

Evidencia Orientada al Paciente (EOP): Rol de la quetiapina para el tratamiento de los síntomas psicológicos y conductuales asociados a la demencia

Manuel Rodriguez Tablado

Resumen

Los usos del antipsicótico atípico quetiapina aprobados por el ente regulador de medicamentos y alimentos norteamericano (sigla en inglés, FDA) se limitan a la esquizofrenia y a la enfermedad bipolar. Sin embargo en la práctica clínica la quetiapina tiene múltiples usos por fuera de estas indicaciones aprobadas. En particular cada vez más pacientes ancianos son medicados con este fármaco para el control de los síntomas psicológicos y conductuales asociados a la demencia.

Partiendo de una viñeta clínica, al autor se pregunta si en pacientes con diagnóstico de demencia, el uso de quetiapina contribuye positivamente al manejo de los síntomas psicológicos y conductuales asociados a la misma. Luego de realizar una búsqueda se resumen cuatro artículos pertinentes.

Se concluye que no existe evidencia que avale el uso sistemático de la quetiapina ni de ninguno de los antipsicóticos atípicos para cualquiera de los síntomas conductuales asociados a demencia. Las estrategias no farmacológicas deben ser la primera línea de tratamiento en todos los casos. Sin embargo, la característica progresiva de estos síntomas, su repercusión en la calidad de vida tanto de los pacientes como de su núcleo familiar y la falta de alternativas farmacológicas, ponen a este grupo de drogas dentro del pequeño arsenal con el que cuenta el médico de cabecera para el manejo de los síntomas conductuales asociados a demencia. Teniendo en cuenta estos aspectos se recomienda su uso de manera individualizada, siempre valorando los riesgos y beneficios para el paciente.

Abstract

Approved uses of the atypical antipsychotic quetiapine by the FDA are limited to schizophrenia and bipolar disorder. However in clinical settings quetiapine has many uses outside of these approved indications. In particular increasingly elderly patients are medicated with this drug for the management of behavioral and psychological symptoms associated with dementia.

Starting from a clinical vignette, the author questions whether in patients with a diagnosis of dementia, the use of quetiapine contributes positively to the management of behavioral and psychological symptoms associated with it. After running a bibliographic search, four relevant articles are summarized.

It concluded that there is no evidence to support the routine use of quetiapine or any of the atypical antipsychotics for any of the behavioral symptoms associated with dementia. Non-pharmacological strategies must be the first line of treatment in all cases. However, the progressive feature of these symptoms, the impact on the quality of life of patients and their household and the lack of pharmacological alternatives, put this group of drugs in the small arsenal with which doctors can manage the behavioral symptoms associated with dementia. Considering these aspects, individually use is recommended, always evaluating the risks and benefits for patients.

Rodriguez Tablado M. Rol de la quetiapina para el tratamiento de los síntomas psicológicos y conductuales asociados a la demencia. Evid Act Pract Ambul. 2015;18(2):64-66.Abr-Jun

Escenario clínico

Concurre al consultorio, traída por familiares, una paciente de 76 años, hipertensa, diabética, con diagnóstico de demencia tipo Alzheimer con un cuadro respiratorio. Su medicación habitual es quetiapina 100 mg/día para el tratamiento de los síntomas conductuales asociados a demencia (SCAD), en particular por agitación. La familia consulta sobre la utilidad de este tratamiento.

Preguntas que generó el caso

En pacientes con diagnóstico de demencia (población), ¿el uso de quetiapina (intervención) qué efectividad tiene para manejo de los síntomas psicológicos y conductuales asociados a demencia (resultados)?

Estrategia de búsqueda

Se realizaron dos búsquedas en Pubmed empleando las palabras claves "quetiapine" AND "dementia" por un lado y "quetiapine" AND "behavioural and psychological symptoms of dementia" (BPSD) por otro. Se seleccionó un meta-análisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA); un ECCA; una guía para la práctica clínica y un resumen de revisiones sistemáticas que se consideraron pertinentes para responder nuestra pregunta.

El problema

Los usos del antipsicótico atípico quetiapina aprobados por el ente regulador de medicamentos y alimentos norteamericano (sigla en inglés, FDA) se limitan a la esquizofrenia y a la enfermedad bipolar. Sin embargo en la práctica clínica la quetiapina tiene múltiples usos "off label" (por fuera de estas indicaciones aprobadas). En particular cada vez más pacientes ancianos

son medicados con este fármaco para el control de los síntomas psicológicos y conductuales asociados a la demencia. Entre estos síntomas los principales serían: ideas delirantes, alucinaciones, agitación, euforia, desinhibición, irritabilidad, agresión, depresión, disforia, ansiedad, apatía, trastornos del sueño y trastornos del apetito¹.

Nos planteamos revisar la evidencia sobre la eficacia y seguridad de la quetiapina para este uso.

Resumen de la Evidencia

Cheung G, Stapelberg J. Quetiapine for the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD): a meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. N Z Med J 2011;124(1336):39-50.

En este metanálisis se incluyeron cinco ECCA que utilizaron quetiapine versus placebo. El resultado primario fue el cambio en los SCAD, medidos con el Neuropsychiatric Inventory (NPI), en pacientes de cualquier estadio y cualquier subtipo de demencia. La valoración por el Clinical Global Impression of Change scale (CGI-C) fue el resultado secundario. La población de pacientes fue heterogénea teniendo en cuenta el grado de demencia (Mini Mental Test entre 5,5 y 17,2)

El NPI es una herramienta para la evaluación de psicopatología en pacientes con demencia y otros trastornos neuropsiquiátricos. Se basa en una entrevista estructurada con un médico familiarizado con el paciente. Se evalúan diez dominios neuropsiquiátricos: delirios, alucinaciones, disforia, ansiedad, agitación / agresión, euforia, desinhibición, irritabilidad / labilidad, apatía, actividad motora aberrante, y trastornos del comportamiento durante la noche. Los pacientes tratados con que-

tiapina mejoraron en la puntuación de NPI en comparación con el placebo con una diferencia ponderada de medias (DPM) de -3,05 (IC 95%: -6,10 a -0,01). Sin embargo, otros autores han definido en estudios previos la respuesta clínica significativa como un cambio mínimo de entre cuatro puntos² y nueve puntos³ en el NPI.

El CGI-C es una escala de siete puntos realizada por el médico para evaluar si el paciente ha mejorado o empeorado según una línea de base establecida. La mejora en el CGI-C también fue pequeña, la DPM fue de -0,31 (IC 95%: -0,54 a -0,08).

El estudio concluye que la evidencia disponible no apoya el uso de quetiapina en el tratamiento de los SCAD considerando que hay medicamentos más eficaces tales como la risperidona y otros con menos riesgo, tales como los inhibidores de colinesterasa, el citalopram, la memantina y la carbamazepina.

Zhong KX, Tariot PN, Mintzer J, y col. Quetiapine to treat agitation in dementia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Curr Alzheimer Res. 2007 Feb; 4(1):81-93.

En este ensayo clínico controlado de diez semanas de duración, doble ciego, de dosis fija, 333 pacientes ancianos institucionalizados con demencia y agitación fueron aleatorizados a recibir quetiapina 200mg/día (n=117); quetiapina 100mg/día, (n=124) y placebo (n=92). El resultado primario fue el cambio en el puntaje del Positive and Negative Syndrome Scale - Excitement Component (PANSS-EC). Otras medidas de eficacia fueron el CGI-C, el NPI-Nursing Home (NPI-NH), el Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI) y el cambio en el Mini-Mental test (MMSE). Los pacientes fueron evaluados a una, dos, cuatro, seis y diez semanas. 215 pacientes (65%) completaron el tratamiento, las pérdidas fueron similares en los tres grupos (4, 5 y 2%). El uso de otros medicamentos como benzodiazepinas y antidepresivos era similar en los tres grupos. El estudio fue patrocinado por el laboratorio AstraZeneca. El efecto de 200mg/día de quetiapina medido con el PANSS-EC, fue de -1,8 unidades (IC 95%: -3,6 a 0,1; p=0,065). Aunque no existe un consenso clínico sobre los cambios clínicamente significativos en PANSS-EC, en estudios previos de olanzapina intramuscular en pacientes agitados con demencia, la magnitud del efecto en relación con el placebo fue de 2,5 unidades. Hubo una pequeña diferencia estadísticamente significativa en la puntuación CGI-C -0,5 (IC 95%: -1,0 a -0,1; p=0,002). Sin embargo, no se observaron diferencias consistentes con el resto de las escalas (NPI-NH y CMAI). El tratamiento con quetiapina 100 mg/día no resultó en una reducción significativa de la agitación con ninguna de las escalas utilizadas.

El estudio concluye que la quetiapina en dosis de 200 mg/día es un tratamiento efectivo para la agitación asociada con demencia en los pacientes institucionalizados. Sin embargo, aclara que hay que ser cautos en este uso debido a la mortalidad asociada al uso de antipsicóticos atípicos según estudios publicados por la FDA.

Maher AR, Theodore G. Summary of the comparative effectiveness review on off-label use of atypical antipsychotics. J Manag Care Pharm 2012; 18(5 Suppl B):S1-20.

En este resumen de revisiones sistemáticas los datos de los meta-análisis analizados se consideraron de alta evidencia para demostrar beneficios estadísticamente significativos pero pequeños en el uso de antipsicóticos atípicos en pacientes ancianos con agitación y demencia, así como para la asociación entre estos fármacos y un mayor riesgo de muerte en este grupo de pacientes¹.

Un ensayo pequeño que utilizó quetiapina no informó una diferencia estadísticamente significativa respecto al placebo en la mejoría del sueño. Otros estudios observacionales con olanzapina y quetiapina encontraron mejoras prometedoras en la conciliación y la calidad del sueño.

El estudio concluye que en el uso de antipsicóticos atípicos en pacientes agitados con demencia deben evaluarse las características individuales de cada paciente, valorándose los riesgos y los beneficios. Asimismo resalta la necesidad de contar con más estudios que avalen este uso, así como cuál de este grupo de fármacos sería el más idóneo.

The place of antipsychotics in the treatment of the behavioural and psychological symptoms of dementia. Bestpractice Guide. Best Practice Advocacy Centre New Zealand. 2012.

Según esta guía de práctica clínica los tratamientos no farmacológicos son la primera línea en el manejo de los SCAD. "Los antipsicóticos son la segunda línea. Sólo están indicados para los SCAD si la agresión, la agitación o síntomas psicóticos causan grave peligro o un riesgo inminente de daño para el paciente o terceros"¹.

Los antipsicóticos atípicos como la risperidona y la olanzapina se han asociado con un mayor riesgo de enfermedad cerebrovascular en las personas mayores con demencia, sobre todo en las primeras semanas de uso. Un análisis combinado de los ensayos encontró un odds ratio (OR) de 2,13 para los eventos adversos cerebrovasculares en las personas que toman antipsicóticos para la demencia. Hubo un aumento significativo del riesgo con risperidona (OR 3,43, el número necesario para dañar fue de 53). Un estudio comparativo publicado recientemente encontró que no había diferencia en el riesgo de accidente cerebrovascular entre los pacientes que toman risperidona y los pacientes que toman olanzapina. Los pacientes que toman quetiapina tuvieron un riesgo menor de enfermedad cerebrovascular que los que tomaron olanzapina¹. Los antipsicóticos atípicos se han asociado con una mayor tasa de mortalidad. En 2005, la Food and Drug Administration (FDA) declaró que el riesgo de mortalidad se incrementa en 1,6 de 1,7 veces en los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos para los SCAD¹. Un meta-análisis posterior también encontró una tasa de mortalidad similar para los antipsicóticos atípicos (odds ratio 1,54, con un número necesario para dañar de 87)¹. La mortalidad fue significativamente menor para quetiapina en comparación con la risperidona o la olanzapina. El riesgo de muerte cardíaca se incrementa al aumentar la dosis.

"Los antipsicóticos tienen un efecto positivo en el comportamiento en algunas personas con demencia. Los antipsicóticos producen una pequeña pero significativa mejora en la agresión, agitación y los síntomas psicóticos. No deberían ser utilizados a largo plazo." Un meta-análisis que mide la mejora en la psicosis (delirios y alucinaciones) y agitación (agresión, excitabilidad, conductas oposicionistas, actividad motora excesiva) con el uso de antipsicóticos atípicos encontró que en general el cambio observable fue de un 35% de mejora en el comportamiento en comparación con el valor basal. Un 30% de mejora en el comportamiento es considerado como el mínimo clínicamente significativo¹. La risperidona, olanzapina y aripiprazol tuvieron un efecto pequeño, pero estadísticamente significativo sobre los síntomas. El efecto de los quetiapina no era significativo. Otro meta-análisis encontró que los pacientes con quetiapina presentaban una mejoría estadísticamente significativa en los puntajes que evalúan los SCAD, pero esta mejoría era de significancia clínica cuestionable¹¹. Concluyen que el uso de antipsicóticos no parece mejorar el funcionamiento general, las necesidades de atención o la calidad de vida.

Comentario

Existe alguna evidencia de que la quetiapina puede ser eficaz en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada, aunque los ensayos aún no se han llevado a cabo en personas de edad avanzada. En los Estados Unidos, la FDA negó una licencia para la quetiapina como monoterapia para el trastorno de ansiedad generalizada debido a la preocupación por la exposición a una mayor población de personas a los efectos adversos metabólicos y cardíacos graves.

Existe evidencia contradictoria sobre si los antipsicóticos atípicos son eficaces en el tratamiento del insomnio. Estudios observacionales han demostrado que la quetiapina y la olanzapina mejoran la calidad y la conciliación del sueño, sin embargo un ensayo controlado pequeño usando quetiapina no informa una diferencia significativa respecto al placebo¹². Se concluye que los antipsicóticos no deben ser utilizados para el insomnio a menos que también se utilicen para tratar un

trastorno psiquiátrico subyacente.

Conclusiones

No existe evidencia que avale el uso sistemático de la quetiapina ni de ninguno de los antipsicóticos atípicos para cualquiera de los SCAD. Las estrategias no farmacológicas deben ser la primera línea de tratamiento en todos los casos. Sin embargo, la característica progresiva de estos síntomas, su repercusión en la calidad de vida tanto de los pacientes como de su núcleo familiar y la falta de alternativas farmacológicas, ponen a este grupo de drogas dentro del pequeño arsenal con el que cuenta el médico de cabecera para el manejo de los SCAD. Teniendo en cuenta estos aspectos se recomienda su uso de manera individualizada, siempre valorando los riesgos y beneficios para el paciente.

Recibido el 02/02/2015 y aceptado el 20/02/2015.

Manuel Rodríguez Tablado [Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria del Hospital Italiano de Buenos Aires manuel.rodriguez@hospitalitaliano.org.ar]

Referencias:

1. Andrea Slachevsky Ch, Patricio Fuentes G. Síntomas psicológicos y conductuales asociados a demencias: actualización terapéutica. Revista médica de Chile. 2005;133:1242-51.
2. Mega MS, Cummings JL, Fiorello T, Gornbein J. The spectrum of behavioural changes in Alzheimer's disease. Neurology. 1996 Jan;46(1):130-5.
3. Kaufer D, Cummings JL, Christine D. Differential neuropsychiatric symptom responses to tacrine in Alzheimer's disease: relationship to dementia severity. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1998;10:55-63.
4. Maglione M, Ruelaz Maher A, Hu J, y col. Off-label use of atypical antipsychotics: an update. Comparative effectiveness review no. 43. (Prepared by the Southern California Evidence-Based Practice Center under Contract No. HHS290-2007-10062-1.) Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. September 2011
5. National Collaborating Centre for Mental Health. Dementia: The NICE-SCIE Guideline on supporting people with dementia and their carers in health and social care. United Kingdom; 2006.
6. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of patients with dementia. A national clinical guideline 86. United Kingdom:SIGN;2006.
7. Chatterjee S, Chen H, Johnson ML, Aparasu RR. Comparative risk of cerebrovascular adverse events in community-dwelling older adults using risperidone, olanzapine and quetiapine: A multiple propensity score-adjusted retrospective cohort study. Drugs Aging 2012;29(10):807-17.
8. Food and Drug Administration (FDA). Information for healthcare professionals: conventional antipsychotics. FDA Alert. United States: FDA; 2008.
9. Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. Am J Geriatr Psychiatry 2006;14(3):191-210.
10. Maher AR, Maglione M, Bagley S, et al. PG. Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: a systematic review and meta-analysis. JAMA.2011;306(12):1359-69.
11. Cheung G, Stapelberg J. Quetiapine for the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD): a meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. N Z Med J 2011;124(1336):39-50.
12. Maher AR, Theodore G. Summary of the comparative effectiveness review on off-label use of atypical antipsychotics. J Manag Care Pharm 2012;18(5 Suppl B):S1-20.



Javier Vilosio

Javier Vilosio

Elefante marino, cría (Mirounga leonina) Punta Ninfas, Chubut
Cortesía de: Javier Vilosio.