

E. Vieta
C. Franco

Avances en el tratamiento de la manía: aripiprazol

Programa de Trastornos Bipolares
Instituto Clínico de Neurociencias
Hospital Clínic
Universitat de Barcelona
IDIBAPS
CIBER-SAM
Barcelona

El aripiprazol es un antipsicótico agonista parcial dopaminérgico que acaba de ser aprobado en Europa para su uso en el tratamiento de la manía aguda y para la prevención de episodios maniacos en el trastorno bipolar. Su eficacia en manía es superior al placebo, tanto en monoterapia como en asociación, y comparable a la de haloperidol y litio, y de su perfil de seguridad destaca la escasa sedación y el respeto de los parámetros metabólicos. Las ventajas de un anti-maniaco no sedativo y metabólicamente neutro son especialmente visibles a medio y largo plazo por su potencial impacto en la cognición y la calidad de vida. La experiencia en su utilización en la práctica clínica habitual indica que para evitar fenómenos de activación, reagudización o acatisia, especialmente en pacientes ya tratados previamente con otros fármacos, es recomendable iniciar el tratamiento con dosis bajas, subir progresivamente, no interrumpir bruscamente el tratamiento previo salvo en caso de urgencia, asociar temporalmente una benzodiazepina y mantener las dosis eficaces en fase aguda durante el mantenimiento.

Palabras clave:

Aripiprazol. Antipsicóticos. Manía. Trastorno bipolar. Litio.

Actas Esp Psiquiatr 2008;36(3):158-164

Advances in the treatment of mania: aripiprazole

Aripiprazole is a dopamine partial agonist antipsychotic drug that has just been approved in Europe for its use in the treatment of acute mania and for the prevention of manic episodes in bipolar disorder. Its efficacy in mania is superior to that of placebo, both as monotherapy and as adjunctive therapy, and comparable to that of haloperidol and lithium. From the safety perspective it is remarkable that it is not highly sedative and does not impair the metabolic parameters. The advantages of a

non-sedative and metabolically neutral antimanic drug are particularly relevant in the long-term, due to their impact on cognition and quality of life. The experience on its use in routine clinical practice indicates that in order to avoid phenomena such as activation, abrupt worsening or akathisia, it is recommendable to start treatment with low doses and to increase them progressively, especially in those patients who are already receiving other drugs; moreover, it is advisable not to stop abruptly any ongoing treatment, unless there is an emergency, to transiently prescribe a concomitant benzodiazepine, and to maintain the dose that proved efficacious during the short term treatment during maintenance therapy.

Key words:

Aripiprazole. Antipsychotics. Mania. Bipolar disorder. Lithium.

INTRODUCCIÓN

A lo largo de la última década el tratamiento de la manía aguda se ha visto enriquecido por el desarrollo de un número importante de nuevas moléculas, la mayor parte de las cuales pertenecen al grupo de los antipsicóticos, que han ampliado las posibilidades terapéuticas para el tratamiento agudo y en algún caso el tratamiento de mantenimiento de los episodios maniacos del trastorno bipolar. Sin embargo, no todo han sido buenas noticias, ya que algunos fármacos no han cumplido las expectativas en cuanto a eficacia antimaniaca (fundamentalmente los nuevos antiepilépticos) y otros, siendo eficaces, se acompañan de efectos adversos relacionados especialmente con el peso y otros parámetros metabólicos que limitan su uso clínico. Aripiprazol es el primer representante de un grupo de fármacos que se caracterizan por ser agonistas parciales dopaminérgicos en llegar al mercado; aunque su espectro de afinidad receptorial los hace parecidos al resto de antipsicóticos de segunda generación (ASG), su agonismo parcial les confiere una característica única respecto a los demás. A lo largo de estas páginas intentaremos transmitir en qué se traduce dicha característica desde el punto de vista clínico. También revisaremos los estudios a corto y largo plazo llevados a cabo con dicho fármaco en el campo de la manía, revelaremos cómo es posible que una sustancia con baja ca-

Correspondencia:

Eduard Vieta
Hospital Clínic
Villarroel, 170
08036 Barcelona

Correo electrónico: evieta@clinic.ub.es/www.bipolarclinic.org

pacidad sedativa pueda ser útil en el tratamiento de un cuadro clínico que se acompaña de excitación, como es la manía, y analizaremos desde el punto de vista práctico la dosificación del medicamento en condiciones clínicas habituales.

FARMACOLOGÍA DEL ARIPIPRAZOL

Aripiprazol es un antipsicótico de reciente aparición que pertenece al grupo de los denominados ASG¹. Su estructura química pertenece a la clase de las quinolinonas. Si bien comparte más características en común que diferencias con el resto de los ASG, posee un perfil receptorial complejo y diferente a éstos. Aripiprazol es un agonista parcial sobre los autorreceptores dopaminérgicos presinápticos y sobre los receptores postsinápticos dopaminérgicos D2^{1,2}.

Aripiprazol está disponible en el mercado desde finales de 2003, inicialmente en Estados Unidos y desde 2004 en la mayoría de los países europeos. Los estudios realizados hasta la fecha confirman que es un antipsicótico con un perfil de efectos secundarios razonablemente bueno, con ligeros efectos secundarios extrapiramidales (aunque con cierta incidencia de acatisia), poca sedación y mínima ganancia de peso. Posee distintos tipos de presentaciones (solución oral, comprimidos bucodispersables, preparación intramuscular) que, aunque no todas están disponibles en el mercado europeo, facilitan su administración. Esto último añadido a su vida media prolongada, que evita los problemas relacionados con un posible síndrome de discontinuación, hace de aripiprazol un fármaco con gran interés para nuevas aplicaciones.

Kapur et al., en una serie de estudios de neuroimagen realizados con tomografía por emisión de positrones (PET), estudiaron la unión de los antipsicóticos a receptores dopaminérgicos y aportaron datos sobre las características del receptor y el perfil de efectos secundarios de los ASG^{3,4}. Según dichos estudios, una ocupación del receptor de dopamina (D2) mayor o igual al 60% es necesaria para obtener un beneficio terapéutico con los antipsicóticos de primera generación, mientras que la ocupación por encima del 75% está asociada a la aparición de efectos secundarios extrapiramidales. Aripiprazol tiene un perfil farmacológico peculiar y diferente al resto de antipsicóticos, ya que presenta un agonismo parcial sobre el receptor de dopamina (D2) y serotonina 5HT1A, con agonismo inverso sobre el 5-HT2B y antagonismo en el 5-HT2A^{1,2,5,6}. Los resultados obtenidos en un reciente estudio sobre la ocupación receptorial del aripiprazol realizado con PET en 15 sujetos sanos son consistentes con el mecanismo de acción propuesto como agonista parcial de los receptores de dopamina⁷. A dosis de 2 mg/día, aripiprazol ocupaba el 70-80% de los receptores D2 dopaminérgicos a nivel estriatal. Cuando las dosis de aripiprazol se incrementaron a 30 mg/día, la ocupación estimada de los receptores dopaminérgicos fue del 95%, lo que originaría importantes efectos secundarios extrapiramidales si fuera un agonista puro. Este perfil ha sido recientemente confirmado en un modelo animal con PET con aripiprazol. En este

estudio se demostró una disociación entre la elevada afinidad de unión al receptor D2 y la ausencia de catalepsia en ratas⁸. La elevada unión al receptor dopaminérgico D2 en ausencia de la aparición de efectos extrapiramidales o hiperprolactinemia confirma el papel del aripiprazol como agonista parcial dopaminérgico. Adicionalmente, posee un efecto neuromodulador sobre el sistema dopaminérgico gracias al agonismo parcial sobre el receptor serotoninérgico 5HT1A y el antagonismo sobre el receptor 5-HT2A, lo que permite explicar la relativa baja incidencia de efectos secundarios extrapiramidales del aripiprazol y quizá su actividad sobre el estado de ánimo⁹. En relación a su perfil de unión a otros neuroreceptores, aripiprazol tiene un mínimo antagonismo histaminérgico, muscarínico y alfa-1 adrenérgico^{2,5}.

En términos de perfil farmacocinético, la absorción del aripiprazol es rápida, con una fuerte unión a proteínas plasmáticas, y una vida media de aproximadamente 75 h. Aripiprazol es metabolizado por el sistema microenzimático hepático y puede verse influido por interacciones farmacológicas u otros fármacos cuyo metabolismo implique el complejo de microenzimas hepáticas CYP3 (p. ej., ketoconazol, quinidina), lo que puede producir una elevación de los niveles plasmáticos de aripiprazol en plasma. También, fármacos inductores hepáticos (p. ej., carbamazepina) pueden disminuir la biodisponibilidad del aripiprazol en plasma. Datos recientes sugieren que estas interacciones farmacológicas se pueden solucionar mediante mínimos ajustes de la dosis diaria de aripiprazol. La coadministración de aripiprazol con litio o ácido valproico ha sido estudiada y parece ser segura y eficaz^{9,10}.

Finalmente, la bioequivalencia en términos de dosis de aripiprazol con otros ASG es todavía incierta, así como la mínima dosis efectiva en manía. El único ensayo a dosis fija en manía resultó ser el único ensayo negativo de aripiprazol en dicha indicación, de modo que no está claro desde el punto de vista científico si dosis por debajo de 30 mg/día son clínicamente efectivas. Como veremos más adelante, la experiencia clínica adquirida sí puede responder a esta pregunta, y está claro que hay pacientes que responden a dosis inferiores, como 15 mg/día, y que muchos más se benefician de iniciar el tratamiento a una dosis todavía más baja (entre 5 y 10 mg/día), que puede incrementarse hasta los 30 mg/día o incluso más en casos muy concretos.

EFICACIA DEL ARIPIPRAZOL EN EL TRATAMIENTO DE LA MANÍA

En los últimos años se ha producido un incremento enorme en el número de ensayos clínicos con ASG en monoterapia y en combinación con estabilizantes del estado de ánimo para el tratamiento agudo y de mantenimiento del trastorno bipolar¹¹. Actualmente, olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona y aripiprazol han recibido la aprobación de la Food and Drugs Administration (FDA) para el tratamiento agudo de la manía. Con otros antipsicóticos, como paliperi-

dona o asenapina, se están finalizando los estudios en estos momentos. Adicionalmente, olanzapina y aripiprazol son los dos únicos ASG que actualmente tienen la aprobación de la FDA para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar. En Europa la mayor parte de los fármacos no han seguido, hasta hace poco, un procedimiento centralizado, de modo que hay grandes variaciones de país a país, pero la situación es similar a la de Estados Unidos, con un ligero retraso en la aprobación de indicaciones. Por otro lado, en el tratamiento de la depresión bipolar, en Estados Unidos la combinación de olanzapina/fluoxetina¹² ha obtenido esta indicación. Además, quetiapina también ha demostrado ser clínicamente efectiva en el tratamiento de la depresión bipolar en un estudio multicéntrico, aleatorizado a doble ciego llamado BOLDER I, cuyos resultados han sido actualmente replicados en otro estudio llamado BOLDER II^{13,14}. Los datos del aripiprazol en la depresión bipolar son desconcertantes porque hubo una mejoría significativa durante 6 semanas que no se prolongó hasta las 8 semanas de los dos estudios realizados frente a placebo¹⁵; es posible que el aripiprazol acelere la respuesta antidepressiva aunque no consiga mantenerla a largo plazo en monoterapia.

ARIPIPRAZOL EN MANÍA AGUDA

Existen varios estudios que evalúan la efectividad y seguridad del aripiprazol en pacientes con trastorno bipolar. Estos estudios fueron inicialmente de corta duración y enfocados en el tratamiento agudo de la manía¹¹. Aripiprazol es en este momento el antipsicótico del que se dispone de más ensayos controlados en manía aguda, con un total de siete ensayos, seis de ellos controlados con placebo.

El primer estudio donde se observaron las propiedades antimaniacas y la tolerabilidad de aripiprazol fue en un estudio a doble ciego de 3 semanas de duración¹⁶ en pacientes ($n=262$) con manía aguda. En este estudio aripiprazol demostró una mejoría significativa en las puntuaciones totales en la Escala de Young para la Manía (YMRS) entre la situación basal y la final del estudio comparado con placebo ($-8,2$ frente a $-3,4$; $p<0,001$). La proporción de pacientes respondedores ($\geq 50\%$ de reducción en la YMRS) con mejoría clínica significativa que recibieron aripiprazol al finalizar el estudio fue el doble (40%) comparado con el grupo control de pacientes que recibieron placebo (19%; $p<0,001$). La mejoría clínica se observó a partir del cuarto día de tratamiento y ésta se mantuvo a lo largo de las 3 semanas de duración del estudio. Resultados similares se confirmaron en un estudio posterior de las mismas características y en el que se observó una reducción significativa de los síntomas maníacos a partir del cuarto día desde el inicio del estudio¹⁷. En ambos estudios las dosis de aripiprazol utilizadas fueron entre 15 y 30 mg/día.

Existen pocos datos sobre la mínima dosis eficaz en el tratamiento de la manía aguda. En otro ensayo a corto plazo placebo-control no publicado no se observaron porcen-

tajes de respuesta muy dispares (en torno a un 40-45%) entre los pacientes que recibieron dosis de 15 mg/día o de 30 mg/día, además de evidenciarse una elevada tasa de respuesta (38%) en el grupo placebo¹⁸. Este ensayo negativo es hasta la fecha el único estudio que ha evaluado la eficacia y seguridad de dos dosis diferentes de aripiprazol (15 y 30 mg/día) para el tratamiento de la manía aguda. Dadas las deficiencias técnicas del estudio, sólo pueden obtenerse conclusiones mínimamente fiables respecto a la tolerabilidad.

En otro ensayo de mayor duración (12 semanas) se comparó la efectividad del aripiprazol frente a haloperidol en una muestra de 338 pacientes con manía aguda¹⁹ con dosis más flexibles de aripiprazol (dosis medias de 21 mg/día). Aripiprazol demostró ser comparable al haloperidol en términos de eficacia, lo cual es un buen indicador de potencia antimaniaca. El resultado primario fue el número de pacientes respondedores (mejoría $\geq 50\%$ en la puntuación de la YMRS desde el momento basal) y que estuvieron en tratamiento durante 12 semanas. Al final del período de seguimiento el número de pacientes respondedores fue significativamente mayor con aripiprazol que con haloperidol (49,7 frente a 28,4%; $p<0,001$), así como las tasas de continuación, que fueron marcadamente diferentes (aripiprazol 50,9% frente a haloperidol 29,1%), con una mayor aparición de efectos extrapiramidales en el grupo tratado con haloperidol. Como indican los propios autores¹⁹, el diseño del estudio no permitió la administración de fármacos anticolinérgicos y esto podría explicar la mayor tasa de abandonos de tratamiento en el grupo con haloperidol; además, la dosis de haloperidol fue relativamente elevada (15 mg/día), por tanto los resultados deben ser interpretados con cautela.

Recientemente han finalizado dos ensayos más de aripiprazol en manía que seguían el modelo requerido por la Agencia Europea del Medicamento: tres ramas, una placebo y otra de un comparador activo, y 12 semanas de duración. En uno el comparador activo fue litio²⁰ y en otro fue haloperidol²¹. Aripiprazol demostró eficacia similar a litio y haloperidol y mayor eficacia que placebo. Existen también datos preliminares de su eficacia en adolescentes²².

Hasta hace poco los datos existentes del uso concomitante de aripiprazol con estabilizadores del estado de ánimo eran escasos¹¹ y se limitaban a estudios realizados en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo y estudios puramente farmacocinéticos donde se evaluaba la seguridad e interacciones del aripiprazol con litio o valproato⁹. Sin embargo, recientemente se ha finalizado un estudio¹⁰ aleatorizado a doble ciego y controlado con placebo de 6 semanas de seguimiento en el que se demuestra que la combinación de aripiprazol con litio o valproato es superior en eficacia a la monoterapia con litio o valproato (más placebo). El ensayo demuestra que el aripiprazol aporta un valor añadido al tratamiento con estabilizadores del estado de ánimo sin comprometer la tolerabilidad, aunque ciertamente el subgrupo de aripiprazol con litio mostró tasas algo más elevadas de acati-

sia que la combinación con valproato o la monoterapia con estabilizadores.

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO DE LA MANÍA

Keck et al.²³ inicialmente evaluaron la eficacia y tolerabilidad de aripiprazol comparado con placebo en la prevención del trastorno bipolar tipo I en un estudio a doble ciego de 26 semanas de duración que posteriormente se extendió a 74 semanas²⁰, es decir, un total de 100 semanas. Los pacientes que habían presentado un episodio maniaco o mixto reciente pasaron primero por una fase de estabilización clínica, definida en valores de YMRS ≤ 10 y de MADRS < 13 en cuatro visitas consecutivas o durante 6 semanas, en la cual recibieron de forma aleatoria aripiprazol a dosis de 15-30 mg/día durante 6-18 semanas. Una vez alcanzada esta fase los pacientes pasaron a una segunda fase donde se les asignó a doble ciego al grupo placebo o al de aripiprazol durante 26 semanas. En esta segunda fase el punto de corte fue el tiempo de recaída (aparición de sintomatología afectiva). Los pacientes que completaron estas 26 semanas continuaron hasta finalizar las 74 semanas del estudio, donde se evaluó eficacia, recaída y tolerabilidad. Un total de 161 pacientes cumplieron los criterios de estabilización y entonces fueron asignados al tratamiento con aripiprazol y otros a placebo ($p=0,02$). A las 100 semanas el tiempo de recaída fue mayor con aripiprazol ($p=0,01$). Por otro lado, el aripiprazol fue superior a placebo, retrasando la recaída en fase maniaca ($p=0,05$), pero no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos en el tiempo hasta la recaída en una fase depresiva. Los efectos adversos más frecuentemente referidos con aripiprazol fueron acatisia, temblor y boca seca, así como hipertensión, ganancia de peso, vaginitis, confusión, faringitis y un cuadro gripal^{20,24}. La eficacia de aripiprazol en la prevención de las recaídas del trastorno bipolar, así como su buena tolerabilidad explica que la FDA aprobara aripiprazol para el tratamiento de mantenimiento de los pacientes con trastorno bipolar. Desde el punto de vista clínico, aripiprazol podría ser un fármaco con un perfil óptimo en la prevención de recaídas de pacientes bipolares con polaridad predominante maniaca^{25,26}.

ARIPIPRAZOL EN ESTADOS MIXTOS

Los episodios mixtos son difíciles no sólo de diagnosticar, sino también de tratar. Fármacos como el carbonato de litio son menos efectivos en este tipo de episodios, y la utilización de antidepresivos habitualmente no es aconsejable debido al empeoramiento que producen sobre el estado clínico. Por el contrario, algunos antiepilépticos y antipsicóticos atípicos parecen ser buenas alternativas tanto en monoterapia como en el tratamiento combinado²⁷. En efecto, datos recientes recogidos de diferentes estudios indican que el aripiprazol en monoterapia posee una ventaja significativa sobre placebo para el tratamiento de los estados mixtos²⁸. Es más, sólo los ensayos realizados con aripiprazol, ziprasidona y olanzapina tenían poder estadístico suficiente para demostrar su eficacia en los estados mixtos²⁷.

SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD DEL ARIPIPRAZOL

En general, aripiprazol es un fármaco bien tolerado, como se ha observado en estudios realizados en pacientes con trastornos afectivos^{16,17,23,29,30}. Merece especial mención la baja incidencia de efectos secundarios extrapiramidales y la escasa ganancia de peso. Sin embargo, en algunos pacientes (11-18%) se ha observado una incidencia de acatisia superior a placebo³⁰⁻³², pero más baja que con haloperidol¹⁹. En la práctica clínica la utilización de dosis más bajas de aripiprazol o bien la adición de una benzodiazepina de vida media corta pueden ser medidas efectivas para paliar este efecto secundario. En principio no existe ninguna evidencia del aumento de la incidencia de discinesia tardía en estudios de corta y larga duración con aripiprazol, aunque quizás es demasiado prematuro afirmar este dato.

Los efectos secundarios más comunes son náuseas, vómitos, dispepsia, somnolencia, agitación y ansiedad. Éstos generalmente se resuelven en 1 semana en la mayoría de los pacientes; aunque en alguna ocasión un 3% de los pacientes refirieron somnolencia de más de 1 semana de duración^{16,32}.

Según la evidencia científica actual aripiprazol parece estar poco asociado a incremento de peso, a diferencia de la mayoría de antipsicóticos usados en manía¹¹. En los ensayos clínicos realizados en pacientes con manía la ganancia de peso fue mínima^{16,17,19}. En un ensayo clínico de larga duración la ganancia media de peso después de la aleatorización fue de 0,5 kg²³. Los valores del perímetro abdominal, el índice de masa corporal y la masa grasa fueron significativamente mayores en aquellos adolescentes que recibieron bien risperidona, olanzapina, quetiapina o ziprasidona. El efecto del aripiprazol en estos índices fue indetectable. También es destacable el bajo riesgo de efectos secundarios metabólicos o endocrinos. En este sentido la Sociedad Americana de Diabetes en colaboración con la Asociación Americana de Psiquiatría y la Asociación Americana de Endocrinólogos han resumido la evidencia científica hasta la actualidad de la inducción de diabetes y trastornos metabólicos relacionados para cada ASG³³. Todos los datos hasta la fecha indican que tanto aripiprazol como ziprasidona tienen menor riesgo de producir estos efectos secundarios en comparación con los otros ASG^{1,28}.

En relación a otros efectos secundarios, no hay evidencia de elevación de los niveles prolactina (más bien a la inversa) y tampoco de alteraciones cardíacas significativas en la prolongación del intervalo QT corregido durante el tratamiento con aripiprazol^{16,32}. Respecto al perfil hematológico, el riesgo de agranulocitosis y convulsiones es extremadamente bajo comparable con el de los APG. Como ha ocurrido con todos los nuevos antipsicóticos, desde la aparición del fármaco en el mercado hasta la fecha se han registrado algu-

nos casos clínicos de posible aparición de síndrome neuro-léptico maligno relacionado con aripiprazol^{34,35}. En general si se evitan los posibles fenómenos de acatisia y de activación que pueden producirse en los primeros días de tratamiento, especialmente en pacientes tratados previamente con otros antipsicóticos, el perfil de seguridad del fármaco a largo plazo cabe cualificarlo de excelente.

ASPECTOS PRÁCTICOS

Esta revisión sobre el perfil farmacológico y clínico del aripiprazol permite anticipar y recalcar el creciente e importante papel del aripiprazol en el tratamiento agudo y de mantenimiento de la manía y en los trastornos afectivos en general. Los agonistas dopaminérgicos parciales pueden disminuir la liberación de dopamina en los estados de hiperdopaminergia, como sucede en los episodios psicóticos agudos, manía aguda y agitación. Asimismo pueden aumentar la liberación de dopamina en la región mesolímbica^{36,37} durante aquellas situaciones de hipodopaminergia como sucede en el síndrome negativo de la esquizofrenia o en las depresiones bipolares y unipolares. En este sentido, aripiprazol es un antipsicótico con probada efectividad en los episodios de manía aguda y tiene actividad antimaniaca sostenida a largo plazo a dosis entre 15 y 30 mg/día. Su perfil de efectos secundarios está caracterizado por su bajo riesgo de efectos extrapiramidales y discinesia tardía, ausencia de elevación de niveles de prolactina y por bajo riesgo de ganancia de peso y síndrome metabólico. De cualquier forma, la eventual incidencia de acatisia y «síndrome de activación motora» (un tipo de reacción con síntomas de manía que puede ser difícil de distinguir entre acatisia y una simple recaída) crea la incógnita de si los clínicos serán capaces de manejarlo correctamente (bien ajustando dosis o con terapia coadyuvante). La utilización coadyuvante y transitoria de benzodiazepinas puede ser útil al inicio del tratamiento para prevenir este problema. Quizá sea necesario más tiempo y práctica para que los clínicos se familiaricen con antipsicóticos no sedantes como aripiprazol, cuya eficacia antimaniaca es independiente de un efecto sedativo³⁸. Aunque la sedación no es aconsejable en ningún momento del tratamiento, el abordaje terapéutico del episodio de manía aguda con un fármaco no sedante puede suponer todo un reto para el clínico. La dosis y pauta de tratamiento en la manía aguda depende de la situación basal del paciente. En aquellos pacientes en los que hay que hacer un cambio del antipsicótico que tomaban previamente puede ser conveniente un escalado de dosis, comenzando con dosis más bajas de las definitivas y sin interrumpir bruscamente el tratamiento previo. Por el contrario, en pacientes agudos con síntomas graves y sin tratamiento previo la dosis administrada inicialmente debe ser algo más cercana a la dosis máxima eficaz y por tanto no requerirán aumento tan lento de la dosis, aunque también se pueden beneficiar de una benzodiazepina coadyuvante durante las primeras semanas de tratamiento. En caso de aparecer un cuadro de acatisia o activación es conveniente reducir la dosis de aripiprazol,

añadir una benzodiazepina y propranolol, y en algunos casos combinar el antipsicótico con un fármaco como valproato; tras la remisión del cuadro muchos pacientes toleran bien, si es necesario, un aumento de la dosis de aripiprazol, siempre que se haga progresivamente. La tabla 1 muestra

Tabla 1

Aspectos prácticos del uso de aripiprazol en la manía

<p>Siempre que sea posible realizar una introducción progresiva del fármaco, especialmente en pacientes ambulatorios y en aquellos que ya estén tomando otros antipsicóticos (p. ej., comenzando con 5 o 10 mg/día)</p> <p>Sedación no es lo mismo que eficacia antimaniaca; los beneficios de un tratamiento eficaz sin sedación son observables desde los primeros días, pero pueden ser distintos y requerir cierta capacidad de observación clínica</p> <p>La dosis diana en manía aguda está cerca de los 30 mg/día, pero hay bastantes pacientes que responden a dosis más bajas, y excepcionalmente algunos pacientes pueden requerir dosis superiores</p> <p>No interrumpir bruscamente el tratamiento con otros antipsicóticos o con litio al iniciar aripiprazol; muchos aparentes efectos adversos son en realidad fruto de la discontinuación brusca del tratamiento previo</p> <p>Hay que ser especialmente cuidadoso en los pacientes que estén estabilizados con un tratamiento antipsicótico, pero requieran un cambio por mala tolerabilidad (p. ej., aumento de peso), ya que en el caso de olanzapina y clozapina y también litio la discontinuación del tratamiento debe ser lenta para evitar una recaída brusca</p> <p>Asociar una benzodiazepina como lorazepam o equivalente a dosis moderadas durante el día y antes de acostarse al principio del tratamiento</p> <p>La asociación con valproato se muestra muy segura y eficaz; con litio la eficacia es también buena, pero debe vigilarse una posible mayor incidencia de acatisia, y con carbamazepina puede ser necesario incrementar las dosis de aripiprazol. La combinación con lamotrigina también es posible aunque no ha sido tan estudiada</p> <p>En caso de aparición de acatisia o activación se recomienda reducir la dosis de aripiprazol, aumentar las benzodiazepinas y asociar propranolol o un antihistamínico</p> <p>Tras la remisión de los síntomas agudos de manía es conveniente mantener la misma dosis para la prevención de recaídas. Se ha demostrado que los pacientes que mantienen el tratamiento durante al menos 2 años van mejor que los que lo interrumpen</p> <p>Las ventajas en aspectos cognitivos relacionadas con un tratamiento poco sedativo son perceptibles, pero los pacientes pueden no ser conscientes de su relación con el tratamiento; señalarlas ayuda al cumplimiento</p> <p>La psicoeducación es útil para ayudar a los pacientes a comprender los beneficios y riesgos de los tratamientos, y en el caso del aripiprazol las ventajas a largo plazo del tratamiento en el mantenimiento de su salud física y mental</p>
--

una lista de consejos prácticos para el uso eficaz del aripiprazol en la manía.

CONCLUSIONES

El mecanismo de acción del aripiprazol como agonista parcial dopaminérgico ha demostrado clara eficacia en el tratamiento agudo de los episodios de manía y en la prevención de estos a largo plazo. Si los clínicos se familiarizan con su manejo, es un fármaco que a pesar de no tener perfil sedante mejora la agitación, los síntomas maníacos y la hostilidad. Se puede prever que aripiprazol tendrá un amplio uso no sólo en el tratamiento a corto plazo sino también tendrá un papel muy relevante en el tratamiento de mantenimiento a largo plazo en los próximos años, ya que ahí es donde se obtienen sus principales beneficios: escasos aumentos de peso y efectos metabólicos, baja incidencia de sedación, buen perfil sobre funciones cognitivas, ausencia de efecto rebote ante olvidos puntuales de la medicación y, por supuesto, eficacia sostenida a largo plazo. El reto más importante para obtener los beneficios a largo plazo es familiarizarse con su dosificación y con las técnicas de cambio de un antipsicótico a aripiprazol, aprender a evitar la acatisia y el síndrome de activación y hacer un uso racional de fármacos coadyuvantes, como benzodiazepinas, anticonvulsivos o litio. En los próximos años asistiremos a un aumento del interés por proporcionar una atención integral al paciente bipolar³⁹ buscando la eficacia aguda, pero también la seguridad, el cuidado de la salud general y la prevención de la carga alostática⁴⁰ y la complementación del tratamiento farmacológico con la atención psicosocial⁴¹ para un mejor pronóstico no sólo clínico, sino también funcional⁴². Éste es el reto para la próxima década.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Ministerio de Sanidad, Instituto de Salud Carlos III, CIBERSAM y al Stanley Medical Research Institute su ayuda en el Programa de Investigación del Trastorno Bipolar de Barcelona.

Potenciales conflictos de intereses: el doctor Vieta ha recibido financiación para la investigación y ha colaborado como consultor para las siguientes compañías farmacéuticas: Almirall, Astra-Zeneca, Bial, Bristol-Myers-Squibb, Eli Lilly, Forest Research Institute, Glaxo-Smith-Kline, Janssen-Cilag, Jazz Pharmaceuticals, Merck Sharpe & Dohme, Lundbeck, Novartis, Organon, Otsuka, Pfizer, Sanofi-Aventis, y Servier.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kinghorn WA, McEvoy JP. Aripiprazole: pharmacology, efficacy, safety and tolerability. *Expert Rev Neurother* 2005;5:297-307.
2. Davies MA, Sheffler DJ, Roth BL. Aripiprazole: a novel atypical antipsychotic drug with a uniquely robust pharmacology. *CNS Drug Rev* 2004;10:317-36.
3. Kapur S, Zipursky RB, Remington G. Clinical and theoretical implications of 5-HT₂ and D₂ receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999;156:286-93.
4. Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. Relationship between dopamine D₂ occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157:514-20.
5. Hirose T, Uwahodo Y, Yamada S, Miwa T, Kikuchi T, Kitagawa H, et al. Mechanism of action of aripiprazole predicts clinical efficacy and a favourable side-effect profile. *J Psychopharmacol* 2004;18:375-83.
6. Lyseng-Williamson KA, Perry CM. Aripiprazole: in acute mania associated with bipolar I disorder. *CNS Drugs* 2004;18:367-76.
7. Grunder G, Carlsson A, Wong DF. Mechanism of new antipsychotic medications: occupancy is not just antagonism. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:974-7.
8. Natesan S, Reckless GE, Nobrega JN, Fletcher PJ, Kapur S. Dissociation between in vivo occupancy and functional antagonism of dopamine D₂ receptors: comparing aripiprazole to other antipsychotics in animal models. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:1854-63.
9. Citrome L, Josiassen R, Bark N, Salazar DE, Mallikaarjun S. Pharmacokinetics of aripiprazole and concomitant lithium and valproate. *J Clin Pharmacol* 2005;45:89-93.
10. Vieta E, Tjoen C, McQuade RD, Carson WH, Marcus RN, Sánchez R, et al. Efficacy of adjunctive aripiprazole to valproate or lithium in bipolar patients with mania who were partially non-responsive to valproate/lithium: a placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2008 (en prensa).
11. Vieta E, Goikolea JM. Atypical antipsychotics: newer options for mania and maintenance therapy. *Bipolar Disord* 2005;7(Suppl. 4):21-33.
12. Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C, et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1079-88.
13. Calabrese JR, Keck PE, Jr, Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry* 2005;162:1351-60.
14. Thase M, McCoy R, Chang W, Macfadden W. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar depression: a confirmatory, placebo-controlled study (the BOLDER II study). 159th APA Annual Meeting, Toronto, Canada NR 600, 2006.
15. Thase ME, Jonas A, Khan A, Bowden CL, Wu X, McQuade RD, et al. Aripiprazole monotherapy in nonpsychotic bipolar I depression: results of 2 randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:13-20.
16. Keck PE, Jr, Marcus R, Tourkodimitris S, Ali M, Liebeskind A, Saha A, et al. A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. *Am J Psychiatry* 2003;160:1651-8.
17. Sachs G, Sánchez R, Marcus R, Stock E, McQuade R, Carson W, et al. Aripiprazole in the treatment of acute manic or mixed episodes in patients with bipolar I disorder: a 3 week placebo-controlled study. *J Psychopharmacol* 2006;20:536-46.

18. García-Amador M, Pacchiarotti I, Valenti M, Sánchez RF, Goikolea JM, Vieta E. Role of aripiprazole in treating mood disorders. *Expert Rev Neurother* 2006;6:1777-83.
19. Vieta E, Bourin M, Sánchez R, Marcus R, Stock E, McQuade R, et al. Effectiveness of aripiprazole v. haloperidol in acute bipolar mania: double-blind, randomised, comparative 12 week trial. *Br J Psychiatry* 2005;187:235-42.
20. Keck PE, Jr, Calabrese JR, McIntyre RS, McQuade RD, Carson WH, Eudicone JM, et al. Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week, double-blind study versus placebo. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1480-91.
21. Young AH, Oren DA, Lowy A, McQuade RD, Marcus RN, Carson WH, et al. Aripiprazol monotherapy in acute mania: a 12 week, randomized, placebo and haloperidol- controlled study, 2008.
22. Biederman J, Mick E, Spencer T, Doyle R, Joshi G, Hammerness P, et al. An open-label trial of aripiprazole monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *CNS Spectr* 2007;12:683-9.
23. Keck PE, Jr, Calabrese JR, McQuade RD, Carson WH, Carlson BX, Rollin LM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled 26-week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2006;67:626-37.
24. Vieta E. Maintenance therapy for bipolar disorder: current and future management options. *Expert Rev Neurother* 2004;4: S35-42.
25. Colom F, Vieta E, Daban C, Pacchiarotti I, Sánchez-Moreno J. Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2006;93:13-7.
26. Rosa AR, Andreazza AC, Kunz M, Gomes F, Santin A, Sánchez-Moreno J, et al. Predominant polarity in bipolar disorder: diagnostic implications. *J Affect Disord* 2008;107:45-51.
27. Vieta E. Bipolar mixed states and their treatment. *Expert Rev Neurother* 2005;5:63-8.
28. Suppes T, Eudicone J, McQuade R, Pikalov A, III, Carlson B. Efficacy and safety of aripiprazole in subpopulations with acute manic or mixed episodes of bipolar I disorder. *J Affect Disord* 2007.
29. Barbee JG, Conrad EJ, Jamhour NJ. Aripiprazole augmentation in treatment-resistant depression. *Ann Clin Psychiatry* 2004;16: 189-94.
30. Papakostas GI, Petersen TJ, Kinrys G, Burns AM, Worthington JJ, Alpert JE, et al. Aripiprazole augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors for treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1326-30.
31. Simon JS, Nemeroff CB. Aripiprazole augmentation of antidepressants for the treatment of partially responding and nonresponding patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1216-20.
32. Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ, Carson WH, Ali M, Stock E, et al. Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:681-90.
33. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists and North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabet Care* 2004;27:596-601.
34. Ali S, Pearlman RL, Upadhyay A, Patel P. Neuroleptic malignant syndrome with aripiprazole and lithium: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:434-6.
35. Palakurthi HB, Parvin MM, Kaplan S. Neuroleptic malignant syndrome from aripiprazole in an agitated pediatric patient. *Clin Neuropharmacol* 2007;30:47-51.
36. Ketter TA, Wang PW, Chandler RA, Culver JL, Alarcon AM. Adjunctive aripiprazole in treatment-resistant bipolar depression. *Ann Clin Psychiatry* 2006;18:169-72.
37. Yatham LN, Goldstein JM, Vieta E, Bowden CL, Grunze H, Post RM, et al. Atypical antipsychotics in bipolar depression: potential mechanisms of action. *J Clin Psychiatry* 2005;66(Suppl. 5): 40-8.
38. Sachs GS, Gaulin BD, Gutiérrez-Esteinou R, McQuade RD, Pikalov A III, Pultz JA, et al. Antimanic response to aripiprazole in bipolar I disorder patients is independent of the agitation level at baseline. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1377-83.
39. Vieta E, Rosa AR. Evolving trends in the long-term treatment of bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry* 2007;8:4-11.
40. Kapczinski F, Vieta E, Andreazza AC, Frey BN, Gomes FA, Tramontina J, et al. Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32:675-92.
41. Vieta E, Pacchiarotti I, Scott J, Sánchez-Moreno J, Di Marzo S, Colom F. Evidence-based research on the efficacy of psychological interventions in bipolar disorders: a critical review. *Curr Psychiatry Rep* 2005b;7:449-55.
42. Rosa AR, Sánchez-Moreno J, Martínez-Arán A, Salamero M, Torrent C, Reinares M, et al. Validity and reliability of the functioning assessment short test (FAST) in bipolar disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2007b;3:5.