

Uso nocivo y potencial de abuso de la quetiapina. Reporte de caso y revisión de la evidencia

Harmful and potential abuse of quetiapine. Case report and review of the evidence

Artículo resultado de estudio de caso

Enviado: 10 de junio de 2017 / Aceptado: 3 de octubre de 2017 / Publicado: 2 de enero de 2018

Erik García Muñoz*

Forma de citar este artículo en APA:

García Muñoz, E. (2018). Uso nocivo y potencial de abuso de la quetiapina. Reporte de caso y revisión de la evidencia. *Drugs and Addictive Behavior*, 3(1), 93-108. Doi: <https://doi.org/10.21501/24631779.2637>

Resumen

La quetiapina es un antipsicótico de segunda generación que tiene un amplio espectro de empleo en el tratamiento de varias enfermedades psiquiátricas, incluyendo a los trastornos por consumo de sustancias. A pesar de su eficacia y usos aprobados, hay varios informes de su potencial de abuso. En este artículo se reporta el primer caso en Hispanoamérica sobre uso riesgoso de quetiapina. Además, se incluye una revisión de la literatura que toma en cuenta reportes de caso, estudios epidemiológicos y estudios en modelos animales. El uso riesgoso o patrón de búsqueda-uso compulsivo de la quetiapina se reporta en individuos vulnerables con historial de trastornos por uso de sustancias, a menudo por consumo de cocaína. Se discuten las hipótesis sobre este fenómeno. A pesar de que la evidencia más fuerte de este tema procede de estudios preclínicos y no de mejores fuentes, los informes de casos como este deben ser tomados en cuenta en la evaluación de los pacientes, en cuanto a la utilidad de esta droga y sus posibles riesgos en el tratamiento de trastornos por uso de sustancias.

Palabras clave

Abuso; Adicción; Cocaína; Quetiapina.

* Médico Psiquiatra. Alta Especialidad Adicciones. ESE Hospital Carisma Correo electrónico: dr.erikgarmun@gmail.com

Abstract

Quetiapine is a second generation antipsychotic that is widely used in treating several psychiatric illnesses, including those related to substance abuse. Regardless of its efficiency and approved use, there are several reports on its potential abuse. In this article there is the first case in Hispanic America, there is likewise a literature review that references the case reports, epidemiological studies and animal model studies. The risky use or search pattern-the compulsive use of quetiapine is reported in vulnerable individuals with a history of disorders due to substance use, usually related to cocaine. There is a discussion regarding this phenomenon. Regardless of the fact that evidence on this phenomenon comes from preclinical studies, not necessarily from better sources, the case reports should be taken into account in patient assessment regarding how useful this drug is and the possible risks in treating patients with substance consumption related disorders.

Keywords

Abuse; Addiction; Cocaine; Quetiapine.

Introducción

La quetiapina es un antipsicótico de segunda generación que se utiliza en el tratamiento de un amplio espectro de padecimientos psiquiátricos. Ha sido aprobada para su uso en esquizofrenia, como monoterapia para el trastorno bipolar en su fase aguda y como terapia de mantenimiento (Dando & Keating, 2005; Yatham, Kennedy, & Schaffer, 2009). Esto se debe gracias a su perfil farmacocinético y farmacodinámico. La quetiapina es un fármaco con una estructura dibenzotiazepina que actúa como antagonista de los receptores H₁, 5-HT_{1a}, 5-HT_{2a} y 2c principalmente; también tiene una unión menos potente con los receptores D₁, D₂ y los receptores adrenérgicos α_1 y α_2 . Tiene una vida media corta, en comparación con otros antipsicóticos, que ocasiona que su administración sea por lo menos dos veces por día. Sin embargo, con la implementación de la tableta de liberación prolongada, se logran alcanzar niveles plasmáticos máximos en 6 horas y mantenimiento de los mismos hasta por 12 a 18 horas, lo cual da la facilidad que su administración sea una vez por día. Su metabolito activo, norquetiapina, tiene gran afinidad por el transportador de norepinefrina, lo que podría explicar su actividad antidepresiva (Dando y Keating, 2005).

Por otro lado, existen una serie de reportes de que este fármaco puede ser de provecho en el tratamiento de diversos trastornos por abuso de sustancias, ya sea por su utilidad para el tratamiento de la abstinencia o, inclusive, incrementando los días de no consumo, sobre todo en pacientes con trastornos afectivos (Croissant et al., 2006; Gallo, Lapointe, Stip, Potvin, & Rompré, 2010).

No obstante, se hallan reportes en la literatura al respecto de que la quetiapina podría ser usada como droga de abuso (Sansone & Sansone, 2010). A pesar de que no es el único antipsicótico investigado con potencial de abuso, si es el que con mayor frecuencia se reporta (Mattson, Albright, Yoon, & Council, 2015). A continuación, se presenta un caso clínico a este respecto; posteriormente se expone la evidencia referida a este fenómeno y se plantean hipótesis.

Caso clínico

Paciente masculino de 19 años originario y residente de la ciudad de México. El motivo de la consulta es debido al consumo de múltiples sustancias. Inició su consumo de sustancias desde los 13 años y expresa el cannabis y los inhalables bencénicos como sus drogas de impacto. En los últimos doce meses, el paciente refiere consumir una media de 3 cigarros de cannabis al día y consumir por lo menos una lata de inhalables dos veces a la semana. Se desconoce la variedad y tipo de cannabis, solamente reportando que la obtiene de sus amistades. Con respecto a estas dos sustancias, cumple con criterios para trastorno por consumo severo de acuerdo con la clasificación del DSM-5. Además, consume de forma esporádica cocaína crack, alcohol, hachis, benzodiacepinas y alucinógenos, por los cuales cumple criterios para trastorno por consumo moderado de acuerdo con la misma clasificación. Estos consumos han provocado que tenga diversos problemas familiares, sociales, legales y médicos. Ha estado internado en varias clínicas de rehabilitación, sin que éstas hayan tenido impacto en la abstinencia al consumo de sustancias o en la modificación de conductas.

El paciente cuenta con un diagnóstico clínico en la infancia de Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) de presentación combinada y Trastorno de la conducta tipo de inicio infantil, de acuerdo con la clasificación del DSM-5; descartando otras comorbilidades a través de la entrevista clínica, sin que el paciente o la familiar refiera que hubiera sido evaluado por pruebas neuropsicológicas. Dicho diagnóstico fue realizado en institución psiquiátrica especializada en niños y adolescentes. A raíz de este diagnóstico cuenta con una historia de diversos tratamientos con metilfenidato, atomoxetina y distintos fármacos antipsicóticos de segunda generación, sin que alguno de ellos haya sido llevado de forma continua o vigilada. La madre y el paciente desconocen las dosis y horario de aplicación. Menciona como antecedente de importancia, que su padre es consumidor de licor y que tiene familiares en segundo grado consumidores de cannabis y cocaína. Habita en un medio socioeconómico bajo donde existe facilidad para el acceso a las sustancias y vive sólo con su madre, quien no puede ejercer supervisión del paciente debido a su trabajo.

El último tratamiento prescrito antes de la consulta de evaluación era sertralina 100 mg al día, oxcarbazepina 600 mg al día y quetiapina 150 mg al día, prescritas hace seis meses por el psiquiatra de la última clínica de rehabilitación, pero que no toma de forma regular, salvo la quetiapina. Aparentemente, dichos medicamentos no estaban relacionados con algún diagnóstico de trastorno afectivo y eran prescritos con la finalidad de disminuir impulsividad y mejorar la calidad del sueño.

Con respecto a la quetiapina, el paciente comenta que la llega a usar junto con el cannabis. La forma de consumo es triturando la tableta y agregándola al cigarrillo de cannabis. Esta situación fue motivada por la experimentación buscando un efecto hedónico, pues quería combinar los resultados sedantes de ambas sustancias; lo percibido fue mayor sedación y placer, que en palabras del paciente, parecería como si potencializara los efectos del cannabis. Como consecuencia adversa mencionó que le incrementa el apetito posterior al consumo. En ocasiones menos frecuentes, el paciente ha consumido quetiapina, cannabis y cocaína crack combinadas. Al momento de usar esta combinación, el paciente describe que percibía como primer efecto una mayor estimulación que aquella producida solo por la cocaína, así como mayor apetencia por la misma. Esto le era ligeramente aversivo, sin embargo, era atenuado porque posteriormente percibía los efectos sedantes de la combinación de cannabis y quetiapina.

Casos reportados

Existen publicados en la literatura internacional por lo menos 12 artículos con 14 reportes de caso sobre el potencial abuso de quetiapina (ver tabla 1).

Tabla 1. Reportes de caso sobre abuso de quetiapina hasta enero de 2017

Autor y año	Forma de abuso	Otros detalles
Kolli 2016 (Kolli & Mary, 2016)	1200 mg/d, VO	Hombre de 16 años, comórbido, con TDAH, trastorno de la conducta y trastorno por consumo de opioides, benzodiacepinas, cannabis y nicotina
Cornelis 2016 (Cornelis et al., 2016)	1625 mg/d, VO	Hombre de 40 años, con insomnio crónico y síndrome de apnea obstructiva del sueño leve. Búsqueda de alivio del insomnio
Yargic 2011 (Yargic & Caferov, 2011)	600-700 mg/d VO	Hombre de 37 años de edad, con historia pasada de dependencia al alcohol y benzodiacepinas. Inicio de consumo con el fin de mejorar su sueño
Haridas 2010 (Haridas, Kushon, & Gurmu, 2015)	500 mg/d VO y fumada	Hombre de 27 años, con historia de abuso de varias sustancias, principalmente cannabis. Consumía el medicamento de forma oral, pero también consumía la tableta de quetiapina fumada en conjunto con una onza de cannabis
Fischer 2010 (Fischer & Boggs, 2010)	Desconocido, VO	Hombre de 53 años, con episodio depresivo mayor, comórbido con juego patológico y abuso de etanol
Chen, 2009 (Chen et al., 2009)	2400 mg/d VO	Mujer de 59 años, con el diagnóstico de trastorno bipolar en episodio depresivo y abuso de clonazepam, zolpidem y quetiapina
Paparrigopoulos 2008 (Paparrigopoulos, Karaikos, & Liappas, 2008)	1000 mg/d VO	Hombre de 48 años, con trastorno por consumo de etanol y benzodiacepinas
Murphy 2008 (Murphy, Bailey, Stone, & Wirshing, 2008)	Se desconoce	Hombre de 29 años, simulador de esquizofrenia, refirió comprar una tableta de 300 mg por U\$ 3.00
	800 mg/d VO	Hombre de 49 años, preso, con historia de consumo de etanol y benzodiacepinas
Reeves 2007 (Reeves & Brister, 2007)	2400 mg/d VO	Hombre de 23 años, interno en centro penitenciario, con historia de trastorno por consumo de benzodiacepinas
	800 mg/d VO	Hombre de 39 años de edad, con trastorno bipolar y conducta de búsqueda de la sustancia
Pinta 2007 (Pinta & Taylor, 2007)	800 mg/d VO	Hombre de 39 años de edad, interno en reclusorio, con hepatitis C, historia de trastorno por consumo de opiáceos. Demandaba tratamiento con quetiapina y comentaba haber abusado del fármaco anteriormente
Morin 2007 (Morin, 2007)	Se desconoce, intranasal	Mujer de 28 años, con historia de consumo de múltiples sustancias. Se administraba una tableta pulverizada
Waters 2007 (Waters & Joshi, 2007)	400-800 mg IV	Hombre de 33 años, con consumo de múltiples sustancias. La administración fue en combinación con cocaína (Q-Ball) para buscar efectos alucinógenos
Hussain, 2005 (Hussain, 2005)	600 mg IV	Mujer de 34 años, con trastorno límite de personalidad y consumo de múltiples sustancias

La mayoría de estos casos se han reportado en centros penitenciarios, en hombres y con vías de administración oral, intranasal o intravenosa, así como en asociación con otras sustancias. Normalmente existe una historia de trastorno por consumo de otras sustancias. En uno de los artículos se describe la forma de aplicación intravenosa en combinación con cocaína (Q-Ball). De acuerdo con los reportes de caso, la búsqueda de la quetiapina se generó principalmente por sus efectos ansiolíticos y sedantes, para potenciar los efectos de la cocaína y por búsqueda de efectos alucinógenos.

Estudios poblacionales

De relevancia, se encuentran los estudios epidemiológicos realizados en distintas poblaciones. En uno de los primeros reportes que se hicieron al respecto, Pierre (como se citó en Pierre, Shnayder, Wirshing, & Wirshing, 2004) comunica el uso intranasal por gran cantidad de internos en la cárcel del condado de Los Ángeles, USA, por los efectos sedantes que el fármaco posee. Este fue quizás el primer estudio realizado en una comunidad y que abrió el interés en el tema.

McLarnon (como se citó en McLarnon, Fulton, MacIsaac, & Barrett, 2012) reporta el mal uso de la quetiapina en una comunidad terapéutica de manejo de metadona en pacientes con trastorno por consumo de opiáceos en Canadá. De un total de la muestra, reporta que 80% han tomado quetiapina y que el 75% de los usuarios de quetiapina se ha involucrado, por lo menos una vez, en mal uso del medicamento (fuera de prescripción). El 28% de los pacientes que utilizaron incorrectamente el fármaco reportó consumirla con otra sustancia concurrentemente, principalmente con benzodiacepinas y 2% con metadona. Llama la atención que dos pacientes de esa muestra reportaron usarla de forma intranasal.

Klein-Schwartz, Schwartz, & Anderson (2014) realizaron un análisis retrospectivo de los casos de mal uso de quetiapina en centros de intoxicación en Estados Unidos. En el lapso de siete años (2005 a 2011) reportan un total de 3116 casos. Una minoría de pacientes llegaron a ocupar el medicamento inyectado o por vía intranasal.

Mattson et al. realizaron un análisis de reportes de usos distintos a la prescripción de quetiapina, que generaron la necesidad de consulta en un servicio de urgencias en Estados Unidos entre los años 2005 y 2011. El estudio demuestra la tendencia creciente de los reportes de mal uso o abuso de quetiapina a lo largo de ese tiempo. Por otro lado, este manuscrito reporta un mayor involucramiento de mujeres en el mal uso, que de hombres.

Finalmente, Malekshani et al. (2015) reportan 429 pacientes que fueron interrogados sobre el consumo de antipsicóticos en una unidad de desintoxicación en Nueva York. El 17% aseguró haber hecho mal uso de algún antipsicótico atípico. La gran mayoría eran consumidores de otras sustancias y ocupaban el medicamento con la finalidad de recuperarse de los efectos de otras sustancias. No obstante, llama la atención que 25% de los entrevistados reportó su manejo para incrementar los efectos de alguna sustancia, y 20% para experimentar.

El costo en el mercado ilícito es de aproximadamente U\$3.00 a \$8.00 dólares por 25 mg de quetiapina, de acuerdo a un estudio realizado en Las Vegas, Nevada, EUA (Tarasoff y Osti, 2007). De acuerdo con Sansone (como se citó en Sansone & Sansone, 2010), la quetiapina es conocida con distintos nombres en el mercado ilegal, siendo el más publicado “Q-Ball”, que describe la combinación de la quetiapina con otra sustancia adictiva de uso intravenoso como la cocaína o la heroína.

Hipótesis respecto al abuso de quetiapina

De acuerdo con Kalivas & Volkow (2005), para que una sustancia sea adictiva requiere primeramente generar una respuesta dopaminérgica. Esta neurotransmisión se activa ante estímulos placenteros y novedosos de recompensa. La respuesta primordial deberá ser principalmente sobre el área tegmental ventral y en el núcleo accumbens. Posteriormente, el núcleo accumbens envía proyecciones glutamatérgicas a la corteza prefrontal, cuya última función es tomar la decisión en la ingesta de la droga según la respuesta basada en recompensa. Además, esta región envía proyecciones dopaminérgicas y peptídicas hacia el estriado dorsal, área crucial para las conductas dirigidas por motivación y donde el aumento de la dopamina se relaciona con conductas de búsqueda fundamentadas en la recompensa. Por ello, para que una sustancia sea considerada potencialmente adictiva debe de generar un incremento de la dopamina a nivel mesolímbico por vías de administración, que proporcionen una rápida distribución en el cerebro y, además, la liberación de dopamina tendrá que ser rápida, por lo que sustancias que actúan mediante activación tónica de neurotransmisión son poco adictivas (por ejemplo, el metilfenidato por vía oral). Esto explica por qué gran parte de las drogas de abuso son fumadas, inhaladas o utilizadas por vía intravenosa, pues esto deriva en una mayor absorción, mayores concentraciones en el sistema nervioso central y un inicio de acción más corto (Koob y Volkow, 2010).

Con base en lo expuesto, parecería improbable que la quetiapina pudiese utilizarse como droga de abuso. La vida media de la quetiapina es de 5.8 a 6.6 horas, además que su volumen de distribución es muy amplio (aproximadamente 750 L). Estas variantes serían suficientes para pensar en que el medicamento no alcanza las propiedades anteriormente expuestas. El efecto neto de su toma por vía oral es una disminución de la transmisión dopaminérgica a nivel mesolímbico (Dando & Keating, 2005). Sin embargo, esto puede variar al momento de pulverizar la tableta y utilizarla fumada, por vía intravenosa o inhalada generando una mayor distribución cerebral, evitando metabolismo de primer paso por su administración oral y disminuyendo su tiempo de inicio de acción, por lo que una primera hipótesis es que el cambio en la farmacocinética por la modificación de la presentación crearía un efecto neto de estimulación dopaminérgica a nivel mesolímbico. Esto también dirigido porque la quetiapina tiene una afinidad muy baja por los receptores D2 y una rápida disociación de los mismos en comparación con otros antipsicóticos, asociándose más potentemente al antagonismo 5-HT_{2a}, 2c

y 1a. Teóricamente, el antagonismo con el receptor 5-HT_{2a} generaría un incremento de la transmisión dopaminérgica que, asociado a su rápida disociación del receptor D₂, provoca un efecto reforzador (Sansone & Sansone, 2010).

Los circuitos de la dopamina tienen una relación con la toma decisional en torno a la obtención de recompensas y con ello, de conductas impulsivas. Un padecimiento en el que la toma decisional está marcada por impulsividad es el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad/impulsividad (TDAH). En una investigación con neuroimagen con adultos con TDAH demostraron que éstos presentan menor disponibilidad de receptores de la familia D₂/D₃ y del transportador de dopamina en el núcleo accumbens (centro de relevo del área tegmental ventral importante en la transmisión dopaminérgica hacia los circuitos límbicos), núcleo caudado y tallo cerebral (Volkow et al., 2009). Esto podría hacer más vulnerables a dichos individuos a la preferencia de recompensas inmediatas y, por ende, al consumo de sustancias. Aparentemente, los receptores dopaminérgicos forman un balance en distintas áreas cerebrales para la toma de decisiones basadas en la recompensa. En modelos animales, el ligamiento de la dopamina a los receptores de la familia D₂ a nivel mesencefálico están implicados en la neurotransmisión tónica de este neurotransmisor en el núcleo accumbens y se relaciona a inhibición de la conducta de búsqueda de la recompensa; mientras que la estimulación de los receptores de la familia D₁ ejercerían un efecto contrario, ya que se encuentran involucrados en la neurotransmisión fásica (Volkow & Baler, 2015). Es notorio que los individuos descritos en los distintos reportes de caso presentan conductas impulsivas o trastornos relacionados con la impulsividad (TDAH, trastorno de la conducta, trastorno de personalidad antisocial, etc.). Estos individuos entonces presentarían una menor densidad de receptores D₂, lo que originaría las conductas impulsivas previas al inicio del consumo y, a consecuencia del consumo repetido, tendrían una disminución de esta familia de receptores, al igual que una baja en la síntesis y liberación de dopamina que influye en el estado negativo persistente del individuo adicto. Esto generaría un balance de la neurotransmisión dopaminérgica hacia los receptores D₁ que influiría aún más en la toma de decisiones impulsivas y conductas relacionadas con la búsqueda de recompensa. Cabe resaltar también que la transmisión dopaminérgica en los receptores de la familia D₂/D₃ está relacionada con la actividad frontal de regiones relacionadas con el control de impulsos y la atribución de la relevancia a los estímulos, lo cual –al haber menor densidad de estos receptores– favorece la menor actividad de estas áreas (Koob & Volkow, 2010; Volkow & Baler, 2015; Tomasi y Volkow, 2013).

Por otro lado, la quetiapina tiene mayor afinidad por los receptores H₁ y α_1 que a otros receptores. Esto es de importancia, ya que diversos estudios han demostrado que la histamina tiene un rol íntimo con la transmisión dopaminérgica, aparentemente protegiendo al cerebro de un exceso de este último neurotransmisor. Los estudios en modelos animales que involucran lesión de los núcleos tuberomamilares, involucrados en la síntesis y transmisión de la histamina cerebral, han revelado que la disminución de las concentraciones de histamina en el cerebro provoca un aumento de la conducta dirigida a la recompensa, debido a un incremento de

la dopamina a nivel del estriado ventral. Esto ha llevado a la hipótesis que los antihistamínicos desinhiben un sistema primario de motivación por la recompensa (Fischer & Boggs, 2010) Este antipsicótico, si bien ha sido el mayoritariamente reportado como del que más se abusa o se ocupa de forma anómala, no es el único; por ejemplo, en el artículo de Mattson et al. (2015) –previamente comentado–, se reporta el uso en menor medida de olanzapina, risperidona e inclusive clozapina, y todos ellos tienen en mayor o menor medida una afinidad por los receptores histaminérgicos.

Con el consumo repetido de las sustancias adictivas se produce neuroplasticidad en estas áreas, que provoca una disminución de la respuesta dopaminérgica ante el consumo, pero una respuesta rápida y fásica ante su anticipación, lo que promueve la compulsión al consumo. También existe modificación de los circuitos relacionados con el control de los impulsos, toma de decisiones y control ejecutivo materializado en la corteza prefrontal, principalmente en la corteza orbitofrontal, la corteza dorsolateral prefrontal y la corteza cingulada anterior (Koob & Volkow, 2010). En individuos dependientes a sustancias, estas áreas muestran hipoactivación ante otros estímulos normalmente de recompensa como la actividad sexual o la comida (Koob, 2015). Asociada a esta reducción de la transmisión dopaminérgica en un nivel mesolímbico, se activan sistemas de neurotransmisión peptídica por dinorfina y factor liberador de corticotropina (CRF). Ambos péptidos están relacionados con la respuesta al estrés y la hiperactivación del núcleo centromedial de la amígdala, lo que produce efectos aversivos que generan el condicionamiento basado en castigo y el fenómeno del *craving* o apetencia. La misma disminución del tono dopaminérgico D2 ha sido implicada en la disminución de la conexión de las áreas relacionadas con la atribución de la relevancia y una mayor actividad de las áreas cerebrales relacionadas con la red neuronal por defecto (Volkow y Baler, 2015).

Esta compleja red neuronal pareciese estar activa cuando el individuo no realiza actividad cerebral consciente y capta los estímulos más relevantes del interior, siendo, muy importante en los procesos de memoria episódica, principalmente en la evocación, así como en procesos autorreferenciales; es decir, en determinar los sentimientos, pensamientos y la actividad mental general de uno mismo y, al parecer, en procesos de cognición social (Whitfield-Gabrieli y Ford, 2012). Los individuos con dependencia a alguna sustancia presentan alteraciones en la conectividad y desacople entre ésta y otras redes neuronales (Liang et al., 2015) que se modifican al consumir la sustancia (Lerman et al., 2014) o realizar estrategias de reducción de la apetencia como el ejercicio (McFadden, Cornier, Melanson, Bechtell, & Tregellas, 2013; Rensburg, Taylor, Hodgson & Benattayallah, 2009) o la meditación (Garrison, Zeffiro, Scheinost, Constable, & Brewer, 2015).

La etapa de apetencia/anticipación es la última, según el modelo propuesto por Koob y Volkow (como se citó en Koob, 2013) y establece que posterior a cambios neuroplásticos a nivel cerebral, se desarrollan hiperactivaciones a nivel mesolímbico en la anticipación a la respuesta ante una sustancia con una disminución en

la actividad de la corteza orbitofrontal y, con ello, una disminución en el control de los impulsos. La disminución del tono dopaminérgico a nivel D2 establecería una mayor atención de los procesos internos y, una proclividad a los consumos en torno a la búsqueda de una respuesta relacionada con la recompensa.

Sin embargo, explicado por el modelo de procesos oponentes de Solomon y Corbit (como se citó en Volkow, Wang, Fowler, Tomasi, & Baler, 2011), la respuesta ante el uso de la sustancia no alcanza el nivel de la respuesta exacerbada y sí una consecuencia negativa exacerbada por mecanismos de stress cerebral (hiperactividad amigdalina, liberación de sustancias relacionadas con antirrecompensa como el factor liberador de corticotropina, dinorfina, sustancia P, y demás). Entonces, al parecer, es la anticipación a una respuesta lo que exagera la descarga dopaminérgica. La administración repetida de sustancias genera cambios plásticos a nivel del estriado, lo que producirá la aparición de memorias maladaptativas condicionadas. De ahí que diversos estímulos del medio ambiente faciliten la aparición de consumos (Volkow et al., 2011). Esto ha sido comprobado por medio de estudios de neuroimagen, en los cuales la respuesta dopaminérgica se exagera de forma anómala en pacientes con adicción a alguna sustancia (por lo menos cocaína) cuando se exponen a videos relacionados con el consumo de la droga de abuso en cuestión, así como estos aumentos en la respuesta dopaminérgica están asociados con incrementos en los reportes de apetencia (Sinha, Fuse, Aubin, & O'Malley, 2000). Estos mecanismos neurobiológicos pudieran, entonces, ocasionar la búsqueda y uso nocivo de la quetiapina en individuos vulnerables o con cambios neuroplásticos secundarios al uso prolongado de sustancias, no por su efecto *per se*, sino por el efecto esperado o por buscar la disminución de la respuesta aversiva neuronal.

Distintas investigaciones en modelos animales han intentado buscar alguna explicación ante el fenómeno del abuso de quetiapina. Los experimentos publicados por Cha et al. (2013), no tuvieron resultados concluyentes en torno al potencial de abuso de quetiapina en roedores con diferentes pruebas de dependencia física o psicológica, si bien existieron cambios en las ratas tratadas con las diferentes dosis de quetiapina en el modelo de autoadministración, aunque no de forma estadísticamente significativa.

Igualmente, existen dos estudios en primates, efectuados por un mismo grupo de investigación liderado por Brucher (Brucher, Nader, & Nader, 2016). En una investigación evalúan el efecto de la quetiapina en la autoadministración de cocaína en monos Rhesus. En esta indagación se encontró que la quetiapina puede reducir el consumo agudo de cocaína, no obstante no presenta un efecto significativo cuando el uso es crónico. En ninguno de estos modelos hubo un incremento de dosis de cocaína o una preferencia por el consumo de quetiapina. En un segundo protocolo de estudio, Brucher et al. (2016) prueban directamente los efectos reforzadores de la quetiapina por sí sola, o en combinación con cocaína en monos Rhesus. En el primer experimento no hubo diferencias en el efecto reforzador de la quetiapina, comparado con el uso de solución salina. Sin embargo, un resultado notorio fue que en monos sensibilizados previamente con cocaína denotaron que la

adición de quetiapina a distintas dosis de cocaína aumentó la preferencia por las inyecciones que los animales se autoadministraban. Pareciera entonces que la quetiapina incrementara los efectos reforzantes de la cocaína (Brutcher et al., 2016).

Análisis del caso y conclusiones

Este caso comparte varias características con los reportados en otras poblaciones, pero es quizás el primero reportado en Hispanoamérica al respecto del mal uso de quetiapina, y el segundo de uso de quetiapina fumada en combinación de cannabis; estos últimos, se produjeron ambos en hombres de ascendencia hispánica.

Al respecto de lo reportado, es importante considerar que el paciente en cuestión presenta diversos puntos de convergencia resaltados por las investigaciones realizadas. Uno, es la proclividad hacia el consumo de sustancias, al tratarse de un paciente masculino que padecía desde etapas muy tempranas, trastornos externalizados; y además, tiene una historia larga de trastornos por uso de múltiples sustancias, principalmente inhalables y cannabis.

El paciente refiere haber comenzado con el consumo de la quetiapina fumada en conjunto con cannabis, por búsqueda de un efecto de relajación mayormente exacerbado, efecto que fue notorio para el paciente. Es importante tomar en cuenta que, probablemente, la anticipación del resultado fue lo más importante para el desarrollo del efecto hedónico y no propiamente el efecto mismo de la quetiapina. Es notorio también que el paciente detecta el incremento de los alcances de la cocaína cuando hace la combinación con cannabis y quetiapina. Usuarios de cocaína crack y cannabis en conjunto juzgan esta combinación deseable cuando se quiere evitar los efectos posteriores al consumo inicial de cocaína.

Diversas preguntas quedan por responder en estos casos: es notorio como el abuso de quetiapina fue reportado en individuos con historia pasada de abuso de polisustancias, de las que llama la atención las benzodiazepinas y el etanol. Si bien no hay reportes en la literatura que evalúen los efectos neurobiológicos de la administración de quetiapina con otras sustancias, se ha informado que los efectos del uso concomitante de sustancias que tengan acción sobre áreas críticas para la adicción son diferentes en individuos que han desarrollado dependencia a alguna sustancia, que en aquellos que no. Por ejemplo, en usuarios crónicos de cocaína, la administración de metilfenidato se asocia a una respuesta dopaminérgica exacerbada a nivel talámico, lo cual está relacionado con la apetencia y, por lo tanto, con los estímulos condicionados por recompensa mediados por neuroplasticidad. Otro punto remarcable es que, por lo menos en dos reportes de caso, se buscó el uso de esta sustancia por efectos alucinógenos. A 2017 se desconocen los mecanismos por los cuales la quetiapina pudiera producir estos fenómenos. Investigaciones futuras deberán tener como objetivos aclarar estas cuestiones.

Estos reportes y los estudios encontrados abren la puerta hacia la vigilancia del uso de este medicamento, principalmente en aquellos pacientes que tienen trastorno por consumo de sustancias, y hacia preferir diversas opciones de tratamiento, siempre guiados por la evidencia científica; sobre todo en caso de pacientes con trastornos por uso de estimulantes o cocaína.

Agradecimientos

Al Sr. Adrián Heredia Hernández, quien colaboró en el desarrollo del resumen y traducción al inglés.

Conflicto de intereses

El autor declara la inexistencia de conflicto de interés con institución o asociación comercial de cualquier índole.

Referencias

- Brutcher, R. E., Nader, S. H., & Nader, M. A. (2016). Dependence potential of quetiapine: behavioral pharmacology in rodents. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 21(4), 307-312.
- Cha, H. J., Lee, H.-A., Ahn, J.-I., Jeon, S.-H., Kim, E. J., & Jeong, H.-S. (2013). Dependence potential of quetiapine: behavioral pharmacology in rodents. *Biomolecules and Therapeutics*, 21(4), 307-312. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2013.035>
- Chen, C.-Y., Shiah, I.-S., Lee, W.-K., Kuo, S.-C., Huang, C.-C., & Wang, T.-Y. (2009). Dependence on quetiapine in combination with zolpidem and clonazepam in bipolar depression. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 63, 427-8. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2009.01953.x>

- Cornelis, C., Van Gastel, A., Dumont, G., Coppens, V., Sabbe, B., Morrens, M., & Van Den Eede, F. (2016). A case of dose escalation of quetiapine in persistent insomnia disorder. *Acta Clinica Belgica*, 3286, 1–3.
- Croissant, B., Klein, O., Gehrlein, L., Kniest, A., Hermann, D., Diehl, A., & Mann, K. (2006). Quetiapine in relapse prevention in alcoholics suffering from craving and affective symptoms : a case series, 21, 570–573.
- Dando, T., & Keating, G. (2005). Quetiapine. A review of its use in acute mania and depression associated with bipolar disorder. *Drugs*, 65, 2533–2551. <https://doi.org/10.2165/00003495-200565170-00008>
- Fischer, B. a, & Boggs, D. L. (2010). The role of antihistaminic effects in the misuse of quetiapine: a case report and review of the literature. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 34, 555–8. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.11.003>
- Gallo, A., Lapointe, S., Stip, E., Potvin, S., & Rompré, P. P. (2010). Quetiapine blocks cocaine-induced enhancement of brain stimulation reward. *Behavioural Brain Research*, 208, 163–168. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.11.029>
- Garrison, K. A., Zeffiro, T. A., Scheinost, D., Constable, R. T., & Brewer, J. A. (2015). Meditation leads to reduced default mode network activity beyond an active task. *Cognitive, affective & behavioral neuroscience*, 15, 712–720. <https://doi.org/10.3758/s13415-015-0358-3>
- Haridas, A., Kushon, D., & Gurmu, S. (2015). Smoking quetiapine: a “Maq Ball”? *Primary Psychiatry*, 17, 38–39.
- Hussain, M. (2005). Intravenous quetiapine abuse. *American Journal of Psychiatry*, 162, 1755–1756. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.9.1755-a>
- Kalivas, P. W., & Volkow, N. D. (2005). The neural basis of addiciton: a pathology of motivation and choice. *Am J Psychiatry*, 162, 1403–1413. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.8.1403>
- Klein-Schwartz, W., Schwartz, E. K., & Anderson, B. D. (2014). Evaluation of quetiapine abuse and misuse reported to poison centers. *Journal of Addiction Medicine*, 8, 195–198. <https://doi.org/10.1097/ADM.0000000000000020>
- Kolli, P. V., & Mary, H. (2016). Quetiapine addiction in an adolescent, 26, 174–176.
- Koob, G. F. (2013). Theoretical frameworks and mechanistic aspects of alcohol addiction: alcohol addiction as a reward deficit disorder. *Current Topics of Behavioral Neurosciences*, 13, 3–30. https://doi.org/10.1007/978-3-642-28720-6_129
- Koob, G. F. (2015). The dark side of emotion: The addiction perspective. *European Journal of Pharmacology*, 753, 73–87. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.11.044>

- Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2010). Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 35, 217–38. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.110>
- Lerman, C., Gu, H., Loughhead, J., Ruparel, K., Yang, Y., & Stein, E. a. (2014). Large-scale brain network coupling predicts acute nicotine abstinence effects on craving and cognitive function. *JAMA Psychiatry*, 71, 523. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.4091>
- Liang, X., He, Y., Salmeron, B. J., Gu, H., Stein, E. A., & Yang, Y. (2015). Interactions between the salience and default-mode networks are disrupted in cocaine addiction. *J Neurosci*, 35, 8081–8090. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3188-14.2015>
- Malekshahi, T. D. M., Tioleco, N. D. M., Ahmed, N., Campbell, A. N. C., ... Ph, D. (2015). Misuse of atypical antipsychotics in conjunction with alcohol and other drugs of abuse. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 48, 8–12. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2014.07.006>
- Mattson, M. E., Albright, V. A., Yoon, J., & Council, C. L. (2015). Emergency Department Visits Involving Misuse and Abuse of the Antipsychotic Quetiapine. Results from the drug abuse warning network (DAWN), 39–46.
- McFadden, K. L., Cornier, M., Melanson, E. L., Bechtell, J. L., & Tregellas, J. R. (2013). Effects of exercise on resting-state default mode and salience network activity in overweight/obese adults. *Neuroreport*, 24, 866–71. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000013>
- McLarnon, M. E., Fulton, H. G., MacIsaac, C., & Barrett, S. P. (2012). Characteristics of quetiapine misuse among clients of a community-based methadone maintenance program. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 32, 721–723. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3182670648>
- Morin, A. K. (2007). Possible intranasal quetiapine misuse. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, 64, 723–725. <https://doi.org/10.2146/ajhp060226>
- Murphy, D., Bailey, K., Stone, M., & Wirshing, W. C. (2008). Addictive potential of quetiapine. *The American journal of psychiatry*, 165, 918. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08020277>
- Paparrigopoulos, T., Karaikos, D., & Liappas, J. (2008). Quetiapine: Another drug with potential for misuse? A case report. *Journal of Clinical Psychiatry*. <https://doi.org/10.4088/JCP.v69n0122a>
- Pierre, J. M., Shnayder, I., Wirshing, D. a, & Wirshing, W. C. (2004). Intranasal quetiapine abuse. *The american journal of psychiatry*, 161, 1718. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.9.1718>

- Pinta, E. R., & Taylor, R. E. (2007). Quetiapine addiction? *American Journal of Psychiatry*, 164, 174–175. <https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.1.174>
- Reeves, R., & Brister, J. (2007). Additional evidence of the abuse potential of quetiapine. *Souther Medical Journal*, 100, 834–836. <https://doi.org/10.1097/SMJ.0b013e3180f62d53>
- Rensburg, J. V., Taylor, A., Hodgson, T. & Benattayallah, A. (2009). Acute exercise modulates cigarette cravings and brain activation in response to smoking-related images : an fMRI study. *Psychopharmacology*, 203, 589–598. <https://doi.org/10.1007/s00213-008-1405-3>
- Sansone, R. a, & Sansone, L. a. (2010). Is seroquel developing an illicit reputation for misuse/abuse? *Psychiatry (Edgmont (Pa. : Township))*, 7, 13–6.
- Sinha, R., Fuse, T., Aubin, L. R., & O'Malley, S. S. (2000). Psychological stress, drug-related cues and cocaine craving. *Psychopharmacology*, 152, 140–148. <https://doi.org/10.1007/s002130000499>
- Tarasoff, G., & Osti, K. (2007). Black-market value of antipsychotics, antidepressants, and hypnotics in Las Vegas, Nevada. *The american journal of psychiatry*, 164, 350 <https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.2.350>
- Tomasi, D., & Volkow, N. D. (2013). Striatocortical pathway dysfunction in addiction and obesity: differences and similarities. *Critical reviews in biochemistry and molecular biology*, 48, 1–19. <https://doi.org/10.3109/10409238.2012.735642>
- Volkow, N. D., & Baler, R. D. (2015). NOW vs LATER brain circuits: Implications for obesity and addiction. *Trends in Neurosciences*, 38, 345–352. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2015.04.002>
- Volkow, N. D., Wang, G., Fowler, J. S., Tomasi, D., & Baler, R. (2011). Addiction: Decreased reward sensitivity and increased expectation sensitivity conspire to overwhelm the brain's control circuit. *BioEssays*, 32, 748–755. <https://doi.org/10.1002/bies.201000042>
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Tomasi, D., & Baler, R. D. (2013). Unbalanced neuronal circuits in addiction. *Current Opinion in Neurobiology*, 23, 639–648. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2013.01.002>
- Volkow, N. D., Wang, G., Kollins, S. H., Wigal, T. L., Newcorn, J. H., Telang, F., ... Swanson, J. M. (2009). Evaluating dopamine reward pathway in ADHD: clinical implications. *JAMA*, 302, 1084–91. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1308>
- Waters, B., & Joshi, K. (2007). Intravenous Quetiapine-Cocaine Use (“Q-Ball”). *American Journal of Psychiatry*, 164, 173–174. <https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.1.173a>

- Whitfield-Gabrieli, S., & Ford, J. M. (2012). Default mode network activity and connectivity in psychopathology. *Annual Review of Clinical Psychology*, 8, 49–76. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032511-143049>
- Yargic, I., & Caferov, C. (2011). Quetiapine dependence and withdrawal: a case report. *Substance abuse : official publication of the Association for Medical Education and Research in Substance Abuse*, 32, 168–9. <https://doi.org/10.1080/08897077.2011.558448>
- Yatham, L., Kennedy, S., & Schaffer, A. (2009). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disorders*, 11, 225–255. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00672.x>