



## INTERPSIQUIS

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

### **USO DE ARIPIPRAZOL EN DEPRESIÓN RESISTENTE**

#### **¿QUÉ DICE LA EVIDENCIA?**

#### **ARIPIPRAZOL AUGMENTATION FOR TREATMENT RESISTANT DEPRESSION.**

#### **WHAT DOES THE EVIDENCE SAY?**

Carmen García Moreno, Carolina Sánchez Mora, José Campos Moreno, Nora Inés Muros Cobos, Luz María González Gualda, Juan Del Águila Águila

[Carmencita89@hotmail.com](mailto:Carmencita89@hotmail.com)

Aripiprazol, antipsicóticos, depresión resistente

Aripiprazole, Atypical antipsychotic, resistant depression.

#### **RESUMEN**

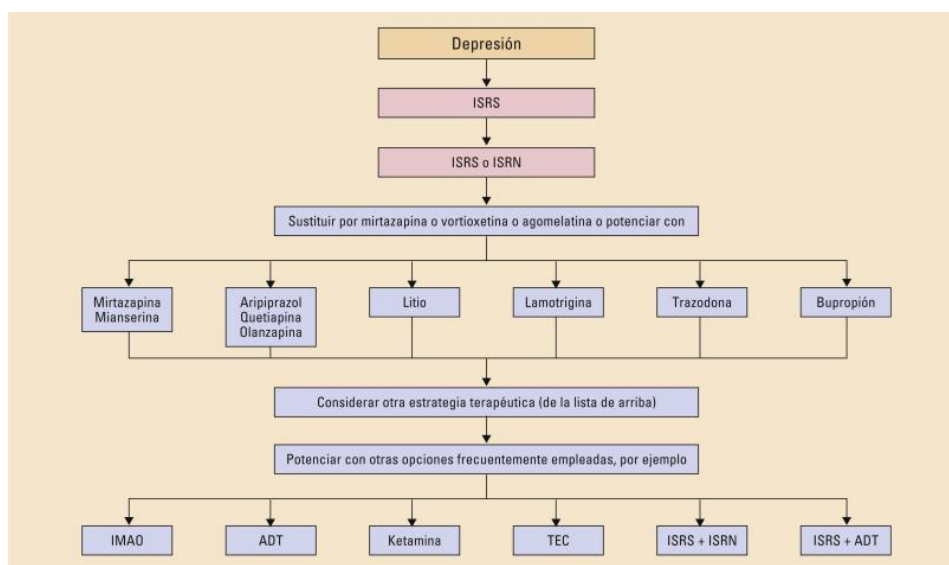
La depresión es un trastorno psiquiátrico íntimamente relacionado con el neurotransmisor serotonina (5-HT). La depresión resistente es un problema habitual en la práctica clínica y el uso de antipsicóticos de segunda generación (ASG) representa un mecanismo de potenciación empleado frecuentemente por Psiquiatras. El aripiprazol es un agonista parcial de la dopamina, considerado en muchas ocasiones como antipsicótico de tercera generación. Desde su comercialización en 2002 su principal uso ha sido en el tratamiento de la esquizofrenia. Sin embargo, multitud de estudios y ensayos recientes muestran que este fármaco presenta cierta actividad como antidepresivo y que podría ser empleado como coadyuvante en distintos tipos de depresión. En este trabajo repasaremos su mecanismo de acción, indicaciones, interacciones y efectos secundarios principales. Además, hemos consultado los principales motores de búsqueda online y seleccionado literatura reciente y de elevada calidad respecto a la evidencia de su uso en depresión resistente. Su estructura molecular, así como como los resultados obtenidos en los diferentes estudios y ensayos clínicos, sustentan el uso del aripiprazol como tratamiento adyuvante en episodios depresivos resistentes, indicación ya reconocida por la FDA en EEUU. Actualmente hay un cuerpo sólido de evidencia que puede justificar el uso de antipsicóticos de segunda generación en esta indicación. No obstante, no debemos olvidar, que se trata de fármacos no exentos de efectos secundarios y su empleo siempre debe asociar un análisis individualizado de cada caso y un balance riesgo/beneficio.

# USO DE ARIPIPRAZOL EN DEPRESIÓN RESISTENTE

## ¿QUÉ DICE LA EVIDENCIA?

### INTRODUCCIÓN

La depresión es un trastorno psiquiátrico íntimamente relacionado con el neurotransmisor serotonina (5-HT). Se piensa que los pacientes con depresión presentan unos niveles menores de serotonina a nivel de la sinapsis y debido a ello, los esquemas de tratamiento actuales se basan fundamentalmente en inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (Esquema 1, (Pérez-Padilla et al., 2017), que logran disminuir el proceso de recaptación de serotonina y consiguen una mayor concentración de la misma en la sinapsis. No obstante, parece que los neurotransmisores, vías y mecanismos implicados son mucho más complejos, pero exceden los objetivos de este trabajo.



Esquema 1: esquema de tratamiento de pacientes depresivos (Pérez-Padilla et al., 2017).

La depresión resistente es un problema común tanto en atención primaria como en especializada. La definición varía entre diferentes estudios, siendo la más empleada la falta de respuesta a dos cursos diferentes de fármacos antidepresivos (Cowen, 2017).

Ensayos clínicos recientes indican que solo aproximadamente la mitad de los pacientes con un episodio depresivo mostraron una respuesta favorable a la monoterapia y solo 1/3 alcanzará la remisión clínica. Resultados similares se obtuvieron en el estudio STAR\*D, en el que se incluían 2800 pacientes. Por ese motivo, es necesario disponer de alternativas de tratamiento para estos pacientes.

## **USO DE ARIPIPRAZOL EN DEPRESIÓN RESISTENTE**

### **¿QUÉ DICE LA EVIDENCIA?**

Un enfoque común, serán las estrategias de potenciación para aquellos en los que no hay respuesta con un primer tratamiento antidepresivo (Vieta & Colom, 2011).

La potenciación consiste en añadir sustancias sin actividad antidepresiva propia, que puedan "aumentar" la potencia del fármaco al que se adicionan. Es una buena estrategia para pacientes que han obtenido una respuesta parcial al tratamiento, ya que permite mantener la mejoría alcanzada.

El uso de antipsicóticos atípicos ha aumentado a nivel mundial en la última década. En 2007-2008 había aproximadamente 3.7 millones de pacientes/año en EEUU a los que les habían prescrito SGA para su depresión (Alexander et al., 2011). Aripiprazol ha sido aprobado por la Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos, a partir de ahora FDA) como estrategia de potenciación en depresión resistente. También cuentan con esta aprobación, quetiapina, olanzapina/fluoxetina y más recientemente brexpiprazol (Cheon et al., 2017) . Ninguno ha sido aprobado en monoterapia.

El aripiprazol es un fármaco neuroléptico que pertenece al grupo de los antipsicóticos atípicos o de segunda generación. No obstante, por su particular mecanismo de acción, es considerado en muchos textos como un antipsicótico de tercera generación. La eficacia de la potenciación con aripiprazol ha sido demostrada en muchos ensayos, llevados a cabo en pacientes con depresión y respuesta inadecuada. En concreto, el aripiprazol es un agonista parcial de los receptores dopaminérgicos D2 y D3, actuando a nivel presináptico y postsináptico. El término agonista parcial significa que puede actuar como agonista o como antagonista, según el nivel de Dopamina (DA) sináptica lo que lo convierte en un "estabilizador de dopamina". Además, presenta actividad agonista parcial de los receptores 5-HT1A; y es un potente antagonista de los 5-HT2A serotoninérgicos.

### **MATERIAL Y MÉTODOS**

Para realizar este trabajo hemos utilizado los principales motores de búsqueda on-line (Pub-med, Google académico etc.,) así como distintas fuentes en papel de avalado reconocimiento y calidad científica. En este trabajo expondremos el mecanismo de acción del aripiprazol, sus indicaciones, interacciones y efectos secundarios principales. Además, presentamos una revisión de literatura actual y de alta calidad (varios metaanálisis y ECAs) acerca del uso de fármacos antipsicóticos en depresión.

## USO DE ARIPIPAZOL EN DEPRESIÓN RESISTENTE

### ¿QUÉ DICE LA EVIDENCIA?

Nos centraremos en lo concerniente al empleo de aripiprazol en episodios depresivos resistentes y describiremos brevemente los resultados de distintos estudios en dicha indicación.

## RESULTADOS

### Mecanismo de acción

El aripiprazol es una dihidroquinolona que presenta dos grupos farmacóforos o farmacológicamente activos (Figura 1). Se compone de una fenilpiperazina, responsable de la interacción con los receptores de serotonina; y una 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona, responsable de interactuar con los receptores dopaminérgicos (Klein Herenbrink et al., 2019).

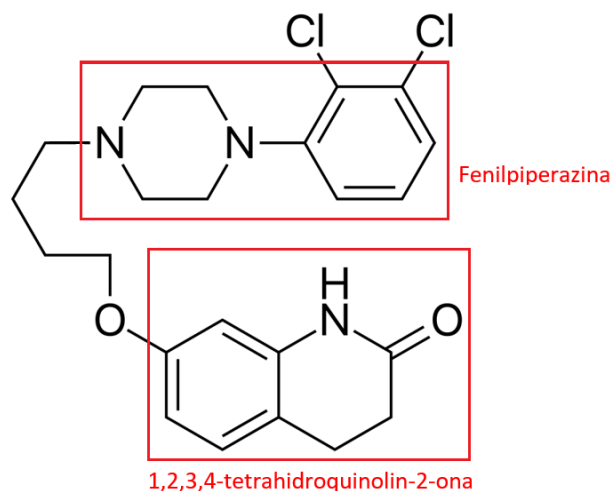


Figura 1: Molécula de aripiprazol.

En la vía mesolímbica, el paciente con psicosis presenta una saturación de los receptores de dopamina debido a un incremento significativo de los niveles de este neurotransmisor en esta vía. El aripiprazol entonces, actúa como antagonista y bloquea el receptor D2, lo que lleva a una disminución de la activación dopaminérgica, y, por tanto, una disminución de los síntomas positivos (Armijo et al., 2013).

En cuanto a la ruta mesocortical, estos pacientes presentan una disminución de los niveles de dopamina. En este caso, el aripiprazol actúa como agonista funcional D2, aumentando la activación de los receptores y logra estabilizar la funcionalidad de la vía, lo que se traduce también en una reducción de los síntomas negativos (Figura 2).

## USO DE ARIPIPIRAZOL EN DEPRESIÓN RESISTENTE ¿QUÉ DICE LA EVIDENCIA?

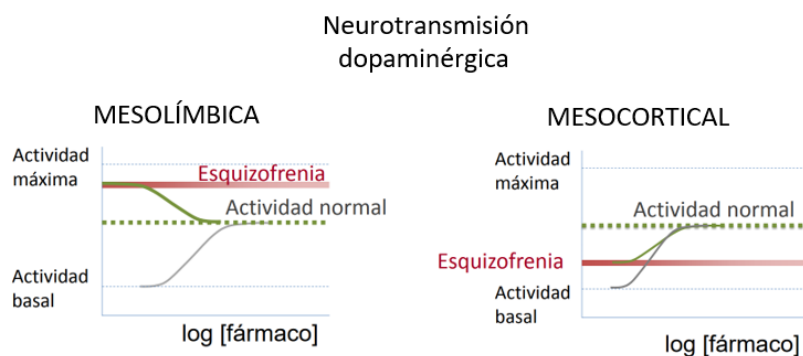


Figura 2: Acción del aripiprazol en las vías dopaminérgicas.

Podemos decir, que su mecanismo de acción consiste en una regulación de los autorreceptores D2 tanto presinápticos como postsinápticos (*Psicofarmacología esencial de Stahl. Guía del prescriptor.*, 2015).

Como hemos mencionado, presenta también un efecto sobre los receptores serotoninérgicos. El agonismo parcial de 5-HT<sub>1A</sub> se asocia con un efecto ansiolítico y con la disminución de la probabilidad de sufrir síntomas extrapiramidales; El antagonismo de 5-HT<sub>2A</sub> se relaciona con una disminución de la inestabilidad afectiva y agresividad, y podría contribuir a reducir la probabilidad de sufrir síntomas extrapiramidales.

La interacción con estos receptores de serotonina, sumada al papel de la dopamina en los procesos cerebrales que producen la sintomatología depresiva ha desembocado en el estudio de la posible aplicación de este fármaco en el tratamiento de la depresión resistente, de lo cual hablaremos posteriormente.

### INDICACIONES

Actualmente en España, el aripiprazol está aprobado para su uso en el tratamiento de dos trastornos psiquiátricos; la esquizofrenia y el trastorno bipolar tipo I (tanto en el tratamiento de episodios maníacos como en su prevención), (*Ficha técnica Aripiprazol*, s. f.)

Se encuentra aprobado por la FDA para el tratamiento de la esquizofrenia (tanto en fase aguda como en mantenimiento), manía aguda y manía mixta, mantenimiento del trastorno bipolar, coadyuvante en depresión e irritabilidad relacionada con autismo en niños entre 6 y 7 años.

## **USO DE ARIPIPRAZOL EN DEPRESIÓN RESISTENTE**

### **¿QUÉ DICE LA EVIDENCIA?**

En el caso de su empleo en depresión resistente, la FDA aprueba una dosis inicial de 2-5mg/día, una dosis objetivo (target) de 5-10 mg/día y una dosis máxima de 15 mg/día (Cheon et al., 2017).

#### **INTERACCIONES**

En cuanto a las interacciones del aripiprazol podemos encontrar:

##### -Interacciones medicamentosas:

- La concentración plasmática de este fármaco se ve aumentada con inhibidores de la enzima CYP3A4 como son la quinidina, la fluoxetina, la paroxetina, el ketoconazol y el itraconazol. También con inhibidores de la proteasa, empelados en el tratamiento del VIH. Esto aumenta las concentraciones plasmáticas, y con ellas el riesgo de efectos secundarios.
- La concentración plasmática, se ve disminuida con inductores de la enzima CYP3A4 como son la carbamazepina, la rifampicina, la rifabutina, la fenitoína, el fenobarbital, la primidona, el efavirenz, la nevirapina y la hierba de San Juan. Esto hace que el efecto del aripiprazol pueda disminuir ya que así lo hacen las concentraciones plasmáticas.
- El aripiprazol puede aumentar el efecto de ciertos agentes antihipertensivos.
- Puede causar síndrome serotoninérgico con el uso concomitante de ISRS o inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN).

-Interacciones no medicamentosas: Precaución con sustancias depresoras del sistema nervioso central como el alcohol, y sustancias que ocasionen la prolongación del intervalo QT o trastornos electrolíticos.

#### **EFECTOS SECUNDARIOS**

Entre los efectos adversos más frecuentes se encuentran: mareo, insomnio, acatisia, activación, náuseas y vómitos, hipotensión ortostática, estreñimiento, cefalea, astenia y sedación. La ganancia ponderal es menos frecuente y severa que con la mayoría de los otros antipsicóticos. Así mismo, la experiencia reciente sugiere que el aumento de la incidencia de dislipemia o diabetes no están claramente asociadas con aripiprazol.

Entre los efectos secundarios peligrosos constan: Síndrome neuroléptico maligno, crisis epilépticas, riesgo aumentado de muerte súbita y accidentes cerebrovasculares en pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia.

## USO DE ARIPIPRAZOL EN DEPRESIÓN RESISTENTE ¿QUÉ DICE LA EVIDENCIA?

### Uso de aripiprazol en depresión resistente

En la actualidad disponemos de múltiples estudios que avalan la eficacia del empleo de antipsicóticos de segunda generación (ASG, a partir de ahora) como tratamiento potenciador en depresión resistente. En este trabajo hemos tratado de sintetizar la evidencia disponible respecto a el empleo de fármacos antipsicóticos en dicha indicación, y en concreto de aripiprazol.

En los estudios revisados, se incluyen pacientes que previamente no han respondido al menos a una línea de tratamiento antidepresivo a dosis adecuada y durante tiempo suficiente (4-6 semanas). La mayoría de ellos incluye a pacientes con ausencia de respuesta a dos líneas de tratamiento previo.

La escala de evaluación de la depresión de Montgomery-Asberg (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS) es la medida de resultado más utilizada en los ensayos incluidos en este trabajo. La variable principal en la mayoría de los estudios fue la remisión, definida como una puntuación en la escala MADRS menor de 10. En gran parte de los estudios consideran valores por encima de 15 como depresión.

En una revisión sistemática y metaanálisis en red, publicado en el año 2015 en la revista *International Journal of Neuropsychopharmacology* (Zhou et al., 2015), se analizan los resultados obtenidos, en 18 ensayos controlados aleatorizados, respecto a la potenciación con diferentes tipos y dosis de antipsicóticos atípicos administrados a pacientes con depresión resistente. Se analizan ensayos clínicos con aripiprazol, olanzapina/fluoxetina, quetiapina y risperidona. Con un total de 4422 pacientes, encuentran que en comparación con placebo todos los antipsicóticos empleados a dosis estándar fueron más efectivos (SMD de -0.27 a -0.43). No se encuentran diferencias significativas en eficacia entre los distintos agentes. No se objetiva superioridad respecto a placebo si se emplean dosis bajas y en términos de calidad de vida y funcionalidad, solo dosis estándar de aripiprazol y de risperidona son significativamente más beneficiosas que el placebo. Respecto al aripiprazol, se incluyen 746 pacientes en tratamiento con dosis estándar y 253 con bajas dosis. El número de pacientes necesarios a tratar (NNT) con aripiprazol es 7 y con el resto de agentes 9 (excepto con olanzapina/fluoxetina que es 19). La siguiente imagen, (Figura 3), resume los resultados en términos de eficacia y tolerabilidad:

## USO DE ARIPIPRAZOL EN DEPRESIÓN RESISTENTE

### ¿QUÉ DICE LA EVIDENCIA?

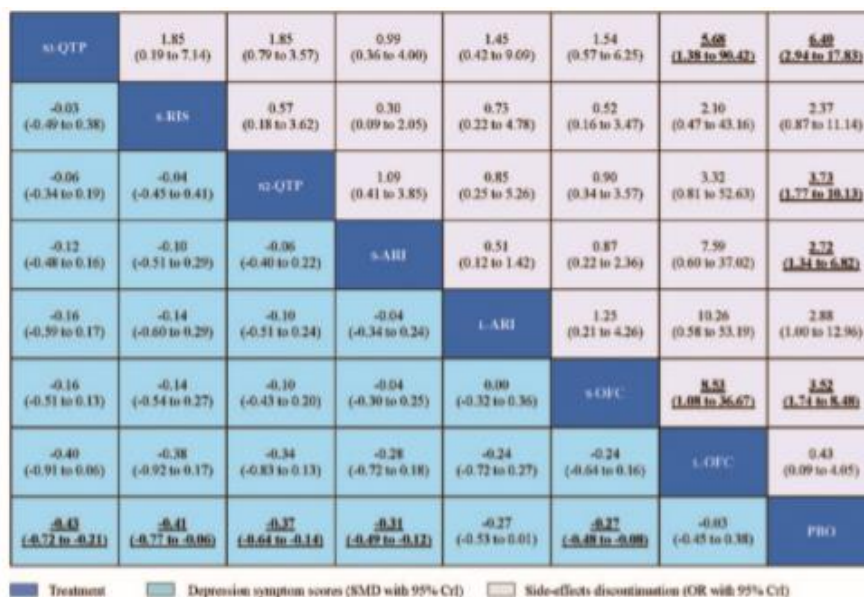


Figure 3. Network meta-analysis of primary efficacy and tolerability outcomes. Drugs are reported in order of efficacy ranking. Comparisons between treatments should be read from left to right, and the estimate is in the cell in common between the column-defining treatment and the row-defining treatment. To obtain standardized mean differences (SMDs) for comparisons in the opposite direction, negative values should be converted into positive values, and vice versa. For the primary efficacy, SMDs less than 0 favor the column-defining treatment. For the tolerability, odds ratios (ORs) higher than 1 favor the column-defining treatment. To obtain ORs for comparisons in the opposite direction, reciprocals should be taken. Significant results are in bold and underlined. CrI, credible intervals; L-ARI, low dose aripiprazole; L-OFC, low dose olanzapine/fluoxetine; PBO, placebo; S1-QTP, quetiapine (mean 250-400 mg daily); S2-QTP, quetiapine (mean 150-250 mg daily); S-ARI, standard dose aripiprazole; S-OFC, standard dose olanzapine/fluoxetine; S-RIS, standard dose risperidone.

Figura 3: Metaanálisis en red de eficacia y tolerabilidad.

En un estudio estadounidense (Spielmans et al., 2013) se incluyen 14 ensayos clínicos en los que se comparan SGA con placebo en un total de 3549 pacientes. Los fármacos incluidos son; aripiprazol, olanzapina/fluoxetina, quetiapina y risperidona. Todos los SGA presentan efectos estadísticamente significativos en la remisión con respecto al placebo. Ocurre algo similar en las tasas de respuesta, excepto para la combinación de olanzapina/fluoxetina. En el caso de aripiprazol, muestra un efecto estadísticamente significativo en las tasas de remisión (OR, 2.37; 95% CI, 1.31-2.73). Su efecto en la calidad de vida/funcionalidad es pequeño y estadísticamente significativo. Se asoció con frecuencia a acatisia y a una incidencia de sedación estadísticamente significativa. La media de la ganancia ponderal con aripiprazol se estima en 1Kg.

El tercer metaanálisis que hemos revisado (Chen et al., 2011), presenta interés ya que incluye estudios desde 1966 a 2010. Incluye tres ensayos sobre aripiprazol y en todos se asocia con una mejora de la MADRS y de la tasa de respuesta significativamente superior al placebo. En los análisis post-hoc la remisión ocurre con 1.7 más probabilidad con aripiprazol que con placebo (25.7% vs 15.4%,  $p < 0.001$ ). Además, aripiprazol fue efectivo en pacientes con mínima respuesta o respuesta



## USO DE ARIPIPIRAZOL EN DEPRESIÓN RESISTENTE ¿QUÉ DICE LA EVIDENCIA?

parcial al tratamiento antidepressivo inicial. La acatisia aparece en un 25.9% de los pacientes tratados con aripiprazol y en un 4.2% de los tratados con placebo. La media de ganancia ponderal con aripiprazol fue de 2Kg ( $p < 0.001$ ), pese a lo que no se objetivaron cambios metabólicos relevantes.

En un ensayo clínico que compara eficacia y seguridad de aripiprazol vs bupropion como estrategias de potenciación, encuentran que con ambos mejoran los síntomas depresivos de manera significativa sin efectos secundarios relevantes en cuanto a peligrosidad. Las diferencias en las tasas de remisión de los dos grupos fueron evidentes en la semana 6 (55.4% vs 34% respectivamente,  $p < 0.031$ ) favoreciendo aripiprazol sobre bupropion. No hubo diferencias significativas en efectos adversos de la esfera sexual, síntomas extrapiramidales o acatisia, entre los dos grupos (Cheon et al., 2017). Los resultados los podemos observar en la siguiente figura:

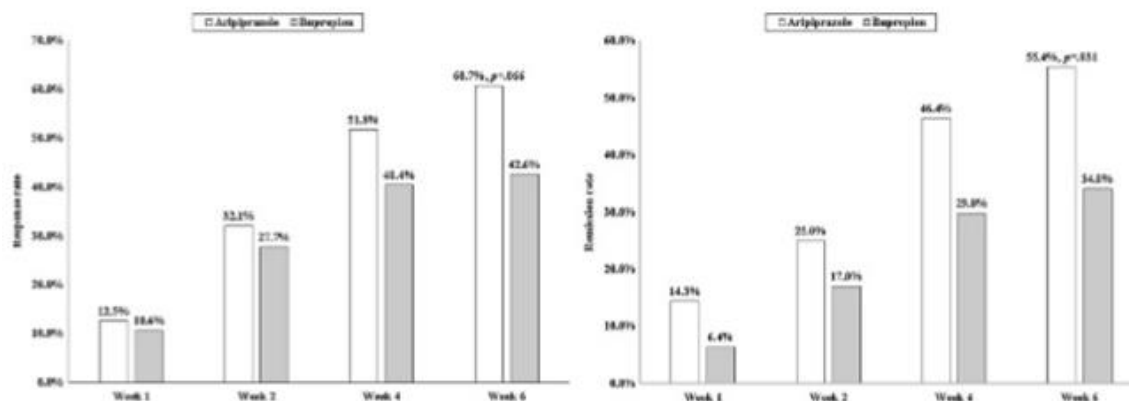


Figura 4. Respuesta y tasas de remisión por MADRS entre los 2 grupos de tratamiento. El valor de  $\chi^2$  test o la prueba exacta de Fisher, no se encuentran ajustadas por comparaciones múltiples. La remisión se define como un valor de 10 o menos en la MADRS al final del tratamiento, y la respuesta se define como una disminución del 50% o más en la puntuación total de MADRS desde el inicio hasta el final del tratamiento.

Las líneas de investigación en la actualidad intentan evaluar si hay síntomas depresivos específicos que predigan la remisión con distintos agentes. Parece que tres ítems de la escala MADRS predicen la remisión en potenciación con aripiprazol: puntuaciones sintomáticas en alteración del sueño y no sintomáticas en tristeza aparente y dificultades para sentir (Gebara et al., 2018).

## USO DE ARIPIPAZOL EN DEPRESIÓN RESISTENTE ¿QUÉ DICE LA EVIDENCIA?

Siguiendo esta misma línea, en 2016 se publica en JAMA un ensayo clínico que estudia los predictores y moderadores de la remisión con aripiprazol en depresión resistente de pacientes geriátricos. Entre los participantes con puntuaciones >7 en el test de cambio de tarea, la probabilidad de remisión era significativamente superior con aripiprazol que con placebo (53% vs 28%; NNT =4; OR= 4.11, 95% IC: 1.83-9.20). Entre los pacientes con puntuaciones <7, aripiprazol y placebo se mostraron igual de eficaces (Kaneriya et al., 2016).

Por último, citaremos un ensayo realizado en 2015 y que fue publicado en Lancet (Lenze et al., 2015). Se trata de un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, y controlado con placebo a doble ciego, para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento combinado con aripiprazol. Se llevó a cabo sobre adultos de 60 años o más que presentaban un episodio depresivo mayor con síntomas moderados según lo definido en la MADRS. En total se trataron 468 pacientes con venlafaxina de liberación prolongada. De éstos, 96 participantes no completaron la fase abierta, en 191 remitieron los síntomas y en 181 no remitieron. Estos 181 pacientes que no lograron la remisión fueron asignados aleatoriamente a 12 semanas de tratamiento coadyuvante doble ciego, bien con aripiprazol o bien con placebo.

Como resultado, el 44% de los participantes asignados a aripiprazol obtuvieron tasas de remisión clínica (vs el 28,9% de los asignados a placebo) con una OR=2, IC 95% 1.1-3.7 y p=0.03. Además, la remisión se mantuvo durante las 12 semanas adicionales de tratamiento y aquellos tratados con aripiprazol experimentaron una puntuación más favorable, es decir; más baja en la MADRS que los pacientes tratados con placebo.

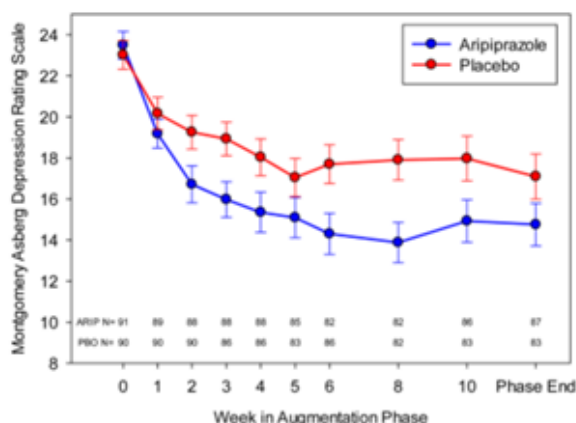


Figura 5. Reducción en sintomatología depresiva durante la potenciación con aripiprazol o placebo.

## USO DE ARIPIPAZOL EN DEPRESIÓN RESISTENTE ¿QUÉ DICE LA EVIDENCIA?

### DISCUSIÓN

Los estudios pragmáticos indican que un considerable número de pacientes con depresión, no alcanzan la remisión con una primera línea de tratamiento y que, tras fracaso de dos líneas la posibilidad de remisión con sucesivas terapias ronda el 15%. Para aquellos pacientes en los que no se alcanza la remisión con dos líneas de tratamiento, la potenciación con ASG, especialmente con quetiapina y aripiprazol, tiene la mejor evidencia de eficacia (Cowen, 2017).

A pesar de que el estudio STAR\*D reveló que la mayoría de los pacientes con un episodio depresivo mayor van a requerir varios escalones terapéuticos para alcanzar la remisión, el estudio no evaluaba los ASG como una potencial estrategia de tratamiento. Además, son pocos los estudios que han evaluado el uso de antipsicóticos de segunda generación en monoterapia con respecto a terapia de potenciación (Chen et al., 2011).

Mientras que la potenciación con aripiprazol en <65 años tiene un cuerpo robusto de evidencia, son menos los estudios disponibles en edades tardías. El trastorno depresivo resistente al tratamiento es común y potencialmente mortal en personas mayores, en los que poco se sabe acerca de los riesgos y beneficios de estrategias potenciadoras (Lenze et al., 2015). Como hemos comentado con anterioridad, los resultados de los estudios realizados en esta población, son prometedores.

Respecto a los posibles mecanismos por los que el aripiprazol podría mejorar los síntomas depresivos se contemplan varias posibilidades. El antagonismo 5-HT<sub>2A</sub> por parte de la molécula de aripiprazol, impide la regulación negativa que sufre la secreción de serotonina ante un exceso de este neurotransmisor. Diversos estudios encuentran un déficit de dopamina (DA) en ciertas áreas del cerebro en pacientes depresivos. Concretamente se demostró una menor concentración de transportadores de dopamina a nivel mesolímbico y del cuerpo estriado. (Goodale, 2007). El aripiprazol podría actuar como agonista y activar los receptores dopaminérgicos a nivel mesolímbico, disminuyendo así el desequilibrio de esta vía. Otros autores han postulado que la actividad atenuada de la noradrenalina podría ser responsable de la falta de respuesta a ISRS. La reversión de la actividad atenuada de las neuronas noradrenérgicas ha sido documentada para el aripiprazol. No obstante, se requiere investigación adicional para entender los mecanismos exactos mediante los que el aripiprazol mejora los síntomas depresivos.

## **USO DE ARIPIPRAZOL EN DEPRESIÓN RESISTENTE**

### **¿QUÉ DICE LA EVIDENCIA?**

En esta misma línea, algunos autores postulan que los síntomas dopaminérgicos de la depresión, como serían el retraso psicomotor, astenia y dificultades para sentir, responden a la potenciación con aripiprazol mediante la potenciación de la actividad dopaminérgica (Conway 2014). Recordemos que, los adultos mayores que presentan alteraciones en el patrón de sueño, ausencia de tristeza aparente y ausencia de dificultades para sentir, deberán ser considerados para potenciación con aripiprazol. Estos tres predictores son específicos de remisión con aripiprazol y no precien la mejora con placebo (Gebara et al., 2018)

Durante la realización de este trabajo, hemos encontrado una serie de limitaciones que podrían influir en las conclusiones extraídas. Existen distintas definiciones de resistencia al tratamiento, lo que puede resultar en comparaciones de distintas poblaciones de pacientes. Otra limitación, es que la mayoría de los estudios analizan la eficacia en términos de respuesta dicotómica y la tasa de remisión se extrae de escalas clínicas sin que se valoren los cambios en términos de severidad sintomática. Esto puede dar una visión incompleta y excesivamente optimista de los efectos del tratamiento. Por otro lado, la magnitud del efecto estimado puede encontrarse inflada debido a la no inclusión de datos/estudios no publicados. Otra cuestión es que los efectos secundarios que causan los fármacos antipsicóticos hacen que el doble ciego pueda encontrarse comprometido en los ensayos clínicos. Por último, falta información sobre el uso de estos fármacos a largo plazo, no está claro por cuanto tiempo deben mantenerse ni si disminuye el riesgo de recaídas o es una estrategia coste-efectiva.

Para concluir, como hemos comentado previamente, los estudios revisados sugieren que el aripiprazol es eficaz en la reducción de los síntomas depresivos si se emplea en combinación con antidepresivos convencionales. No obstante, según la Cochrane, la evidencia para emplear antipsicóticos atípicos como potenciación de fármacos antidepresivos es modesta, por lo que esta conclusión hay que interpretarla con cautela. Además, no está claro que mejoren calidad de vida y los efectos secundarios no son infrecuentes, siendo el más citado en el caso de aripiprazol la acatisia.

## **USO DE ARIPIPRAZOL EN DEPRESIÓN RESISTENTE**

### **¿QUÉ DICE LA EVIDENCIA?**

#### **CONCLUSIONES**

La estructura molecular del aripiprazol, así como los resultados obtenidos en diferentes estudios, sustentan su uso como tratamiento adyuvante en episodios depresivos resistentes, indicación ya reconocida por la FDA en EEUU.

Actualmente hay un cuerpo sólido de evidencia que puede justificar el empleo de antipsicóticos de segunda generación en esta indicación. Aripiprazol y quetiapina parecen ser los fármacos con una evidencia más robusta. No obstante, se trata de fármacos no exentos de efectos secundarios, en el caso del aripiprazol el más frecuente sería acatisia. Esto, sumado al dudoso beneficio sobre la calidad de vida/funcionalidad y a que los beneficios de estos fármacos son pequeños-moderados, hacen que se deba individualizar su uso, valorando en cada caso particular el riesgo-beneficio. No debemos olvidar, que puede haber interacciones farmacológicas entre aripiprazol y otros fármacos comúnmente prescritos, como paroxetina y duloxetina.

Futuras investigaciones deberán aclarar si hay patrones clínicos específicos que permitan guiar las decisiones en el tratamiento, así como los resultados a largo plazo de estas medicaciones.

#### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Alexander, G. C., Gallagher, S. A., Mascola, A., Moloney, R. M., & Stafford, R. S. (2011). Increasing off-label use of antipsychotic medications in the United States, 1995-2008. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 20(2), 177-184. <https://doi.org/10.1002/pds.2082>
2. Armijo, J. A., Mediavilla, Á., & Flórez Beledo, J. (2013). *Farmacología humana* (6a. Ed.). Elsevier Health Sciences Spain - T. <http://public.ebookcentral.proquest.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=3429463>
3. Chen, J., Gao, K., & Kemp, D. E. (2011). Second-generation antipsychotics in major depressive disorder: Update and clinical perspective: *Current Opinion in Psychiatry*, 24(1), 10-17. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e3283413505>
4. Cheon, E.-J., Lee, K.-H., Park, Y.-W., Lee, J., Koo, B.-H., Lee, S.-J., & Sung, H.-M. (2017). Comparison of the Efficacy and Safety of Aripiprazole Versus Bupropion Augmentation in Patients with Major Depressive Disorder Unresponsive to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors: A Randomized,

## USO DE ARIPIPRAZOL EN DEPRESIÓN RESISTENTE

### ¿QUÉ DICE LA EVIDENCIA?

- Prospective, Open-Label Study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 37(2), 193-199. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000663>
5. Cowen, P. J. (2017). Backing into the future: Pharmacological approaches to the management of resistant depression. *Psychological Medicine*, 47(15), 2569-2577. <https://doi.org/10.1017/S003329171700068X>
  6. Ficha técnica Aripiprazol. (s. f.). VADEMECUM. Recuperado 6 de abril de 2020, de <https://www.vademecum.es/principios-activos-aripiprazol-n05ax12>
  7. Gebara, M. A., DiNapoli, E. A., Kasckow, J., Karp, J. F., Blumberger, D. M., Lenze, E. J., Mulsant, B. H., & Reynolds, C. F. (2018). Specific depressive symptoms predict remission to aripiprazole augmentation in late-life treatment resistant depression. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 33(2), e330-e335. <https://doi.org/10.1002/gps.4813>
  8. Goodale, E. P. (2007). El papel de la norepinefrina y de la dopamina en la depresión. 4.
  9. Kaneriy, S. H., Robbins-Welty, G. A., Smagula, S. F., Karp, J. F., Butters, M. A., Lenze, E. J., Mulsant, B. H., Blumberger, D., Anderson, S. J., Dew, M. A., Lotrich, F., Aizenstein, H. J., Diniz, B. S., & Reynolds, C. F. (2016). Predictors and Moderators of Remission with Aripiprazole Augmentation in Treatment-Resistant Late-Life Depression: An Analysis of the IRL-Grey Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, 73(4), 329. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.3447>
  10. Klein Herenbrink, C., Verma, R., Lim, H. D., Kopinathan, A., Keen, A., Shonberg, J., Draper-Joyce, C. J., Scammells, P. J., Christopoulos, A., Javitch, J. A., Capuano, B., Shi, L., & Lane, J. R. (2019). Molecular Determinants of the Intrinsic Efficacy of the Antipsychotic Aripiprazole. *ACS Chemical Biology*, 14(8), 1780-1792. <https://doi.org/10.1021/acscchembio.9b00342>
  11. Lenze, E. J., Mulsant, B. H., Blumberger, D. M., Karp, J. F., Newcomer, J. W., Anderson, S. J., Dew, M. A., Butters, M. A., Stack, J. A., Begley, A. E., & Reynolds, C. F. (2015). Efficacy, safety, and tolerability of augmentation pharmacotherapy with aripiprazole for treatment-resistant depression in late life: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 386(10011), 2404-2412. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00308-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00308-6)
  12. Pérez-Padilla, E. A., Cervantes-Ramírez, V. M., Hijuelos-García, N. A., Pineda-Cortes, J. C., & Salgado-Burgos, H. (2017). Prevalencia, causas y tratamiento

## USO DE ARIPIPAZOL EN DEPRESIÓN RESISTENTE ¿QUÉ DICE LA EVIDENCIA?

- de la depresión mayor. *REVISTA BIOMÉDICA*, 28(2).  
<https://doi.org/10.32776/revbiomed.v28i2.557>
13. Psicofarmacología esencial de Stahl. Guía del prescriptor. (5a). (2015). Aula Médica.
  14. Spielmans, G. I., Berman, M. I., Linardatos, E., Rosenlicht, N. Z., Perry, A., & Tsai, A. C. (2013). Adjunctive Atypical Antipsychotic Treatment for Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Depression, Quality of Life, and Safety Outcomes. *PLoS Medicine*, 10(3), e1001403.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001403>
  15. Vieta, E., & Colom, F. (2011). Therapeutic options in treatment-resistant depression. *Annals of Medicine*, 43(7), 512-530.  
<https://doi.org/10.3109/07853890.2011.583675>
  16. Zhou, X., Keitner, G. I., Qin, B., Ravindran, A. V., Bauer, M., Del Giovane, C., Zhao, J., Liu, Y., Fang, Y., Zhang, Y., & Xie, P. (2015). Atypical Antipsychotic Augmentation for Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 18(11), pyv060. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv060>