con placebo. Sin embargo, 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. El incremento se produce fundamentalmente en la fase abierta inicial de estabilización¹¹¹. En el análisis agrupado de estudios clínicos con quetiapina LP en tratamiento adyuvante, los aumentos promedios de peso fueron de 0,9, 1,3 y 0,2 kg, para quetiapina LP 150, 300 mg/día y placebo, respectivamente. En los grupos citados, la ganancia de peso clínicamente significativa (> 7%) se presentó en el 3,2, 7,2 y 1,7% de los pacientes^{102,120}.

Por otra parte, al igual que sucede con otros antipsicóticos atípicos, quetiapina puede modificar algunos parámetros metabólicos, como 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^{102,111,123}.

Quetiapina LP no afectó prácticamente la función sexual, en comparación con placebo, en los estudios como coadyuvante o en el anciano^{118,123}. En tratamiento de mantenimiento, la disfunción sexual se puso de manifiesto en el 1,5% de los pacientes tratados con quetiapina LP y en el 0,5 de los del grupo placebo¹¹¹. Quetiapina produjo menos disfunción sexual que los comparadores activos, como por ejemplo duloxetina¹²³.

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 significativos¹²³. No obstante es aconsejable la precaución cuando la quetiapina se administra conjuntamente con medicamentos que puedan afectar el equilibrio electrolítico o que incrementan el intervalo QT¹⁰².

En conclusión, los datos de seguridad y tolerabilidad de quetiapina LP obtenidos a partir de estudios agudos y de mantenimiento en depresión mayor, son tranquilizadores. En estos estudios no se detectó ningún efecto adverso inesperado y los observados en depresión mayor fueron similares a los reportados en los ensayos clínicos en esquizofrenia y TB. Los eventos adversos más comunes asociados al uso de quetiapina son sedación, somnolencia, cambios ponderales y alteraciones en los parámetros metabólicos¹⁰⁸.

Possible mecanismo de acción de quetiapina de liberación prolongada en el tratamiento de la depresión mayor

Quetiapina LP presenta propiedades antidepresivas, tanto en depresión bipolar como unipolar, siendo eficaz en monoterapia así como en terapia adyuvante. Estas propiedades antidepresivas podrían deberse, entre otras, a la capacidad que presenta de modular los 3 sistemas monoaminérgicos, noradrenérgico, serotoninérgico y dopamínergico, implicados en la fisiopatología de la depresión.

En efecto, tal y como hemos comentado a lo largo de este monográfico, la quetiapina LP y, en mayor medida, su metabolito norquetiapina facilitan la transmisión serotoninérgica al comportarse como agonistas parciales de receptores 5-HT_{1A}. Los receptores 5-HT_{1A} son relevantes en el efecto de los antidepresivos y ansiolíticos en humanos. Los receptores 5-HT_{1A} presinápticos de los núcleos del rafe controlan las descargas de las neuronas serotoninérgicas, mientras que los situados postsinápticamente en regiones límbicas y corticales modulan la función serotoninérgica. Las azapironas, como buspirona y gepirona, son agonistas parciales de receptores 5-HT_{1A} que han demostrado propiedades ansiolíticas y antidepresivas en ensayos clínicos controlados¹²⁴. Norquetiapina tiene una afinidad similar a los agonistas 5-HT_{1A} convencionales, buspirona y gepirona, por lo que pueden producir una activación de receptores 5-HT_{1A} postsinápticos¹²⁵. El aumento de la neurotransmisión serotoninérgica en hipocampo, área cerebral alterada en la depresión, podría estimular la regeneración neuronal de esta zona al aumentar factores de crecimiento nervioso como el BDNF⁴². Además, la estimulación de receptores 5-HT_{1A} aumenta la liberación de Ach en la CPF facilitando la plasticidad sináptica relacionada con el aprendizaje y la memoria⁴³. Este efecto agonista parcial de norquetiapina puede contribuir, al menos en parte, a la acción antidepresiva demostrada en clínica por quetiapina²⁹.

Por otra parte, en el efecto antidepresivo de quetiapina LP podría tener una gran trascendencia, además del incremento del funcionalismo serotoninérgico, la potenciación del funcionalismo noradrenérgico. En este sentido se sabe que norquetiapina, principal metabolito activo de quetiapina, aumenta la tasa de noradrenalina en la hendidura sináptica a través de distintos mecanismos^{38,126}. En primer lugar, norquetiapina es un potente inhibidor del transportador de noradrenalina a concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes⁴⁴, como se ha puesto de manifiesto en humanos con técnicas de neuroimagen (PET), siendo la afinidad por él similar a la de algunos antidepresivos, como nortriptilina, amitriptilina o duloxetina³⁸. Además, norquetiapina bloquea los receptores α-2 presinápticos que, como se sabe, aumentan también la liberación de noradrenalina¹²⁶. Finalmente, norquetiapina bloqueando los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} aumenta el funcionalismo noradrenérgico en CPF. Este aumento de la función noradrenérgica central contribuye, con toda probabilidad, al efecto antidepresivo observado en clínica con quetiapina LP^{36,38,44}.

Asimismo, quetiapina LP y norquetiapina facilitan, a través de distintos mecanismos, la liberación de dopamina en la vía mesocortical, lo que explicaría una mejor funcionalidad de la CPF. El déficit dopamínergico en el córtex pre-

frontal está relacionado con la aparición de síntomas cognitivos y afectivos, lo que podría explicar parte de los síntomas centrales de la depresión, como la anhedonia, el retramiento social, la pérdida de motivación y el enlentecimiento psicomotor⁸⁹. En este caso, el incremento dopamínérígco es secundario al bloqueo de receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}³⁸, junto con el efecto sinérgico producido por la acción agonista parcial sobre receptores 5-HT_{1A}^{127,128}, fundamentalmente de norquetiapina. Asimismo, la dopamina en CPF es recaptada por el transportador de noradrenalina que, al ser inhibido por la norquetiapina, aumenta la tasa dopamínérígica corticofrontal, lo que contribuiría a su efecto antidepresivo^{36,38}.

Por otra parte, en el mecanismo de acción antidepresivo de quetiapina LP pueden intervenir otros mecanismos de forma alternativa y mucho menos estudiados que los mecanismos monoaminérgicos. En este sentido, se sabe que el estrés y la depresión provocan neurodegeneración y que los antidepresivos pueden contrarrestar y revertir este efecto. En estudios experimentales, la quetiapina ha demostrado que previene la disminución de BDNF y la degeneración de células del hipocampo provocada por el estrés continuado. Se postula que estos efectos podrían mejorar algunos síntomas y déficits cognitivos presentes en la depresión⁴⁵. Asimismo se ha observado que quetiapina podría modular la actividad del receptor glutamatérgico e hipotéticamente restauraría su normal funcionalismo, lo que disminuiría la neurotoxicidad provocada por un exceso de neurotransmisión glutamatérgica¹²⁹. Otros autores han postulado que quetiapina podría ejercer sus efectos antidepresivos mediante el control de citocinas inflamatorias, moléculas de citoprotección, efecto antioxidante, mecanismos todos ellos asociados con el desarrollo de la sintomatología depresiva¹⁰⁸, aunque el apoyo experimental y sobre todo clínico para estas hipótesis es escaso.

Finalmente, el perfil receptorial de quetiapina y norquetiapina podrían explicar los efectos adversos que se presentan con mayor frecuencia en el tratamiento de la depresión. Así, la capacidad de bloqueo de quetiapina LP y, en mayor medida, de la norquetiapina sobre receptores histamínergicos H₁ se relaciona con la sedación, efecto hipnótico, y aumento de apetito y peso. El bloqueo de receptores α-1 adrenérgicos se relaciona con la hipotensión ortostática observada en algunos pacientes, que se minimiza con la quetiapina LP. El antagonismo moderado de los receptores muscarínicos producido por norquetiapina, pero no por quetiapina LP, puede dar lugar a sequedad de boca y estreñimiento^{31,37}.

Conclusiones

Quetiapina LP es un fármaco multifuncional dotado de propiedades antidepresivas a través de diversos mecanismos: noradrenérgico, serotoninérgico y dopamínergico. 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, tanto en monoterapia como en tratamiento adyuvante de antidepresivos, en pacientes sin respuesta o con respuesta insatisfactoria 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, éstos 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 eficacia¹¹², como en terapia adyuvante. Asimismo, quetiapina LP es el único agente que ha demostrado ser eficaz en depresión unipolar y bipolar sin el riesgo de viraje maníaco^{108,123}.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Cotton SM, Lambert M, Schimmelmann BG, Mackinnon A, Gleeson JF, Bork M, et al. Depressive symptoms in first episode schizophrenia spectrum disorder. *Schizophr Res.* 2012;134:20-6.
2. An der Heiden W, Konnecke R, Maurer K, Ropeter D, Hafner H. Depression in the long-term course of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci.* 2005;255:174-84.
3. Morrissette DA, Stahl SM. Affective symptoms in schizophrenia. *Drug Disc Today Ther Strat.* 2011;1-2:3-9.
4. Upthegrove R, Birchwood R, Ross M, Brunett K, McCollum R, Jones L. The evolution of depression and suicidality in first episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand.* 2010;122: 211-8.
5. Siris SG, Bench C. Depression and schizophrenia. En: Hirsch SR, Weinberger D, editors. *Schizophrenia*. 2nd Ed. Oxford: Blackwell Publishing Ltd.; 2003.
6. Majadas S, José Olivares J, Galán J, Diez T. Prevalence of depression and its relationship with other clinical characteristics in a sample of patients with stable schizophrenia. *Compr Psychiatry.* 2012;53:145-51.
7. Reine G, Lançon C, Di Tucci S, Sapin C, Auquier P. Depression and subjective quality of life in chronic phase schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand.* 2003;108:297-303.
8. Lançon C, Auquier P, Reine G, Bernard D, Addington D. Relationships between depression and psychotic symptoms of schizophrenia during an acute episode and stable period. *Schizophr Res.* 2001;47:135-40.
9. Bartels SJ, Drake RE. Depressive symptoms in schizophrenia: comprehensive differential diagnosis. *Compr Psychiatry.* 1988;29:467-83.
10. Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey SM, McFarlane CA, Hallgren M, et al. Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk ('prodromal') group. *Schizophr Res.* 2003;60:21-32.
11. Upthegrove R. Depression in schizophrenia and early psychosis: implications for assessment and treatment. *Adv Psychiatr Treat.* 2009;15:372-9.
12. Siris SG. Depression in schizophrenia: perspectives in the era of "atypical" antipsychotic agents. *Am J Psychiatry.* 2000;157:1379-89.
13. Addington D, Addington J, Patten S. Depression in people with first episode schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 1998;172: 90-2.
14. Tapp A, Kilzieh N, Wood AE, Raskind M, Tandon R. Depression in patients with schizophrenia during an acute psychotic episode. *Compr Psychiatry.* 2001;42:314-8.
15. Koreen AR, Siris SG, Chakos M, Alvir J, Mayerhoff D, Lieberman J. Depression in first episode psychosis. *Am J Psychiatry.* 1993;150:1643-7.
16. Siris SG, Addington D, Azorin JM, Falloon IR, Gerlach J, Hirsch SR. Depression in schizophrenia: recognition and management in the USA. *Schizophr Res.* 2001;47:185-97.
17. Diwan S, Cohen CI, Bankole AO, Vahia I, Kehn M, Ramírez PM. Depression in older adults with schizophrenia spectrum disorders: prevalence and associated factors. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2007;15:991-8.
18. Kasckow JW, Zisook S. Co-occurring depressive symptoms in the older patient with schizophrenia. *Drugs Aging.* 2008;25:631-47.
19. Mulholland C, Cooper S. The symptom of depression in schizophrenia and its management. *Adv Psychiatr Treat.* 2000;6:169-77.
20. Drake RE, Ehrlich J. Suicide attempts associated with akathisia. *Am J Psychiatry.* 1985;142:499-501.
21. Stephens JH, Astrup C, Mangrum JC. Prognostic factors in recovered and deteriorated schizophrenics. *Am J Psychiatry.* 1966;122:1116-21.
22. Perkins DO, Gu H, Weiden PJ, McEvoy JP, Hamer RM, Lieberman JA. Comparison of atypicals in first episode study group. Predictors of treatment discontinuation and medication nonadherence in patients recovering from a first episode of schizophrenia, schizopreniform disorder, or schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, flexible-dose, multicenter study. *J Clin Psychiatry.* 2008;69:106-13.
23. Hawton K, Sutton L, Haw C, Sinclair J, Deeks JJ. Schizophrenia and suicide: systematic review of risk factors. *Br J Psychiatry.* 2005;187:9-20.
24. Johnson DA. Depressions in schizophrenia: some observations on prevalence, etiology, and treatment. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1981;291:137-44.
25. Sands JR, Harrow M. Depression during the longitudinal course of schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1999;25:157-71.
26. Bressan RA, Chaves AC, Pilowsky LS, Shirakawa I, Mari JJ. Depressive episodes in stable schizophrenia: critical evaluation of the DSM-IV and ICD-10 diagnostic criteria. *Psychiatr Res.* 2003;117:47-56.
27. Riedel M, Musil R, Spellmann I, Seemüller F, Möller HJ. Quetiapine XR - A new retard formulation in the treatment of schizophrenia. *Eur Psychiatr Rev.* 2008;1:70-5.
28. DeVane CL, Nemeroff CB. Clinical pharmacokinetics of quetiapine: an atypical antipsychotic. *Clin Pharmacokinet.* 2001;40:509-22.
29. Figueroa C, Brecher M, Hamer-Maansson JE, Winter H. Pharmacokinetic profiles of extended release quetiapine fumarate compared with quetiapine immediate release. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009;33: 199-204.
30. Möller H-J, Johnson S, Mateva T, Brecher M, Svensson O, Miller F, et al. Evaluation of the feasibility of switching from quetiapine immediate release to quetiapine extended release in stable outpatients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol.* 2008;23:95-105.
31. Peuskens J. The management of schizophrenia: focus on extended-release quetiapine fumarate. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2011;7:549-64.
32. Nord M, Nyberg S, Brogen J, Jucaite A, Halldin C, Farde L. Comparison of D₂ dopamine receptor occupancy after oral administration of quetiapine fumarate immediate-release and extended-release formulations in healthy subjects. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011;14:1357-66.

33. Mamo DC, Uchida H, Vitcu I, Barsoum P, Gendron A, Goldstein J, et al. Quetiapine extended-release versus immediate-release formulation: a positron emission tomography study. *J Clin Psychiatry*. 2008;69:81-6.
34. Datto C, Berggren L, Patel JB, Eriksson H. Self-reported sedation profile of immediate-release quetiapine fumarate compared with extended-release quetiapine fumarate during dose initiation: a randomized, double-blind, crossover study in healthy adult subjects. *Clin Ther*. 2009;31:492-502.
35. Winter HR, Earley WR, Hamer-Maanson JE, Davis PC, Smith MA. Steady-state pharmacokinetic, safety, and tolerability profiles of quetiapine, norquetiapine, and other quetiapine metabolites in pediatric and adult patients with psychotic disorders. *J Child Adol Psychopharmacol*. 2008;18:81-98.
36. Prieto E, Micó JA, Meana JJ, Majadas S. Neurobiological bases of quetiapine antidepressant effect in the bipolar disorder. *Actas Esp Psiquiatr*. 2010;38:22-32.
37. Sanford M, Keating GM. Quetiapine: a review of its use in the management of bipolar depression. *CNS Drugs*. 2012;26:435-60.
38. Jensen NH, Rodriguez RM, Caron MG, Wetzel WC, Rothman RB, Roth BL. N-desalkylquetiapine, a potent norepinephrine reuptake inhibitor and partial 5-HT1A agonist, as a putative mediator of quetiapine's antidepressant activity. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33:2303-12.
39. Seeman P, Tallerico T. Rapid release of antipsychotic drugs from dopamine D₂ receptors: an explanation for low receptor occupancy and early clinical relapse upon withdrawal of clozapine or quetiapine. *Am J Psychiatry*. 1999;156:876-84.
40. Gefvert O, Lundberg T, Wieselgren IM, Bergström M, Langstrom B, Wiesel F, et al. D(2) and 5HT(2A) receptor occupancy of different doses of quetiapine in schizophrenia: a PET study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2001;11:105-10.
41. Möller HJ. Antipsychotic and antidepressive effects of second generation antipsychotics. Two different pharmacological mechanisms? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2005;255:190-201.
42. Fumagalli F, Molteni R, Bedogni F, Gennarelli M, Pérez J, Racagni G, et al. Quetiapine regulates FGF-2 and BDNF expression in the hippocampus of animals treated with MK-801. *NeuroReport*. 2004;15:2109-12.
43. Ichikawa J, Li Z, Dai L, Meltzer HY. Atypical antipsychotic drugs, quetiapine, iloperidone, and melperone, preferentially increase dopamine and acetylcholine release in rat medial prefrontal cortex: role of 5-HT1A receptor agonism. *Brain Res*. 2002;956:349-57.
44. Nyberg S, Takano A, Grimm S, Gulyas B, McCarthy D, Lee C, et al. PET-measured D2, 5-HT2, and norepinephrine transporter (NET) occupancy by quetiapine and N-desalkyl-quetiapine in non-human primates. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2007;17:S254-5.
45. Xu H, Chen Z, He J. Synergetic effects of quetiapine and venlafaxine in preventing the chronic restraint stress-induced decrease in cell proliferation and BDNF expression in rat hippocampus. *Hippocampus*. 2006;16:551-9.
46. Rybakowski JK, Vansteelandt K, Szafranski T, Thys E, Jarema M, Wolfgang Fleischhacker W, et al. Treatment of depression in first episode of schizophrenia: Results from EUFEST. *Eur Neuropsychopharmacology*. 2012. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.04.001>. 2012.
47. Leucht S, Kissling W, Davis JM. Second-generation antipsychotics for schizophrenia: can we resolve the conflict? *Psychol Med*. 2009;39:1591-602.
48. Arvanitis LA, Miller BG, Kowalczyk BB. Efficacy of 'Seroquel' (quetiapine fumarate) in affective symptoms of schizophrenia. Scientific abstracts of the 36th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, Honolulu, Hawaii; 1997.
49. Borison RL, Arvanitis LA, Miller BG; and the US Seroquel Study Group. ICI 204,636, an atypical antipsychotic: Efficacy and safety in a multicentre, placebo-controlled trial in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 1996;16:158-69.
50. Small JG, Hirsch SR, Arvanitis LA, Miller BG, Link CG. Quetiapine in patients with schizophrenia. A high- and low-dose comparison with placebo. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54:549-57.
51. Arvanitis LA, Miller BG; and the Seroquel Trial 13 Study Group. Multiple fixed doses of "Seroquel" (Quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: A comparison with haloperidol and placebo. *Biol Psychiatry*. 1997;42:233-46.
52. Goldstein JM. Quetiapine fumarate (Seroquel): a new atypical antipsychotic. *Drugs Today (Barc)*. 1999;35:193-210.
53. Lee M, Meltzer H. Quetiapine is significantly superior to haloperidol and placebo in improving mood in patients with schizophrenia. Presented at the 7th Worl Congress of Biological Psychiatry. Berlin, Germany; 2001.
54. Mullen J, Jibson MD, Sweitzer D. A comparison of the relative safety, efficacy, and tolerability of quetiapine and risperidone in outpatients with schizophrenia and other psychotic disorders: The quetiapine experience with safety and tolerability (QUEST) study. *Clin Ther*. 2001;23:1839-54.
55. Emsley RA, Buckley P, Jones AM, Greenwood MR. Differential effect of quetiapine on depressive symptoms in patients with partially responsive schizophrenia. *J Psychopharmacol*. 2003;17:210-5.
56. Kasper S. Quetiapine is effective against anxiety and depressive symptoms in long-term treatment of patients with schizophrenia. *Depress Anxiety*. 2004;20:44-7.
57. Kjelby E, Jørgensen HA, Kroken RA, Løberg EM, Johnsen E. Anti-depressive effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone and ziprasidone: a pragmatic, randomized trial. *BMC Psychiatry*. 2011;31:145.
58. McEvoy JP, Scheifler PL, Frances A. The Expert Consensus Guidelines Series: treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 1999; 60:1-80.
59. Alexopoulos GS, Streim J, Carpenter D. Expert Consensus Panel for Using Antipsychotic Drugs in Older Patients: using antipsychotic agents in older patients. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:5-99.
60. Kahn RS, Schulz SC, Palazov VD. Efficacy and tolerability of once-daily extended release quetiapine fumarate in acute schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:832-42.
61. Naber D, Peuskens J, Schwarzmuller N. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) or risperidone and subjective well-being in schizophrenia. Presented at the 11th World Congress of Biological Psychiatry. Prague, Czech Republic; 2011.
62. Kasper S, Montagnani G, Trespi G. Extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) versus risperidone in the treatment of depressive symptoms in schizophrenic or schizoaffective patients. Presented at the 19th EPA European Congress of Psychiatry. Vienna, Austria; 2011.
63. Tamayo JM. Diferencias terapéuticas de los medicamentos para el tratamiento de los trastornos bipolares: siete años después. *Actas Esp Psiquiatr*. 2011;39:312-30.
64. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64:543-52.
65. Fountoulakis KN, Kasper S, Andreassen O. Efficacy of pharmacotherapy in bipolar disorder: a report by the WPA section on pharmacopsychiatry. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2012;262:S1-48.
66. Vieta E. Managing bipolar disorder in clinical practice. London: Current Medicine Group Ltd.; 2007.

67. Novick DM, Swartz HA, Frank E. Suicide attempts in bipolar I and bipolar II disorder: a review and meta-analysis of the evidence. *Bipolar Disord.* 2010;12:1-9.
68. Janicak PG, Rado JT. Quetiapine for the treatment of acute bipolar mania, mixed episodes and maintenance therapy. *Expert Opin Pharmacother.* 2012;13:1645-52.
69. Bowden CL, Grunze H, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of quetiapine or lithium as monotherapy for mania in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2005;66:111-21.
70. McIntyre RS, Brechner M, Paulsson B, Huizar K, Mullen J. Quetiapine or haloperidol as monotherapy for bipolar mania - a 12-week, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005; 15:573-85.
71. Vieta E, Nuamah IF, Lim P, Yuen EC, Palumbo JM, Hough DW, et al. A randomized, placebo- and active controlled study of paliperidone extended release for the treatment of acute manic and mixed episodes of bipolar I disorder. *Bipolar Disord.* 2010;12:230-43.
72. McElroy SL, Martens BE, Winstanley EL, Creech R, Malhotra S, Keck PE. Placebo-controlled study of quetiapine monotherapy in ambulatory bipolar spectrum disorder with moderate-to-severe hypomania or mild mania. *J Affect Disord.* 2010;124: 157-63.
73. Li H, Ma C, Wang G, Zhu X, Peng M, Gu N. Response and remission rates in Chinese patients with bipolar mania treated for 4 weeks with either quetiapine or lithium: a randomized and double-blind study. *Curr Med Res Opin.* 2008; 24:1-10.
74. DelBello MP, Kowatch RA, Adler CM, Stanford KE, Welge JA, Barzman DH, et al. A double-blind randomized pilot study comparing quetiapine and divalproex for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2006;45:305-13.
75. DelBello MP, Schwiers ML, Rosenberg HL, Strakowski SM. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2002;41:1216-23.
76. Sachs G, Chengappa KN, Suppes T, Mullen JA, Brecher M, Devine NA, et al. Quetiapine with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord.* 2004;6:213-23.
77. Yatham LN, Paulsson B, Mullen J, Vagerö AM. Quetiapine versus placebo in combination with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania. *J Clin Psychopharmacol.* 2004;24:599-606.
78. Yatham LN, Vieta E, Young AH, Möller HJ, Paulsson B, Vagerö M. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of quetiapine as an add-on therapy to lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania. *Int Clin Psychopharmacol.* 2007;22:212-20.
79. Cutler AJ, Datto C, Nordenhem A, Minkwitz M, Acevedo L, Darko D. Extended-release quetiapine as monotherapy for the treatment of adults with acute mania: a randomized, double-blind, 3-week trial. *Clin Ther.* 2011;33:1643-58.
80. Al Jurdi RK, Dixit LA, Sajatovic M. Role of extended release quetiapine in the management of bipolar disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2010;6:29-35.
81. Harrison-Read PE. Antimanic potency of typical neuroleptic drugs and affinity for dopamine D₂ and serotonin 5-HT_{2A} receptors -a new analysis of data from the archives and implications for improved antimanic treatments. *J Psychopharmacol.* 2009;23:899-907.
82. Chiesa A, Chierzi F, De Ronchi D, Serretti A. Quetiapine for bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol.* 2012;27:76-90.
83. Calabrese JR, Keck PE Jr, MacFadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. The BOLDER Study Group. *Am J Psychiatry.* 2005;162:1351-60.
84. Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, 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). BOLDER II Study Group. *J Clin Psychopharmacol.* 2006;26:600-9.
85. Cristancho MA, Thase ME. The role of quetiapine extended release in the treatment of bipolar depression. *Adv Ther.* 2010;27:774-84.
86. Young AH, McElroy SL, Bauer M, Phillips N, Chang W, Olausson B, 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;71:150-62.
87. McElroy SL, Weisler RH, Chang W, Olausson B, Paulsson B, Brecher M, 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;71:163-74.
88. Suppes T, Datto C, Minkwitz M, Nordenhem A, Walker C, Darko D. Effectiveness of the extended release formulation of quetiapine as monotherapy for the treatment of acute bipolar depression. *J Affect Disord.* 2010;121:106-15.
89. Montgomery SA. The under-recognize role of dopamine in the treatment of major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* 2008;23:63-9.
90. Connolly KR, Thase ME. The clinical management of bipolar disorder: A Review of evidence-based guidelines. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2011;13:PCC.10r01097.
91. Vieta E, Suppes T, Eggens I, Persson I, Paulsson B, Brecher M. Efficacy and safety of quetiapine in combination with lithium or divalproex for maintenance of patients with bipolar I disorder (international trial 126). *J Affect Disord.* 2008;109:251-63.
92. Suppes T, Vieta E, Liu S, Brecher M, Paulsson B; Trial 127 Investigators. Maintenance treatment for patients with bipolar I disorder: results from a north american study of quetiapine in combination with lithium or divalproex. *Am J Psychiatry.* 2009;166:476-88.
93. Weisler RH, Nolen WA, Neijber A, Hellqvist A, Paulsson B; Trial 144 Study Investigators. Continuation of quetiapine versus switching to placebo or lithium for maintenance treatment of bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry.* 2011;72:1452-64.
94. Vieta E, Gunther O, Locklear J, Ekman M, Miltenburger C, Chatterton ML, et al. Effectiveness of psychotropic medications in the maintenance phase of bipolar disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011;14:1029-49.
95. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Möller HJ, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2010 on the treatment of a acute bipolar depression. *World J Biol Psychiatry.* 2010;11:81-109.
96. Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, Parikh SV, Beaulieu S, O'Donovan C, et al. Canadian Network for Mood Anxiety Treatments (CNAMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2009;11:225-55.
97. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar. Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Universidad de Alcalá. Asociación Española de Neuropsiquiatría. 2012. UAH /AEN Núm. 2012.

98. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*. 2003;289:3095-105.
99. Arauxo A, Cornes JM, Fernández-Ríos L. Prevención de la depresión unipolar en España: realidad y futuro. *Rev Diversitas Perspect Psicol*. 2008;4:79-92.
100. Kessler RC, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Angermeyer MC, Anthony JC, Berglund PA, et al. The WHO World Mental Health (WMH) Surveys. *Psychiatrie*. 2009;6:5-9.
101. Blair-West GW, Mellsop GW, Eyeson-Annan ML. Down-rating lifetime suicide risk in major depression. *Acta Psychiatr Scand*. 1997;95:259-63.
102. Sanford M. Quetiapine extended release adjunctive treatment in major depressive disorder. *CNS Drugs*. 2011;25: 803-13.
103. Davidson JRT. Major depressive disorder treatment guidelines in America and Europe. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(E1): e04.
104. Bortnick B, El-Khalili N, Banov M, Adson D, Datto C, Raines S, et al. Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in major depressive disorder: A placebo-controlled, randomized study. *J Affect Disord*. 2011;128:83-94.
105. López-Muñoz F, Álamo C, García-García P. Combination strategies in treatment resistant depression: A focus on selective noradrenaline reuptake inhibitors. *Curr Topics Pharmacol*. 2009;13:25-50.
106. Álamo C. Reboxetina en combinación: Una estrategia farmacológica en depresión resistente. *Psiquiatr Día*. 2011;8 Suppl:1-9.
107. Shelton RC, Papakostas GI. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotics for treatment-resistant major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2008;117:253-9.
108. Pae C, Sohi MS, Seo H, Serretti A, Patkar AA, Steffens DC, et al. Quetiapine XR: Current status for the treatment of major depressive disorder. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatr*. 2010; 34:1165-73.
109. Cutler AJ, Montgomery SA, Feifel D, Lazarus A, Aström M, Brecher M. Extended release quetiapine fumarate monotherapy in major depressive disorder: a placebo- and duloxetine-controlled study. *J Clin Psychiatr*. 2009;70:526-39.
110. Weisler R, Joyce M, McGill L, Lazarus A, Szamosi J, Eriksson H, et al. Extended release quetiapine fumarate monotherapy for major depressive disorder: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *CNS Spectr*. 2009;14:299-313.
111. Liebowitz M, Lam RW, Lepola U, Datto C, Sweitzer D, Eriksson H. Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate monotherapy as maintenance treatment of major depressive disorder: a randomized, placebo-controlled trial. *Depress Anxiety*. 2010;27:964-76.
112. Weisler RH, Montgomery SA, Earley WR. 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*. 2012;27:27-39.
113. Atención Primaria de Calidad. Guía de buena práctica clínica en algoritmos de decisión en depresión. Madrid. ISBN: 978-84-695-0702-5. Organización Médica Colegial de España. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. 2011.
114. Melander H, Salmonson T, Abadie E, Van Zwieten-Boot B. A regulatory apologia: a review of placebo-controlled studies in regulatory submissions of new-generation antidepressants. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008;18:623-7.
115. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006;163:1905-17.
116. Thase ME, Demyttenaere K, Earley WR, Gustafsson U, Udd M, Eriksson H. Extended release quetiapine fumarate in major depressive disorder: analysis in patients with anxious depression. *Depress Anxiety*. 2012;29:574-86.
117. Hansen RA, Gartlehner G, Lohr KN, Gaynes BN, Carey TS. Efficacy and safety of second-generation antidepressants in the treatment of major depressive disorder. *Ann Intern Med*. 2005;143:415-26.
118. Katila H, Mezhebovsky I, Mulroy A, Berggren L, Eriksson H, Earley W, et al. 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*. 2012. [Epub ahead of print].
119. Bauer M, Bschor T, Pfennig A, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders in primary care. *World J Biol Psychiatry*. 2007;8:67-104.
120. Bauer M, El-Khalili N, Datto C, Szamosi J, Eriksson H. A pooled analysis of two randomised, placebo-controlled studies of extended release quetiapine fumarate adjunctive to antidepressant therapy in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2010;127:19-30.
121. Bauer M, Pretorius HW, Constant EL, Earley WR, Szamosi J, Brecher M. Extended-release quetiapine as adjunct to an antidepressant in patients with major depressive disorder: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Psychiatry*. 2009;70:540-9.
122. El-Khalili N, Joyce M, Atkinson S, Buynak RJ, Datto C, Lindgren P, et al. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) as adjunctive therapy in major depressive disorder (MDD) in patients with an inadequate response to ongoing antidepressant treatment: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010;13:917-32.
123. McIntyre RS, Muzina DJ, Adams A, Lourenco MT, Law CW, Soczynska JK, et al. 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*. 2009;10:3061-75.
124. Blier P, Ward NM. Is there a role for 5-HT1A agonists in the treatment of depression? *Biol Psychiatry*. 2003;53:193-203.
125. Becker OM, Dhanoa DS, Marantz Y, Chen D, Shacham S, Cheruku S, et al. An integrated in silico 3D model-driven discovery of a novel, potent, and selective amidosulfonamide 5-HT1A agonist (PRX-00023) for the treatment of anxiety and depression. *J Med Chem*. 2006;49:3116-35.
126. Pira L, Mongeau R, Pani L. The atypical antipsychotic quetiapine increases both noradrenaline and dopamine release in the rat prefrontal cortex. *Eur J Pharmacol*. 2004;504:61-4.
127. Ichikawa J, Ishii H, Bonaccorso S, Fowler WL, O'Laughlin IA, Meltzer HY. 5-HT(2A) and D(2) receptor blockade increases cortical DA release via 5-HT(1A) receptor activation: a possible mechanism of atypical antipsychotic-induced cortical dopamine release. *J Neurochem*. 2001;76:1521-31.
128. Yatham LN, Goldstein JM, Vieta E, Bowden CL, Grunze H, Post RM, et al. Atypical antipsychotics in bipolar depression: potential mechanisms of action. *J Clin Psychiatr*. 2005;66: 40-8.
129. Tascedda F, Lovati E, Blom JM, Muzzioli P, Brunello N, Racagni G, et al. Regulation of ionotropic glutamate receptors in the rat brain in response to the atypical antipsychotic seroquel (quetiapine fumarate). *Neuropsychopharmacology*. 1999;21: 211-7.