



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE
NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI



INFORME DE EVALUACIÓN

ARIPIPAZOL, NUEVA INDICACIÓN

NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO

Nombre Comercial y presentaciones: ABILIFY® (Bristol Myers Squibb)
 5 mg 28 comprimidos (132,79 €)
 10 mg 28 comprimidos (140,93 €)
 10 mg 28 comprimidos bucodispersables (140,93 €)
 15 mg 28 comprimidos (140,93 €)
 15 mg 28 comprimidos bucodispersables (140,93 €)

Excipientes de declaración obligatoria: Lactosa (comprimidos); aspartamo (comprimidos bucodispersables)
 Condiciones de dispensación: Con receta médica
 Visado de Inspección > 75 años (prescripción inicial por psiquiatra, neurólogo o médico general)
 Fecha de evaluación: Marzo 2009
 Fecha de nueva indicación: Julio 2008
 Procedimiento de autorización: Centralizado

INDICACIONES APROBADAS¹

- Tratamiento de la esquizofrenia.
- Nueva indicación: **tratamiento de los episodios maníacos moderados o severos en pacientes con trastorno bipolar I y en la prevención de nuevos episodios maníacos en pacientes que presentaron episodios predominantemente maníacos y que respondieron al tratamiento con aripiprazol.**

MECANISMO DE ACCIÓN¹

El aripiprazol es agonista parcial de los receptores dopaminérgicos D₂ y serotoninérgicos 5HT_{1A} y antagonista de los receptores serotoninérgicos 5HT_{2A}.

FARMACOCINÉTICA¹

Absorción: la concentración plasmática máxima se alcanza a las 3-5 horas de la administración.

Biodisponibilidad oral: 87%, no afectada por los alimentos.

El aripiprazol se une a proteínas plasmáticas en más de un 99%, principalmente a la albúmina. Se metaboliza extensamente en el hígado por deshidrogenación, hidroxilación y N-dealquilación, catalizadas a través de los enzimas CYP3A4 y CYP2D6. Dehidro-aripiprazol es el principal metabolito activo.

Semivida de eliminación: 75 horas para metabolizadores rápidos del CYP2D6 y 146 horas para metabolizadores lentos.

Se elimina aproximadamente un 27% por orina y un 60% en heces.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

Vía oral.

- Episodios maníacos: dosis de inicio de 15 mg/día en dosis única, con o sin alimentos, en monoterapia o terapia combinada. La dosis máxima diaria no deberá exceder 30 mg.
- Prevención de nuevos episodios en pacientes que han respondido a aripiprazol: continuar con la misma dosis y ajustarla en función del estado clínico.

EFICACIA CLÍNICA²⁻¹⁰

En los ensayos clínicos diseñados para evaluar la eficacia del aripiprazol en el tratamiento de los episodios maníacos en pacientes con trastorno bipolar I, la variable de eficacia principal utilizada fue el cambio en la puntuación en la escala YMRS - Young Mania Rating Scale. Se trata de una escala de 11 ítems (rango: 0-60) en la que una disminución de la puntuación denota mejoría.

Ensayos de respuesta aguda²⁻⁶

Se trata de cinco ensayos doble ciego, *controlados con placebo* (dos de ellos además con control activo) y de 3 semanas de duración, en monoterapia. En estos ensayos se incluyeron pacientes que habían presentado un episodio agudo maníaco o mixto de trastorno bipolar I, con o sin síntomas psicóticos y que requirieron hospitalización y con una puntuación en la escala YMRS ≥ 20 ; participaron 1.900 pacientes con una YMRS basal media de 28,4. El tamaño de muestra de los ensayos se calculó para detectar una diferencia de 5,5 puntos entre aripiprazol y placebo en la escala YMRS.

Uno de los ensayos², no publicado, se realizó con dosis fijas de aripiprazol (3 grupos paralelos: aripiprazol 30 mg/día, aripiprazol 15 mg/día, placebo). No hubo diferencias en la eficacia entre los grupos de aripiprazol y placebo, siendo la reducción respecto a la situación basal de la puntuación en la escala YMRS: aripiprazol 30 mg: -10,80; aripiprazol 15 mg: -10,01; placebo: -10,12.

En dos de los ensayos^{3,4} ($n_1 = 262$ y $n_2 = 272$), los pacientes fueron aleatorizados para recibir aripiprazol 30 mg/día (dosis reducida a 15 mg en caso de problemas de tolerabilidad) o placebo. El aripiprazol fue más eficaz que placebo en la reducción respecto a la situación basal de la puntuación en la escala YMRS, siendo la diferencia entre aripiprazol y placebo de -4,8 (IC95%: -7,8 a -1,8) en el primer ensayo y de -5,3 (IC95%: -7,9 a -2,8) en el segundo ensayo.

En otros dos ensayos^{5,6}, los pacientes fueron aleatorizados para recibir aripiprazol 15 mg/día (dosis aumentada a 30 mg en caso de necesidad), placebo o control activo. En uno de ellos ($n = 480$) el control activo utilizado fue litio 900 mg/día (con un aumento de la dosis hasta 1.200 mg/día en el día 4 y de 1.500 mg/día en el día 7, en su caso), mientras que en el otro ensayo ($n = 485$) se utilizó haloperidol 5 mg/día (dosis aumentada a 10 ó 15 mg/día en su caso). **Los ensayos no fueron diseñados para establecer una comparación estadística entre aripiprazol y litio o entre aripiprazol y haloperidol.** La dosis media de aripiprazol fue de 23 mg/día en ambos ensayos. El aripiprazol mostró una eficacia superior a placebo en la semana 3 y una magnitud del efecto similar al litio y haloperidol, en la reducción respecto a la situación basal de la puntuación en la escala YMRS: aripiprazol: -12,6; litio: -12,0; placebo: -9,0, en el primero de los ensayos, y de: aripiprazol: -12,0; haloperidol: -12,8; placebo: -9,7, en el otro.

En los cinco ensayos los índices de abandono fueron altos (50-60%) y aproximadamente la mitad de los abandonos se debió a falta de eficacia².

Ensayos de mantenimiento del efecto^{2,5-7}

Los dos ensayos citados con control activo^{5,6} continuaron en doble ciego hasta 12 semanas ($n_1 = 229$ y $n_2 = 356$), para evaluar el mantenimiento del efecto. Los pacientes del grupo placebo pasaban a recibir aripiprazol de forma ciega (estos pacientes no fueron incluidos en los análisis de mantenimiento del efecto), mientras que los otros dos grupos continuaban su tratamiento activo, litio o haloperidol. El aripiprazol mostró un mantenimiento del efecto similar al del haloperidol y el litio a las 12 semanas; la reducción respecto a la situación basal de la puntuación en la escala YMRS fue: aripiprazol: -14,48; litio: -12,71, en el primero de los ensayos, y de: aripiprazol: -17,16; haloperidol: -17,84, en el otro.

Los pacientes que completaron las 12 semanas del estudio con litio tuvieron la opción de continuar en un estudio ciego (aripiprazol o litio) en una fase de extensión de 40 semanas. No hubo fase de extensión en el estudio con haloperidol.

En otro ensayo⁷ doble ciego en monoterapia, de 12 semanas de duración y una extensión de 14 semanas, en 347 pacientes ambulatorios y hospitalizados con diagnóstico de trastorno bipolar I que experimentaban un episodio maniaco agudo, se evaluó el mantenimiento del efecto de aripiprazol (15-30 mg/día) *comparándolo con haloperidol* (10-15 mg/día). En este estudio no se permitía el uso de medicamentos anticolinérgicos. Tras las primeras 3 semanas, los pacientes que continuaban en estado maníaco o con una puntuación alta en la escala de depresión, discontinuaron el tratamiento, mientras que los demás continuaron 9 semanas más. La variable de eficacia principal utilizada fue el porcentaje de respondedores (al menos una mejora del 50% respecto a la situación basal en la escala YMRS) tras 12 semanas de tratamiento. A las 12 semanas, el índice de abandonos

fue alto: 49,1% con aripiprazol vs 70,9% con haloperidol; $p < 0,001$, principalmente debido a efectos adversos (ver apartado de seguridad). El porcentaje de respondedores que completaron la fase de 12 semanas fue estadísticamente superior con aripiprazol (49,7% vs 28,4%); RR: 1,75 (IC95%: 1,33 a 2,30; $p \leq 0,01$).

Ensayo de terapia combinada⁸

Ensayo doble ciego *controlado con placebo* y de 6 semanas de duración, que evaluaba la eficacia de añadir aripiprazol a la terapia de 384 pacientes con episodios maníacos o mixtos con respuesta parcial a litio o a valproato en monoterapia. El tamaño de muestra se calculó para detectar diferencias de 3,23 puntos en la escala YMRS². Los pacientes fueron aleatorizados para recibir aripiprazol (15 mg ó 30 mg) o placebo, en ambos grupos en combinación con el tratamiento inicial de litio o valproato. Se hizo una estratificación en función del estabilizador del estado de ánimo utilizado, litio (n=157) o valproato (n=227). El aripiprazol fue más eficaz que placebo en la reducción respecto a la situación basal de la puntuación en la escala YMRS a las 6 semanas [-13,3 vs -10,7, diferencia media de -2,62; $p=0,002$]. Aunque la diferencia sea estadísticamente significativa, su relevancia clínica es cuestionable.

El análisis por subgrupos, establecido a priori, mostró diferencias significativas entre aripiprazol y placebo para el subgrupo con valproato, mientras que para el subgrupo con litio, aripiprazol no se mostró más eficaz que placebo, si bien el ensayo no tenía la potencia suficiente para detectar diferencias por subgrupos.

Tras la fase ciega hubo una fase de extensión abierta de 46 semanas, en la que los pacientes eran tratados con aripiprazol más litio o valproato.

Ensayo de prevención de nuevos episodios^{9,10}

Se llevó a cabo un ensayo doble ciego, *controlado con placebo* y de 26 semanas, seguidas de una fase de extensión a doble ciego de 74 semanas, cuyo objetivo era investigar la eficacia del aripiprazol en la prevención de la recurrencia de episodios maníacos o depresivos, en 161 pacientes con episodios maníacos o mixtos que habían remitido durante una fase de estabilización, abierta y previa a la aleatorización, de 6 a 18 semanas.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir aripiprazol 30 mg/día (dosis reducida a 15 mg en caso de problemas de tolerabilidad) o placebo. La variable principal fue el tiempo hasta la primera recaída (episodio maníaco, depresivo o mixto), definida como falta de eficacia (hospitalización y/o necesidad de aumento de dosis u otro tratamiento psicotrópico para tratar los síntomas maníacos o depresivos); el aripiprazol mostró superioridad frente a placebo: HR: 0,52 (IC95%: 0,30 a 0,91; $p = 0,02$). En la fase de extensión hasta la semana 100 (n=66) el efecto se mantuvo, con un HR: 0,53 (IC95%: 0,32 a 0,87; $p = 0,011$).

Como variables secundarias de eficacia se midió, entre otras, el tiempo de recaída por episodio maníaco y el tiempo de recaída por episodio depresivo. El aripiprazol mostró superioridad frente a placebo en el tiempo de recaída maníaca (HR: 0,31 IC95%: 0,12 a 0,77; $p = 0,01$), no así en el tiempo de recaída depresiva (HR: 0,83 IC95%: 0,35 a 2,01; $p = 0,68$). Estos resultados se confirmaron en la fase de extensión hasta la semana 100.

Resumen de eficacia: En el tratamiento agudo de los episodios maníacos en pacientes con trastorno bipolar I, el aripiprazol en monoterapia fue más eficaz que placebo. Aunque los ensayos no estaban diseñados para una comparación directa con el litio y el haloperidol, la magnitud del efecto observado con dichos fármacos parece similar.

En el mantenimiento de dicho efecto, el aripiprazol fue más eficaz que el haloperidol en un ensayo de 12 semanas de duración en monoterapia, si bien hay que tener en cuenta que en este estudio no se permitía el uso de medicamentos anticolinérgicos, lo que podría explicar el mayor índice de abandonos del tratamiento en el grupo con haloperidol.

Por otra parte, el aripiprazol fue más eficaz que el placebo en terapia combinada con litio o valproato.

En la prevención de nuevos episodios en pacientes que habían respondido al tratamiento con aripiprazol, los pacientes tratados con aripiprazol experimentaron un mayor tiempo hasta recaída por episodio maníaco y sin diferencias estadísticamente significativas en el tiempo hasta recaída por episodio depresivo, respecto a aquellos en tratamiento con placebo.

No hay ensayos comparativos frente a antipsicóticos atípicos, que evalúen la eficacia comparativa ni en tratamiento ni en la prevención de nuevos episodios maníacos.

SEGURIDAD

► Reacciones adversas^{2,5-7,10}

En los ensayos clínicos las reacciones adversas a medicamentos (RAM) fueron leves a moderadas y similares a las previamente observadas en la población tratada con aripiprazol para la esquizofrenia².

En el ensayo en el que se utilizó litio como control activo⁵, la incidencia de temblores fue menor con el aripiprazol que con el litio, pero se dio mayor incidencia de acatisia y sedación. Las RAM más frecuentes a las 12 semanas fueron: dolor de cabeza (23%), náuseas (23%), acatisia (15%) y sedación (13%) en el grupo del aripiprazol, y náuseas (24%), dolor de cabeza (22%), estreñimiento (13%) y temblores (12%) en el grupo del litio. El porcentaje de abandonos por RAM fue de 20% en el grupo de aripiprazol y 18% en el grupo de litio, siendo la acatisia (3,2%) la que con más frecuencia llevó al abandono con aripiprazol.

En los dos ensayos en los que se utilizó haloperidol como control activo, el aripiprazol provocó menos síntomas extrapiramidales, acatisia, temblores y parkinsonismo y más náuseas e insomnio². Las RAM más frecuentes a las 12 semanas fueron^{6,7}: insomnio (15% y 14%) y acatisia (11%) en el grupo del aripiprazol, y acatisia (25% y 23%) y síntomas extrapiramidales (15% y 36%) en el grupo del haloperidol. La frecuencia de abandonos por RAM, en el primer ensayo⁶, fue mayor en el grupo del aripiprazol que en el del haloperidol (14% vs 11%), mientras que en el segundo ensayo⁷, fue mayor con el haloperidol (45% vs 18%); esta mayor incidencia de efectos extrapiramidales y abandonos por RAM con el haloperidol en el segundo ensayo⁷ se explica porque no se permitió la administración de anticolinérgicos durante el mismo.

En el ensayo de prevención de nuevos episodios¹⁰ hubo mayor incidencia de temblores (9% vs 1%) y de acatisia (8% vs 1%) en el grupo de aripiprazol respecto al de placebo. La ganancia de peso clínicamente relevante ($\geq 7\%$) fue significativamente superior con aripiprazol comparando con placebo (20% vs 5%; $p=0,01$), mientras que el aumento de la prolactina sérica fue significativamente superior con placebo (-0,7 vs 6,2; $p=0,007$). La frecuencia de abandonos por RAM fue menor con aripiprazol que con placebo (16% vs 28%), siendo la manía la causa más frecuente en ambos grupos (7% vs 11%).

Frente a antipsicóticos atípicos no existen ensayos comparativos; según la EMEA, el perfil de efectos adversos del aripiprazol fue diferente al de otros antipsicóticos atípicos utilizados en el tratamiento de la manía. Con aripiprazol no se han observado problemas de seguridad relacionados con la prolongación del intervalo QT, la hiperprolactinemia ni la ganancia de peso².

► Contraindicaciones¹

- Problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa.

► Precauciones especiales de uso¹

- Debe realizarse una supervisión estrecha de los pacientes de alto riesgo de suicidio cuando son tratados con antipsicóticos.

- El aripiprazol debe ser utilizado con precaución en pacientes que presentan enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, condiciones en las que puede predisponerse a pacientes a la hipotensión (deshidratación, hipovolemia y tratamiento con medicación antihipertensiva) o hipertensión.

- Precaución en pacientes con historia familiar de prolongación del intervalo QT.

- Considerar una reducción de dosis o la interrupción del tratamiento si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía.

- Interrumpir el tratamiento si aparecen signos y síntomas de Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) o si se presenta una fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM.

- Precaución en pacientes epilépticos o con historia de convulsiones.

- Se debe prestar atención a los signos y síntomas de hiperglucemia y se debe monitorizar regularmente en pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo de diabetes mellitus por el empeoramiento del control de glucosa.

- Precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

► Interacciones¹

- El aripiprazol es un antagonista de los receptores adrenérgicos alfa-1 por lo que puede aumentar el efecto de los antihipertensivos alfa-bloqueantes.

- Debido a su acción en el SNC se debe utilizar con precaución cuando se tome en combinación con alcohol u otros fármacos de acción central.

- Cuando se administra conjuntamente con potentes inhibidores o inductores de las isoenzimas CYP3A4 o CYP2D6, debe ajustarse la dosis de aripiprazol. Esto mismo debe tenerse en cuenta, al abandonar el tratamiento conjunto con inhibidores o inductores.

Fármacos posiblemente afectados:

- Inhibidores enzimáticos: quinidina, fluoxetina, paroxetina, ketoconazol, itraconazol, inhibidores de la proteasa VIH.

- Inductores enzimáticos: carbamazepina, rifampicina, rifabutina, fenitoína, fenobarbital, primidona, efavirenz, nevirapina, hipérico.

► Utilización en grupos especiales^{1,11}

- *Niños y adolescentes*: no se ha estudiado en pacientes menores de 18 años.
- *Pacientes con insuficiencia hepática*: no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, debe ajustarse la dosis y se utilizará la dosis máxima de 30 mg/día con precaución.
- *Pacientes con insuficiencia renal*: no es necesario un ajuste de dosis.
- *Personas de 65 años o más*: no se ha establecido la eficacia. Se debe considerar una dosis inicial menor si lo justifican los factores clínicos.
- *Embarazo*: categoría C de la FDA. Los estudios en animales sugieren toxicidad y posiblemente un riesgo de teratogenicidad; los datos en humanos son limitados por lo que no es posible establecer el riesgo embriofetal. Se recomienda evitar su uso durante el embarazo, pero si se considera necesario debería utilizarse la dosis menor efectiva y evitar en lo posible su uso durante el primer trimestre.
- *Lactancia*: no existen datos en humanos y se considera que existe una toxicidad potencial.

► Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria¹

Los pacientes deberán tener cuidado al utilizar máquinas peligrosas, incluyendo vehículos a motor, hasta que tengan la certeza de que el aripiprazol no les afecta negativamente.

► Sobredosis¹

El tratamiento de la sobredosis debe concentrarse en una terapia de sostén, manteniendo una adecuada aireación, oxigenación y ventilación, y tratamiento sintomático, con monitorización cardiovascular y electrocardiográfica continua para detectar posibles arritmias.

El carbón activado puede ser eficaz en el tratamiento de la sobredosis.

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármaco comparador:

tratamiento: olanzapina, quetiapina, risperidona; valproato, litio, haloperidol

prevención: olanzapina, litio

- 1. Eficacia:** **Tratamiento:** SUPERIOR A PLACEBO Y SIMILAR A HALOPERIDOL Y LITIO
Prevención: SUPERIOR A PLACEBO

Su eficacia en el tratamiento de la manía es superior a la del placebo, tanto en monoterapia como en asociación, y comparable a la de haloperidol y litio. En prevención de nuevos episodios maníacos, el aripiprazol es superior al placebo.

No hay ensayos frente a antipsicóticos atípicos, que evalúen la eficacia comparativa ni en tratamiento (olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona) ni en la prevención de nuevos episodios maníacos (olanzapina). El placebo no constituye un comparador adecuado.

2. Seguridad:

La incidencia de temblores fue menor con el aripiprazol que con el litio, pero se dio mayor incidencia de acatisia y sedación. Respecto al haloperidol, el aripiprazol provocó menos síntomas extrapiramidales, acatisia, temblores y parkinsonismo y más náuseas e insomnio.

No hay ensayos frente a antipsicóticos atípicos, que evalúen la seguridad comparativa ni en tratamiento (olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona) ni en la prevención de nuevos episodios maníacos (olanzapina).

3. Pauta: SIMILAR A OLANZAPINA Y SUPERIOR A LITIO Y HALOPERIDOL

Aripiprazol, olanzapina y risperidona: una vez al día. Quetiapina, ziprasidona: 2 veces al día. Litio: hasta 3 veces al día. Haloperidol: dos o tres veces al día.

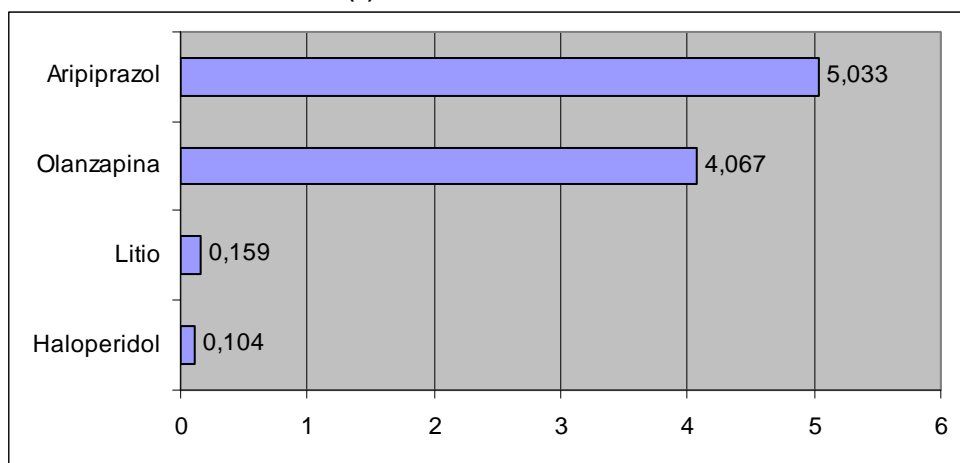
Con respecto al litio, el aripiprazol además presenta la ventaja de no precisar monitorización de los niveles plasmáticos.

4. Coste: MÁS CARO QUE OLANZAPINA Y MUCHO MÁS CARO QUE LITIO Y HALOPERIDOL

tratamiento y prevención:

Presentaciones	DOSIS DIARIA (mg)
haloperidol 10 mg 30 comp	10
litio 400 mg 100 comp	1.200
aripiprazol 15 mg 28 comp	15
olanzapina 10 mg 56 comp	10

COSTE (€) / DÍA



LUGAR EN TERAPÉUTICA¹²⁻¹⁴

En el tratamiento de los episodios maníacos del trastorno bipolar I, se recomienda iniciar el tratamiento con litio, valproato sódico o un antipsicótico. Si la respuesta es inadecuada se considerará la terapia combinada: un antipsicótico más litio o valproato sódico. No debería utilizarse de forma rutinaria la carbamazepina, ni se recomiendan gabapentina, lamotrigina ni topiramato.

En relación con el uso de antipsicóticos en el trastorno bipolar I, existen diferencias en cuanto a las indicaciones aprobadas. Olanzapina y aripiprazol, además de estar autorizados en el tratamiento del episodio maníaco moderado o severo en pacientes con trastorno bipolar I, tienen también autorizada la indicación de prevención de nuevos episodios maníacos; no así quetiapina, risperidona y ziprasidona, indicados únicamente en el tratamiento.

Respecto a la prevención de nuevos episodios en pacientes con trastorno bipolar I, la olanzapina presenta la ventaja de haber demostrado reducir tanto los episodios maníacos como los depresivos, mientras que aripiprazol solamente reduce los episodios maníacos.

CONCLUSIONES:

El aripiprazol es un antipsicótico atípico comercializado en 2005 para el tratamiento de la esquizofrenia, al que se ha autorizado una nueva indicación: tratamiento de los episodios maníacos moderados o severos en pacientes con trastorno bipolar I y prevención de nuevos episodios maníacos en pacientes que presentaron episodios predominantemente maníacos y que respondieron al tratamiento con aripiprazol. Olanzapina también está

autorizada en tratamiento y prevención de los episodios maníacos, no así quetiapina, risperidona y ziprasidona, indicados únicamente en el tratamiento de éstos.

EFICACIA: En el tratamiento agudo, el aripiprazol, tanto en monoterapia como en terapia combinada con litio o valproato, fue más eficaz que placebo. En monoterapia parece ser similar al litio y al haloperidol (aunque los ensayos no estaban diseñados para una comparación directa con dichos fármacos).

En la prevención de nuevos episodios maníacos en pacientes que habían respondido al tratamiento con aripiprazol, éste fue superior a placebo. Sin embargo, no se ha comparado con olanzapina que sí demostró prevenir los episodios tanto maníacos como depresivos.

No hay ensayos frente a antipsicóticos atípicos que evalúen la eficacia comparativa ni en tratamiento ni en la prevención de nuevos episodios maníacos.

SEGURIDAD: En los ensayos clínicos, la incidencia de temblores fue menor con el aripiprazol que con el litio, pero se dio mayor incidencia de acatisia y sedación. Respecto al haloperidol, el aripiprazol provocó menos trastornos extrapiramidales, acatisia, temblores y parkinsonismo y más náuseas e insomnio.

Por el momento, el aripiprazol no ha demostrado poseer ventajas frente a los demás fármacos utilizados en el tratamiento de los episodios maníacos en pacientes con trastorno bipolar I. Respecto a la prevención de nuevos episodios, la olanzapina presenta la ventaja de haber demostrado prevenir tanto los episodios maníacos como los depresivos, mientras que el aripiprazol solamente previene los episodios maníacos.

FRASE RESUMEN: Seguir utilizando los medicamentos existentes con mayor experiencia clínica para el tratamiento y la prevención de episodios maníacos asociados a trastorno bipolar, ya que, con la evidencia disponible actualmente, no se puede recomendar el uso del aripiprazol en sustitución de las terapias establecidas.

CALIFICACIÓN: “NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO”

Posibilidades de calificación: Aporta en situaciones concretas: ★	Importante mejora terapéutica: ★★★ No supone un avance terapéutico: ●	Modesta mejora terapéutica: ★★ No valorable: información insuficiente ¿?
---	--	---

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Euskadi y Navarra.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea-Enkarterri. Osakidetza.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- María Teresa Santamarta Lozano. Farmacéutica de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.
- Elena Valverde Bilbao. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de ABILIFY® (Otsuka pharmaceutical Europe LTD). Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/abilify/H-471-PI-es.pdf>. [consultado: 19/01/09].
2. European Public Assessment Report: Scientific discussion for ABILIFY. EMEA, London. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/abilify/089304en6.pdf>. [consultado: 19/01/09].
3. Keck PE, Jr, Marcus R, Tourkodimitris S, Ali M, Liebeskind A, Saha A, et al. A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. *Am J Psychiatry*. 2003;160:1651-8.
4. Sachs G, Sanchez R, Marcus R, Stock E, McQuade R, Carson W, et al. Aripiprazole in the treatment of acute manic or mixed episodes in patients with bipolar I disorder: a 3 week placebo controlled study. *J Psychopharmacol*. 2006;20:536-46.
5. Keck PE, Orsulak PJ, Cutler AJ, Sanchez R, Torbeyns A, Marcus RN, et al. Aripiprazole monotherapy in the treatment of acute bipolar I mania: a randomized, double-blind, placebo- and lithium-controlled study. *J Affect Disord*. 2009;112:36-49.
6. Young AH, Oren DA, Lowy A, McQuade RD, Marcus RN, Carson WH, et al. Aripiprazole monotherapy in acute mania: 12-week randomised placebo- and haloperidol-controlled study. *Br J Psychiatry*. 2009;194:40-8.
7. Vieta E, Bourin M, Sanchez R, Marcus R, Stock E, McQuade R, et al. Effectiveness of aripiprazole v. haloperidol in acute bipolar mania: double-blind, randomised, comparative 12-week trial. *Br J Psychiatry*. 2005;187(3):235-42.
8. Vieta E, T'joen C, McQuade RD, Carson WH, Marcus RN, Sánchez R, et al. Efficacy of adjunctive aripiprazole to valproate or lithium in bipolar patients with mania who were partially non-responsive to valproate/lithium: a placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2008;165:1316-25.
9. Keck PE, Calabrese JR, McQuade RD, Carson WH, Carlson BX, Rollin LM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled 26-week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(4):626-37.
10. Keck PE, Jr, Calabrese JR, McIntyre RS, McQuade RD, Carson WH, Eudicone JM, et al. Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week, double-blind study versus placebo. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:1480-91.
11. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*. 8th edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins;2008.
12. National Institute for Health and Clinical Excellence. Bipolar disorder. The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. National Clinical Practice Guideline Number 38, July 2006. Disponible en: <http://www.nice.org.uk> [consultado: 24/02/09].
13. *Drugs for psychiatric disorders. Treatment guidelines from The Medical Letter*. 2006;4(46):35-46.
14. Cerecedo Pérez MJ, Combarro Mato J, Muñoz Fontaña S, Rodríguez-Arias Palomo JL. Trastorno bipolar. *Guía Fisterra*. Disponible en: <http://www.fisterra.com/fisterrae/> [consultado: 19/01/09].

Otras evaluaciones realizadas por organismos independientes:

- Scottish Medicines Consortium. NHS Scotland. Aripiprazole 5mg, 10mg, 15mg, 30mg tablets; 10mg, 15mg orodispersible tablets; 1 mg/ml oral solution (Abilify®) No.(498/08)
- Aripiprazole (Abilify^o) Traitement et prévention des épisodes maniaques : un neuroleptique de plus, sans avantage probant. Rev Prescrire. 2008 ; 28(301) :814.

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
Keck PE, et al. Journal of Affective Disorders. 2009;112:36-49. Ref 5 Financiado por Bristol-Myers Squibb y Otsuka Pharmaceutical.	EC aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, de grupos paralelos, control placebo y control activo (litio), en monoterapia. <u>Objetivo:</u> Evaluar la eficacia de respuesta aguda y mantenimiento de aripiprazol en monoterapia en el tratamiento de episodios agudos maníacos en pacientes con trastorno bipolar I.	480 pacientes adultos con diagnóstico de trastorno bipolar I en tratamiento para un episodio agudo maniaco o mixto que requirió hospitalización; puntuación basal escala YMRS ≥ 20 . YMRS basal = placebo 28,9; ARI 28,5; LITIO 29,4. <u>Criterios de exclusión:</u> trastorno bipolar de ciclo rápido, otros trastornos psiquiátricos, abuso sustancias, no respondedor a antipsicóticos ni estabilizadores del estado de ánimo.	Aripiprazol (15-30 mg/día) (n=155) Litio (900-1.500 mg/día) (n=160) Placebo (n=165) Dosis media semana 3: ARI = 23,2 mg/día; LITIO= 1.145 mg/día. Duración: 3 semanas (fase 1) + 9 semanas (fase 2), para evaluar el mantenimiento del efecto. Los pacientes del grupo placebo pasaban a recibir aripiprazol de forma ciega (no fueron incluidos en los análisis). Extensión de 40 semanas. Se permitió uso de lorazepam durante las dos primeras semanas para tratar la ansiedad.	Análisis LOCF. Eficacia: - Variable primaria: cambio medio en la puntuación en la escala YMRS respecto a la situación basal tras 3 semanas de tratamiento. Para el test de superioridad se consideró una diferencia entre los grupos de 5,5 puntos. - Variables secundarias: - cambio medio en la puntuación en la escala CGI-BP SI (mania) respecto a la situación basal tras 3 semanas de tratamiento. - cambio medio en la puntuación en la escala YMRS respecto a la situación basal tras 12 semanas de tratamiento. Seguridad: Efectos adversos,	Placebo = -9,0 (0,8) ARI = -12,6 (0,8) p<0,001 vs placebo LITIO = -12,0 (0,8) p=0,005 vs placebo Placebo = -0,9 (0,1) ARI = -1,4 (0,1) p<0,001 vs placebo LITIO = -1,1 (0,1) p<0,001 vs placebo ARI = -14,5 (0,9) LITIO = -12,7 (0,9) Abandonos a 3 semanas por EA:	Aleatorización: 1 Ciego: 1 Pérdidas: 1 Total: 3 pts Uso anticolinérgicos hasta semana 3: ARI =19,5%, LITIO = 7,5% y placebo 6,1%. No hay datos del uso de propranolol.

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
			Durante todo el estudio se permitió el uso de benzotropina (dosis max 4 mg/día) para tto de síntomas extrapiramidales y propranolol (dosis max 60 mg/día) para acatisia y temblor.	variación de peso, parámetros metabólicos, ECG.	ARI =15%, LITIO = 13% y placebo 8%. Abandonos por acatisia: ARI 3,2%. EA a las 12 semanas: Acatisia: ARI = 14,9%; LI =5,0% Sedación: ARI = 13,0%; LI =6,9% Temblor: ARI = 7,8%; LI =11,9% Sin diferencias en variación de peso, parámetros metabólicos, ECG.	
Young AH, et al. Br J Psychiatry. 2009;194:40-8. Ref 6 Financiado por Bristol-Myers Squibb y Otsuka Pharmaceutical.	EC aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, de grupos paralelos y control placebo y control activo (haloperidol), en monoterapia. <u>Objetivo:</u> Evaluar la eficacia de respuesta aguda y mantenimiento de aripiprazol en monoterapia en el tratamiento de episodios agudos maníacos o mixtos en pacientes con	485 pacientes adultos hospitalizados con diagnóstico de trastorno bipolar I en tratamiento para un episodio agudo maniaco o mixto; puntuación basal escala YMRS \geq 20. YMRS basal = ARI 28,3; HALO 27,2. <u>Criterios de exclusión:</u> Primer episodio maniaco o mixto, trastorno bipolar de ciclo rápido, otros trastornos psiquiátricos, abuso sustancias, riesgo de suicidio, no respondedor a antipsicóticos ni estabilizadores del estado de ánimo.	Aripiprazol (15-30 mg/día) (n=167) HALO (5-15 mg/día) (n=165) Placebo (n=153) Dosis media semana 3: ARI = 23,6 mg/día; HALO= 8,5 mg/día. Duración: 3 semanas (fase 1) + 9 semanas (fase 2), para evaluar el mantenimiento del efecto. Los pacientes del	Análisis ITT y LOCF. Eficacia: - Variable primaria: cambio medio en la puntuación en la escala YMRS respecto a la situación basal tras 3 semanas de tratamiento. Para el test de superioridad se consideró una diferencia entre los grupos de 5,5 puntos. - Variables secundarias: - cambio medio en la puntuación en la escala CGI-BP SI (mania) respecto a la	Placebo = -9,7 () ARI = -12,0 () p=0,039 vs placebo HALO = -12,8 () p=0,005 vs placebo Placebo = -1,1 (0,1) ARI = -1,4 (0,1) p<0,05 vs placebo	Aleatorización: 1 Ciego: 1 Pérdidas: 1 Total: 3 ptos Uso anticolinérgicos hasta semana 3: ARI =15,1%, HALO = 44,2% y placebo 6,5%. No hay datos del uso de propranolol.

	trastorno bipolar I.		grupo placebo pasaban a recibir aripiprazol de forma ciega (no fueron incluidos en los análisis). Se permitió uso de benzodiazepinas durante las dos primeras semanas para tratar la ansiedad. Durante todo el estudio se permitió el uso de anticolinérgicos para tto de síntomas extrapiramidales y propranolol (dosis max 60 mg/día) para acatisia y temblor.	situación basal tras 3 semanas de tratamiento. - cambio medio en la puntuación en la escala YMRS respecto a la situación basal tras 12 semanas de tratamiento. Seguridad: Efectos adversos, variación de peso, parámetros metabólicos.	HALO = -1,5 (0,1) p<0,01 vs placebo ARI = -17,2 () HALO = -17,8 () p=0,564 EA a las 12 semanas: Acatisia: ARI = 11,4%; HALO =24,8% SEP: ARI = 7,8%; HALO =15,2% Abandonos por SEP: ARI 0,6%, HALO 2,4%; abandonos por acatisia: ARI 0,6%, HALO 1,2%. Sin diferencias en variación de peso, parámetros metabólicos.	Tras 12 semanas de tratamiento, el índice de abandonos fue alto: 43% con aripiprazol vs 42% con haloperidol.
Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
Vieta E, et al. Br J Psychiatry. 2005;187(3):235-42. Ref 7 Financiado por Bristol-Myers Squibb y Otsuka Pharmaceutical.	EC aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, de grupos paralelos, control activo, en monoterapia. <u>Objetivo:</u> Evaluar la eficacia de aripiprazol	347 pacientes adultos ambulatorios y hospitalizados con diagnóstico de trastorno bipolar I en tratamiento para un episodio agudo maniaco o mixto; puntuación basal escala YMRS ≥ 20. n=347 (población análisis ITT = 344).	Aripiprazol (15-30 mg/día) (n=175) Haloperidol (10-15 mg/día) (n=172) Dosis media semana 12: ARI = 21,6 mg/día; HALO= 11,1 mg/día.	Análisis ITT modificado (aleatorizados que reciben al menos una dosis) y LOCF. Eficacia: - Variable primaria: porcentaje de respondedores (al menos una mejora del 50% respecto a la situación basal en la	ARI = 49,7 HALO = 28,4 p<0,001 RR: 1,75 (IC95%: 1,33 a 2,30; p	Aleatorización: 1+1 Ciego: 1 Pérdidas: 1 Total: 4 pts Tras 12 semanas de tratamiento, el índice de abandonos fue

	<p>comparado con haloperidol en el tratamiento de episodios agudos maníacos o mixtos.</p>	<p>YMRS basal media = ARI 31,1; HALO 31,5.</p> <p><u>Criterios de exclusión:</u> trastorno bipolar I de ciclo rápido, episodio maniaco de > 4 semanas, abuso sustancias, no respondedor a antipsicóticos, alto riesgo de suicidio, tratamiento reciente con antipsicótico de larga duración, litio o valproato; fluoxetina.</p>	<p>Duración: 12 semanas Extensión de 14 semanas.</p> <p>Tras las 3 primeras semanas (fase 1), los pacientes que continuaban en estado maniaco o con una puntuación alta en la escala de depresión, discontinuaron el tratamiento, mientras que los demás continuaron 9 semanas más (fase 2).</p> <p>Se permitió uso de lorazepam u oxazepam durante los primeros 10 días. No se permitió el uso de anticolinérgicos. Se desconoce si se podía o no usar propranolol.</p>	<p>escala YMRS) tras 12 semanas de tratamiento.</p> <p>Para el test de superioridad se consideró una diferencia entre los grupos del 19%.</p> <p>- Variables secundarias: - porcentaje de respondedores a la semana 3; - tiempo hasta discontinuación por cualquier causa.</p> <p>Seguridad: Efectos adversos, SEP, ECG, variación de peso, parámetros metabólicos.</p>	<p>≤ 0,01). (EMEA)</p> <p>ARI = 50,9 HALO = 42,6 RR ARI vs HALO: 1,19 (IC95%: 0,95 a 1,50; p=0,126). NS.</p> <p>HR HALO vs ARI: 1,96 (IC95%: 1,48 a 2,59; p < 0,001)</p> <p>Abandonos por SEP: ARI 2,9%, HALO 18,9%; abandonos por acatisia: ARI 5,1%, HALO 14,2%.</p> <p>Sin diferencias en variación de peso, ECG.</p> <p>Prolactina sérica por encima límite: ARI 14,1%, HALO 57;1%.</p>	<p>alto: 49,1% con aripiprazol vs 70,9% con haloperidol; p<0,001, principalmente debido a efectos adversos; limita la generabilidad de los resultados.</p> <p>No se permitió la administración de anticolinérgicos; esto podría explicar el mayor índice de abandonos del tratamiento en el grupo con haloperidol.</p>
--	---	--	--	--	--	---

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
Keck PE, et al. J Clin Psychiatry. 2006;67(3):626-37. Ref 9 Financiado por Bristol-Myers Squibb y Otsuka Pharmaceutical.	EC aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, de grupos paralelos, frente a placebo. <u>Objetivo:</u> Evaluar la eficacia y seguridad del aripiprazol en la prevención de la recurrencia de episodios maniacos o depresivos en pacientes con trastorno bipolar I, estabilizados tras haber sufrido un episodio maniaco o mixto (YMRS<10).	161 pacientes diagnosticados de trastorno bipolar I con episodios maniacos o mixtos que habían remitido durante una fase de estabilización, abierta y previa a la aleatorización, de 6 a 18 semanas en Tto con aripiprazol. Puntuación basal escala YMRS=2,1-2,6. Recaída (episodio maniaco, depresivo o mixto), definida como falta de eficacia (hospitalización y/o necesidad de aumento de dosis u otro tratamiento psicotrópico para tratar los síntomas maniacos o depresivos). <u>Criterios de exclusión:</u> historia otras patologías psiquiátricas, abuso sustancias, no respondedor a antipsicóticos, en tratamiento con litio o valproato.	Aripiprazol (15-30 mg/día) (n=78) Placebo (n=83) Dosis media ARI = 24,3 mg/día. Duración: 26 semanas. Extensión de 74 semanas. Se permitió uso de lorazepam y el uso de anticolinérgicos.	Análisis ITT modificado (aleatorizados que reciben al menos una dosis) y LOCF. Eficacia: - Variable primaria: tiempo hasta la primera recaída (episodio maniaco, depresivo o mixto) % pacientes que experimentaron recurrencia en la semana 26 - Variables secundarias: tiempo hasta la primera recaída (episodio maniaco) tiempo hasta la primera recaída (episodio depresivo) Seguridad: Acatisia Temblor Hipertonía	HR: 0,52 (IC95%: 0,30 a 0,91; p = 0,02). ARI: 28% Placebo: 51% HR: 0,31 (IC95%: 0,12 a 0,77; p = 0,01). HR: 0,83 (IC95%: 0,35 a 2,01; p = 0,68). ARI 6,5%, PLA 1,2% ARI 9,1%, PLA 1,2% ARI 3,9%, PLA 1,2%	Aleatorización: 1 Ciego: 1 Pérdidas: 1 Total: 3 ptos El tamaño de muestra se calculó con la premisa de que a los 6 meses el % recurrencias fuera de 45% con placebo y 20% con ARI. Se han observado más recurrencias en ambos grupos 28% con ARI y 51% con placebo. la EMEA no le vio problemas para darle la indicación

EC: ensayo clínico; **ITT:** intención de tratar; **LOCF:** última observación llevada a cabo (*last observation carried forward*); **ARI:** aripiprazol; **HALO:** haloperidol; **CGI-BP SI:** Clinical Global Impression for Bipolar Disorder Severity of Illness; **PLA:** placebo; **SEP:** Síndrome extrapiramidal; **ECG:** electrocardiograma.