



INTERPSIQUIS

Congreso Virtual Internacional de Psiquiatría, Psicología
y Enfermería en Salud Mental

ARIPIPRAZOL UN FÁRMACO VERSÁTIL INFRAUTILIZADO

Araceli Martínez Carrascosa, Carmen García Moreno, Carolina Sánchez Mora, José Campos Moreno, Nora I. Muros Cobos, Luz María González Gualda

aracelimartinezcarrascosa@gmail.com

Antipsicóticos, aripiprazol, intramuscular, agitación, trastorno límite de personalidad.

RESUMEN

El aripiprazol es un agonista parcial de la dopamina: antipsicótico atípico, estabilizador de la dopamina, antipsicótico de tercera generación y, a veces, incluido como un estabilizador del estado de ánimo. Estas propiedades y sus múltiples presentaciones, lo convierten en un fármaco versátil y a tener en cuenta en los diversos escenarios que se plantean en la práctica de la psiquiatría.

En el caso concreto del paciente agitado, en el que la valoración y tratamiento pueden resultar complicados, por la ausencia de una historia clínica completa y la falta de cooperación, es importante tender cada vez más a tranquilizar sin sedar, lo que nos permite realizar una exploración psicopatológica y así poder ayudar al paciente.

En el momento actual, los antipsicóticos atípicos como el aripiprazol (en combinación o no con benzodiazepinas) deben ser considerados el tratamiento de primera línea en la agitación aguda. No obstante, la falta de experiencia en situaciones de comorbilidad somática, su efecto sedativo menos intenso y la tendencia de algunos profesionales a utilizar fármacos conocidos en situaciones de urgencia hace que su uso se haya extendido de forma más lenta a pesar de sus potenciales ventajas.

El objetivo

Identificar evidencia en la literatura sobre las intervenciones farmacológicas con aripiprazol intramuscular en términos de eficacia y tolerabilidad en el tratamiento agudo de la inquietud, agresividad y el episodio de agitación, es decir, tranquilizar rápidamente, en adultos que se presentan en un entorno de atención aguda, haciendo una mención a su posible uso en trastornos de personalidad.

ARIPIPAZOL UN FÁRMACO VERSÁTIL INFRAUTILIZADO

Metodología

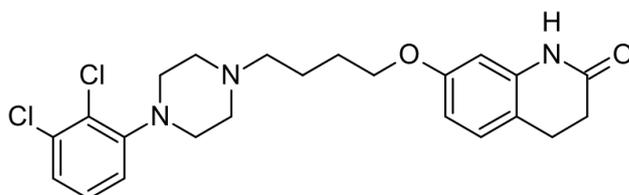
Se realizaron búsquedas en PubMed para artículos sobre aripiprazol y su eficacia clínica, efectos secundarios, farmacología y efectos en pacientes agitados.

Los estudios y ensayos clínicos se localizaron utilizando PubMed con los siguientes términos de búsqueda: aripiprazol, intramuscular, agitación. También se realizó una búsqueda para trastorno límite de personalidad y antipsicóticos.

INTRODUCCIÓN

El aripiprazol

Es un derivado de quinolinona, originalmente conocido como 7- {4- [4- (2,3-diclorofenil) - 1-piperazinil] butiloxi} -3,4- dihidrocarboestirilo-2 (1H) (Tupin y Holahan, 2017), es un Antipsicótico Agonista parcial de receptores D2 de dopamina y 5-HT_{1a} de serotonina y antagonista de receptores 5-HT_{2a} de serotonina. El aripiprazol puede verse como el prototipo de antipsicóticos de tercera generación (Simon y Azorin, 2018). Este concepto se basa en la noción de agonismo parcial D2, mientras que todas las moléculas de primera y segunda generación eran antagonistas D2. Una de las propiedades farmacológicas esenciales de los agonistas de D2, y en particular el aripiprazol, es su capacidad para no inducir la supersensibilidad de D2, así como para revertir esta supersensibilidad cuando ha sido inducida por antagonistas de D2 (Simon y Azorin, 2018).



Estructura de aripiprazol

Mecanismo de acción

Teóricamente, reduce la función dopaminérgica cuando las concentraciones de dopamina son altas, actúa como un antagonista, mejorando los síntomas positivos mediando en las acciones antipsicóticas e incrementa la función dopaminérgica cuando las concentraciones de dopamina son bajas, actúa como un agonista, mejorando los síntomas cognitivos, negativos y afectivos. Por lo tanto, intenta llevar el estado de neurotransmisión dopaminérgica a la normalidad. Esta actividad del aripiprazol para regular la neurotransmisión dopaminérgica puede considerarse como un efecto estabilizador, por lo que el aripiprazol se denomina estabilizador del sistema de dopamina (Stahl, 2014).

ARIPIPAZOL UN FÁRMACO VERSÁTIL INFRAUTILIZADO

Las acciones en los receptores dopaminérgicos tipo 3 podrían contribuir a la eficacia del aripiprazol. El bloqueo de los receptores de serotonina tipo 2 a dosis clínicas puede contribuir a causar la potenciación de la liberación de dopamina en determinadas partes del cerebro, reduciendo así los efectos secundarios motores y posiblemente mejorando los síntomas cognitivos y afectivos (Stahl, 2014).

Las indicaciones terapéuticas y vías de administración

Constan en la ficha técnica del aripiprazol: Esquizofrenia, manía y trastorno bipolar. Aunque más detalladamente especifica la indicación de cada una de sus formulaciones.

Vía oral:

- Esquizofrenia en adultos y adolescentes >15 años.
- Episodios maníacos moderados o severos en pacientes con trastorno bipolar I y en la prevención de recaídas de episodios maníacos en adultos que presentaron episodios predominantemente maníacos y que respondieron al tratamiento con aripiprazol.
- Episodios maníacos moderados o severos del Trastorno Bipolar I en adolescentes de 13 años o más, está indicado para el tratamiento hasta 12 semanas.

Intramuscular de liberación prolongada:

- Tratamiento de mantenimiento en la esquizofrenia en pacientes adultos estabilizados con aripiprazol oral.

Intramuscular de liberación normal:

- Control rápido de la agitación y alteraciones del comportamiento en esquizofrenia, cuando el tratamiento oral no es adecuado.
- La solución de aripiprazol, para inyección, tiene licencia para el control rápido de la agitación y los comportamientos alterados en adultos cuando la terapia oral no es apropiada. La dosis es de 9.75 mg como una inyección intramuscular única inicialmente con un rango de dosis efectiva de 5.25 mg a 15 mg.

Las segundas inyecciones se pueden administrar dos horas después de la primera. No se deben administrar más de tres inyecciones en un período de 24 horas (Ostinelli, Jajawi, Spyridi, Sayal y Jayaram, 2018).

ARIPIPAZOL UN FÁRMACO VERSÁTIL INFRAUTILIZADO

Dosis recomendada

- 5-30 mg/día para manía y esquizofrenia.
- 2-10 mg/día para potenciación de ISRSs/ISRSNs en depresión.
- 300-400 mg/semanas (depot).
- 9
- ,75 mg/1,3 ml; máximo 30 mg/día para agitación.

Efectos secundarios

El aripiprazol muestra un perfil favorable de efectos secundarios en comparación con los antipsicóticos típicos y atípicos, que a menudo causan EPS o síndromes metabólicos (Tuplin y Holahan, 2017). Está asociado con una baja incidencia de síntomas extra piramidales, aumento de peso, anomalías cardiovasculares, hiperprolactinemia, hipercolesterolemia y desregulación de glucosa. En términos de síntomas extrapiramidales, el aripiprazol no parece diferir del placebo en ninguna dosis (Tuplin y Holahan, 2017). Los efectos secundarios que se pueden producir con la administración de aripiprazol incluyen mareos, insomnio, náuseas, vómitos, acatisia y activación. Ninguno de estos efectos adversos se considera común y no parece ser dependiente de la dosis (Marder et al., 2003).

Finalmente, el aripiprazol no está asociado con un mayor riesgo de síndrome metabólico, como lo demuestran dos ensayos de control aleatorio doble ciego de 26 semanas (Marder et al., 2003).

La forma inyectable de acción prolongada de aripiprazol comparte un perfil de efectos secundarios similar, con efectos secundarios generalmente leves (Potkin y Preda, 2016).

EL ARIPIPAZOL INTRAMUSCULAR Y LA AGITACIÓN

El episodio de agitación

Es probablemente el más clásico de la urgencia psiquiátrica, ya que, a diferencia del resto, que se pueden tratar como urgencias diferidas en la mayoría de los casos, este requiere inmediata asistencia, es decir, es prácticamente el único que hace "correr" al psiquiatra de guardia camino a la sala de urgencias (Chinchilla 2010).

ARIPIPRAZOL UN FÁRMACO VERSÁTIL INFRAUTILIZADO

Cuando se enfrentan a individuos extremadamente agresivos y agitados, las pautas recomiendan a los médicos que evalúen la viabilidad del manejo con técnicas de desescalada. Si esto no se considera práctico o se demuestra ineficaz, un enfoque farmacológico es el pilar de la rápida tranquilización (Ostinelli, D'Agostino, Shokrane, Salanti y Furukawa, 2019).

La agitación psicomotora se asocia con diferentes afecciones psiquiátricas y representa un tema importante en psiquiatría. Las recomendaciones actuales sobre agitación en psiquiatría no son unívocas. En realidad, una evaluación y manejo inadecuados pueden resultar en tratamientos coercitivos o sedantes innecesarios. Una revisión exhaustiva y equilibrada más un consenso de expertos puede guiar las decisiones de evaluación y tratamiento (Garriga et al., 2016).

Los fármacos antipsicóticos son uno de los tratamientos de elección, junto con las benzodiazepinas, pero existe controversia sobre qué agente es el más indicado y cual debe usarse. Con el creciente número de medicamentos antipsicóticos disponibles para uso intramuscular y tratamiento de la agitación aguda, existe una necesidad urgente de revisar y evaluar sistemáticamente los efectos del aripiprazol intramuscular (Ostinelli, Jajawi, Spyridi, Sayal y Jayaram, 2018).

Trastorno de personalidad límite

El TLP se caracteriza por la inestabilidad afectiva, las relaciones interpersonales inestables y la autoimagen, así como una marcada impulsividad (Asociación Americana de Psiquiatría, 2014). Además, los pacientes con TLP pueden presentar una variedad de síntomas, que incluyen impulsividad, comportamiento suicida, inestabilidad afectiva e ira intensa, lo que hace que cada régimen de tratamiento sea específico para el paciente (Wasylyshen y Williams, 2016).

Con frecuencia, se encuentran muchas dificultades en el tratamiento de pacientes con un diagnóstico de TLP porque actualmente no hay medicamentos indicados para su tratamiento, lo que hace que los médicos utilicen medicamentos no autorizados (Blanco, Remesal, Soriano y Mena, 2019).

Las pautas de tratamiento son consistentes para apoyar y recomendar la terapia dialéctica conductual como tratamiento de primera línea del TLP. Las pautas difieren, sin embargo, en las recomendaciones relacionadas con la farmacoterapia (Guía de práctica clínica para el tratamiento del trastorno límite de la personalidad, 2012).

ARIPIPRAZOL UN FÁRMACO VERSÁTIL INFRAUTILIZADO

Las pautas de la Federación Mundial de Sociedades de Psiquiatría Biológica de 2007 establecen que existe evidencia moderada que respalda el uso de antipsicóticos para el tratamiento de los síntomas cognitivo-perceptuales y el control del comportamiento impulsivo (Herpertz et al., 2007, Wasylyshen y Williams, 2016).

Debido a la elevada probabilidad de que los pacientes con TLP sean tratados con un antipsicótico, y los posibles efectos adversos a nivel metabólico o síntomas extrapiramidales que pueden ocurrir es importante a pesar de la falta de evidencia de suficiente calidad decantarse por fármacos con un perfil atípico, ya que la evidencia disponible sugirió que podrían tener un papel (Wasylyshen y Williams, 2016).

Uso del aripiprazol intramuscular en trastornos de personalidad límite

Un estudio doble ciego, controlado con placebo, encontró que 15 mg / día durante un período de 8 semanas mejoró significativamente los síntomas de TLP según lo medido por la SCL-90-R, la Escala de calificación de ansiedad de Hamilton, la Escala de calificación de depresión de Hamilton, e Inventario de expresión de ira de rasgo de estado. Los síntomas de rasgos obsesivo-compulsivos, depresión, ansiedad, agresión / hostilidad, inseguridad social, pensamiento paranoico y psicoticismo mostraron una mejora particular (Nickel, Muehlbacher, Kettler, Bachler, 2006). Dos estudios de seguimiento demostraron que las mejoras se mantuvieron consistentes en todas las escalas en el grupo de aripiprazol versus el grupo de placebo. El aripiprazol puede ser una opción viable, dados los resultados favorables de estos estudios iniciales más pequeños (Nickel, Loew, Gil 2007).

La eficacia y tolerabilidad de la inyección intramuscular de aripiprazol se ha establecido en pacientes agitados con esquizofrenia o trastorno bipolar I (Boulton et al., 2008). Estudios de farmacología clínica han evaluado la farmacocinética de aripiprazol tras administración intramuscular en sujetos sanos, observándose una absorción rápida. Obteniendo resultados que respaldan la eficacia del aripiprazol intramuscular para controlar la agitación (Boulton et al., 2008). Estos datos se podrían extrapolar para el tratamiento de otras enfermedades psiquiátricas difíciles de tratar, como el trastorno límite de la personalidad, y en concreto en relación a los síntomas psicopatológicos severos como la inestabilidad de la regulación del afecto, control de impulsos y agresión. Las disfunciones en los sistemas serotoninérgicos y dopaminérgicos se han demostrado y considerado como posibles causas de los síntomas asociados con el trastorno 14 (Nikel et al., 2006). En un estudio doble ciego controlado con placebo, se investigó la influencia del aripiprazol sobre los síntomas psicopatológicos multifacéticos y la agresión de pacientes con trastorno límite de la personalidad mostrando un efecto positivo.

ARIPIPAZOL UN FÁRMACO VERSÁTIL INFRAUTILIZADO

El tratamiento con aripiprazol resultó en una tasa de mejora significativamente mayor que el placebo en todas las escalas (Nikel et al., 2006).

Estos hallazgos concuerdan con los obtenidos anteriormente, pero amplía claramente el rango de posibles síntomas psicológicos que pueden ser influenciados positivamente a través del aripiprazol. El tratamiento con aripiprazol dio como resultado una tasa de cambio significativamente mayor que el placebo en cuatro escalas de Inventario de expresión de ira de rasgo estatal. Por lo tanto, el aripiprazol fue más efectivo en el tratamiento del componente de agresión de la psicopatología límite.

CONCLUSIÓN

Una combinación de factores como su influencia en la intensidad del estado subjetivo de ira, en la disposición a reaccionar con ira, la disminución significativa de la tendencia a dirigir la ira hacia afuera y hacia adentro y una reducción significativa del estrés psicológico global así como el perfil favorable de efectos secundarios, la tolerabilidad, la baja propensión a producir síntomas extrapiramidales, pueden contribuir a la capacidad del aripiprazol para manejar con éxito los episodios de agitación en trastornos de personalidad límite.

DISCUSIÓN

Dentro de mi experiencia clínica, y más específicamente, en la atención en urgencias a pacientes que presentan inquietud, agitación y un diagnóstico TLP, con la dificultad que este tipo de escenarios involucran, se identifica la necesidad de un tratamiento que cumpla con los siguientes requisitos: No invasivo y fácil de administrar, con rápido inicio de efectos, sedación sin somnolencia, acción en la patología de base, además de tener un buen perfil de seguridad, tolerabilidad y eficacia.

Cubriendo estos requisitos, interactuar con el paciente para la resolución del cuadro clínico que muestra, facilitaría en gran medida que el paciente recuperara un estado de tranquilidad manteniéndose abordable y permitiéndonos intervenir en la crisis que este presenta, para su posterior alta. Esto es importante ante la gran demanda de atención por parte de los pacientes con TLP en situación de agitación no psicótica, así como la presión asistencial y la necesidad de resolver estos incidentes sin realizar un ingreso para el que no existe indicación terapéutica.

ARIPIPRAZOL UN FÁRMACO VERSÁTIL INFRAUTILIZADO

Se nos plantea un elevado nivel de incertidumbre sobre las pautas de tratamiento a seguir, lo que hace que sea importante aclarar cuáles son los antipsicóticos con mayor evidencia para tratar los síntomas característicos de agitación en TLP.

El aripiprazol intramuscular está aprobado para control rápido de la agitación y los comportamientos alterados asociados a esquizofrenia o trastorno bipolar. Debido a su perfil favorable de efectos secundarios, la baja propensión a producir síntomas extrapiramidales o síndrome metabólico hace que resulte un agente efectivo y seguro para el tratamiento de las alteraciones comportamentales o agitación en pacientes con TLP. El beneficio percibido por el paciente y que yo misma he objetivado, en términos de buena tolerancia y eficacia, tras administrar aripiprazol intramuscular de acción inmediata abre la puerta a poder instaurarlo como tratamiento a medio-largo plazo tras la resolución del episodio de agitación para control sintomático, disponiendo además de varias presentaciones lo que facilita su administración ya sea en comprimidos, comprimidos bucodispersables, solución oral, inyección y depot.

BIBLIOGRAFÍA

1. Andrezina, R., Josiassen, R. C., Marcus, R. N., Oren, D. A., Manos, G., Stock, E., ... & Iwamoto, T. (2006). Intramuscular aripiprazole for the treatment of acute agitation in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a double-blind, placebo-controlled comparison with intramuscular haloperidol. *Psychopharmacology*, 188(3), 281-292.
2. Benabarre, A., Campos, J. A., Russo, F., Cerveri, G., Prestia, D., González, S., ... & Gutiérrez-Rojas, L. (2018). Tratamiento con aripiprazol en la práctica clínica: consenso de un panel de expertos. *Psiquiatría Biológica*, 25(3), 89-95.
3. Blanco Venzalá, M., Remesal Cobreros, M. R., Soriano Alonso, M. F., & Mena Jiménez, Á. L. Tratamientos basados en la evidencia para el trastorno límite de personalidad.
4. Boulton, D. W., Kollia, G., Mallikaarjun, S., Komoroski, B., Sharma, A., Kovalick, L. J., & Reeves, R. A. (2008). Pharmacokinetics and tolerability of intramuscular, oral and intravenous aripiprazole in healthy subjects and in patients with schizophrenia. *Clinical pharmacokinetics*, 47(7), 475-485.
5. Chinchilla, A. (2010). *Manual de urgencias psiquiátricas*. Elsevier España.
6. De Psiquiatría, A. A. (2014). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. DSM-5. 5ª ed.* Arlington, VA: Asociación Americana de Psiquiatría.

ARIPIPAZOL UN FÁRMACO VERSÁTIL INFRAUTILIZADO

7. Garriga, M., Pacchiarotti, I., Kasper, S., Zeller, S. L., Allen, M. H., Vazquez, G., ... & Courtet, P. (2016). Assessment and management of agitation in psychiatry: Expert consensus. *The world journal of biological psychiatry*, 17(2), 86-128.
8. Gonzalez, D., Bienroth, M., Curtis, V., Debenham, M., Jones, S., Pitsi, D., & George, M. (2013). Consensus statement on the use of intramuscular aripiprazole for the rapid control of agitation in bipolar mania and schizophrenia. *Current medical research and opinion*, 29(3), 241-250.
9. Huhn, M., Nikolakopoulou, A., Schneider-Thoma, J., Krause, M., Samara, M., Peter, N., ... & Davis, J. (2019). Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*, 394(10202), 939-951.
10. Kittipeerachon, M., & Chaichan, W. (2016). Intramuscular olanzapine versus intramuscular aripiprazole for the treatment of agitation in patients with schizophrenia: a pragmatic double-blind randomized trial. *Schizophrenia research*, 176(2-3), 231-238.
11. Klein Herenbrink, C., Verma, R., Lim, H. D., Kopinathan, A., Keen, A., Shonberg, J., ... & Capuano, B. (2019). Molecular determinants of the intrinsic efficacy of the antipsychotic aripiprazole. *ACS chemical biology*, 14(8), 1780-1792.
12. Nickel, M. K., Loew, T. H., & Gil, F. P. (2007). Aripiprazole in treatment of borderline patients, part II: an 18-month follow-up. *Psychopharmacology*, 191(4), 1023-1026.
13. Nickel, M. K., Muehlbacher, M., Nickel, C., Kettler, C., Gil, F. P., Bachler, E., ... & Anvar, J. (2006). Aripiprazole in the treatment of patients with borderline personality disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *American Journal of Psychiatry*, 163(5), 833-838.
14. New, A., Tucci, V. T., & Rios, J. (2017). A modern-day fight club? The stabilization and management of acutely agitated patients in the emergency department. *Psychiatric Clinics*, 40(3), 397-410.
15. Ostinelli, E. G., Jajawi, S., Spyridi, S., Sayal, K., & Jayaram, M. B. (2018). Aripiprazole (intramuscular) for psychosis-induced aggression or agitation (rapid tranquillisation). *Cochrane database of systematic reviews*, (1).
16. Ostinelli, E. G., D'Agostino, A., Shokraneh, F., Salanti, G., & Furukawa, T. A. (2019). Acute interventions for aggression and agitation in psychosis: study protocol for a systematic review and network meta-analysis. *BMJ open*, 9(10), e032726.

ARIPIPRAZOL UN FÁRMACO VERSÁTIL INFRAUTILIZADO

17. Ribeiro, E. L. A., de Mendonça Lima, T., Vieira, M. E. B., Storpirtis, S., & Aguiar, P. M. (2018). Efficacy and safety of aripiprazole for the treatment of schizophrenia: An overview of systematic reviews. *European journal of clinical pharmacology*, 74(10), 1215-1233.
18. Simon, N. y Azorin, JM (2018). Aripiprazol como modelo agonista parcial de dopamina: conceptos básicos e impacto clínico. *L'Encephale* , 44 (6), 558-564.
19. Stahl, S. M. (2014). *Psicofarmacología esencial de Stahl. Bases neurocientíficas y aplicaciones prácticas*. 5ª edición. Barcelona: Aula Médica.
20. Wasylyshen, A., & Williams, A. M. (2016). Second-generation antipsychotic use in borderline personality disorder: What are we targeting?. *Mental Health Clinician*, 6(2), 82-88.