



INTERPSIQUIS

Congreso Virtual Internacional de Psiquiatría,
Psicología y Salud Mental

RÉGIMEN ALTERNATIVO DE INICIO CON ARIPIPRAZOL DEPOT INTRAMUSCULAR: A PRÓPOSITO DE UN CASO

Rosales Muñoz, M Vela Sánchez B¹; Padilla Lucas I, Muñoz López JP

Mangeles.romu@gmail.com

aripiprazol, depot, alternativa

RESUMEN

Introducción: eliminar la concomitancia con antipsicóticos orales al inicio del tratamiento con antipsicóticos inyectables de larga duración podría suponer una gran ventaja. Reducir el número de días de co-administración de aripiprazol oral al inicio de aripiprazol depot disminuirá el riesgo de no adherencia y falta de respuesta causada por una posible infra dosificación.

A continuación exponemos el caso de un varón diagnosticado de Esquizofrenia Paranoide, ingresado en la UHSM del Hospital de Baza por alteraciones del comportamiento tras el abandono de tratamiento antipsicótico oral (aripiprazol 20 mg/día v.o. más amisulpiride 200 mg/día v.o.)

Exploración y pruebas complementarias: se objetiva afecto paratímico, ideación delirante de filiación y perjuicio, aumento de las pseudoalucinaciones auditivas de base cronificadas y aparición de insomnio de mantenimiento. Toda la batería de pruebas complementarias fue normal.

Tratamiento: se optó por proceder con la nueva pauta de administración de aripiprazol depot que como ventaja evita la necesidad de continuar con suplementación oral los 15 días posteriores a la inyección. Se administraron dos dosis de aripiprazol 400 mg i.m. depot (800 mg en total) más un comprimido de 20 mg vía oral suministrado el día uno de tratamiento. Ante la evolución favorable se procedió al alta con continuación de tratamiento vía ambulatoria de aripiprazol depot 400 mg i.m./28 días sin necesidad de combinarlo con otro antipsicótico.

Conclusión: el régimen alternativo con dos inyecciones ofrece una nueva opción de inicio de tratamiento con aripiprazol depot mostrando un comportamiento farmacocinético similar al del régimen de inicio original, sin impactar en la eficacia y tolerabilidad del tratamiento y sin implicar cambios en la indicación y formulación aprobada.

RÉGIMEN ALTERNATIVO DE INICIO CON ARIPIPRAZOL DEPOT INTRAMUSCULAR: A PRÓPOSITO DE UN CASO

INTRODUCCIÓN

La utilización de antipsicóticos es un componente esencial del tratamiento de los pacientes con esquizofrenia, tanto en la fase aguda para el control de los síntomas psicóticos, como en la fase estable para reducir el riesgo de recaídas y contribuir a la máxima capacidad funcional; no obstante, algunos autores cuestionan su utilidad en el tratamiento a largo plazo, incluyendo el impacto en la funcionalidad, fundamentalmente en aquellos que tienen un buen pronóstico después del primer episodio psicótico.

Una de las principales causas de recaídas en el paciente con esquizofrenia es la falta de adherencia a la medicación, presente en más de un 40% de los pacientes. Una mejor adherencia se ha asociado a una mayor remisión sintomática y psicosocial, e integración en la comunidad. Las formulaciones inyectables de liberación prolongada (ILP), clásicamente llamadas depot, surgen inicialmente para mejorar la adherencia y consisten en una formulación que tras su administración por vía intramuscular se libera gradualmente a lo largo de varias semanas, asegurando la presencia de dosis eficaces en el organismo durante un tiempo más largo que las formulaciones orales. Algunos estudios señalan que la utilización de antipsicóticos ILP en comparación con los orales reduce el riesgo de recaída y hospitalización, aunque los resultados varían dependiendo de si se analizan estudios observacionales o ensayos clínicos aleatorizados, de mayor rigor metodológico pero alejados de las condiciones de utilización en la práctica clínica. La indicación para la utilización de esta forma galénica es un tema que todavía no recogen muchas de las guías de práctica clínica (GPC), por lo que en el momento actual los psiquiatras deberían prescribirla según un modelo de decisiones compartidas en el que el clínico ayuda al paciente en la elección del mejor tratamiento en base a las preferencias y valores del paciente y de sus circunstancias clínicas.

El objetivo de esta ponencia es proponer un régimen de inicio más sencillo que evite tener que suplementar con aripiprazol oral durante los primeros 14 días de tratamiento asegurando una respuesta terapéutica eficaz y una correcta tolerabilidad.

CASO CLÍNICO

Paciente de 50 años de edad, con diagnóstico de Esquizofrenia Paranoide que ingresa en la Unidad de Hospitalización de Salud Mental (USMH) por alteraciones del comportamiento tras abandono del tratamiento antipsicótico oral.

Antecedentes

- Sin Antecedentes familiares de salud mental

RÉGIMEN ALTERNATIVO DE INICIO CON ARIPIPRAZOL DEPOT INTRAMUSCULAR: A PRÓPOSITO DE UN CASO

- Antecedentes Personales Orgánicos: destaca HTA en tratamiento con enalapril 10 mg/diarios. Obesidad. Síndrome de Apnea del Sueño en tratamiento con CPAP.
- Antecedentes personales de salud mental:
 - Diagnosticado de Esquizofrenia Paranoide, comienza seguimiento en consultas externas de Salud Mental hace 20 años en otra comunidad . Actualmente, por traslado de residencia, desde hace 6 meses continúa seguimiento en nuestras consultas ambulatorias de Salud Mental.
 - Ha precisado 5 ingresos Unidades de Hospitalización de Salud Mental (UHSM) por diferentes descompensaciones psicopatológicas de base y escasa adherencia al tratamiento.
 - El último tratamiento prescrito hasta su cambio de domicilio era de: amisulpiride 200mg/día y aripiprazol 20 mg/día vía oral. Previamente constan diferentes ensayos de tratamientos farmacológicos, inclusive, dos ampollas de zuclopentixol depot i.m cada 15 días con control parcial de la clínica y que el paciente abandonó por efectos secundarios a nivel de la esfera sexual.
- Antecedentes de consumo abusivo de cocaína y éxtasis. Sin consumo vigente en la actualidad.

Datos sociobiográficos: actualmente, por traslado temporal, convive con sus padres. Ocupa el segundo lugar de una fratria de 4 hermanos. Soltero, sin hijos. Desde hace 10 años, recibe pensión por incapacidad permanente, cuya tutora legal es una hermana. Ha trabajado por temporadas estivales durante unos 20 años como disc jockey. Título de Educación Secundaria y Formación Profesional de Imagen y Sonido.

Enfermedad actual

Acude a urgencias acompañado del padre, al parecer desde hacía un mes había empezado a verbalizar que se siente vigilado por su familia, a quiénes acusa de intentar hechizarlo a través de la medicación para así poder quedarse con su dinero, motivo por el que abandonó el tratamiento hace 3 meses. Esto ha conllevado también que en la última semana se haya proferido cortes superficiales en antebrazo izquierdo y haya intentado lanzarse un par de veces a los coches de la vía pública, negándose a continuar residiendo en el domicilio familiar.

Exploración y pruebas complementarias

El paciente, a su llegada, mostraba la siguiente exploración psicopatológica: consciente, orientado, colaborador y abordable. Contacto psicótico. Paratímico, tensión interna parcialmente contenida. Discurso adecuado en forma y tono, en el que se objetiva ideación delirante de filiación y perjuicio respecto a sus padres y que está movilizando conductas de huida.

RÉGIMEN ALTERNATIVO DE INICIO CON ARIPIPRAZOL DEPOT INTRAMUSCULAR: A PRÓPOSITO DE UN CASO

Aumento de pseudoalucinaciones auditivas que presenta de forma cronificada. Niega ideación autolítica en el momento presente. Aparición de insomnio de mantenimiento. Juicio de realidad alterado.

RESUMEN PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- PCR SARS-coronavirus-2 (2019): negativa
- Antígeno de SARS-Coronavirus 2 (2019): negativa
- Bioquímica sin hallazgos significativos salvo Acido úrico 8,5 mg/dL.
- Hemograma sin hallazgos significativos.
- TSH basal dentro de parámetros normales
- B12 y fólico dentro de parámetros normales.
- Test Tóxicos en orina: negativo.
- Sistemático de orina: sin alteraciones.
- TAC craneal sin c.i.v.: sin hallazgos reseñables

Juicio clínico

F20 Esquizofrenia Paranoide (descompensación)

Tratamiento

Teniendo en cuenta la relación directa entre el abandono de tratamiento por diversas causas y las consiguientes descompensaciones, se propone la necesidad de introducir tratamiento antipsicótico depot para mejor control de la clínica. Se opta, a sabiendas también de que el paciente había permanecido aceptablemente estable a diferentes dosis con aripiprazol oral sin apenas asociar efectos secundarios, por pautar aripiprazol de formulación prolongada. Para ello se procedió, con la nueva pauta de administración que como ventaja evitaba la necesidad de continuar con suplementación oral los 15 días posteriores a la inyección, es decir, administramos dos dosis de aripiprazol 400 mg i.m. (800 mg en total) más un comprimido de 20 mg vía oral suministrado al día siguiente. No solo lo toleró bien, sino que, tal y como el paciente reconocía, las pseudoalucinaciones remitieron rápidamente en intensidad, y pasados diez días la ideación delirante había pasado a un segundo plano y el patrón de sueño se había normalizado. Ante la evolución favorable se procedió al alta, cuyo objetivo final, fue la continuación de tratamiento vía ambulatoria con aripiprazol 400 mg i.m cada 28 días sin necesidad de combinarlo con otro antipsicótico.

Evolución posterior

Dos meses después, el paciente sigue acudiendo regularmente a seguimiento en consulta de salud mental, continuando con la pauta establecida al alta (aripiprazol depot 400 mg i.m. cada 28 días) sin observar indicios de reactivación de la clínica.

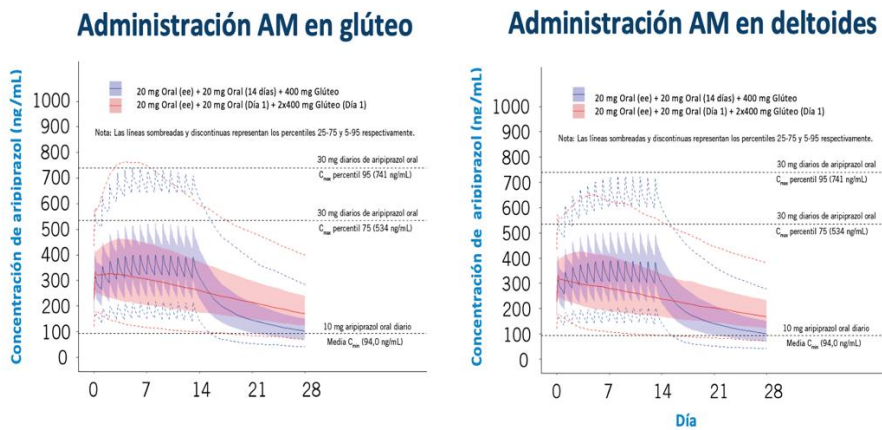
RÉGIMEN ALTERNATIVO DE INICIO CON ARIPIPIRAZOL DEPOT INTRAMUSCULAR: A PRÓPOSITO DE UN CASO

DISCUSIÓN

Farmacocinética

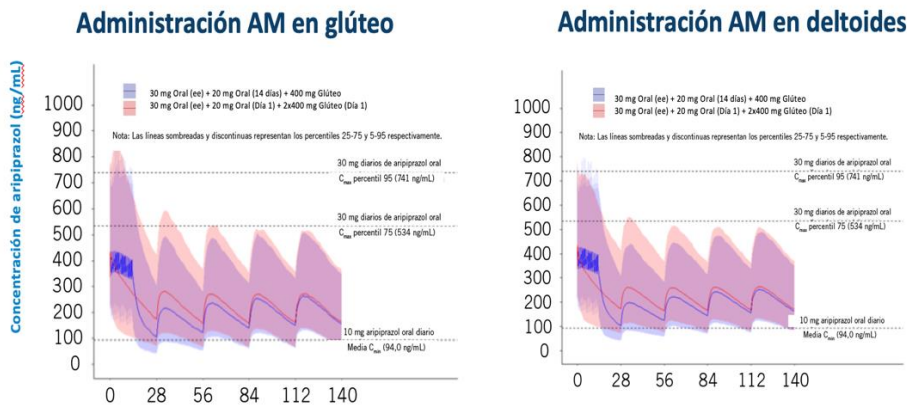
Para justificar a nivel farmacocinético la nueva pauta de régimen de inicio, se ha aplicado el modelo farmacocinético poblacional dónde se han evaluado distintos regímenes de dosis iniciales para identificar una pauta que cumpliera con las siguientes condiciones: tener concentraciones plasmáticas iniciales (primer mes) dentro de la ventana terapéutica y tener un comportamiento plasmático comparable al régimen de inicio original, todo esto aplicado en 2 escenarios posibles (pacientes previamente estabilizados en aripiprazol 20 mg/d (gráfica 1) y pacientes previamente estabilizados en aripiprazol 30 mg/d (gráfica 2)).

Nuevo régimen de inicio con dos inyecciones: simulaciones en pacientes ya estabilizados con aripiprazol oral 20 mg



(gráfica 1)

Nuevo régimen de inicio con dos inyecciones: simulaciones en pacientes ya estabilizados con aripiprazol oral 30 mg



RÉGIMEN ALTERNATIVO DE INICIO CON ARIPIPRAZOL DEPOT INTRAMUSCULAR: A PRÓPOSITO DE UN CASO

(gráfica 2)

El ajuste del modelo pobFC muestra que el comportamiento medio farmacocinético de aripiprazol tras iniciarse siguiendo el nuevo régimen con dos inyecciones es comparable al régimen original de inicio con una inyección. Tras el inicio con 2 inyecciones, se alcanzaron niveles terapéuticos de aripiprazol en el primer día y continuaron dentro del rango terapéutico posteriormente hasta al 2ª inyección. Con el régimen de inicio original, los niveles terapéuticos se alcanzaban en el día 3. El nuevo régimen de inicio tampoco tuvo impacto en la concentración de mantenimiento del estado de equilibrio estacionario.

Tolerabilidad/seguridad

En cuanto a la información adicional de seguridad que apoya el nuevo régimen de inicio con dos inyecciones, ésta se extrae de: reporte de casos post-comercialización en los que ha habido una dosificación con aripiprazol depot intramuscular (ADI) superior a 400 mg/mes (revisión de casos acumulados hasta 24 Jun 2019) y del Ensayo 031-201-00104 (ensayo abierto, de dosis ascendente, brazos paralelos, multicéntrico para determinar la FC, seguridad y tolerabilidad de un única dosis de aripiprazol depot intramuscular (ADI) de 780 mg (cohorte 1) o 1200 mg (cohorte 2).

- Reporte de casos post-comercialización de dosis > 400 mg/mes de ADI.

Se incluyeron dosis de ADI superiores a 400 mg (por administración), administración de ADI 300 o ADI 400 en intervalos de tiempos menores a 26 días, dosis inicial de ADI 400 mg + tratamiento concomitante con aripiprazol oral 10 o 20 mg, pero durante mas de 14 días (solapamiento más largo), dosis de aripiprazol oral mayores de 30 mg y/o ADI en dosis mayores de 400 mg en casos en los que hubo coadministración.

De los 228 casos de sobredosis que se obtuvieron 12 casos recibieron 800 mg de ADI en 1 día (similar al nuevo régimen de inicio), de los cuales 9 casos no presentaron ningún efecto adverso y solo 3 pacientes experimentaron SEP, agitación, comportamiento sexual aumentado, acatisia y rigidez muscular. El tiempo hasta la aparición de los EAs no fue diferente al observado con ADI 400 mg. Relativo a la frecuencia de estos efectos adversos (post-comercialización >400 mg ADI vs. frecuencia reportada para ADI 400 mg) se muestran lo siguientes resultados (tabla 1).

RÉGIMEN ALTERNATIVO DE INICIO CON ARIPIIPRAZOL DEPOT INTRAMUSCULAR: A PRÓPOSITO DE UN CASO

Tabla 1.1.2-1 Comparación de frecuencias de efectos adversos entre el régimen aprobado de Abilify Maintena® y el Grupo de sobredosis de Abilify Maintena®								
Eventos	Regimen aprobado de Abilify Maintena®				Grupo de sobredosis de Abilify Maintena® ^a			
	Todos los efectos adversos	Efectos adversos graves	Frecuencia de los efectos adversos (%)	Frecuencia de los efectos adversos graves (%)	Todos los efectos adversos	Efectos adversos graves	Frecuencia de los efectos adversos (%)	Frecuencia de los efectos adversos graves (%)
Acatisia SMQ	1042	151	3.4 ^b	2.7 ^c	24	7	2.6 ^d	2.7 ^e
Distonía SMQ	357	95	0.7 ^b	1.7 ^c	4	3	0.4 ^d	1.2 ^e
Discinesia SMQ	215	42	1.2 ^b	0.8 ^c	4	0	0.4 ^d	0 ^e
Eventos similares al Parkinson SMQ	608	104	2.0 ^b	1.9 ^c	11	2	1.2 ^d	1.2 ^e
Total efectos adverso relacionados con síntomas	2222	392	7.3 ^b	7.1 ^c	43	13	4.6 ^d	5.1 ^e
Disfunción urinaria	56	16	0.18 ^b	0.29 ^c	3	3	0.32 ^f	1.17 ^f

a: los efectos de sobredosis son los eventos totales de los casos de postcomercialización (casos espontáneos y solicitados [no intervencionales]) en los que el caso indicaba uno o más efectos codificados como sobredosis accidental, dosis extra administrada, sobredosis intencional, sobredosis, o sobredosis prescrita y Abilify Maintena® se identificó como el producto sospechoso. Estas sobredosis indicadas podrían deberse a Abilify, Abilify Maintena® y/o otras medicaciones co-sospechadas.

b: El total de efectos adversos para el régimen aprobado Abilify Maintena® es de 30.552 (hasta el 24 de junio de 2019)

c: El total de efectos adversos graves para el régimen aprobado Abilify Maintena® es de 5523 (hasta el 24 de junio de 2019)

d: El total de efectos adversos para el grupo de sobredosis de Abilify Maintena® es de 926 (hasta el 24 de junio de 2019)

e: El total de efectos adversos graves para el grupo de sobredosis de Abilify Maintena® es de 257 (hasta el 24 de junio de 2019)

f: Los valores en azul negrita identificaban valores del Grupo de sobredosis de Abilify Maintena® que eran superiores a los del régimen aprobado de Abilify Maintena®.

(tabla 1)

→SEP:

- Total: 43 eventos SEP reportados en total en el grupo >400 mg ADI vs. 2.222 eventos en el grupo ADI 400 → 4.6% vs. 7.3%
- Graves: 13 eventos SEP graves* reportados en total en el grupo >400 mg ADI vs. 392 eventos graves en el grupo ADI 400 → 5.1% vs. 7.1%
 - Acatisia: 2.6% vs 3.4% (total) y 2.7% vs 2.7% (grave)
 - Distonía: 0.4% vs 0.7% (total) y 1.2% vs 1.7% (grave)
 - Discinesia: 0.4% vs 1.2% (total) y 0% vs 0.8% (grave)
 - Parkinsonismo: 1.2% vs 2% (total) y 1.2% vs 1.9% (grave)
- Ensayo 031-201-00104

Como evidencia de soporte al nuevo régimen de inicio con dos inyecciones, en la solicitud de variación de Tipo II, se incluye la revisión de los datos de seguridad procedentes de un subgrupo de 16 pacientes provenientes del Ensayo 031-201-00104 en los que se observó, tras la administración de una única dosis de 780 mg o 1200 mg en glúteo, un comportamiento farmacocinético similar al del nuevo régimen de inicio alternativo con dos inyecciones.

RÉGIMEN ALTERNATIVO DE INICIO CON ARIPIPRAZOL DEPOT INTRAMUSCULAR: A PRÓPOSITO DE UN CASO

Respecto a la frecuencia de estos efectos adversos (tabla 2): 16/36 (44.4%) pacientes experimentaron, al menos, 1 efecto adverso relacionado con el tratamiento (los más frecuentes dolor en el lugar de la inyección e insomnio). En ningún caso estos síntomas llegaron a producir discontinuación del tratamiento y tampoco hubo SEP clínicamente relevante según las escalas SAS, BARS y AIMS.

Tabla Resumen de Efectos adversos (subgrupo de pacientes)			
Dosis	Paciente	Efectos adversos indicados	Grave/No grave
1200 mg	001500022	Estreñimiento ^b	No grave
	001500030	Empeoramiento de la esquizofrenia ^b	No grave
		Taquicardia ^b	No grave
	003500031	Ojos secos ^c	No grave
	001500050	Dolor en la zona de la inyección ^b	No grave
		Insomnio ^b	No grave
		Derrame articular ^c	No grave
		Inflamación articular ^b	No grave
		Osteoartritis ^c	No grave
		Inflamación periférica ^b	No grave
	001500053	Nada	No aplicable
	001500054	Nada	No aplicable
	002500045	Nada	No aplicable
780 mg	002500025	Fractura en la base del cráneo ^c	Grave
		Conmoción ^c	Grave
		Paranoia ^c	Grave
		Laceraciones ^c	No grave
	002500014	Trastorno psicótico ^c	Grave
		Dolor de cabeza ^b	No grave
	001500004	Insomnio ^b	No grave
		Dolor musculoesquelético ^b	No grave
		Agitación ^b	No grave
		Taquicardia ^b	No grave
	001500028	Agitación ^b	No grave
	002500027	Dolor de muelas ^c	No grave
	001500007	Nada	No aplicable
	001500008	Nada	No aplicable
	001500012	Nada	No aplicable
002500018	Nada	No aplicable	
002500013	Nada	No aplicable	

(tabla 2)

CONCLUSIÓN

El régimen alternativo con dos inyecciones ofrece una nueva opción de inicio de tratamiento con aripiprazol depot mostrando un comportamiento farmacocinético similar al del régimen de inicio original, sin impactar en la eficacia y tolerabilidad del tratamiento y sin implicar cambios en la indicación y formulación aprobada.

RÉGIMEN ALTERNATIVO DE INICIO CON ARIPIPRAZOL DEPOT INTRAMUSCULAR: A PRÓPOSITO DE UN CASO

BIBLIOGRAFÍA

1. Abilify Maintena (aripiprazole for prolonged release injectable suspension) [summary of product characteristics]. Amsterdam, Netherlands: Otsuka Pharmaceutical Netherlands, B.V.; 2018.
2. Food and Drug Administration: Center for Drug Evaluation and Research. Aripiprazole IM Depot Formulation: Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review (Application Number: 202971Orig1s000); 2012.
3. Raoufinia A, et al. Curr Med Res Opin 2015; 31: 583-92.