

USOS DE LA QUETIAPINA EN DIVERSAS SITUACIONES CLÍNICAS

María Florencia Iveli
Valeria Ferreyra
María Eugenia Benito
Laura Lorenzo



ROEMMERS

CONCIENCIA POR LA VIDA

Nuevo

INQUETIA

QUETIAPINA



PRESENTACIONES

- INQUETIA 25 mg:** envases de 30 comprimidos recubiertos ranurados.
- INQUETIA 100 mg:** envases de 30 comprimidos recubiertos ranurados.
- INQUETIA 200 mg:** envases de 30 comprimidos recubiertos ranurados.



ROEMMERS
CONCIENCIA POR LA VIDA

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	3
EL CONCEPTO DE “ON LABEL / OFF LABEL” EN LA PRÁCTICA CLÍNICA	3
FARMACODINAMIA Y FARMACOCINÉTICA	3
QUETIAPINA EN ESQUIZOFRENIA Y TRASTORNO BIPOLAR	5
QUETIAPINA XR EN DEPRESIÓN UNIPOLAR	6
QUETIAPINA EN EL TRASTORNO POR ANSIEDAD GENERALIZADA (TAG)	7
QUETIAPINA EN POBLACIÓN GERIÁTRICA	7
DEMENCIAS	
ENFERMEDAD DE PARKINSON Y DEMENCIA POR CUERPOS DE LEWY	
INSOMNIO	
QUETIAPINA EN POBLACIÓN INFANTO-JUVENIL	10
ESQUIZOFRENIA	
TRASTORNO BIPOLAR	
EFFECTOS ADVERSOS	11
RECOMENDACIONES PARA SU USO	12
CONCLUSIONES	13
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	14

Coordinación de edición: Carolina Pangas - editorial@polemos.com.ar

Diseño y diagramación: D.I. Pilar Diez - mdpdiez@gmail.com

Diseño de tapa: Silvia Ojeda - jsilviaojeda@gmail.com

USOS DE LA QUETIAPINA EN DIVERSAS SITUACIONES CLÍNICAS

María Florencia Iveli

Doctora en Medicina, especialista en Psiquiatría infanto-juvenil.
EPSIRE (Equipo Especializado en Psicofarmacología Infanto-juvenil y Reproductiva), La Plata, Buenos Aires.

Valeria Ferreyra

Médica, especialista en Psiquiatría infanto-juvenil.
Instructora de residencia de psiquiatría Hospital Sor María Ludovica de La Plata.
EPSIRE (Equipo Especializado en Psicofarmacología Infanto-juvenil y Reproductiva), La Plata, Buenos Aires.

María Eugenia Benito

Médica, especialista en Psiquiatría.
Servicio de psiquiatría Hospital Rodolfo Rossi de La Plata.
EPSIRE (Equipo Especializado en Psicofarmacología Infanto-juvenil y Reproductiva), La Plata, Buenos Aires.

Laura Lorenzo

Médica, especialista en Psiquiatría.
Presidenta del Capítulo de Psicofarmacología de APSA
EPSIRE (Equipo Especializado en Psicofarmacología Infanto-juvenil y Reproductiva), La Plata, Buenos Aires.
lauralorenzo63@yahoo.com.ar

Introducción

La quetiapina es un fármaco que pertenece al denominado grupo de los antipsicóticos atípicos o de segunda generación. Es un derivado de la dibenzotiazepina y ejerce su acción sobre los receptores de serotonina y dopamina con la particularidad de poseer una disociación rápida de estos últimos (Jensen et al., 2019; Stahl, 2021).

Fue registrada y aprobada por la agencia reguladora del uso de medicamentos de Estados Unidos (*Food and Drug Administration*, FDA), en el año 1997 para su formulación de liberación inmediata (IR), y en el año 2007 para la presentación de liberación extendida (XR). Su primera indicación fue para esquizofrenia en adultos y luego se amplió a manía, depresión bipolar y unipolar (como coadyuvante) en esta misma población. Dos años más tarde se extendió su uso a la población infanto-juvenil para el tratamiento de la esquizofrenia y de la manía (FDA [1]).

En función de algunas de sus características tales como la producción de sedación, somnolencia y el efecto ansiolítico, así como la baja incidencia de efectos extrapiramidales, el uso de quetiapina ha sido investigado en otros cuadros clínicos. En este sentido, han surgido diversos estudios diseñados para evaluar su eficacia y tolerabilidad en distintas patologías tales como el trastorno de ansiedad generalizada, el insomnio, las demencias y la enfermedad de Parkinson. Es así como su uso en la práctica clínica se ha extendido a estos trastornos a pesar de no estar incluidos en las recomendaciones de la FDA sin que ello implique una práctica inadecuada.

El objetivo del presente trabajo es, en primer lugar, situar los conceptos de “aprobación” y “no aprobación” (*“on label”* y *“off label”*) emanados de las agencias de regulación nacional e internacionales. Luego se describirán las principales características farmacocinéticas y farmacodinámicas de la molécula para continuar con una breve revisión narrativa en donde se analizarán los diversos usos de la quetiapina en los distintos grupos etarios (adultos, gerontes, niños y adolescentes). Finalmente, a modo de conclusión, se resumirán algunas sugerencias y recomendaciones generales.

El concepto de “on label / off label” en la práctica clínica

Existen diversas agencias mundiales como la FDA en los Estados Unidos, la European Medicines Agency (EMA) en la Unión Europea y la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología médica (ANMAT) en nuestro país, cuya función es, a través de un proceso de aprobación (*“label”*), controlar la comercialización de un producto farmacéutico en el territorio en el cual poseen incumbencia. Este proceso de aprobación ha sido diseñado para regular la comercialización y venta de nuevos productos lanzados al mercado por las compañías farmacéuticas y no para regular la práctica clínica. Por lo tanto, no limitan ni controlan las prescripciones farmacológicas una vez que se encuentran disponibles en el mercado (Wittich et al., 2012).

Para que un fármaco sea aprobado (*“on label”*), debe demostrar ser seguro y efectivo para el tratamiento de una determinada patología en una población específica y en un rango terapéutico preciso. Por lo tanto, cualquier uso que no cumpla con dichas condiciones se considerará fuera de aprobación (*“off label”*). En muchos casos, esto no implica un uso negligente ya que es posible que un fármaco no posea aprobación a pesar de contar con un buen nivel de evidencia científica. Para minimizar los riesgos de una prescripción *“off label”*, es recomendable asegurarse que ninguna opción aprobada sea mejor, familiarizarse con la evidencia científica disponible, hacer un riguroso análisis costo beneficio e informar al paciente sobre las condiciones de dicha indicación (Lorberg et al., 2019).

Farmacodinamia y farmacocinética

La quetiapina tiene un efecto de antagonismo sobre los receptores D2 y 5HT2A, siendo mayor en este último. A su vez, se caracteriza por presentar una rápida disociación del receptor de dopamina lo que se asociaría con su baja frecuencia de generar efectos adversos extrapiramidales.

Posee afinidad entre baja y moderada por los receptores D1, D2, 5HT1A y 5HT2A, y moderada a alta sobre receptores $\alpha 1$ y $\alpha 2$. También bloquea los receptores H1 con alta afinidad generando los efectos de sedación, el aumento del apetito y los

efectos metabólicos habitualmente observados (Janicak & Rado, 2012). Por otro lado, carece de actividad significativa sobre receptores muscarínicos M1. Su principal metabolito, la norquetiapina, inhibe la recaptación de noradrenalina y posee un efecto de agonismo parcial sobre los receptores 5HT1A mecanismos que podrían explicar en parte el efecto antidepresivo de la molécula (Jensen et al., 2008).

La quetiapina se absorbe en el tracto gastrointestinal, mecanismo que no es afectado por la presencia de comida. La formulación de liberación inmediata (IR) alcanza el pico plasmático a las 1,5 a 2 horas mientras que la formulación de liberación extendida (XR) tiene una absorción más lenta, llegando a la máxima concentración plasmática luego de 6 horas de su administración (Janicak & Rado, 2012). Es importante considerar esta diferencia farmacocinética, ya que la fórmula de liberación inmediata tendrá un efecto notable a las 2 horas mientras que la de liberación extendida no presentará este mismo impacto. Por lo tanto, si se requiere un efecto sedativo rápido se deberá utilizar la fórmula de liberación inmediata. La vida media plasmática es de 7 horas alcanzando la concentración de meseta en 2 a 3 días. La unión a proteínas es aproximadamente del 80%. La quetiapina se metaboliza por vía hepática, principalmente a través del sistema de citocromo P450 CYP3A4. Por lo tanto, deberá tenerse en cuenta que la administración conjunta con potenciales inductores (ej.: carbamazepina) o inhibidores (ej.: eritromicina, ketoconazol), de este sistema puede generar modificaciones en sus niveles plasmáticos. La excreción se produce por vía renal.

Los principales efectos adversos se describen a continuación, en términos generales destacándose las particularidades en poblaciones geriátricas e infanto-juveniles en las secciones correspondientes.

La somnolencia y la sedación son efectos colaterales comunes con el uso de quetiapina y se relacionan con su acción antihistamínica. Habitualmente disminuyen luego de los primeros días de tratamiento. Si bien en algunos pacientes puede ser causa de discontinuación, en otras situaciones como, por ejemplo, en el episodio maníaco, este efecto puede estar dentro de las acciones buscadas. Se ha reportado la aparición de mareos la cual puede asociarse con hipotensión ortostática (Buckley et al., 2017).

El aumento de peso y los cambios metabólicos asociados al uso de quetiapina resultan aspectos relevantes al momento de plantear el tratamiento. El incremento de peso y los niveles plasmáticos de glucosa, colesterol y triglicéridos fueron moderados en los estudios de eficacia y tolerabilidad efectuados en pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar. Dichos resultados ubican a la quetiapina con un menor impacto metabólico que la olanzapina pero mayor que la risperidona (Buckley et al., 2017).

Si bien el mecanismo por el cual los antipsicóticos producen ganancia de peso es complejo, en el caso de la quetiapina estaría asociado en parte al bloqueo de los receptores H1 y 5HT2C, lo cual llevaría a un aumento del apetito vía estimulación de la actividad del hipotálamo. Por otro lado, el mecanismo que produce aumento de la resistencia a la insulina y a la elevación de los triglicéridos es menos claro. Si bien la alteración de la glucosa podría ser secundaria al aumento de peso, otros estudios demostraron que la resistencia a la insulina es independiente del mismo y podría ser el resultado de un efecto directo sobre la función de las células beta del páncreas (Jensen et al., 2019).

La baja frecuencia de efectos extrapiramidales generados por la quetiapina es constante en los estudios realizados en pacientes con esquizofrenia y con trastorno bipolar, siendo ésta una de las características particulares de esta molécula (Buckley et al., 2017).

Los antipsicóticos, al bloquear los canales de potasio rectificadores tardíos, pueden causar la prolongación del intervalo QTc observada en el electrocardiograma y de esta forma aumentar el riesgo del desarrollo de arritmias ventriculares como la torsión de punta en individuos susceptibles. La misma puede llevar a una situación clínica tan grave como la muerte súbita y el aumento del intervalo QTc suele ser el mejor marcador para diagnosticarla (Nielsen et al. 2011). Según un metanálisis que evalúa el efecto de los antipsicóticos sobre el intervalo QTc en menores de 18 años, la quetiapina no fue asociada con cambios significativos en el QTc o prolongaciones del QTc mayores a 500 milisegundos por lo que su uso implicaría un bajo riesgo cardíaco (Jensen et al., 2015).

Quetiapina en esquizofrenia y trastorno bipolar

Los estudios iniciales demostraron que la quetiapina es un antipsicótico eficaz para el tratamiento de la esquizofrenia. Fue comparada en ensayos de corto plazo (6 semanas) con placebo y haloperidol, a dosis fijas y flexibles, permitiendo establecer un rango de dosis y sugiriendo que la eficacia antipsicótica podría estar relacionada con dosis superiores a 250 mg/día. Estudios posteriores, mostraron que la dosis eficaz estaría entre 300 y 400 mg/día. Actualmente faltan datos que confirmen que dosis superiores a las mencionadas sean más eficaces (Buckley et al., 2017). No obstante, algunas recomendaciones ubican el rango de eficacia entre 400 a 800 mg/día (Stahl, 2021).

Los estudios CATIE (Ensayos clínicos de eficacia de la intervención con antipsicóticos) (Lieberman et al., 2005) representan la evaluación comparativa más extensa del grupo de los antipsicóticos atípicos en el cual se incluye la quetiapina. En el estudio de fase I, la quetiapina mostró mayor tasa de abandono a los 18 meses en comparación con otros fármacos como la olanzapina y clozapina. No obstante, muchas de las diferencias de eficacia y tolerabilidad entre los agentes evaluados en los estudios de esquizofrenia del CATIE se han atribuido a perfiles de dosis diferenciales (Buckley et al., 2017).

Por otro lado, un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado en donde se ensayaron dosis flexibles de quetiapina, risperidona y olanzapina, con un seguimiento de 52 semanas que comparó eficacia y tolerabilidad en pacientes que atravesaban un primer episodio psicótico demostró una eficacia y tasa de abandono similar para los tres fármacos (McEvoy et al., 2007).

En síntesis, la quetiapina es una alternativa eficaz para el tratamiento de la esquizofrenia tanto en la fase aguda como de mantenimiento en un rango de dosis de 400 a 800 mg/día debiéndose considerar en el tratamiento a largo plazo los efectos adversos relacionados con la ganancia de peso y las alteraciones metabólicas.

La quetiapina es un fármaco recomendado para el tratamiento del trastorno bipolar. En una revisión se examinaron los principales ensayos clínicos realizados tanto en pacientes con episodios maníacos agudos como con episodios mixtos. Se incluyeron estudios comparativos de quetiapina con placebo, haloperidol, litio y divalproato de sodio, tanto en monoterapia como en asociación con estabilizadores. En todos los casos la quetiapina, en un rango de dosis entre 400 y 800 mg/día presentó una respuesta superior a placebo, pero similar en a sus comparadores (Janicak & Rado, 2012).

Un metanálisis estudió la evidencia en la eficacia de la quetiapina como tratamiento de mantenimiento en el trastorno bipolar, tanto en monoterapia como en combinación con estabilizadores del ánimo. En el mismo, se incluyeron 20 estudios aleatorizados y controlados (5364 pacientes), y se evaluó el riesgo de recaída en pacientes en remisión. Ningún estudio con monoterapia se asoció con una reducción significativa del riesgo de recaída en episodios de manía, mixtos y depresivos. En cuanto al tratamiento combinado, solo quetiapina más litio o divalproato se asoció con un riesgo significativamente menor de recaída maníaca, mixta o depresiva frente al comparador (placebo más litio o divalproato) (Vieta et al., 2010).

Los autores Janicak y Rado (2011) examinaron los primeros seis estudios aleatorizados, controlados con placebo que evaluaron eficacia, tolerabilidad y seguridad de la quetiapina en la depresión bipolar. Incluyeron más de 2800 pacientes cursando episodio depresivo, con diagnóstico de trastorno bipolar I o II, tratados con quetiapina en monoterapia con un seguimiento de 8 semanas. El tratamiento agudo con quetiapina mostró un resultado significativamente mejor (generalmente evidente en la semana 1) en comparación con el placebo en la depresión de los pacientes con trastorno bipolar tipo I. Los resultados en el grupo de pacientes depresivos con trastorno bipolar tipo II no fueron tan consistentes, lo que se asoció al pequeño tamaño de la muestra para esta subpoblación.

En el año 2018, el grupo de Trabajo para el Tratamiento de los Trastornos Afectivos y de Ansiedad de Canadá junto con la Sociedad Internacional de Trastorno Bipolar publicaron la guía CANMAT/ISBD (Yatham et al., 2018), la cual recomienda a la

Tabla 1. Aprobaciones de la FDA para el uso de quetiapina de liberación inmediata y de liberación extendida en distintas patologías

		Quetiapina liberación inmediata (IR)	Quetiapina liberación extendida (ER)
Esquizofrenia		Aprobada 1997 (150-750 mg/d en 2 o 3 tomas).	Aprobada 2007 (400-800 mg/d).
Trastorno bipolar	Manía	Aprobada en 2003 (400-800 mg/d en dos tomas). Monoterapia o asociada.	Aprobada en 2008 (400-800 mg/d). Monoterapia o asociada.
	Depresión bipolar	Aprobada en 2006 (300-600 mg/d). Monoterapia.	Aprobada en 2008 (300-600 mg/d). Monoterapia.
	Mantenimiento	Aprobada en 2008 400-800 mg/d asociada a litio o divalproato de sodio.	Aprobada en 2008 400-800 mg/d asociada a litio o divalproato de sodio.
Trastorno depresivo mayor		No aprobada	Aprobada en 2009 150-300 mg/d asociada a antidepresivos.

Fuente: <https://psychopharmacologyinstitute.com>

quetiapina en monoterapia como primera línea de tratamiento y con un nivel de evidencia 1 (uno) en la manía y depresión aguda, y para la prevención de cualquier episodio afectivo. El mismo nivel de recomendación se estableció para la quetiapina combinada con litio o divalproato de sodio en el tratamiento de manía y en mantenimiento.

En resumen, el uso de quetiapina es un tratamiento eficaz para las distintas fases agudas del trastorno bipolar, incluyendo la depresión bipolar, y como terapia de mantenimiento.

Quetiapina XR en depresión unipolar

La quetiapina en su fórmula de liberación extendida y en un rango de dosis entre 150 a 300 mg/día se encuentra aprobada por la FDA para el tratamiento del episodio depresivo mayor, asociada a antidepresivos. En uno de los estudios que condujeron a la aprobación para esta indicación, los autores demostraron que la quetiapina XR a 300 mg/día, asociada al tratamiento antidepresivo en curso, produjo una mejoría estadísticamente sig-

nificativa en los síntomas desde la primera semana de tratamiento en comparación con el placebo (El-Khalili et al., 2010). En una revisión de estudios de registro para la indicación de depresión mayor, McIntyre et al. (2009) concluyeron que la quetiapina XR en un rango de dosis entre 50 y 300 mg/día proporcionaba una mejoría sintomática rápida y sostenida tanto en el tratamiento agudo como de mantenimiento del trastorno depresivo mayor.

En este sentido, la quetiapina parece ser una opción eficiente para el tratamiento de la depresión mayor, asociada a antidepresivos.

En la *Tabla 1* se destacan las aprobaciones de la FDA para el uso de quetiapina en esquizofrenia, trastorno bipolar y depresión.

Quetiapina en el trastorno por ansiedad generalizada (TAG)

Los efectos sedativos y ansiolíticos evidenciados en los diversos estudios de quetiapina especialmente

en depresión bipolar (Calabrese et al., 2005) han llevado a la exploración de su potencialidad como tratamiento para la ansiedad siendo el trastorno por ansiedad generalizada el más estudiado hasta la fecha. Un metanálisis recopiló los estudios publicados hasta abril de 2015 y seleccionó ensayos clínicos aleatorizados controlados que incluyeran pacientes diagnosticados con TAG y tratados con quetiapina en monoterapia y combinada con anti-depresivos. Se analizaron un total de 2248 participantes en los tres estudios incluidos. Se evaluaron los cambios en la puntuación de la escala HAM-A (Hamilton Anxiety Scale), estableciendo como criterio de respuesta una reducción mayor o igual al 50% del puntaje al inicio del estudio y como criterio de remisión, un puntaje de HAM-A menor o igual a 7. La modificación promedio de la puntuación del grupo tratado con quetiapina fue mayor que la del grupo tratado con placebo y comparable a la de los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS). La respuesta y las tasas de remisión superaron al placebo sólo para las dosis de 50 y 150 mg/día de quetiapina XR (liberación prolongada), resultados comparables a los de los ISRS. Las tasas de discontinuación global y debido a eventos adversos de la quetiapina XR fueron mayores que las del placebo. No obstante, fueron similares a las producidas por ISRS en las dosis de 50 a 150 mg/día (para discontinuación global) y de 50 mg/d (para discontinuación por eventos adversos). Según los autores, a pesar de su baja aceptabilidad y tolerabilidad, el uso de 50-150 mg/día de quetiapina XR para pacientes adultos con TAG puede considerarse como un tratamiento alternativo a los fármacos aprobados (Maneeton et al., 2016).

En una reciente revisión y metanálisis en red se compararon las tasas de remisión y tolerabilidad de múltiples fármacos utilizados para el tratamiento del TAG. La quetiapina mostró una tasa de remisión superior al placebo y similar a la duloxetina, paroxetina, escitalopram y venlafaxina. En cuanto a su tolerabilidad, fue similar a estos fármacos pero peor que el placebo (Kong et al., 2020).

En función de estos datos, la quetiapina en dosis bajas (50 a 150 mg/día) podría ser una alternativa para el tratamiento del TAG, aunque se requieren

más estudios para evaluar eficacia y tolerabilidad en esta población.

Quetiapina en población geriátrica

a. Demencias

Las demencias constituyen un desorden progresivo y degenerativo caracterizadas por el deterioro cognitivo y funcional. Los síntomas conductuales y psicológicos de la demencia (BPSD, en su sigla en inglés) se definen por una serie de signos y síntomas que incluyen alteraciones en la percepción, el sueño, el apetito, el ánimo y el comportamiento, que afectan a más del 90% de los pacientes con demencia, al menos una vez durante la evolución de la enfermedad.

Las intervenciones no farmacológicas para los BPSD suelen ser ineficaces y los antipsicóticos son ampliamente utilizados en el manejo de las mismas. La risperidona es el único antipsicótico atípico aprobado para el tratamiento de la agresividad en BPSD (en el Reino Unido, Australia y Nueva Zelanda y Canadá), con una base de evidencia moderada y una magnitud de efecto pequeña. Por lo tanto, dado que ningún otro fármaco de este grupo tiene aprobación oficial, su utilización implicará un uso "off label" (Yunusa et al., 2019).

El CATIE-AD (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness - Alzheimer Disease*) (Schneider et al., 2003) fue un estudio multicéntrico, doble ciego, comparado con placebo diseñado para comparar la eficacia y tolerabilidad de la quetiapina, olanzapina y risperidona en pacientes con enfermedad de Alzheimer y psicosis o comportamiento agitado o agresivo. El mismo incluyó 421 pacientes con diagnóstico de demencia tipo Alzheimer según la Entrevista Clínica Estructurada del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 4ª Edición (DSM-IV) o probable enfermedad de Alzheimer según el Instituto Nacional de la Asociación de Trastornos Neurológicos y Comunicativos (NINCDA-ADRDA). El tiempo hasta la discontinuación por cualquier causa no mostró diferencias entre los grupos, variando en un rango entre 5,3 y 8,1 semanas para la quetiapina y la olanzapina ($p=0,52$). Cuando se midió el tiempo de abandono por falta de eficacia, la olanzapina y la risperidona se comportaron de forma similar y

significativamente mejor que la quetiapina y el placebo ($p=0,002$). Sin embargo, cuando se analizó el tiempo hasta el abandono por efectos adversos, el placebo se comportó mejor que los antipsicóticos ($p=0,009$). La aparición de efectos adversos extrapiramidales fue del 12% para los grupos con olanzapina y con risperidona, de 2% para los expuestos a quetiapina y del 1% con placebo. La sedación fue entre el 15 y el 20% de los sujetos que recibían antipsicóticos mientras que los estados de confusión se presentaron entre el 11 y el 17%. Ambos efectos adversos se reportaron en el 5% de los sujetos con placebo. La olanzapina causó problemas cognitivos y síntomas psicóticos en el 5% y 7%, respectivamente, mientras que con los otros fármacos, o con placebo, fueron inferiores al 2%. Por otra parte, en los ensayos clínicos con seguimiento superiores a 14 semanas, no se encontró respuesta superior al placebo en el grupo de los pacientes tratados con antipsicóticos (Schneider et al., 2006).

Un estudio post hoc analizó los resultados del CATIE AD con el objetivo de determinar si era posible predecirla eficacia, o la falta de esta a los antipsicóticos. Concluyó que la falta de respuesta temprana al tratamiento antipsicótico, aunque sea pequeña, puede ser un marcador de falta de eficacia en este grupo de pacientes (Yoshida et al., 2017).

En el 2005, la FDA advirtió acerca de que el uso de los antipsicóticos atípicos podía incrementar la mortalidad en los pacientes con demencia, seguido de un aviso similar, en el año 2008, con respecto a los antipsicóticos típicos. Esta advertencia se basó en un metanálisis que incluyó 17 ensayos controlados aleatorizados en donde se reportó un aumento de mortalidad estadísticamente significativo cuando se analizaron todos los estudios juntos, pero al evaluarse cada fármaco de manera individual no se observó este incremento. Es de destacar que los estudios analizados presentaban heterogeneidad metodológica en cuanto a las dosis de antipsicóticos ensayadas, el tiempo de seguimiento y el tipo de demencia (FDA [2]).

En un ensayo clínico, se reportó la tendencia en el riesgo estimado (OR) de mortalidad, la cual fue mayor para la olanzapina, seguido de la quetiapina, el aripiprazol y la risperidona. El riesgo más

bajo de la risperidona fue respaldado por un gran estudio observacional (Haupt et al., 2006).

Sobre la base de la evidencia actual y las preocupaciones de seguridad, la guía práctica de la American Psychiatric Association (APA) (Reus et al., 2016) sugiere que el haloperidol no debe usarse como medicamento de primera línea en ausencia de delirium, reservándose la utilización de los antipsicóticos atípicos en los cuadros de agitación o psicosis en pacientes con BPSD graves. Además, se demostró que el riesgo de mortalidad no está relacionado con la dosis del antipsicótico, la duración del ensayo ni con el estado cognitivo del paciente. Las interacciones fármaco-fármaco y fármaco-enfermedad podrían contribuir al riesgo de mortalidad a corto plazo en los ensayos clínicos. Teniendo en cuenta la evidencia, el uso de antipsicóticos atípicos para el tratamiento del BPSD puede tener consecuencias tanto favorables como desfavorables (Yeh et al., 2019). Sin embargo, aún estos pacientes pueden beneficiarse de su indicación, luego de una rigurosa evaluación del BPSD y controlando la dosificación y el tiempo de administración del fármaco.

Un metanálisis reciente señaló que el aripiprazol y la quetiapina se asociaron con una mejoría en los BPSD en comparación con el placebo, mientras que este resultado no se observó con la olanzapina y la risperidona. Ningún antipsicótico se asoció a un aumento del riesgo de muerte, en las comparaciones entre fármacos y con placebo. La olanzapina y la risperidona se asociaron a un marcado riesgo de eventos adversos cardiovasculares mientras que no fue así para aripiprazol (OR 1.09; 95% IC, 1.55-9.55) y quetiapina (OR 1.36; 95% IC 0.43-4.25) en la comparación con placebo. La risperidona se asoció a un mayor riesgo de efectos adversos extrapiramidales comparada con la quetiapina, causando esta última también menos extrapiramidalismo que la olanzapina (Yunusa et al., 2019).

A pesar de la controversia en los datos, la advertencia de la FDA provocó una disminución en el uso de antipsicóticos entre los pacientes con demencia. Un estudio observacional que utilizó una base de datos de 254.564 sujetos con demencia encontró que el 17,7% usaban antipsicóticos, y el uso disminuyó

entre el año 2005 y el 2007 a una tasa por trimestre de $-0,26\%$ después de dicha advertencia (Kales et al., 2011). Otro estudio observacional informó una disminución similar. En función de esto, la recomendación clínica es la de recordar a los prescriptores el uso apropiado de antipsicóticos para la demencia (Yeh et al., 2019).

En el año 2015, la Sociedad Americana de Geriátrica actualizó los criterios de Beers en relación con medicación potencialmente inapropiada utilizada en adultos mayores y recomendó evitar los antipsicóticos para tratar los BPSD a menos que hayan fallado las opciones no farmacológicas y/o que el paciente corra riesgo de agredirse a sí mismo o a otros (American Geriatrics Society, 2015). La versión europea de los criterios de Beers, conocidos como los criterios STOPP-START (STOPP: Screening Tool of Older Person's Prescriptions; START: Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment) también recomendaron evitar los antipsicóticos para los BPSD a menos que los síntomas sean severos y otros tratamientos no farmacológicos no hayan resultado eficaces (Delgado Silveira & Cruz-Jentoft, 2011).

b. Enfermedad de Parkinson y demencia por cuerpos de Lewy

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo caracterizado por presentar síntomas motores y psiquiátricos tales como la depresión, la ansiedad y la psicosis.

En general, el tratamiento antipsicótico se considera cuando los síntomas psíquicos se vuelven molestos o ponen en riesgo al paciente. Dentro de los fármacos utilizados se incluyen la clozapina, la pimavanserina y la quetiapina, ya que no están asociados con un empeoramiento motor significativo. Sin embargo, dado que los tres medicamentos pueden causar la prolongación del intervalo QTc, poseen una advertencia sobre el aumento de la mortalidad entre los ancianos con psicosis relacionada con la demencia. Es de resaltar que debe evitarse la utilización de otros antipsicóticos atípicos, como la risperidona, la olanzapina y el aripiprazol, y de los antipsicóticos típicos ya que pueden empeorar los síntomas motores.

Si bien la clozapina es eficaz y no empeora la función motora, el riesgo de agranulocitosis así como de generar somnolencia y sedación suelen limitar su uso. Por este motivo, suele indicarse con poca frecuencia, reservándose para pacientes que no responden a quetiapina o pimavanserina (Schneider et al., 2017).

La quetiapina es el antipsicótico más utilizado en la enfermedad de Parkinson. Varios estudios abiertos sugirieron que la quetiapina puede ser eficaz para el tratamiento de la psicosis por Parkinson. Dos estudios abiertos, ciegos para el evaluador que compararon quetiapina y clozapina, evidenciaron una mejoría significativa en la psicosis para ambos fármacos (Morgante et al., 2006). Sin embargo, numerosos ensayos doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo no han podido demostrar su eficacia. El único estudio de este tipo que demostró una mejoría estadísticamente significativa en la psicosis no logró evidenciar su eficacia en el resultado primario (cantidad del sueño REM). La demencia puede representar un factor de riesgo para el empeoramiento motor y la falta de respuesta a la quetiapina, lo que sugiere que, al igual que otros antipsicóticos, debe usarse con la debida precaución en estos pacientes. A pesar de la ausencia de pruebas que lo respalden, la quetiapina suele indicarse con frecuencia debido a la experiencia clínica (Schneider et al., 2017).

De acuerdo con los criterios de Beers del año 2015, a excepción del aripiprazol, la quetiapina y la clozapina, los medicamentos antipsicóticos generalmente se consideran inapropiados en la EP debido al riesgo de empeoramiento de los síntomas motores (American Geriatrics Society, 2015).

Un estudio en donde se evaluó la asociación entre el uso inapropiado de antipsicóticos atípicos y la mortalidad por todas las causas, reportó a la neumonía como un mediador del riesgo de muerte. El uso inapropiado de antipsicóticos atípicos se asoció con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas en pacientes mayores con EP (Chekani et al., 2020).

La demencia por cuerpos de Lewy es una causa frecuente de demencia degenerativa en las personas mayores y representa entre el 3% y el 15% de los casos. Se caracteriza por deficiencias y fluctuaciones en la cognición, alucinaciones vi-

suales recurrentes y alteraciones motoras de parkinsonismo. Otras características significativas incluyen trastornos del sueño, depresión, delirios y disfunción autonómica. El término “demencia por cuerpos de Lewy” se utiliza para incluir dos trastornos relacionados: demencia por cuerpos de Lewy (DLB) y demencia por enfermedad de Parkinson (PDD). Las comparaciones sugieren una amplia superposición clínica, aunque la disfunción ejecutiva, los delirios y las alucinaciones pueden ser más comunes en la DLB. Existen datos de ensayos controlados con quetiapina, en los cuales la reducción de los síntomas psiquiátricos parece estar limitada por la baja tolerabilidad. Sin embargo, es de destacar la escasez de estudios disponibles (Stinton et al., 2015).

c. Insomnio

El diagnóstico y tratamiento de los trastornos del sueño es un desafío en una sociedad que envejece con un número creciente de personas con múltiples enfermedades. Aproximadamente la mitad de los adultos mayores están insatisfechos con su sueño debido a dificultades para iniciar o mantener el mismo, frecuentes despertares nocturnos, sueño no reparador y somnolencia diurna. Se estima que más del 50% de los pacientes con demencia tienen algún tipo de alteración del sueño. Sin embargo, no existen recomendaciones formales sobre tratamientos farmacológicos en este tipo de pacientes. Podrían considerarse el uso de antipsicóticos para el tratamiento del insomnio en pacientes con síntomas psicóticos o trastornos de conducta. Sin desestimar los efectos adversos que producen, tales como somnolencia diurna, aumento de apetito y de peso, alteraciones en la glucemia y el perfil lipídico, el efecto sedativo de la quetiapina puede ser de utilidad en esta situación y se alcanza con dosis bajas (12,5 a 50 mg/día). Como se mencionara anteriormente es importante tener presente la advertencia de la FDA en cuanto al uso de antipsicóticos en pacientes con deterioro cognitivo y demencia (Nadorff et al., 2018).

Quetiapina en población infanto-juvenil

La utilización de psicofármacos para el tratamiento de distintas patologías psiquiátricas en la población pediátrica ha experimentado un aumento significativo en los últimos años. A pesar de ello, la farmacoterapia en este grupo etario sigue siendo controvertida ya que, salvo raras excepciones, los psicofármacos se desarrollan primero para su aplicación en adultos extendiéndose luego a los niños y adolescentes en donde la información sobre seguridad y eficacia no son extrapolables. Por ejemplo, se ha reportado que la población pediátrica es más vulnerable a la aparición de efectos adversos (Correll et al., 2006; Lomberg et al., 2019; Masi et al., 2015).

En los últimos años, las agencias reguladoras del uso de medicamentos de Estados Unidos (Food and Drug Administration - FDA) y Europa (European Medicines Agency - EMA), reconociendo la escasez de investigación en pediatría, han desarrollado un plan que regula y fomenta la investigación en este grupo etario (Sharma et al., 2016). Estas modificaciones tienen como objetivo ampliar el nivel de evidencia científica permitiendo contar con mayor número de fármacos aprobados para el tratamiento de los trastornos psiquiátricos infanto-juveniles.

Los primeros reportes sobre el uso de quetiapina en adolescentes datan del año 2000, con la publicación de un estudio abierto de 10 pacientes con trastornos psicóticos en donde se reportaron resultados de eficacia positiva (Ribolsi et al., 2010). Nueve años después, luego de la publicación de ensayos clínicos aleatorizados a doble ciego controlados con placebo que demostraron su eficacia y tolerabilidad en la población infanto-juvenil, la FDA aprobó la quetiapina, tanto en sus formas de liberación inmediata como prolongada para el tratamiento de dos trastornos. Como monoterapia en la esquizofrenia en pacientes de 13 a 17 años y en el trastorno bipolar (manía aguda y episodios mixto) entre los 10 y 17 años (FDA).

a. Esquizofrenia

La eficacia y seguridad de la quetiapina para el tratamiento de la esquizofrenia infantil fue evaluada en un ensayo clínico aleatorizado a doble ciego controlado con placebo de 6 semanas de duración en 220 pacientes adolescentes. Se utilizaron dosis fijas de 400 u 800 mg/día observándose una respuesta estadísticamente significativa con ambas dosis en comparación con el grupo placebo. Si bien la quetiapina fue bien tolerada, los efectos adversos más frecuentemente reportados fueron somnolencia, cefalea y mareos con una intensidad de leve a moderada. La tasa de efectos adversos serios fue similar tanto en los pacientes en tratados con quetiapina como con placebo. Coincidentemente con reportes anteriores, los pacientes en tratamiento con quetiapina presentaron mayor ganancia de peso que el grupo control, con un promedio de aumento al final del estudio de 2,2 Kg para los pacientes tratados con 400 mg/día, 1,8 Kg para el grupo de 800 mg/día y -0,4 Kg para la rama con placebo (Findling et al., 2012). La guía de práctica clínica de la Academia Americana de Psiquiatría del Niño y Adolescente recomienda en primera línea el uso de la quetiapina, junto con otros antipsicóticos atípicos, para el tratamiento de los trastornos del espectro de la esquizofrenia en jóvenes (Mc Clellan et al., 2013).

b. Trastorno bipolar

La eficacia de la quetiapina para el tratamiento de la manía pediátrica fue estudiada en un ensayo clínico aleatorizado doble ciego con seguimiento durante tres semanas, en el que se evaluó la eficacia y seguridad de la quetiapina en dosis fijas de 400 y 600 mg/día en 277 pacientes de entre 10 y 17 años. Los grupos en tratamiento con quetiapina mostraron una mejoría estadísticamente significativa en comparación al grupo con placebo. La quetiapina demostró buena tolerabilidad y los efectos adversos fueron similares a los reportados en la población adulta (Pathack, 2013).

En el año 2018 la guía CANMAT/ISBD recomendó la quetiapina en monoterapia como primera línea de tratamiento en la manía aguda pediátrica (nivel 2 de evidencia) y en segunda línea de tratamiento como terapia coadyuvante (nivel 3 de evidencia).

En episodios con sintomatología mixta, la quetiapina se encuentra recomendada en tercera línea (nivel 4 de evidencia), apoyada en opiniones de expertos (Yatham et al., 2021; Yatham et al., 2018).

A diferencia de lo que sucede en la población adulta, la eficacia de la quetiapina para su uso como tratamiento de la depresión bipolar en menores de 18 años no ha sido establecida. En el año 2009 se realizó el primer ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo de 8 semana de duración, en donde se utilizaron dosis de quetiapina de 300 a 600 mg/día para el tratamiento de la depresión en el TB I con el objetivo de evaluar su eficacia y tolerabilidad en un grupo de 32 pacientes de 12 a 18 años. Los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas de respuesta o remisión entre ambos grupos. Si bien este estudio sugiere que la quetiapina como monoterapia no es más efectiva que el placebo, la elevada tasa de respuesta en el grupo placebo podría haber contribuido a la falta de significación estadística (Del Bello et al., 2009).

Un estudio realizado posteriormente con características metodológicas similares, pero con una muestra mayor de pacientes (n:193) con diagnóstico de TB I o II y dosis de quetiapina más bajas (150-300 mg/d), arribó a resultados similares (Findling et al., 2014). Sin embargo, las guías CANMAT la recomienda como tercera línea de tratamiento para depresión bipolar pediátrica debido a su alta efectividad en la población adulta (Yatham et al., 2018).

Efectos adversos

Si bien la quetiapina es un fármaco con buena tolerabilidad, existen efectos adversos a los que los niños podrían ser más vulnerables que los adultos como la ganancia de peso (Pathak et al., 2013).

Un estudio comparativo entre antipsicóticos atípicos en 338 pacientes pediátricos de 12 semanas de duración demostró que la ganancia de peso fue el efecto adverso más frecuente para todos los antipsicóticos. El promedio de aumento de peso al final del estudio fue de 8,5 Kg con olanzapina, 6,1 Kg con quetiapina, 5,3 Kg con risperidona y 4,4 Kg con aripiprazol, siendo de 0,2 Kg en el grupo control (Corell et al., 2009).

En un estudio abierto con 237 pacientes de 26 semanas de seguimiento en donde se evaluó la seguridad y tolerabilidad de dosis flexibles de quetiapina en un rango de 400 a 800 mg/día en pacientes pediátricos con esquizofrenia o TB tipo I, los efectos adversos más frecuentes fueron somnolencia, cefalea, sedación, aumento de peso y vómitos. Un 15% de los pacientes mostraron descensos significativos del colesterol HDL y aumento del nivel plasmático de triglicéridos. A su vez el 18% de los participantes del estudio experimentó una ganancia de peso significativa. Por otro lado, la irritabilidad fue el efecto adverso más frecuentemente reportado tras la discontinuación del fármaco en ambos grupos (Findling et al., 2013).

En un ensayo clínico comparado con aripiprazol, la quetiapina de liberación prolongada se asoció a una mayor ganancia de peso y a un aumento significativo de los niveles plasmáticos de glucosa, insulina y lípidos (Jensen et al., 2019).

La quetiapina se ha asociado a baja potencialidad de alterar los parámetros electrocardiográficos como el QTc (Masi et al., 2015). Un estudio comparativo con aripiprazol realizado en adolescentes reportó un aumento estadísticamente significativo en el intervalo QTc y la frecuencia cardiaca en el grupo con quetiapina, pero sin relevancia clínica (Jensen et al., 2018).

Un estudio retrospectivo que compara los efectos adversos asociados al uso de antipsicóticos atípicos encontró una frecuencia de efectos adversos extrapiramidales baja en pacientes tratados con quetiapina (4%) en comparación con olanzapina (7%) y risperidona (19%) (Findling et al., 2002).

Un ensayo clínico que comparó quetiapina con placebo en pacientes con manía aguda reportó la aparición de efectos adversos extrapiramidales tales como acatisia (4,2%) inquietud (3,1%) y temblor (1,1%) los cuales fueron de intensidad leve a moderada (Pathak et al., 2013).

La quetiapina, como los fármacos que tienen efecto antidepressivo, posee la advertencia de la FDA conocida como “black box”, sobre el riesgo de aumento de la ideación y comportamiento suicida en niños, adolescentes y adultos jóvenes por lo que recomienda el monitoreo estrecho de la emergencia o empeoramiento de dichas conductas (FDA).

Recomendaciones para su uso

En un estudio abierto realizado en pacientes pediátricos reportó una farmacocinética lineal similar a la de los adultos. Por este motivo las dosis recomendadas son las mismas en ambas poblaciones. Ver *Tabla 2* (Albantakis et al., 2017).

En función del criterio clínico, se recomiendan distintas estrategias de titulación. Una lenta con una dosis inicial de 25 a 50 mg/día dividida en dos tomas, y posteriores aumentos de 25 a 50 mg cada 1 a 3 días hasta llegar a la dosis efectiva. Este plan terapéutico podría recomendarse cuando las condiciones clínicas del paciente lo permitan mejorando la tolerabilidad y la adherencia al tratamiento. Cuando se requiere un esquema de titulación rápido, por ejemplo, en pacientes con sintomatología grave, se recomienda iniciar con 50 mg/día repartido en dos tomas y aumentar 100 mg cada dos días llegando a 600 mg/día al noveno día con la posibilidad de alcanzar dosis máximas de 800 mg/día en un breve período de tiempo (Masi et al., 2015). Otros autores proponen una dosis de inicio de 100 mg/día, llegando a 400 mg/día al quinto día (Scheffer et al., 2010).

En los pacientes pediátricos en tratamiento con quetiapina se recomienda un seguimiento estrecho en donde se registre en cada control el peso, el índice de masa corporal, la presión arterial y la frecuencia cardiaca con la finalidad de evaluar la aparición de efectos adversos. Asimismo, se debe investigar sobre los hábitos dietéticos y de la actividad física.

En función al criterio clínico, se debe solicitar estudios de laboratorios que incluyan niveles plasmáticos de glucosa, triglicéridos y la función hepática y renal. Los mismos deben realizarse a los tres o seis meses y luego anualmente. El electrocardiograma con medición del QTc deberá solicitarse luego de cada ascenso de dosis y anualmente al alcanzar la dosis de mantenimiento (Correll et al., 2006; Correll, 2009).

En conclusión, la quetiapina es un fármaco con una eficacia y seguridad demostrada para su utilización en la esquizofrenia y en el trastorno bipolar pediátrico.

Tabla 2. Dosis pediátricas de quetiapina recomendadas por la FDA

	Indicación	Dosis de inicio	Dosis recomendada	Dosis máxima
Quetiapina Liberación inmediata	Esquizofrenia 13-17 años	25 mg dos veces al día	400-800 mg/día	800 mg/día
Quetiapina Liberación inmediata	Manía (T. bipolar) 10-17 años	25 mg dos veces al día	400-600 mg/día	600 mg/día
Quetiapina Liberación prolongada	Esquizofrenia 13-17 años	50 mg/día	400-800 mg/día	800 mg/día
Quetiapina Liberación prolongada	Trast. Bipolar I Manía aguda 10-17 años	50 mg/día	400-600 mg/día	600 mg/día

Conclusiones

En la población adulta, la quetiapina se encuentra aprobada para la esquizofrenia y el trastorno bipolar en donde puede ser utilizada tanto para la fase aguda como de mantenimiento, en monoterapia o en combinación con estabilizadores del ánimo. Es de destacar que esta molécula representa uno de los pocos tratamientos específicos para la depresión bipolar en su fase aguda. A su vez, su uso en la depresión unipolar en combinación con antidepresivos también representa una alternativa para mejorar la respuesta terapéutica.

Su potencial ansiolítico y sedativo se ha explorado en el tratamiento de la ansiedad generalizada. Aunque los resultados no son concluyentes, constituye una opción *“off label”* a considerar utilizando dosis bajas (50 a 150 mg/d).

En los adultos mayores que se encuentren cursando tanto un envejecimiento normal como patológico, la quetiapina es utilizada para moderar los sín-

tomas conductuales, la agresividad y el insomnio debido a su buena tolerabilidad comparada con otros antipsicóticos. No obstante, son necesarios más estudios que puedan acompañar estas prescripciones que actualmente continúan siendo *“off label”*.

En la población infanto-juvenil, la quetiapina está indicada para el tratamiento de la esquizofrenia y de los episodios maníacos/mixtos del trastorno bipolar. Por otro lado, a pesar de no poseer la aprobación oficial de las agencias reguladoras, debido a la eficacia observada en adultos, se recomienda para su uso en la depresión bipolar pediátrica.

La quetiapina es un fármaco que posee tolerabilidad aceptable, sin embargo, por su perfil de efectos adversos metabólicos es necesario realizar un seguimiento cercano en los pacientes tratados.

En síntesis, la quetiapina es un fármaco con amplias posibilidades de uso en diversas condiciones clínicas y en distintas poblaciones.

Referencias bibliográficas

- Albantakis, L., Egberts, K., Burger, R., Kulpok, C., Mehler-Wex, C., Taurines, R., ... & Gerlach, M. (2017). Relationship between daily dose, serum concentration, and clinical response to quetiapine in children and adolescents with psychotic and mood disorders. *Pharmacopsychiatry*, 50(06), 248-255. <https://doi:10.1055/s-0043-109695>.
- American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel, Fick, D. M., Semla, T. P., Beizer, J., Brandt, N., Dombrowski, R., ... & Steinman, M. (2015). American Geriatrics Society 2015 updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 63(11), 2227-2246. <https://doi:10.1111/jgs.13702>.
- Ballard, C., Lana, M. M., Theodoulou, M., Douglas, S., McShane, R., Jacoby, R., ... & Investigators DART AD. (2008). A randomised, blinded, placebo-controlled trial in dementia patients continuing or stopping neuroleptics (the DART-AD trial). *PLoS medicine*, 5(4), e76. <https://doi:10.1371/journal.pmed.0050076>.
- Buckley PF., Foster AE., Byerly M. (2017). Chapter 27: Quetiapine. En: Schatzberg AF & Nemeroff CB. (Editores). *The American Psychiatric Association Publishing Textbook Of Psychopharmacology*, Fifth Edition. American Psychiatric Association. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9781615371624>
- Calabrese, J. R., Keck, P. E., Jr, Macfadden, W., Minkwitz, M., Ketter, T. A., Weisler, R. H., Cutler, A. J., McCoy, R., Wilson, E., & Mullen, J. (2005). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *The American journal of psychiatry*, 162(7), 1351-1360. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.7.1351>
- Chekani, F., Holmes, H. M., Johnson, M. L., Chen, H., Sherer, J. T., & Aparasu, R. R. (2020). Risk of mortality associated with atypical antipsychotic use: a national cohort study of older adults with depression and Parkinson's disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 28(10), 1079-1088. <https://doi:10.1016/j.jagp.2020.01.193>.
- Correll, C. U., Penzner, J. B., Parikh, U. H., Mughal, T., Javed, T., Carbon, M., & Malhotra, A. K. (2006). Recognizing and monitoring adverse events of second-generation antipsychotics in children and adolescents. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics*, 15(1), 177-206. <https://doi:10.1016/j.chc.2005.08.007>.
- Correll, Christoph U., et al. (2009). Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *Jama*, 302(16), 1765-1773. <https://doi:10.1001/jama.2009.1549>.
- DelBello, M. P., Chang, K., Welge, J. A., Adler, C. M., Rana, M., Howe, M., Bryan, H., Vogel, D., Sampang, S., Delgado, S. V., Sorter, M., & Strakowski, S. M. (2009). A double-blind, placebo-controlled pilot study of quetiapine for depressed adolescents with bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 11(5), 483-493. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00728.x>
- Delbello, M. P., Schwiers, M. L., Rosenberg, H. L., & Strakowski, S. M. (2002). A double-blind, randomized, placebo-controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 41(10), 1216-1223. <https://doi:10.1097/00004583-200210000-00011>.
- Delgado Silveira, E., & Cruz-Jentoft, A. J. (2011). Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START. *Rev esp geriatr gerontol* (Ed. impr.), 170-170.
- El-Khalili, N., Joyce, M., Atkinson, S., Buynak, R. J., Datto, C., Lindgren, P., & Eriksson, H. (2010). 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. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 13(7), 917-932. <https://doi:10.1017/S1461145710000015>.
- FDA [1]. <https://www.fda.gov/media/96877/download>
- FDA [2]. <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/antipsychotics.htm>
- Findling, R. L. (2002). Use of quetiapine in children and adolescents. *The Journal of clinical psychiatry*, 63 Suppl 13, 27-31.
- Findling, R. L., McNamara, N. K., & Gracious, B. L. (2000). Pediatric uses of atypical antipsychotics. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 1(5), 935-945.
- Findling, Robert L., et al. (2014). Efficacy and safety of extended-release quetiapine fumarate in youth with bipolar depression: an 8 week, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 24(6), 325-335. <https://doi:10.1089/cap.2013.0105>
- Frohnhofen, H., Schlitzer, J., & Netzer, N. (2017). Sleep in older adults and in subjects with dementia. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*, 50(7), 603-608.
- Haupt, M., Cruz-Jentoft, A., & Jeste, D. (2006). Mortality in elderly dementia patients treated with risperidone. *Journal of clinical psychopharmacology*, 26(6), 566-570. <https://doi:10.1097/01.jcp.0000239796.21826.39>.
- Janicak, P. G., & Rado, J. T. (2011). Quetiapine monotherapy for bipolar depression. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 12(10), 1643-1651. <https://doi.org/10.1517/14656566.2011.585461>
- Janicak, P. G., & Rado, J. T. (2012). Quetiapine for the treatment of acute bipolar mania, mixed episodes and maintenance therapy. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 13(11), 1645-1652. <https://doi.org/10.1517/14656566.2012.681377>
- Jensen, K. G., Correll, C. U., Rudà, D., Klauber, D. G., Decara, M. S., Fagerlund, B., Jepsen, J., Eriksson, F., Fink-Jensen, A., & Pagsberg, A. K. (2019). Cardiometabolic Adverse Effects and Its Predictors in Children and Adolescents With First-Episode Psychosis During Treatment With Quetiapine-Extended Release Versus Aripiprazole: 12-Week Results From the Tolerance and Effect of Antipsychotics in Children and Adolescents With Psychosis (TEA) Trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 58(11), 1062-1078. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2019.01.015>
- Jensen, K. G., Gärtner, S., Correll, C. U., Rudà, D., Klauber, D. G., Stentebjerg-Olesen, M., & Pagsberg, A. K. (2018). Change and dispersion of QT interval during treatment with quetiapine extended release versus aripiprazole in children and adolescents with first-episode psychosis: results from the TEA trial. *Psychopharmacology*, 235(3), 681-693. <https://doi:10.1007/s00213-017-4784-5>.
- Jensen, K. G., Juul, K., Fink-Jensen, A., Correll, C. U., & Pagsberg, A. K. (2015). Corrected QT changes during antipsychotic treatment of children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 54(1), 25-36. <https://doi:10.1016/j.jaac.2014.10.002>.

- Jensen, N. H., Rodriguiz, R. M., Caron, M. G., Wetsel, W. C., Rothman, R. B., & Roth, B. L. (2008). N-desalkylquetiapine, a potent norepinephrine reuptake inhibitor and partial 5-HT_{1A} agonist, as a putative mediator of quetiapine's antidepressant activity. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 33(10), 2303–2312. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301646>
- Kales, H. C., Zivin, K., Kim, H. M., Valenstein, M., Chiang, C., Ignacio, R. V., ... & Blow, F. C. (2011). Trends in antipsychotic use in dementia 1999–2007. *Archives of general psychiatry*, 68(2), 190–197. <https://doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.200>
- Kong, W., Deng, H., Wan, J., Zhou, Y., Zhou, Y., Song, B., & Wang, X. (2020). Comparative Remission Rates and Tolerability of Drugs for Generalised Anxiety Disorder: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Double-Blind Randomized Controlled Trials. *Frontiers in pharmacology*, 11, 580858. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.580858>
- Lieberman, J. A., Stroup, T. S., McEvoy, J. P., Swartz, M. S., Rosenheck, R. A., Perkins, D. O., Keefe, R. S., Davis, S. M., Davis, C. E., Lebowitz, B. D., Severe, J., Hsiao, J. K., & Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators (2005). Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *The New England journal of medicine*, 353(12), 1209–1223. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa051688>
- Lorberg, B., Davico, C., Martsenkovskiy, D., & Vitiello, B. (2019). *Principles in using psychotropic medication in children and adolescents*. IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health (pp. A7). International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions.
- Maneeton, N., Maneeton, B., Woottitilak, P., Likhitsathian, S., Suttajit, S., Boonyanaruthee, V., & Srisurapanont, M. (2016). Quetiapine monotherapy in acute treatment of generalized anxiety disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug design, development and therapy*, 10, 259–276.
- Masi, G., Milone, A., Veltri, S., Iuliano, R., Pfanner, C., & Pisano, S. (2015). Use of quetiapine in children and adolescents. *Pediatric Drugs*, 17(2), 125–140. <https://doi:10.1007/s40272-015-0119-3>
- Massei, H. (2005). *Psicofarmacologia Clinica Infanto-Juvenil*. Editorial Polemos.
- McClellan, J., & Stock, S. (2013). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 52(9), 976–990. <https://doi:10.1016/j.jaac.2013.02.008>
- McEvoy, J. P., Lieberman, J. A., Perkins, D. O., Hamer, R. M., Gu, H., Lazarus, A., Sweitzer, D., Olexy, C., Weiden, P., & Strakowski, S. D. (2007). Efficacy and tolerability of olanzapine, quetiapine, and risperidone in the treatment of early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. *The American journal of psychiatry*, 164(7), 1050–1060. <https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.7.1050>
- McIntyre, R. S., Muzina, D. J., Adams, A., Lourenco, M. T., Law, C. W., Soczynska, J. K., Woldeyohannes, H. O., Nathanson, J., & Kennedy, S. H. (2009). 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 opinion on pharmacotherapy*, 10(18), 3061–3075.
- Merims, D., Balas, M., Peretz, C., Shabtai, H., & Giladi, N. (2006). Rater-blinded, prospective comparison: quetiapine versus clozapine for Parkinson's disease psychosis. *Clinical neuropharmacology*, 29(6), 331–337. <https://doi:10.1097/01.WNF.0000236769.31279.19>
- Morgante, L., Epifanio, A., Spina, E., Zappia, M., Di Rosa, A. E., Marconi, R., ... & Quattrone, A. (2004). Quetiapine and clozapine in parkinsonian patients with dopaminergic psychosis. *Clinical neuropharmacology*, 27(4), 153–156. <https://doi:10.1097/01.wnf.0000136891.17006.ec>
- Nadorff, M. R., Drapeau, C. W., & Pigeon, W. R. (2018). Psychiatric illness and sleep in older adults: Comorbidity and opportunities for intervention. *Sleep medicine clinics*, 13(1), 81–91. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2017.09.008>
- Pathak, S., Findling, R. L., Earley, W. R., Acevedo, L. D., Stankowski, J., & DeBello, M. P. (2013). Efficacy and safety of quetiapine in children and adolescents with mania associated with bipolar I disorder: a 3-week, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of clinical psychiatry*, 74(1), e100–9. <https://doi:10.4088/JCP.11m07424>
- Reus, V. I., Fochtmann, L. J., Eyler, A. E., Hilty, D. M., Horvitz-Lennon, M., Jibson, M. D., ... & Yager, J. (2016). The American Psychiatric Association practice guideline on the use of antipsychotics to treat agitation or psychosis in patients with dementia. *American Journal of Psychiatry*, 173(5), 543–546. <https://doi:10.1176/appi.ajp.2015.173501>
- Sharma, A. N., Arango, C., Coghill, D., Gringras, P., Nutt, D. J., Pratt, P., ... & Hollis, C. (2016). BAP Position Statement: Off-label prescribing of psychotropic medication to children and adolescents. *Journal of Psychopharmacology*, 30(5), 416–421. <https://doi:10.1177/0269881116636107>
- Scheffer, R. E., Tripathi, A., Kirkpatrick, F. G., & Schultz, T. (2010). Rapid quetiapine loading in youths with bipolar disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 20(5), 441–445.
- Schneider, L. S., Ismail, M. S., Dagerman, K., Davis, S., Olin, J., McManus, D., ... & Tariot, P. N. (2003). Clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness (CATIE): Alzheimer's disease trial. *Schizophrenia bulletin*, 29(1), 57–72. <https://doi:10.1093/oxford-journals.schbul.a006991>
- Schneider, L. S., Tariot, P. N., Dagerman, K. S., Davis, S. M., Hsiao, J. K., Ismail, M. S., ... & Lieberman, J. A. (2006). Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*, 355(15), 1525–1538. <https://doi:10.1056/NEJMoa061240>
- Schneider, R. B., Iourinets, J., & Richard, I. H. (2017). Parkinson's disease psychosis: presentation, diagnosis and management. *Neurodegenerative disease management*, 7(6), 365–376. <https://doi:10.2217/nmt-2017-0028>
- Stahl S.M. (2021). *Stahl's Essential Psychopharmacology: Prescriber's Guide*. Seven Edition. Cambridge University Press.
- Stinton, C., McKeith, I., Taylor, J. P., Lafortune, L., Mioshi, E., Mak, E., ... & O'Brien, J. T. (2015). Pharmacological management of Lewy body dementia: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 172(8), 731–742. <https://doi:10.1176/appi.ajp.2015.14121582>
- Vieta, E., Günther, O., Locklear, J., Ekman, M., Miltenburger, C., Chatterton, M. L., Åström, M., & Paulsson, B. (2011). Effectiveness of psychotropic medications in the maintenance phase of bipolar disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 14(8), 1029–1049.

Wittich, C. M., Burkle, C. M., & Lanier, W. L. (2012, October). Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. *In Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 87, No. 10, pp. 982-990). Elsevier.

Yatham, L. N., Chakrabarty, T., Bond, D. J., Schaffer, A., Beaulieu, S., Parikh, S. V., ... & Post, R. (2021). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) recommendations for the management of patients with bipolar disorder with mixed presentations. *Bipolar disorders*, 23(8), 767-788. <https://doi:10.1111/bdi.13135>.

Yatham, L. N., Kennedy, S. H., Parikh, S. V., Schaffer, A., Bond, D. J., Frey, B. N., ... & Berk, M. (2018). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 20(2), 97-170. <https://doi:10.1111/bdi.12609>.

Yeh, T. C., Tzeng, N. S., Li, J. C., Huang, Y. C., Hsieh, H. T., Chu, C. S., & Liang, C. S. (2019). Mortality risk of atypical antipsychotics for behavioral and psychological symptoms of dementia: a meta-analysis, meta-regression, and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Journal of clinical psychopharmacology*, 39(5), 472-478. <https://doi:10.1097/JCP.0000000000001083>.

Yoshida, K., Roberts, R., Suzuki, T., Lebowitz, B., Reeves, S., Howard, R., ... & Uchida, H. (2017). Lack of early improvement with antipsychotics is a marker for subsequent nonresponse in behavioral and psychological symptoms of dementia: analysis of CATIE-AD data. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 25(7), 708-716. <https://doi:10.1016/j.jagp.2017.01.016>. Epub 2017 Jan 30.

Yunusa, I., Alsumali, A., Garba, A. E., Regestein, Q. R., & Eguale, T. (2019). Assessment of reported comparative effectiveness and safety of atypical antipsychotics in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: a network meta-analysis. *JAMA Network Open*, 2(3), e190828-e190828.

Meridian

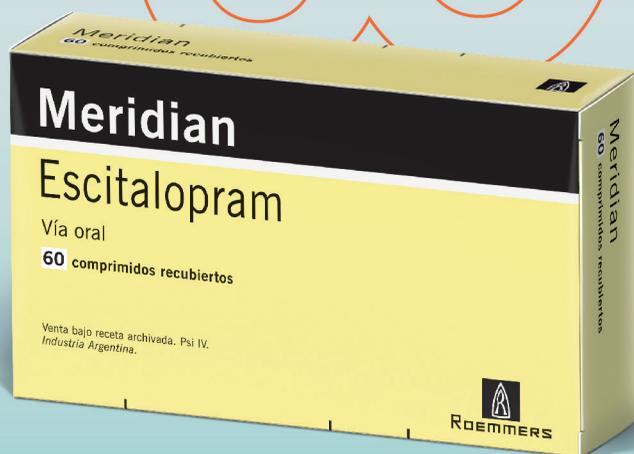
ESCITALOPRAM

Meridian 20

ESCITALOPRAM

- Nivel de evidencia A1 en ataque de pánico, fobia social, TAG y TOC.
- Mejor funcionamiento cognitivo en pacientes post-ACV.
- Seguridad en pacientes polimedicados.

NUEVA PRESENTACIÓN



PRESENTACIONES

Meridian 10 mg: comprimidos recubiertos por 15, por 30 y por 60.

Meridian 20 mg: comprimidos recubiertos por 15 y por 30.



ROEMMERS
CONCIENCIA POR LA VIDA

Asertral

SERTRALINA

- Nivel de evidencia A1 en pánico, fobia social y ansiedad generalizada.
- El antidepresivo de 1.º elección en cardiología.
- Indicado en el trastorno disfórico premenstrual.

NUEVA PRESENTACIÓN



PRESENTACIONES

Asertral 50 mg: comprimidos recubiertos por 30 y por 60.
Asertral 100 mg: comprimidos recubiertos por 30 y por 60.



ROEMMERS

CONCIENCIA POR LA VIDA