



BOLETÍN INFORMATIVO

HOSPITAL PSIQUIÁTRICO DE ALAVA
COMISION DE FARMACIA Y TERAPEUTICA

NÚMERO: 3

QUETIAPINA (SEROQUEL®)



20/11/00



QUETIAPINA (SEROQUEL®)

Nuevo antipsicótico atípico, comercializado recientemente en España. Es un derivado de la dibenzotiazepina, relacionado estructuralmente con la Clozapina y Olanzapina.

INDICACIÓN aprobada en España: tratamiento de la esquizofrenia.

PRESENTACIONES COMERCIALIZADAS:

Comprimidos de 25 mg, E / 6 (PVP: 831 pts); de 100 mg, E/ 60 (PVP: 15.951 pts) y de 200 mg, E/ 60 (PVP: 23.051 pts)

POSOLOGÍA:

◆ Adultos con **función renal y hepática normal**: dosis inicial 25 mg, dos veces al día. En el segundo y tercer día se va aumentando la dosis en 25-50 mg 2 ó 3 veces al día, para llegar al cuarto día hasta 300 - 400 mg al día, dividido en 2-3 dosis. Pueden ser necesarios posteriores incrementos de 25-50 mg, dos veces al día. El rango de dosis con eficacia antipsicótica es de 150-750 mg. No se conoce la seguridad de dosis mayores de 800 mg.

◆ Adultos con **función renal alterada**: En pacientes con insuficiencia renal grave, se ha visto que el aclaramiento (Cl) de Quetiapina se redujo aproximadamente en un 25%. No obstante el laboratorio no recomienda el ajuste de dosis en insuficiencia renal.

◆ Adultos con **insuficiencia hepática**: En estos pacientes el Cl de Quetiapina se ve disminuido en un 30%. Se recomienda una dosis inicial de 25 mg al día, e ir aumentando 25-50 mg / día, hasta alcanzar una dosis eficaz.

◆ En pacientes **mayores de 65 años**, el aclaramiento se ve disminuido en un 40%. Hay que ajustar la dosis.

◆ En **pacientes adolescentes**, no existe experiencia con Quetiapina.

◆ En **pacientes debilitados o que tengan predisposición a la hipotensión**: hay que subir lentamente la dosis y llegar a dosis de mantenimiento más bajas.

FARMACOCINÉTICA

Al igual que el resto de antipsicóticos atípicos, su absorción se ve aumentada si se administra con comida, pero la cantidad total de fármaco que llega a sangre es igual, por lo tanto se puede administrar con o sin comidas. Su t max de 1.5-2 horas.



Por presentar una extensa biotransformación su biodisponibilidad es baja, un 9%. Se conocen 20 metabolitos, dos de ellos parecen ser farmacológicamente activos, pero carecen de importancia clínica. El isoenzima que más interviene en su metabolismo es el CYP3A4.

Se une en un 83% a proteínas plasmáticas.

Su $t_{1/2}$ es de 6 horas, alcanzando el estado estacionario en uno o dos días.

Sólo el 5% del fármaco se elimina inalterado. El 70-73% se elimina por riñón, y un 20% por heces.

Implicaciones

Su acción terapéutica tarda en alcanzarse entre 7-14 días. Este periodo de tiempo puede ser posterior a culminar el proceso de escalada hasta alcanzar la dosis recomendada.

Debería evitarse su asociación con fármacos metabolizados por este isoenzima, o cuando menos habría que ajustar la dosis de Quetiapina.

Potentes inhibidores del isoenzima CYP3A4 son antifúngicos como itraconazol y ketoconazol y antibióticos macrólidos como eritromicina y claritromicina.

Por el contrario, inductores son carbamazepina, fenitoina, rifampicina y barbitúricos.

REACCIONES ADVERSAS

- Efectos hematológicos: Se ha descrito leucopenia. No parece que produzca agranulocitosis.

Implicaciones

En principio no son necesarios los controles hematológicos

- Efectos cardiovasculares:

-*Hipotensión ortostática* se ha descrito en el 10% de los pacientes.

También taquicardia, palpitaciones y edemas periféricos.

-No induce arritmias de significación clínica.

Implicaciones

Recordar a los pacientes, en especial a los ancianos, el riesgo de mareo y caída si se incorporan bruscamente.

En pacientes hipertensos, sería necesario ajustar la dosis de antihipertensivo, al menos al principio del tratamiento

- Efectos sistema nervioso central

El más frecuente es la *somnolencia* (hasta un 39% de los pacientes), agitación (25%), dolor de cabeza (15%) e insomnio (12%).



La severidad de los efectos extrapiramidales de la Quetiapina es similar a la que produce el placebo en los ensayos disponibles.

Si el paciente tiene historia de convulsiones hay que usarlo con precaución.

Diskinesia tardía se describió en una paciente de 44 años con esquizofrenia resistente a neurolepticos típicos, tras llevar 6 meses en tratamiento con Quetiapina. Se le suspendió el fármaco y se le pautó Clozapina remitiendo la diskinesia.

- Efectos endocrinos y metabólicos.

Se ha descrito un caso de diabetes mellitus. También hipotiroidismo, pero sin relevancia clínica.

No parece que produzca elevaciones considerables de prolactina.

Aumenta los niveles de colesterol y triglicéridos en un 11 y 17% respectivamente.

Aumento de peso se ha observado en el 25% pacientes con un incremento del 7% respecto al peso inicial.

Implicaciones

En principio, Quetiapina aparece en el mercado ofreciendo: un bajo riesgo de efectos extrapiramidales, un aumento de peso no muy elevado y una alteración mínima de la función sexual.

- Efectos gastrointestinales

Sequedad de boca (8-17% pacientes), dispepsia, dolor abdominal, estreñimiento y anorexia

- Hepatotoxicidad

Produce elevaciones transitorias de las transaminasas, alcanzando el pico a los 7-21 días de iniciar el tratamiento. Normalmente suelen bajar a niveles normales, pero en algún paciente se ha tenido que suspender el tratamiento.

Implicaciones

Aunque hasta la fecha no hay datos que justifiquen analíticas hepáticas en pacientes que tomen Quetiapina, no sería extraordinario encontrar una elevación de enzimas hepáticas en una analítica de rutina. En tal caso habría que monitorizar al paciente y valorar la suspensión del fármaco.

- Efectos oculares

En estudios preclínicos realizados en perros, con dosis cuatro veces mayores a las recomendadas en humanos, se observó la aparición de cataratas. Este



efecto adverso no se observó ni en monos, ni en humanos. No obstante en la ficha técnica de Quetiapina el laboratorio recomienda una exploración oftálmica al inicio del tratamiento y cada seis meses para detectar la aparición de cataratas.

Implicaciones

Este aspecto viene siendo ya objeto de controversia. Así, la Canadian Psychiatric Association en sus guías para el tratamiento de esquizofrenia introdujo la recomendación de hacer estas exploraciones oftálmicas. Especialistas implicados en el tema han criticado el hecho de que la evidencia de dichos efectos oculares en humanos no es clara, únicamente se ha demostrado en perros. En estudios humanos realizados en Canadá los cambios en el cristalino producidos por Quetiapina fueron similares a los producidos por haloperidol y placebo (2.8%, 2.5% y 2.5%). Lo que es una realidad es que aquí, en España, los evaluadores del registro de Quetiapina han considerado conveniente incluir en la ficha técnica del fármaco una advertencia especial de realizar exploraciones oftálmicas.

- Efectos respiratorios: rinitis, faringitis, tos y disnea.
- Efectos dermatológicos: rash.
- Efectos musculoesqueléticos: astenia, dolor de espalda, hipertonia y disartria.
- *Otros*: fiebre, síntomas gripales, y dolor de oído.
- Teratogenia: a la Quetiapina se le ha asignado la *categoría C* de la clasificación sobre teratogenia que establece la FDA (Food and Drugs Administration). En esta categoría se incluyen los fármacos con los que, o bien se ha detectado su efecto teratógeno en estudios sobre animales, pero aún no se han ensayado en la mujer, como es el caso de Quetiapina, o los fármacos con los que aún no se han efectuado estudios de teratogenia ni en animales ni en mujeres. Por tanto sólo se usará Quetiapina en embarazo si los beneficios justifican los riesgos potenciales.

INTERACCIONES:

Fluconazol (Diflucan®, Lavisa®, Loitin®), *Ketoconazol* (Fungarest®, Panfungol®, Micoticum®, Ketoisdin®, Fungo Hubber®) e *Itraconazol*, (Canadiol®, Hongoseril®, Sporanox®) aumentan las concentraciones de Quetiapina. Se recomienda monitorizar a los pacientes por si aumentan los efectos adversos: diskinesia tardía, hipotensión, somnolencia.



Haloperidol (Haloperidol®), Imipramina (Tofranil®), Fluoxetina (Astrin®, Prozac®, Adofén®, Reneurón®, Nodepre®, y genéricos), parece que no alteran la farmacocinética de Quetiapina.

Eritromicina (Pantomicina®, Neo Iloticina®, EritroGobens®, Lagarmicin®, Bronsema®, Eritroveinte®) aumenta las concentraciones de Quetiapina, probablemente por inhibición de su metabolismo. Precaución con los efectos adversos.

Fosfenitoina, un profármaco de fenitoina, actúa como inductor enzimático, disminuyendo las concentraciones de Quetiapina. Se debe aumentar la dosis de Quetiapina para controlar los síntomas psicóticos.

EFICACIA COMPARATIVA

Se ha comparado con CLORPROMAZINA en un estudio doble ciego, paralelo en pacientes con exacerbaciones agudas de esquizofrenia crónica y subcrónica.

Quetiapina 75-750 mg al día (407 mg/día de media) y Clorpromazina (75-750 mg/ día (384 mg al día) mostraron similar reducciones en la escala de evaluación psiquiátrica rápida (BPRS), en el de la impresión clínica global (CGI) y en la escala que evalúa los síntomas negativos y positivos (PANSS). Los efectos extrapiramidales también fueron comparables.

Con HALOPERIDOL se ha comparado en un estudio multicéntrico, doble ciego de 6 semanas de duración (455 mg de Quetiapina y 8 mg de Haloperidol como dosis medias) en pacientes con exacerbaciones agudas de esquizofrenia crónica o subcrónica. Concluyen que la Quetiapina es tan efectiva como el Haloperidol, pero mejor tolerada en términos de efectos extrapiramidales. Las concentraciones de prolactina disminuyeron en el grupo de Quetiapina y aumentaron en el de Haloperidol.

CONCLUSIONES

♣ Sólo se ha evaluado su eficacia en pacientes con exacerbaciones agudas de esquizofrenia crónica o subcrónica. Hasta ahora no se conoce su eficacia en primeros episodios o en otras indicaciones (manía con o sin síntomas psicóticos, demencia con o sin síntomas psicóticos).

♣ Hasta la fecha no se ha comparado con otro antipsicótico atípico. Tan sólo se ha comparado con Clorpromacina y con Haloperidol, observando que su eficacia antipsicótica es comparable a la de ellos, y mejor tolerada en cuanto a efectos extrapiramidales.

♣ Los ensayos clínicos no han durado más de seis semanas. Hay que intensificar la Farmacovigilancia, ya que pueden aparecer efectos adversos a más largo plazo.



♣ Cuidado en usar dosis estándar en pacientes con insuficiencia hepática y pacientes ancianos, hay que ajustar la dosis.

♣ Cuidado en pacientes debilitados, o con problemas de hipotensión, habría que ir subiendo más lentamente la dosis, hasta llegar a la dosis eficaz.

♣ No hay que olvidar la controversia que existe entre sí hay o no evidencia de la aparición de cataratas con este fármaco. Ante cualquier sospecha habría que comprobar qué relación de causalidad existe entre el fármaco y efecto ocular.

♣ Los efectos adversos más frecuentes que pueden aparecer son:

Hipotensión ortostática
Somnolencia
Sequedad de boca.

COSTE COMPARATIVO CON OTROS ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS

Se utilizan los PVP-IVA de las presentaciones

	Rango dosis media/ día	Coste (pts) /día
Clozapina	300-450 mg	321-482
Risperidona	2-6 mg	282-649
Olanzapina	10-17.5 mg	874-1532
Quetiapina	300-400 mg	975-1153

BIBLIOGRAFIA

- Monografía Seroquel®. Laboratorio Astra Zeneca.
- Worrel JA, Marken PA, Beckman SE and Ruethter VL. Atypical Antipsychotic Agents: A Critical Review. Am J Health- Syst Pharm 2000;57:238-58.
- Srisurapanont M, Disayavanish C and Taimkaew K. Quetiapine for Schizophrenia. (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2000.
- Markowitz JS, Brown CS and Moore TR. Atypical Antipsychotics Part I: Pharmacology, Pharmacokinetics, and Efficacy. Ann Pharmacother 1999;33:73-85.
- Brown CS, Markowitz JS, Moore TR and Parker NG. Atypical Antipsychotics: Part II: Adverse effects, Drug interactions and Costs. Ann Pharmacother 1999;33:210-7.