

## Aripiprazol: ¿una opción en la esquizofrenia?

Aripiprazol: ¿una opción en la esquizofrenia?

Dr. Emiliano Pagano, Br. Camila Ramos, Dr. Héctor Telechea, Dra. Noelia Speranza.

Desde principios de esta década está disponible en el mercado aripiprazol, un nuevo antipsicótico atípico. En Estados Unidos fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en 2002. Las indicaciones para las que fue aprobado son: tratamiento de la esquizofrenia desde los 13 años de edad, tratamiento agudo de episodios maníacos en el trastorno bipolar (desde los 10 años), tratamiento de mantenimiento en trastorno bipolar I en adultos, tratamiento de la irritabilidad asociada a trastornos autistas (estudios en niños de 6 a 17 años) y agitación asociada a esquizofrenia o trastorno bipolar I en adultos, tratamiento coadyudante en el trastorno depresivo mayor en adultos.

En Europa, la European Medicine Agency (EMA) lo autorizó en el año 2004 para el tratamiento de la esquizofrenia en adultos y adolescentes de 15 años o más, tratamiento de los episodios maníacos moderados o severos en pacientes con trastorno bipolar I y en la prevención de nuevos episodios maníacos en pacientes que presentaron episodios predominantemente maníacos y que respondieron al tratamiento con aripiprazol.

En nuestro país está registrado desde el 2006 y forma parte del Formulario Terapéutico de Medicamentos del Ministerio de Salud Pública. Se dispone en presentaciones 5, 10, 15 y 20 mg, en comprimidos.

La esquizofrenia, uno de los trastornos psiquiátricos más importantes, afecta aproximadamente al 1% de la población mundial. Dentro de los síntomas de este importante trastorno se encuentran las alucinaciones, ideas delirantes, desorganización del lenguaje y la conducta (síntomas positivos) y pobreza de expresión lingüística, retraimiento y embotamiento afectivo (síntomas negativos).

Una de las bases patogénicas de la esquizofrenia es la presencia de un desequilibrio de la neurotransmisión dopaminérgica, con hipofunción del sistema mesocortical D1, y consecuente hiperfunción del sistema mesoestriado D2. La mayoría de los fármacos antipsicóticos utilizados son antagonistas del sistema dopaminérgico, especialmente de los receptores dopaminérgicos D2.

Los antipsicóticos atípicos son un grupo de fármacos ampliamente utilizados en el tratamiento de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, debido a la menor incidencia de síntomas extrapiramidales (SEP) en comparación con los antipsicóticos típicos. Aripiprazol presenta un mecanismo de acción innovador en relación al resto de los antipsicóticos de su grupo. Es un agonista parcial de los receptores dopaminérgicos D1 y D2; también produce agonismo parcial del receptor de serotonina 5HT1A, y es antagonista del receptor 5HT2A. Uno de los beneficios postulados para el aripiprazol deriva del agonismo parcial de los receptores D2. Esto le permitiría actuar como agonista en aquellas zonas que presentan disminución de la actividad dopaminérgica y como antagonista funcional en sitios con aumento del tono dopaminérgico. Así, se podría disociar el efecto antipsicótico mediado por antagonismo funcional en receptores D2 mesocorticales de los efectos que producen SEP, que son secundarios al antagonismo en la vía nigro estriatal, ya que la misma no sería afectada por aripiprazol.

Se absorbe bien por vía oral, pudiendo administrarse con las comidas o en ayuno. Tiene una vida media de 75 horas y

su metabolito, un antagonista de receptores D2, tiene una vida media de 94 horas. El metabolismo de este fármaco es hepático y es realizado por isoenzimas del citocromo P450 como la CYP 2D6 y la CYP 3A4.

Aripiprazol es eficaz en disminuir los síntomas positivos de la esquizofrenia pero la evidencia sobre la eficacia en el tratamiento de los síntomas negativos de la esquizofrenia es menos clara, a pesar que teóricamente se señalaba que este era un posible beneficio diferencial con respecto a otros antipsicóticos. Es posible que la mejora que se ve en los síntomas negativos en diversos estudios sea debido al menor riesgo de producir como efectos adversos síntomas relacionados al parkinsonismo o síntomas psicóticos, más que a un beneficio propio del aripiprazol.

La dosis de inicio recomendada es 10-15 mg/día, hasta un máximo de 30 mg/día, administrados en una única toma diaria.

Es importante resaltar que la aprobación de aripiprazol en la esquizofrenia se basó en ensayos clínicos controlados de corta duración, en los que se administró aripiprazol por un período de 4 a 6 semanas. Existe un estudio de 26 semanas de duración que incluyó a 310 pacientes que cumplían los criterios del DSM IV para esquizofrenia y se encontraban estables por períodos de 3 meses. Entre estos pacientes se comparó la administración de aripiprazol 15 mg/día con placebo. Los pacientes que recibieron aripiprazol estuvieron mayor tiempo sin recaídas que los comparados con los que recibieron placebo.

Según la última revisión publicada por la Cochrane Collaboration en 2011 sobre aripiprazol, que lo comparó con placebo para el tratamiento de la esquizofrenia, el grupo que recibió aripiprazol tuvo menos recaídas, menor número de participantes abandonaron el tratamiento y se necesitaron menos antipsicóticos adicionales. Comparado con otros antipsicóticos atípicos, aripiprazol sería menos efectivo que olanzapina y no tendría diferencias en términos de eficacia en comparación con risperidona para el tratamiento de la esquizofrenia. No existe evidencia que compare aripiprazol con el resto de los antipsicóticos.

Como se mencionó previamente, aripiprazol tiene un riesgo muy bajo de producir SEP. Entre sus efectos adversos más importantes se destacan: sedación, efectos anticolinérgicos, aumento de peso, aumento de la prolactina, hipotensión ortostática, taquicardia y prolongación del intervalo QT. En pacientes estables que recibieron aripiprazol, este fármaco causó insomnio transitorio y episodios de agitación aguda en las etapas iniciales del tratamiento, pero estos efectos adversos se resolvieron luego de algunas semanas. Comparado con olanzapina, aripiprazol produciría menos efectos adversos metabólicos y menor sedación. Comparado con risperidona, aripiprazol sería mejor tolerado por menor incidencia de distonías, hiperprolactinemia, aumentos de colesterol e incrementos del intervalo QT. Comparado con el resto de los antipsicóticos, es junto a ziprasidone, el que produce menor aumento de peso, lo que le otorga un mejor perfil metabólico.

Todavía son necesarios más estudios que analicen el aripiprazol a mediano y largo plazo para determinar su eficacia y seguridad, y por tanto su lugar en los tratamientos prolongados.

Como conclusión, si bien aripiprazol es una opción en el tratamiento de la esquizofrenia, se requiere de más evidencia y experiencia para definir precisamente qué lugar ocupará en la terapéutica. Por su perfil farmacológico presenta ventajas con respecto a otros antipsicóticos atípicos, sobre todo en su perfil de seguridad. Como nuevo medicamento aún se sabe poco de su eficacia, su eficacia comparativa con otros antipsicóticos atípicos, su seguridad a largo plazo y de su efectividad. Según la FDA, aquellos médicos que elijan utilizar aripiprazol por períodos prolongados deberán reevaluar su utilidad para cada paciente en particular.

El uso en este contexto exige que se seleccionen precisamente los pacientes en los que se indicará aripiprazol y que se realice una monitorización adecuada e intensiva de la respuesta terapéutica, tanto de los efectos esperados como los adversos o tóxicos en cada paciente.

## Referencias:

- (1) Flórez, Jesús. Farmacología humana. 5ª edición. España: Elsevier Masson; 2008.
- (2) Work group of schizophrenia. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia. Second Edition. United States: American Psychiatric Association; 2010.
- (3) FDA Label approved on 03/02/2011 ABILIFY® disponible en <http://www.fda.gov/>
- (4) Steven G. Potkin; Anutosh R. Saha; Mary J. Kujawa; William H. Carson; Mirza Ali; Elyse Stock; Joseph Stringfellow; Gary Ingenito; Stephen R. Marder. Aripiprazole, an Antipsychotic With a Novel Mechanism of Action, and Risperidone vs Placebo in Patients With Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. Arch Gen Psychiatry: 2003; VOL 60: 681-690.
- (6) Belgamwar RB, El-Sayeh HGG. Aripiprazole versus placebo for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 8. Art. No.: CD006622. DOI: 10.1002/14651858.CD006622.pub2.
- (7) Komossa Katja, Rummel-Kluge Christine, Schmid Franziska, Hunger Heike, Schwarz Sandra, El-Sayeh Hany George G, Kissling Werner, Leucht Stefan. Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 07, Art. No. CD006569. DOI: 10.1002/14651858.CD006569.
- (8) Lambert T. Managing the metabolic adverse effects of antipsychotic drugs in patients with psychosis Aust Prescr 2011;34:97-9