



## **INTERPSIQUIS**

Congreso Virtual Internacional de Psiquiatría,  
Psicología y Salud Mental

### **ARIPIPRAZOL, TRANSCENDENCIA CLÍNICA**

---

Luz María González Gualda, María Dolores Sánchez García, Patricia Fernández Sotos, Rocio Sáez Povedano, Carmen García Moreno<sup>3</sup>, Miguel Barberán Navalón.

[lgonzalezgualda@icloud.com](mailto:lgonzalezgualda@icloud.com)

aripiprazol, antipsicótico, usos, esquizofrenia, depresión.

#### **RESUMEN**

Los antipsicóticos atípicos a pesar de tener ventajas con respecto a los convencionales, en especial una mejor tolerabilidad extrapiramidal, también poseen limitaciones tanto en lo referente a su eficacia como a sus efectos adversos. 1, 2. Es por ello que tras estos inconvenientes, se estimuló la búsqueda de una alternativa, el aripiprazol, que se puede considerar como el "atípico entre los atípicos" 3. Esta molécula desarrollada por Otsuka Pharmaceutical Co., fue aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la esquizofrenia en 2002 4 y por la European Medicines Agency (EMA) en Europa en 2004. Aripiprazol, en monoterapia o asociado a estabilizadores, se ha recomendado como primera línea de tratamiento farmacológico, con el mayor nivel de evidencia en el tratamiento de la manía aguda o como mantenimiento en episodios de manía o mixtos. 5 Por otra parte, puede ser considerado tratamiento de primera elección para el tratamiento de la esquizofrenia y para la terapia de varias fases de Trastorno bipolar.

#### **INTRODUCCIÓN**

El aripiprazol es un fármaco neuroléptico que pertenece al grupo de antipsicóticos atípicos y por su particular mecanismo de acción, es considerado como un antipsicótico de tercera generación 3. Sintetizado en 1988, y aprobado en 2002 por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la esquizofrenia. 4,6. La denominación química del aripiprazol es 7-[4-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]butoxi]-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona, cuya fórmula empírica es C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, con un peso molecular de 448,38 g/mol. Aripiprazol es un agonista parcial de los receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub> y D<sub>3</sub>, actuando a nivel presináptico y postsináptico; con actividad agonista parcial de los receptores 5-HT<sub>1A</sub>; y antagonista de los 5-HT<sub>2A</sub> serotoninérgicos. 7 Este agonismo

## ARIPIPRAZOL, TRANSCENDENCIA CLÍNICA

parcial de los receptores de dopamina es el responsable de la disminución de síntomas extrapiramidales.

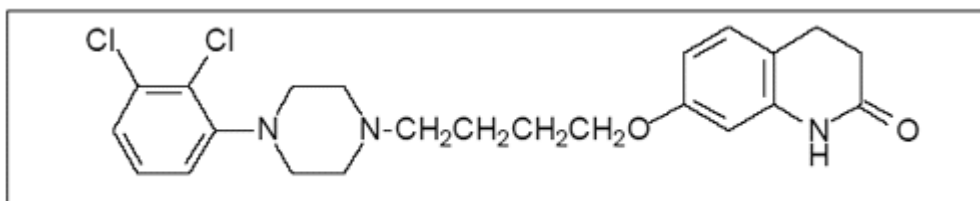


Figura 1. Estructura química aripiprazol.

### INDICACIONES, POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

En España, aripiprazol está indicado para el tratamiento de esquizofrenia, manía y trastorno bipolar.<sup>9</sup> Su comercialización se presenta en distintas presentaciones: comprimidos de 5,10,15 y 30 mg, comprimidos bucodispensables de 10,15 y 30 mg, solución oral de 1mg/ml, solución inyectable de 7,5mg/ml y polvo para suspensión de liberación prolongada de 300 y 400 mg.<sup>10</sup>

En cuanto a la posología, en la administración vía oral:

- En adultos:
  - Esquizofrenia: inicialmente 10-15 mg/24h. Dosis de mantenimiento de 15mg/24h.
  - Tratamiento de episodios maníacos: 15mg/24h. Dosis máxima 30mg/24h.
  - Prevención de episodios maníacos: usar las mismas dosis que el paciente estuviera utilizando para el tratamiento. Esta dosis puede ser posteriormente ajustada al alza o a la baja en función de la respuesta clínica y tolerabilidad.
  - En ningún caso exceder los 30mg/día o a las 12 semanas de tratamiento.<sup>11</sup>
- En niños y adolescentes menores de 18 años:
  - Esquizofrenia y episodios maníacos : iniciar el tratamiento con dosis de 2mg/24h durante 2 días, seguidos de 5mg/24h durante otros 2 días, hasta llegar a 10 mg/24h, que es la dosis de mantenimiento. En los episodios maníacos en adolescentes el tratamiento debe prolongarse el menor tiempo posible, y nunca más de 12 semanas.
  - En ningún caso exceder los 30mg/día o a las 12 semanas de tratamiento.<sup>11</sup>
- Ancianos: valorar la necesidad de menores dosis de inicio. En el caso de olvido de dosis, administrar la dosis olvidada cuanto antes, salvo que faltara poco tiempo para la siguiente dosis. No duplicar la siguiente dosis.

## **ARIPIRAZOL, TRANSCENDENCIA CLÍNICA**

Administración intramuscular de liberación inmediata <sup>12</sup>:

- En adultos: inicialmente 9,75mg, el rango de dosis efectiva está entre 5,25-15mg. Pueden usarse dosis inferiores a 5,25mg en función de otros tratamientos que esté recibiendo. La inyección se administrará en el músculo deltoides o en el glúteo mayor.<sup>9</sup> Se puede administrar otra dosis a las 2 horas de la primera, siendo la dosis máxima diaria de 30 mg o tres administraciones.
- En niños y adolescentes: no se ha evaluado la seguridad y eficacia.
- En ancianos: valorar la necesidad de menores dosis de inicio.

Administración intramuscular de liberación mantenida <sup>12</sup>:

- En adultos: durante la primera semana el paciente recibirá la primera dosis de 400mg y además 10-20mg/24h de aripirazol (via oral) para garantizar adecuados niveles plasmáticos. En el caso de mala tolerancia, se valorará la necesidad de reducir las dosis posteriores a 300mg. Las dosis posteriores se administraran mensualmente, y nunca antes de 26 días de la administración anterior.
- En niños y adolescentes menores de 18 años: no se ha evaluado la seguridad y eficacia.
- En ancianos: valorar la necesidad de menores dosis de inicio.

## **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y NO FARMACOLÓGICAS**

- Interacciones medicamentosas: <sup>9</sup>
  - Aumenta el efecto de ciertos agentes antihipertensivos.
  - Puede causar síndrome serotoninérgico con el uso concomitante de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN).
  - La concentración plasmática de aripirazol se ve aumentada con inhibidores de la enzima CYP3A4 como son: fluoxetina, quinidina, paroxetina, ketoconazol, itraconazol e inhibidores de la proteasa del VIH. Esto hace que disminuya la concentración plasmática de aripirazol, y con ello el efecto.
  - La concentración plasmática de aripirazol se ve disminuída con inductores de la enzima CYP3A4 como son: carbamazepina, rifampizina, rifabutina, fenitoína, fenobarbital, primidona, nevirapina y hierba de San Juan. Esto aumenta las concentraciones plasmáticas , y con ello el riesgo de efectos secundarios.

## ARIPIPRAZOL, TRANSCENDENCIA CLÍNICA

- Interacciones no medicamentosas: <sup>9</sup> Precaución con sustancias depresoras del sistema nervioso central; alcohol, sustancias que prolongan el intervalo QT o trastornos electrolíticos.

Las interacciones más relevantes y la forma de abordarlas se enumeran en la tabla 1.<sup>9</sup>

<b>Aripiprazol combinado con:</b>	<b>Consecuencias sobre niveles plasmáticos de aripiprazol</b>	<b>Justificación</b>	<b>Cómo proceder</b>
<b>Alcohol</b>	Normal, sin cambios	Ausencia de interacción farmacínética	Notificar el riesgo de sedación excesiva
<b>Barbitúricos (fenobarbital)</b>	Disminuye		En coterapia, aumenta un 50% dosis de aripiprazol
<b>Carbamazepina</b>	Disminuye	Carbamazepina induce CYP3A4	En coterapia, aumenta un 50% dosis de aripiprazol
<b>Eritromicina</b>	Normal, sin cambios o aumenta	Eritromicina bloquea débilmente CYP3A4	Vigilancia y ajustar dosis si es necesario
<b>Famotidina</b>	Normal, sin cambios		
<b>Fluoxetina</b>	Aumenta	Fluoxetina bloquea moderadamente CYP2D6	En coterapia, disminuye un 50% dosis de aripiprazol
<b>Hierba de San Juan (Hipeicum perforatum)</b>	Disminuye		En coterapia, aumenta un 50% dosis de aripiprazol

## ARIPIPAZOL, TRANSCENDENCIA CLÍNICA

<b>Inhibidores proteasa VIH: indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir</b>	Aumenta	Los inhibidores de la proteasa del VIH pueden duplicar la concentración plasmática de aripiprazol	En coterapia disminuye un 50% la dosis de aripiprazol
<b>Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleótidos de VIH: efavinenz, nevirapina</b>	Disminuye		En coterapia aumenta un 50% la dosis de aripiprazol
<b>Ketoconazol Itraconazol</b>	Aumenta	Ketoconazol bloquea intensamente la CYP3A4 y puede la concentración de aripiprazol en un 60%	En coterapia disminuye un 50% la dosis de aripiprazol
<b>Litio</b>	Normal, sin cambios	Litio no se fija a proteínas plasmáticas	
<b>Nicotina</b>	Normal, sin cambios	Sustratos CYP no compartidos	
<b>Paroxetina</b>	Aumenta	Paroxetina bloquea fuertemente CYP2D6	En coterapia disminuye un 50% la dosis de aripiprazol
<b>Quinidina</b>	Aumenta	Quinidina bloquea fuertemente CYP2D6	En coterapia disminuye un 50% la dosis de aripiprazol
<b>Rifampicina</b>	Disminuye		En coterapia aumenta un 50% la dosis de aripiprazol

## ARIPIPAZOL, TRANSCENDENCIA CLÍNICA

<b>Valproato</b>	Normal, sin cambios			
<b>Zumo de pomelo</b>	Normal, sin cambios o aumenta	Pomelo bloquea débilmente CYP3A4		Vigilancia y ajustar dosis es necesario

### UTILIZACIÓN DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Aripiprazol está incluido en la categoría C de la FDA: toxicidad y posibilidad de riesgo teratogénico en animales, en humanos no se ha demostrado. En dosis terapéuticas no eleva niveles de prolactina. No se aconseja usar durante la gestación, salvo casos excepcionales y siempre tras consentimiento informado del paciente, valorando riesgo-beneficio. La lactancia natural esta contraindicada si la madre toma aripiprazol.<sup>9</sup>

### REACCIONES ADVERSAS

Aripiprazol puede producir de forma generalizada: astenia.

- A nivel metabólico: aumento de apetito, aumento de peso.
- A nivel endocrino: hiperglucemia.
- A nivel digestivo: náuseas y vómitos, dispepsia, dolor abdominal, estreñimiento, hipersalivación.
- A nivel hepático: taquicardia, hipotensión ortostática.
- A nivel oftalmológico: visión borrosa y con menor frecuencia diplopía y crisis oculogiras.
- A nivel neurológico: agitación, insomnio, ansiedad, temblor, vértigo, somnolencia, sedación, cefalea, trastornos extrapiramidales, acatisia como síntoma más frecuente, distonía, discinesia tardía o parkinsonismo. Puede generar inestabilidad motora y sensorial con mayor riesgo de caídas.
- A nivel respiratorio: hipo, y neumonía por aspiración en pacientes con disfagia en administración oral.<sup>9</sup>

## **ARIPIPRAZOL, TRANSCENDENCIA CLÍNICA**

### **OBJETIVO**

Determinar la aplicabilidad de aripiprazol en las distintas patologías mentales.

### **MÉTODOLOGÍA**

Dado que el objetivo es poder determinar la aplicabilidad en Psiquiatría, la metodología adecuada para la consecución del mismo es la revisión sistemática (RS). La RS realizada engloba una búsqueda sistemática y holística, mediante las fuentes en bases de datos digitales y motores de búsqueda tales como: BASE, DIALNET, LILACS, PubMed, REDALYS, SCIELO o ScienceResearch. En este sentido, el estudio utilizó tanto fuentes de búsqueda primarias como secundarias. Como criterios de inclusión, se determinó documentación publicada entre el año 2002 y 2021, en idiomas tanto en inglés como en español, desarrollada bajo la metodología de revisión por pares.

### **RESULTADOS**

Las indicaciones terapéuticas de aripiprazol en Psiquiatría<sup>8, 9</sup>, según la Agencia de Medicamentos (EMA, European Medicines Agency) organismo descentralizado de la Unión Europea con sede en Londres, aprobó el uso de aripiprazol en el tratamiento de la esquizofrenia y de episodios maníacos moderados o graves del trastorno bipolar (TAB I), y en la prevención de nuevos episodios maníacos en pacientes que presentaron episodios predominantemente maníacos y que respondieron al tratamiento con aripiprazol. La FDA, además de las indicaciones señaladas, ha aprobado el uso del aripiprazol en adolescentes de 13 a 17 años de edad con esquizofrenia, manía aguda o mixta en pacientes pediátricos con trastorno bipolar y en adultos con depresión mayor. Los cuales se pasan a describir a continuación:

## **ARIPIPRAZOL, TRANSCENDENCIA CLÍNICA**

### **ESQUIZOFRENIA**

#### **Esquizofrenia aguda**

Varios ensayos clínicos han demostrado la eficacia de aripiprazol en la esquizofrenia aguda. El tratamiento se inicia con 10-15 mg de aripiprazol al día, con o sin alimentos; dosis superiores a 30 mg/día de aripiprazol no aumentan resultados terapéuticos. El intervalo de dosis de 15-30 mg/día es efectivo indistintamente del sexo, edad y raza. El inicio del efecto antipsicótico parece evidente desde la 1<sup>a</sup>-2<sup>a</sup> semana de tratamiento con aripiprazol. La eficacia clínica de aripiprazol se ha demostrado en varios ensayos clínicos controlados y en la práctica clínica habitual, donde la eficacia de aripiprazol intramuscular de liberación rápida en la reducción de la agitación mostró eficacia desde los 45-60 min siendo bien tolerado, lo que podría deberse a que no bloquea receptores histaminérgicos, colinérgicos o alfa-1-adrenérgicos. Esto es importante ya que no produce sedación y si disminuye la agitación psicomotriz.

Prevención de recaídas en esquizofrenia.

El aripiprazol ha demostrado eficacia en el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en ensayos controlados de 8,26 y 52 semanas de duración. Comparado frente a haloperidol, el aripiprazol resultó superior en el control de la dimensión negativa y de los síntomas depresivos. Los pacientes que toman aripiprazol parecen tener mejor adherencia al tratamiento de mantenimiento que los que toman haloperidol.

### **ESQUIZOFRENIA RESISTENTE**

Algún estudio ha señalado la eficacia del aripiprazol en el tratamiento de la esquizofrenia resistente a otros antipsicóticos, aunque los datos deben evaluarse con cautela, ya que clozapina se considera el patrón de oro en el tratamiento de la esquizofrenia resistente. No obstante, cabe destacar que entre el 40-70% de los pacientes con esquizofrenia no responden a clozapina, incluso con niveles plasmáticos adecuados. Por lo que hay estudios que afirman que no siempre es necesario hacer una sustitución total de clozapina, ya que la adición de aripiprazol permite bajar la dosis de clozapina, disminuyendo su toxicidad y manteniendo la eficacia antipsicótica de las dos moléculas. 10



## **ARIPIPRAZOL, TRANSCENDENCIA CLÍNICA**

### **TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO**

Aripiprazol es más eficaz que el haloperidol en revertir los síntomas depresivos del trastorno esquizoafectivo y este efecto podría explicarse por la actividad moduladora sobre los sistemas dopamina-serotonina. La dosificación idónea es de 10-30 mg/día de aripiprazol.

### **TRASTORNO AFECTIVO BIPOLAR I (TAB I)**

Diversos estudios afirman, que aripiprazol, en monoterapia o asociado a estabilizadores del humor (litio o valproato), ha sido recomendado como primera línea de tratamiento farmacológico en la manía aguda o como terapia de mantenimiento en pacientes con episodios recientes de manía o mixtos (manía y depresión), aunque no se recomienda en la depresión bipolar. 11

### **MANÍA AGUDA**

Aripiprazol es eficaz en la manía pura y bastante eficaz para el control de la manía disfórica. Aunque el aripiprazol intramuscular no posee la indicación de la EMEA, sí la de la FDA, para el tratamiento de la manía aguda, psicótica o no, podría utilizarse siguiendo las indicaciones establecidas para la esquizofrenia.

### **PREVENCIÓN DE RECAÍDAS EN EL TAB I.**

Datos clínicos sugieren que el tratamiento profiláctico del TAB, aripiprazol es más eficaz para prevenir la manía que la depresión.

### **TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR RESISTENTE**

La FDA ha aprobado el uso de aripiprazol como terapia adicional al uso de antidepresivos en el tratamiento de pacientes adultos con depresión grave. Aripiprazol se convierte en el primer antipsicótico autorizado por la FDA como terapia adicional en el trastorno depresivo grave. Un estudio con una muestra de 38 pacientes con depresión refractaria al tratamiento obtuvieron buena respuesta en el 34% al cutilizar aripiprazol, y un número aun mayor de pacientes presentaron buena respuesta inicial pero esta mejoría desapareció en las primeras semanas. 12

## ARIPIPRAZOL, TRANSCENDENCIA CLÍNICA

### CONCLUSIONES

Aripiprazol por su perfil farmacológico caracterizado por modular diferentes sistemas de neurotransmisión, en especial dopaminérgico y serotoninérgico, con la evidencia científica publicada hace que el aripiprazol pueda ser considerado un innovador antipsicótico con un excelente perfil de eficacia y tolerabilidad, junto con una alta efectividad clínica en el tratamiento agudo y a largo plazo en los distintos trastornos mentales: esquizofrenia, trastorno bipolar y trastornos depresivos resistentes como adyuvante, el cual está indicado en EEUU y reconocido por la FDA. Los datos disponibles indican que el aripiprazol tiene algunas ventajas en comparación con otros antipsicóticos, efecto mínimo sobre el intervalo QT, sobre los niveles de prolactina, sobre la lipemia y glucemia, y ser uno de los antipsicóticos que menor ganancia de peso provocan.<sup>13,14</sup> Con respecto a otros antipsicóticos atípicos, se tolera mejor en cuanto a efectos extrapiramidales, a excepción de una mayor incidencia de acatisia.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Álamo C, López-Muñoz F, Guerra J.A. Psicofármacos antipsicóticos. En: Chinchilla A, editor. Tratado de terapéutica psiquiátrica. Madrid: Nature Publishing Group Iberoamérica; 2010. P.87-145.
2. Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology drugs. *Mol Psychiatry*. 2005; 10:79-104.
3. Keltner NL, Johnson V. Biological perspectives. Aripiprazoles: a third generation of antipsychotics begins? *Perspect Psychiatr Care*. 2002;38:157-9.
4. Vanni N, Inzerillo MT. Aripiprazole: A New Antipsychotic Agent with a Unique Mechanism of Action. *Drug Forecast*. 2003;28:251-3.
5. Sayyaparaju KK, Grunze H, Fountoulakis KN. When to start aripiprazole therapy in patients with bipolar mania. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:459-70.
6. Ceruelo Bermejo, J., & García Rodicio, S. (2007). Antipsicóticos típicos. Antipsicóticos atípicos. *Formación Continuada En Atención Primaria*, 14(10), 637-647. doi: 10.1016/s1134-2072(07)71951-5.
7. Tajima, K, Fernández, H, López-Ibor, J, Carrasco, J. & Díaz-Marsá, M. (2019). Tratamientos para la esquizofrenia. Revisión crítica sobre la farmacología y mecanismos de acción de los antipsicóticos. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 37 (6), 330-342.
8. Thase ME et al. Aripiprazole monotherapy in nonpsychotic bipolar I depression: results of 2 randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacology*. 2008 Feb; 28(1):13-20

## **ARIPIPRAZOL, TRANSCENDENCIA CLÍNICA**

9. Suppes T et al. Efficacy and safety of aripiprazole in subpopulations with acute manic or mixed episodes of bipolar I disorder. *J Affect Disord.* 2008 Apr;107(1-3):145-54.
10. Srisurapanont M, Suttajit S, Maneeton N, Maneeton B. Efficacy and safety of aripiprazole augmentation of clozapine in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *K Psychiatr Res.* 2015;62:38-47.
11. CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health). Aripiprazole for Patients with Bipolar Disorder: A review of the Clinical Effectiveness, cost-effectiveness and Guidelines. Disponible en: <https://www.cadth.ca/aripiprazole-patients-bipolar-disorder-review-clinical-effectiveness-cost-effectiveness-and>.
12. Malo Ocejo P et al. Potenciación del tratamiento antidepresivo con aripiprazol. *Norte de Salud Mental.* 2008; 30:15-21.
13. StipE, Tourjman V. Aripiprazole in schizophrenia and schizoaffective disorder: A review. *Clin Ther.* 2010; 32 Suppl 1:S3-20.
14. Chue P, Chue J. A review of aripiprazole long-acting injection. *Curr Med Res Opin.* 2016;32:441-52.