



LAS LECCIONES DEL ESTUDIO ROCK (MULTICENTER OBSERVATIONAL RESEARCH WITH BIPOLAR PATIENTS IN CLINICAL PSYCHIATRY)

Ricardo Teijeiro *, Jan Gerrit Upmeijer**, Wilco Jaket***

*TweeSteden Hospital, Servicio de Psiquiatría Tilburg. Países Bajos

**Gelre Hospital. Apeldoorn. Países Bajos

***Dimence. Centro de Salud Mental. Zwolle Zuid. Países Bajos

rteijeiro@tsz.nl

Trastorno Bipolar, Manía, Quetiapina, Recomendaciones terapéuticas

Bipolar disorder, Manic phase, Guidelines for treatment, Quetiapine

RESUMEN:

El estudio ROCK se realizó en distintos hospitales holandeses. A los pacientes incluidos se les había diagnosticado un trastorno bipolar, y presentaban un cuadro maniaco agudo definido como moderado/grave. Fueron tratados en una situación clínica normal conforme los tratamientos habituales.

Se trataba de determinar el efecto de Quetiapina (Seroquel®) en la fase maniaca aguda, valorar la recuperación del ritmo sueño vigilia, el seguimiento del tratamiento por parte de los pacientes y determinar los efectos secundarios.

Fueron incluidos 366 pacientes. Al final del estudio había mejorado el 79%. La dosis más efectiva de Quetiapina era como mínimo de 400 mg/día. El ritmo sueño vigilia mejoró en el 74% de los pacientes.

Quetiapina es un fármaco eficaz y seguro en el tratamiento de la fase maniaca aguda siempre y cuando se use a las dosis recomendadas de 400- 800 mg/día, lo que no siempre se hace.

ABSTRACT:

The ROCK study concerns patients from several psychiatric centers in the Netherlands. All patients included were diagnosed with bipolar disorder and were passing through a moderate to grave manic phase. The patients concerned were in a normal clinical situation and were being treated in accordance with the current state of the art. Determining the effect of Quetiapine (Seroquel®) during the (acute) manic phase in patients diagnosed with bipolar disorder.

Also monitored are: degree of day-night rhythm recovery; assessment of patient compliance; adverse events rate.

366 multicenter patients were included. At the closure of the study, 79 % of the patients had a score from normal to slightly ill for mania, against 7,9% at the initial point of the study.

65% of the patients had a score from normal to light for the BPS as a whole, against 9,8 % at the initial point of the study. Both changes demonstrate a significant amelioration. The scores for depression remained more or less the same throughout. The most effective dosage for Quetiapine was 400 mg dd and up. At the closing visit 74% of the patients reported a change for the better and 68 % reported no sleep reduction. The reported adverse events are the established adverse events for Quetiapine. Compliance was estimated at 80 % and had decreased slightly at the closing visit, as is usual.

Quetiapine, in proper dosage, is an effective remedy for combating the acute manic phase of a bipolar disorder, with a safe profile.

Introducción:

Los estudios randomizados se han convertido en la evaluación estándar para la valoración de la efectividad de intervenciones terapéutica. Más, cuando se trata de la evaluación de psicofármacos. Conceptos como doble ciego, controlado con placebo, aleatorio, etc, tienen un poder mágico. No vamos a discutir aquí la validez de estos estudios ni mucho menos su necesidad. Todo lo contrario. Los autores militan en el campo de la psiquiatría basad en la evidencia.

Si señalamos las limitaciones evidentes de estos estudios cuando sus resultados se aplican a la práctica clínica cotidiana. La discusión no es nueva (1,2,3,) Los estudios randomizados presentan algunas limitaciones. Protocolos estrictos limitan la inclusión de los pacientes del llamado "mundo real". Con su comorbilidad, su irregular seguimiento del tratamiento ofrecido, sus efectos secundarios no siempre valorados, etc. Randomizaciones, blindaje, etc, dicen poco si no se describe amplia y correctamente como esta se ha realizado.

Los estudios observacionales tienen muchísimas limitaciones. Tienen también una ventaja: suelen realizarse con la población de pacientes que atendemos todos los días.

El tratamiento farmacológico de episodios maniacos agudos del trastorno bipolar está basado en el uso de estabilizadores del ánimo. Usualmente litio y más recientemente acido valproico; y en menor medida, carbamazepina.(4) Los estabilizadores del ánimo se han combinado tradicionalmente con antipsicóticos (Europa) y benzodiacepinas (USA). La introducción de modernos antipsicóticos (5), con unos efectos secundarios distintos, que no menores; junto a un menor efecto depresogénico si los comparamos con los clásicos neurolépticos, lo que permite su uso en los tratamientos de mantenimiento, ha ampliado el arsenal terapéutico.

Realizamos el estudio ROCK (Multicenter Observational Research with Bipolar Patients in Clinical Psychiatry) en los Países Bajos, para determinar la eficacia de Quetiapina (Seroquel®) en el tratamiento de cuadros maniacos agudos, en pacientes diagnosticados conforme el DSM-IV-TR de bipolares. Al mismo tiempo se monitorizo la reparación del ritmo sueño -vigilia, los efectos secundarios, y se intento hacer una estimación del grado de seguimiento del tratamiento por los pacientes.

Método:

Seguimos durante 12 semanas en distintos hospitales holandeses pacientes que presentaban un cuadro maniaco valorado mediante el CGI-BP entre moderado y muy grave. Se incluyeron tanto pacientes ya conocidos con el diagnostico trastorno bipolar como nuevos pacientes. Hombre y mujeres. Las únicas contraindicaciones era presentar un cuadro somático grave como carcinoma, insuficiencia renal o hepática, patología cardial grave. También fueron excluidos aquellos pacientes a los que no se les debe administrar Quetiapina: Usuarios de inhibidores de HIV proteasa, antifúngicos del grupo azol como ketoconazol, eritromicina, claritomicina, nefazodona. Pacientes "judiciales" también fueron excluidos por motivos éticos.

LAS LECCIONES DEL ESTUDIO ROCK (MULTICENTER OBSERVATIONAL RESEARCH WITH BIPOLAR PATIENTS IN CLINICAL PSYCHIATRY)

El estudio se desarrollo según el siguiente esquema, siendo la última visita después de un máximo de 12 semanas, o antes en el caso de ser el paciente dado de alta.

	1a visita	2a visita	3a visita	Ultima visita
	Baseline	1 semana	3 semana	Max. 12 semanas
Demografía	X	---	---	---
Estatus social	X	---	---	---
Peso	X	X	X	X
Altura	X	---	---	---
CGI BP	X	X	X	X
CGI BP cambio	---	X	X	X
Fármacos	X	X	X	X
Ritmo sueño (YMRS)	X	X	X	X
Efectos secundarios	---	X	X	X
Cumplimiento	---	X	X	X

Tabla 1: flow chart

Se recomendó a los psiquiatras participantes que administraran la Quetiapina titrándola en cuatro días hasta una dosis mínima de 400 mg/día. Pudiendo aumentarse esta en los días siguientes dependiendo del cuadro clínico que presentaba el paciente, con 200 mg/día hasta 800 mg/ día de dosis total. Esta pauta solo era una recomendación. Se dejo a los psiquiatras participantes las manos libres para administrar todo tipo de medicación como ellos consideraran convenientemente dependiendo del cuadro clínico del paciente.

El análisis de los datos obtenidos se realizo en base al ITT principio (Intention to Treat)

Resultados:

Participaron 366 pacientes. Todos fueron incluidos en el análisis del estudio. La edad varío entre 16-83 años, con una edad media de 43,7 años. 56% eran mujeres. 44 % hombres. 43% vivían solos, sin hijos. 7% con hijos. El 32 % vivía con su pareja, sin hijos. El 18% con hijos. El 69 % no tenía trabajo. Aquí incluimos a los mayores de 65 años (5%). El 11% trabajaba a tiempo completo. El 14% a tiempo parcial. El 6% trabajaba como voluntario, sin ingresos.

El motivo para la administración de la Quetiapina era en el 54% de los casos la falta de eficacia del tratamiento anteriormente establecido. El 12% no tenía ningún tipo de tratamiento farmacológico. El 17% eran pacientes vistos por primera vez. La diferencia entre efectos secundarios/ falta de efectividad no siempre estaba claramente delimitada. Menos sorprendente es la frecuente mención de "cambio de diagnostico".

El diagnostico trastorno bipolar había sido diagnosticado para la totalidad del grupo, por término medio, hacia 8 años, con una variación entre 0-49 años.

El ultimo diagnostico conocido anterior a esta crisis era en el 55% de los casos otra fase maniaca. Para el 19% una fase depresiva. Para 16 %, una fase mixta. El resto variaba entre desconocido, hipomanía, etc.

El 58% de los pacientes habían presentado su anterior crisis hacia menos de 2 años. El 26% hacia más de dos años. Un grupo pequeño, el 5%, fue diagnosticado como cicladores rápidos. Del resto se desconocía.

Del total del grupo, el 73 % eran tratados ambulatoriamente.

LAS LECCIONES DEL ESTUDIO ROCK (MULTICENTER OBSERVATIONAL RESEARCH WITH BIPOLAR PATIENTS IN CLINICAL PSYCHIATRY)

Dosis de Quetiapina (Seroquel®)

	Dosis recomendada (mg/día)	Dosis media (mg/día)	Seguimiento dosis recomendada (%)
Día 1	100	126.7	42
Día 2	200	187.3	38
Día 3	300	251.3	28
Día 4	400	301.7	31
Día 5	600	353.9	17
Día 6	800	389.9	9

Tabla 2: Dosis Quetiapine durante 6 primeros días tratamiento

A pesar de las recomendaciones la dosis inicial media de Quetiapina fue algo más alta que los 100 mg/d recomendados. En los días siguientes esta se va aumentando pero siempre por debajo de las dosis recomendadas. El día 1º y 2º recibe aproximadamente el 40% de los pacientes la dosis recomendada. El 3º 4º día disminuye esta hasta el 30% aproximadamente. Al 5º día solo el 17% recibe la dosis recomendada de 600 mg/d. Al 6º día disminuye esta cifra al 9%.

73 pacientes (19%) comienza con dosis de 25, 50 o 75 mg/d pero tan solo 6 pacientes mantienen estas dosis bajas durante el estudio.

La dosis media de Quetiapina durante la segunda visita (1ª semana) fue de 413,2 mg/d. Durante la 3ª visita (3ª semana) fue de 462,2 mg/d. En la última visita esta dosis apenas había cambiado: 468, 3 mg/d

Todas estas dosis medias usadas están por debajo de las recomendadas (400- 800 mg/d)

Otros psicofármacos

Casi el 50% (48% durante la primera visita y el 49% durante la segunda) tomaban estabilizadores del ánimo. Mayormente (35-37%) litio. El 12-13% ácido valproico. El 3%, en ambas visitas, carbamazepina.

La dosis media de litio fue de 977(1ª semana) – 995 (3ª semana) mg/d. La del ácido valproico 1296 (1ª) - 1412 (3ª) mg/d. La de carbamazepina 655 (1ª) - 609 (3ª) mg/d

Los niveles sanguíneos del litio variaban del 0,7 al 0,8 mmol/l. El ácido valproico entre 71 y 76 mg/l. 5.9- 10,5 mg/l para la carbamazepina

El 4,6 % de los pacientes dejó de tomar cualquier estabilizador del ánimo durante las 12 semanas de la investigación. El 6.6 % cambia a otro diferente.

No encontramos ninguna relación entre la dosis de Quetiapina y el uso de un estabilizador del ánimo.

El 12% de los pacientes recibió lorazepam. El 11% olanzapina. El 13 % oxazepam.

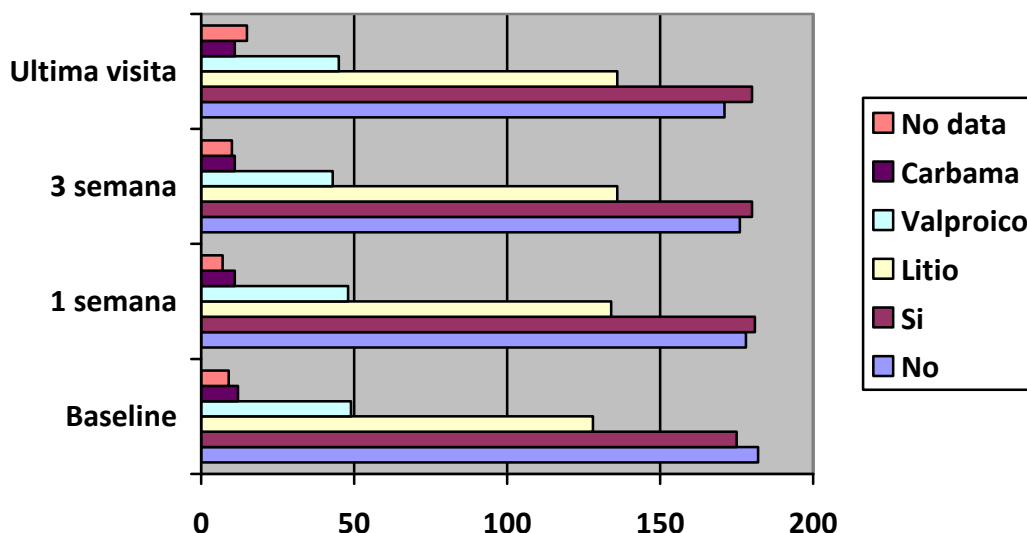


Tabla 4: Numero de pacientes con un estabilizador del ánimo

Alteraciones del sueño

La medición de las alteraciones del ritmo del sueño se realizaron con la YMRS. Esta recoge la variación entre ningún cambio/ duerme menos de lo normal/ menor necesidad de dormir/ ninguna necesidad de dormir.

Durante la 1ª visita (baseline) la mayoría de los pacientes dormía una hora menos de lo normal ((41%) o tenían claramente menos necesidad de dormir (30%).

Durante la 2ª visita se manifiesta una mejoría evidente. El 14 % menciona una disminución en la necesidad de dormir y el 20% duerme una hora menos de lo normal.

Durante la 3ª visita es el porcentaje de pacientes que no menciona dormir menos de lo normal del 61%; aumentando al 69% durante la última visita.

Visitas	Empeoramiento	Sin cambios	Mejoría	No datos*
2 (1a semana)	19 (5%)	126 (34%)	215 (59%)	6 (2%)
3 (3a semana)	14 (4%)	78 (21%)	252 (69%)	22 (6%)
4 (Ultima semana)	12 (3%)	54 (15%)	270 (74%)	30 (8%)

*) No datos visita 1 (Baseline) o visita correspondiente

Tabla 3. Cambios en el ritmo sueño vigilia después de visita 1 (Baseline)

Efectos secundarios

En total se comunicaron 113 efectos secundarios en 82 pacientes (22%)

En el 5,7% de los pacientes se suspendió la administración de Quetiapina. Somnolencia o excesiva sedación (21 pacientes) y mareos (15 pacientes) son los efectos secundarios más frecuentes. Dolor de cabeza se comunico en 11 casos. 12 pacientes presentaron quejas gastrointestinales. 6 pacientes se quejaron de aumento de peso.

Solo se presento en un paciente un efecto secundario considerado como grave: Colapso circulatorio acompañado de hipotensión arterial durante 15 minutos, que revirtió sin producir más alteraciones. Los efectos secundarios comunicados son los conocidos relatados en el Vademecum .

Conclusión:

Al final del estudio, el 79% de los pacientes incluidos habían mejorado clínicamente, presentando una calificación de normal, o ligera manía en el CGI-BP. Este porcentaje era del 7.9 al comienzo del

LAS LECCIONES DEL ESTUDIO ROCK (MULTICENTER OBSERVATIONAL RESEARCH WITH BIPOLAR PATIENTS IN CLINICAL PSYCHIATRY)

estudio.

Si consideramos el CGI total, el 65% de los pacientes obtienen una puntuación de normal/ ligera manía, frente al 9.8 del comienzo del estudio.

Estos dos parámetros son "clínicamente significantes"

Los pacientes a los que se les administro dosis de Quetiapina (Seroquel®) de 400 mg/d y mas son los que presentaron la mejoría más alta

El patrón sueño-vigilia mejoro durante el estudio. Solo el 15% de los pacientes menciona "ningún cambio", y el 3 % un empeoramiento. En el resto de los casos se manifiesta una clara mejora. No aparecen efectos secundarios desconocidos y la mayoría de los pacientes soportan la medicación administrada sin problemas.

Podríamos resumir diciendo que Quetiapina a dosis correctas (entre 400- 800 mg/d) es un remedio efectivo para el tratamiento de cuadros maniacos agudos en pacientes con un trastorno bipolar, con una buena tolerabilidad, acompañando a los estabilizadores del humor clásicos.

Pero hay más. ¿Que nos enseña el ROCK estudio sobre nuestro propio comportamiento como profesionales?. Frente a la visión posiblemente optimista de los psiquiatras participantes que valoraron el grado de seguimiento de sus pacientes alrededor del 80% en las primeras visitas, ellos mismos son los grandes incumplidores de sus propias recomendaciones terapéuticas.

Recientemente ha publicado la sociedad holandesa de psiquiatría, NVvP, la versión renovada de sus recomendaciones terapéuticas para el tratamiento del trastorno bipolar, en línea con las versiones americanas y europeas (6,7) Estas recomendaciones parecen ser en la práctica medica papel mojado. Para muestra un botón: Mientras que se recomienda administrar dosis de litio con niveles terapéuticos sanguíneos de aproximadamente 1.0 mmol/l, la mayoría de los médicos escogen la vía tranquila del 0,7mmol/l, a todas luces insuficiente en cuadros maniacos graves.

Podríamos citar más, como las combinaciones terapéuticas incomprensibles, el uso único de benzodiacepinas, dosis subterapéuticas de medicamentos, etc.

Frente a la visión folclórica de achacar este comportamiento a cualquier variedad local está la dura realidad: numerosos estudios sobre distintas recomendaciones terapéuticas para diversas enfermedades en diversos países han demostrado claramente que a pesar de que estas han sido elaboradas por consenso y mantienen el paradigma vigente, no son seguidas por los profesionales.(8,9)

Algunos casos se nos antojan dramáticos (10). La introducción en USA de las recomendaciones terapéuticas para el control del mal llamado síndrome metabólico en pacientes esquizofrénicos disminuyo el cumplimiento de estas.

Así no debe extrañar que bastantes participantes en el estudio Rock tampoco siguieran las recomendaciones terapéuticas dadas, en prejuicio de sus enfermos. ¿Tiempo de reflexión sobre nosotros mismos y nuestras prácticas "basadas en la evidencia" científica?

Bibliografía:

1. Recursos epidemiologia.Tomas Merino. 2010
<http://escuela.med.puc.cl/RECURSOS/RECEPIDEM/estExper04.htm>
2. Análisis crítico de ensayos clínicos randomizados publicados en revistas biomédicas chilenas. MANRIQUEZ M, Juan; VALDIVIA C, Gonzalo; RADA G, Gabriel y LETELIER S, Luz María. Rev. méd. Chile [online]. 2005, vol.133, n.4, pp. 439-446.
3. <http://www.foroaps.org/pregrado/lecturaterap.pdf> Anónimo
4. Treatment of Bipolar Disorder: A Complex Treatment for a Multi-faceted Disorder. Fountoulakis KN, Vieta E, Siamouli M, Valenti M, Magiria S, Oral T, Fresno D, Giannakopoulos P, Kaprinis GS. Ann Gen Psychiatry 2007, 6:27
5. Quetiapine. Monotherapy for the Treatment of Bipolar Mania. Paulsson B, Huizar K International Conference on Bipolar Disorder, Pittsburgh, USA, 2003

LAS LECCIONES DEL ESTUDIO ROCK (MULTICENTER OBSERVATIONAL RESEARCH WITH BIPOLAR PATIENTS IN CLINICAL PSYCHIATRY)

6. Practice Guideline For the Treatment of Patients with Bipolar Disorder. Second Edition APA April 2002
7. Richtlijnen Bipolaire Stoornis. 2e, herziene versie 2008 NVvP. Utrecht
8. Professional attitudes in the UK towards neuroleptic maintenance therapy in schizophrenia. The problem of inadequate prophylaxis. D. A. W. Johnson and J. G. C. Rasmussen.
<http://pb.rcpsych.org/cgi/reprint/21/7/394.pdf>
9. Implementing clinical guidelines in psychiatry: a qualitative study of perceived facilitators and barriers Tord Forsner, Johan Hansson, Mats Brommels, Anna Aberg Wistedt and Yvonne Forsell
BMC Psychiatry 2010, 10:8doi:10.1186/1471-244X-10-8
10. Lipid and Glucose Monitoring During Atypical Antipsychotic Treatment: Effects of the 2004 ADA/APA Consensus Statement. Brian Cuffel et al. APA 2006 Toronto

Este estudio ha sido financiado por Astra Zeneca, The Netherlands.

Declaración de intereses: Los autores han participado en diversos estudios (co)financiados por Astra Zeneca, Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen Cilag, Lundbeck, Organon y Servier.