

## INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo:	<b>ARIPIPRAZOL</b>
Nombre Comercial y presentaciones:	ABILIFY® (Bristol Myers Squibb) 5 mg 28 comprimidos (133,81 €) 10 mg 28 comprimidos (139,34 €) 15 mg 28 comprimidos (139,34 €)
Condiciones de dispensación:	En pacientes mayores de 75 años, visado de inspección (prescripción inicial por psiquiatra, neurólogo o médico general). En pacientes menores de 75 años, receta médica.
Fecha de evaluación:	Abril 2005
Fecha de comercialización:	Enero 2005
Procedimiento de autorización:	Centralizado

## INDICACIONES APROBADAS<sup>1</sup>

Tratamiento de la esquizofrenia.

## MECANISMO DE ACCIÓN<sup>1</sup>

Aripiprazol (ARI) es un derivado de quinolinona cuyo mecanismo de acción, como el de otros fármacos antipsicóticos, es desconocido. Se ha propuesto que la eficacia de ARI en esquizofrenia está mediada a través de una combinación agonista parcial de los receptores D2 de la dopamina y 5HT1a de la serotonina y antagonista de los receptores 5HT2a de la serotonina.

## FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>

ARI posee una biodisponibilidad de 87% tras administración oral. El pico plasmático se alcanza a las 3-5 horas de tomar la dosis. Se une a proteínas plasmáticas en más de un 99%, sobre todo a albúmina. ARI 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. La semivida de eliminación es de aproximadamente 75 horas para metabolizadores rápidos del CYP2D6 y de 146 horas para metabolizadores lentos. Se elimina aproximadamente un 27% por orina y un 60% en heces.

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN<sup>1,2</sup>

La dosis recomendada de inicio y mantenimiento es de 15 mg/día, administrada como una única dosis diaria con o sin alimentos.

No se ha demostrado un aumento de la eficacia con dosis mayores a la dosis diaria recomendada de 15 mg, aunque algunos pacientes podrían beneficiarse de dosis mayores. Considerando su semivida de eliminación, se recomienda realizar los ajustes de dosis en intervalos no inferiores a dos semanas. La dosis máxima diaria no deberá exceder 30 mg/día.

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, los datos disponibles son insuficientes para establecer recomendaciones. En estos pacientes debe ajustarse la dosis cuidadosamente y se utilizará la dosis máxima de 30 mg/día con precaución.

Pacientes con insuficiencia renal: no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Personas mayores: no se ha establecido la eficacia de ARI en el tratamiento de esquizofrenia en pacientes de 65 años o más. Debido a una mayor sensibilidad en esta población se debe considerar una dosis inicial menor si lo justifican los factores clínicos.

## EFICACIA CLÍNICA

Se han publicado cuatro ensayos que investigan la eficacia, seguridad y tolerabilidad de ARI en el tratamiento de la esquizofrenia. Dos de estas publicaciones son ensayos clínicos aleatorizados (ECA) a corto plazo<sup>3,4</sup> (4 semanas) mientras que las otras dos son ECA de 26 y 52 semanas de duración<sup>5,6</sup>. Existe además una revisión sistemática de la colaboración Cochrane<sup>7</sup> que incluye para su evaluación 10 ECA; 6 de ellos no se han publicado, pero se pueden obtener algunos datos a través de las páginas web de la FDA y EMEA. Según esta revisión la mayoría de los estudios tienen importantes deficiencias (alto porcentaje de abandonos, no informan el valor de las varianzas) que los invalidan para obtener resultados. La eficacia de ARI en esta revisión se midió como:

1. Recurrencia: sólo se considera válido un estudio (5) en el que ARI redujo significativamente la recurrencia a corto y medio plazo frente a placebo (RR 0.66, IC 0.53 a 0.81; NNT 5 IC 4 a 8).
2. Cumplimiento deficiente del protocolo de estudio por falta de eficacia, deterioro o psicosis: Es el único resultado global que se pudo obtener debido a la baja calidad de los estudios. Comparado con placebo ARI produjo mejor cumplimiento del protocolo de estudio (5 ECA; RR 0.66 IC 0.49 a 0.88; NNT 15 IC 10 a 41), no hubo diferencias significativas frente a antipsicóticos típicos (haloperidol y perfenazina, en 5 ECA) ni atípicos (olanzapina y risperidona, 2 ECA).
3. Estado mental: sólo fueron válidos los resultados de un estudio no publicado: no hubo diferencias entre aripiprazol y perfenacina en respuesta al tratamiento evaluado mediante las escalas PANSS (Positive And Negative Syndrome Scale ) y CGI (Clinical Global Impression).

A continuación se describen los ensayos publicados:

### ECA A CORTO PLAZO (4 semanas) (3,4)

Se trata de dos estudios intrahospitalarios en los que se estudia la eficacia, seguridad y tolerabilidad de ARI (15 mg a 30 mg), haloperidol 10 mg y risperidona 6 mg frente a placebo en el tratamiento de exacerbaciones agudas en pacientes diagnosticados de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo. Según estos ensayos, haloperidol, risperidona y ARI consiguen mejorar significativamente el estado de los pacientes frente a placebo. La validez de estos resultados no es aceptada en la revisión sistemática Cochrane por no dar ninguna medida de dispersión (7). Además, la tasa de pérdidas fue elevada (40%), el periodo de seguimiento de 4 semanas se considera demasiado corto ya que la recomendación estándar es de al menos 6 semanas. Por otra parte, aunque los estudios no se diseñaron para comparar las distintas dosis de ARI entre sí, no se observan diferencias de efecto entre unas dosis y otras, lo que unido a que tampoco en los estudios de búsqueda de dosis se encontraron resultados claros, lleva a concluir que la dosis óptima de ARI en el tratamiento de las exacerbaciones agudas no se ha establecido aún.

### ECA A LARGO PLAZO (>26 semanas) (5)

Es un ensayo en pacientes con esquizofrenia crónica estable y de 26 semanas de duración. No se pudo calcular la variable principal (tiempo hasta exacerbación) porque <50% de pacientes con ARI sufrieron una exacerbación. ARI redujo significativamente la recurrencia a corto y medio plazo frente a placebo (RR 0.66, IC 0.53 a 0.81; NNT 5 IC 4 a 8).

Al finalizar el estudio, el 57% de los pacientes tratados con ARI no tuvieron ninguna exacerbación frente al 33.8% de los pacientes tratados con placebo. El porcentaje de abandonos del estudio fue muy alto (54% en el grupo de ARI y 71% en grupo placebo) (5,7).

### ECA A LARGO PLAZO (52 semanas) (6)

Se trata de dos ECA con ARI 30 mg /día (dosis máxima) frente a HALO 10 mg (dosis baja) diseñados para ser analizados conjuntamente. Se incluyeron 1.294 pacientes con esquizofrenia en fase aguda. Se diseñaron para demostrar la superioridad de ARI en el tiempo de mantenimiento de respuesta (ausencia de brotes) a las 52 semanas. No se

observaron diferencias estadísticamente significativas (73.3 % HALO y 77.4% ARI). El elevado índice de abandonos (57% de los pacientes con ARI y 70% con HALO) y a la ausencia de intervalos de confianza lleva a que este resultado no se deba considerar válido. Otra limitación de este ensayo es que no se definió un periodo concreto de tiempo para la variable de eficacia, así un paciente puede responder un día y no al siguiente y se consideraría respondedor. Por otra parte, el criterio de evaluación principal fue poco exigente: consideraba como respuesta una disminución desde el inicio  $\geq$  20% de la escala global PANSS (2,8).

#### ECA no publicados

Existen otros 6 ECA que no se han publicado pero que se describen en la revisión sistemática Cochrane (7) y en la discusión científica de EMEA (2). La EMEA considera importante para la valoración de la eficacia uno de estos ensayos (CN-138-001). El estudio CN 138-001 es un ensayo multicéntrico doble ciego frente a placebo con tres dosis fijas de (10, 15 y 20 mg) en pacientes hospitalizados con esquizofrenia aguda. Hubo un 66% de abandonos y las tres dosis de ARI fueron superiores a placebo en la escala PANSS global. Algunos de estos ensayos a su vez se publicaron en un artículo que no valora eficacia, sino seguridad y tolerancia de 5 ECA conjuntos (9).

La revisión sistemática Cochrane analiza un estudio presentado en un congreso y que incluía 300 pacientes resistentes a antipsicóticos excepto clozapina y perfenazina. No hubo diferencias entre aripiprazol 15-30 mg/día y perfenacina 8-64 mg/día en respuesta al tratamiento evaluado mediante las escalas PANSS y CGI (7).

## **SEGURIDAD**

En ensayos, el perfil de efectos adversos es el típico de los neurolepticos. La información disponible es insuficiente, por lo que se deben evaluar mejor los efectos adversos graves y los efectos a largo plazo.

Según la revisión Cochrane los efectos adversos clínicamente importantes observados son (7):

- Ansiedad: no hubo diferencias significativas frente a placebo, antipsicóticos típicos ni atípicos.
- Síntomas extrapiramidales específicos: no hubo diferencias significativas en síntomas extrapiramidales informados entre ARI, antipsicóticos típicos y atípicos y placebo. La necesidad de medicación antiparkinsoniana fue menor para ARI frente a antipsicóticos típicos (4 ECA; RR 0.45 IC 0.33 a 0.60; NNT 4 IC 3 a 5). No se puede descartar que con estudios mayores se puedan ver diferencias estadísticas en acatisia frente a antipsicóticos típicos.
- Insomnio: Ocurrió con frecuencia (24-35%), sin diferencias frente a placebo y antipsicóticos atípicos (datos heterogéneos), y con mayor frecuencia que con los antipsicóticos típicos (RR 2.23 IC 1.57 a 3.18; NND 4 IC 3 a 9).
- Aumento de peso >7%: No hay diferencias significativas, aunque más pacientes aumentan el peso con ARI. Frente a atípicos los resultados son heterogéneos, en un ensayo el aumento de peso fue superior con olanzapina frente a ARI.
- Incremento intervalo QTc: No hubo diferencias entre ARI y placebo aunque las desviaciones estándar son muy grandes. El cambio medio fue inferior con ARI frente a risperidona.
- Prolactina: ARI provoca menor aumento que placebo y risperidona aunque la comparativa frente a risperidona no es un análisis por intención de tratar.
- Los niveles de colesterol, glucosa, LDL y HbA1c fueron similares a placebo.

Según la ficha técnica (1), las reacciones adversas que se producen más frecuentemente (> 1/100) son: mareos, insomnio, acatisia, somnolencia, temblor, visión borrosa, náuseas, vómitos, dispepsia, estreñimiento, dolor de cabeza, astenia. Poco frecuentes (> 1/1.000, < 1/100): taquicardia, hipotensión ortostática.

Otros efectos adversos considerados de especial interés en este grupo de fármacos son (2):

- Discinesia tardía: La incidencia de discinesia tardía en los ensayos (0,38%) ha sido similar a la de otros antipsicóticos. En los ensayos a largo plazo, la incidencia con ARI ha sido similar a haloperidol.
- Síndrome neuroleptico maligno: La incidencia en los ensayos ha sido de 0,02%, ligeramente inferior a la documentada con los antipsicóticos (0,07-0,2%).
- Convulsiones: En los ensayos su incidencia ha sido del 0,38%.

Olanzapina y risperidona se han asociado a un incremento de la mortalidad respecto a placebo, así como un incremento del riesgo de accidente cerebrovascular. Esto ha llevado a que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios redactase una nota de seguridad y a que se requieran unas condiciones especiales (visado) para la dispensación de antipsicóticos atípicos en pacientes de edad avanzada. Recientemente ARI se ha incluido en este listado: en tres ensayos clínicos de ARI frente a placebo, en 938 pacientes diagnosticados de demencia y con una edad media de 88 años, los accidentes cerebrovasculares con ARI (dos de ellos mortales) fueron dos veces más frecuentes que con placebo (1.3% ARI y 0.6% placebo). El riesgo parece dosis dependiente (8).

## **Advertencias y precauciones<sup>1</sup>**

La mejoría clínica del paciente durante el tratamiento antipsicótico, podría tardar varios días a algunas semanas. Los pacientes deben estar estrechamente controlados durante este periodo.

Discinesia tardía: en estudios de pre-comercialización de hasta un año de duración, se han notificado casos poco frecuentes de discinesia durante el tratamiento con ARI. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía en un paciente tratado con ARI, se debería considerar una reducción de dosis o la interrupción del tratamiento. Estos síntomas pueden empeorar temporalmente o incluso pueden manifestarse después de la interrupción del tratamiento.

Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM): SNM es un complejo de síntomas potencialmente mortal asociado a fármacos antipsicóticos. En estudios de pre-comercialización se han notificado casos raros de SNM durante el tratamiento con ARI. Las manifestaciones clínicas del SNM son hipertermia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o presión sanguínea irregular, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca). Los signos adicionales pueden incluir un aumento de creatina fosfoquinasa, mioglobinuria (rabdomiólisis), e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM, o presenta una fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, todos los medicamentos antipsicóticos, incluyendo ARI deben ser interrumpidos.

Convulsiones: en estudios de pre-comercialización se han notificado casos poco frecuentes de convulsiones durante el tratamiento con ARI. Por lo tanto, se deberá utilizar ARI con precaución en pacientes epilépticos o con historia de convulsiones.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: Al igual que con otros antipsicóticos, los pacientes deberán tener cuidado al utilizar máquinas peligrosas, incluyendo vehículos a motor, hasta que tengan la certeza de que ARI no les afecta negativamente.

Sobredosis: La experiencia en un número limitado de adultos expuestos a dosis de ARI de hasta 140 mg/día, no revelaron acontecimientos adversos inesperados. El tratamiento de la sobredosis debe concentrarse en una terapia de sostén, manteniendo una adecuada aireación, oxigenación y ventilación, y tratamiento sintomático. Se debe considerar la posibilidad de múltiples fármacos implicados. Entonces, se debe empezar inmediatamente la monitorización cardiovascular y se debe incluir la monitorización electrocardiográfica continua para detectar posibles arritmias. En cualquier confirmación o sospecha de sobredosis con ARI, la monitorización y supervisión médica deberá continuar hasta la recuperación del paciente. El carbón activado puede ser eficaz en el tratamiento de la sobredosis. Es improbable que la hemodiálisis sea útil en el tratamiento de la sobredosis dado que ARI presenta una fuerte unión a proteínas plasmáticas.

## **Utilización en situaciones especiales<sup>1</sup>**

Embarazo: No hay ensayos en mujeres embarazadas bien controlados y adecuados con ARI. Estudios en animales, no pueden excluir el desarrollo potencial de toxicidad. Las pacientes deberán notificar a su médico si están embarazadas o tienen intención de quedarse embarazadas durante el tratamiento con ARI. Debido a información de seguridad insuficiente en humanos y datos inciertos en estudios de reproducción animal, este medicamento no debe utilizarse en el embarazo, a menos que el beneficio esperado justifique claramente un riesgo potencial en el feto. Categoría C de la FDA.

Lactancia: ARI se excreta en la leche de ratas tratadas durante la lactancia. Se desconoce si ARI se excreta en la leche humana. Se deberá advertir a las pacientes que no den de mamar si están tomando ARI.

## **Interacciones<sup>1</sup>**

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

Cuando ARI se administra conjuntamente con potentes inhibidores o inductores de las isoenzimas CYP3A4 o CYP2D6, debe modificarse la dosis de ARI. 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, ritonavir.

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

Debido a la acción de ARI en el SNC se debería utilizar con precaución cuando se utilice en combinación con alcohol u otros fármacos de acción central.

## LUGAR EN TERAPÉUTICA

ARI puede ser efectivo para el tratamiento de la esquizofrenia, pero no es claramente diferente de los antipsicóticos típicos (haloperidol, perfenazina) y los antipsicóticos atípicos (risperidona, olanzapina) en cuanto a respuesta al tratamiento, eficacia o tolerabilidad. En comparación con los antipsicóticos típicos, ARI puede tener mayor riesgo de insomnio y menor necesidad de medicación antiparkinsoniana adicional; en comparación con los antipsicóticos atípicos, podría tener menor riesgo de prolactina elevada y de prolongación del intervalo QTc. Deben realizarse ensayos controlados aleatorios pragmáticos a corto, medio y largo plazo para determinar su posición en la práctica clínica diaria.

## RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

**Fármaco comparador:** haloperidol/ antipsicóticos atípicos: risperidona, olanzapina

### Eficacia SIMILAR

ARI se ha mostrado similar a antipsicóticos típicos (haloperidol y perfenazina) y atípicos (olanzapina y risperidona) en eficacia medida como cumplimiento deficiente del protocolo de estudio por falta de eficacia, deterioro o psicosis. En cuanto a estado mental se ha mostrado similar a perfenazina.

### Seguridad SIMILAR

Sin diferencias frente a antipsicóticos típicos ni atípicos en ansiedad y síntomas extrapiramidales específicos (menos medicación antiparkinsoniana que con los antipsicóticos típicos). Sin diferencias en insomnio frente a atípicos, no queda claro el beneficio con respecto al aumento de peso e incremento del intervalo QTc. Parece superior a risperidona en cuanto al incremento de la prolactina.

### 1. Pauta SIMILAR

Una vez al día. Se debe modificar la dosis en caso de asociar con inhibidores o inductores del citocromo P450 con los que interacciona al igual que otros antipsicóticos típicos y atípicos.

### 2. Coste SUPERIOR/SIMILAR

El coste de ARI es muy superior al de haloperidol y similar a otros antipsicóticos atípicos.

## CONCLUSIÓN

Aripiprazol (ARI) es un antipsicótico atípico autorizado en el tratamiento de la esquizofrenia.

ARI es tan eficaz como los antipsicóticos típicos y atípicos, aunque los datos son demasiado escasos como para permitir cualquier conclusión firme. Se necesitan más estudios para validar estos resultados.

ARI no ofrece ventajas significativas sobre los antipsicóticos típicos y atípicos, con la excepción de ocasionar menos hiperprolactinemia y prolongación en el intervalo QTc que risperidona.

Por el momento, no existen evidencias que sugieran que ARI sea más efectivo que otros antipsicóticos y se requiere más información sobre su perfil de eficacia y seguridad a largo plazo.

**FRASE RESUMEN:** “Continuar utilizando antipsicóticos con mayor experiencia de uso en esquizofrenia, ya que ARI no aporta ventajas en cuanto a eficacia, seguridad, pauta de administración ni coste”.

## CALIFICACIÓN: “NO APORTA NADA NUEVO”

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

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de ABILIFY® (Otsuka pharmaceutical Europe LTD).
2. Discusión científica de la EMEA.
3. Kane JM, Carson WH, Saha AR, McQuade RD, Ingenito GG, Zimbroff DL, et al. Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(9):763-71.
4. Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ, Carson WH, Ali M, Stock E, et al. Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(7):681-90.
5. Pigott TA, Carson WH, Saha AR, Torbeyns AF, Stock EG, Ingenito GG; Aripiprazole Study Group. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(9):1048-56.
6. Kasper S, Lerman MN, McQuade RD, Saha A, Carson WH, Ali M, et al. Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2003;6(4):325-37.
7. El-Sayeh HG, Morganti C. Aripiprazol para la esquizofrenia (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible a: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
8. Aripiprazol (Abilify). Encore un neuroleptique, sans plus. *Rev Prescrire*. 2005; 25 (259):181-6.
9. Marder SR, McQuade RD, Stock E, Kaplita S, Marcus R, Safferman AZ, et al. Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials. *Schizophrenia Research*. 2003; 61:123-6

### Otras evaluaciones de interés :

- Aripiprazole (Abilify) for schizophrenia. Accesible en: <http://www.npsradar.org.au/site.php?page=1&content=/npsradar/content/aripiprazole.html>
- Concise evaluated information to support the managed entry of new medicines in the NHS. Aripiprazole Issue n°04/07. June 2004. Accesible en: [www.ukmi.nhs.uk/NewMaterial/html/docs/AripiprazoleNMP0604.pdf](http://www.ukmi.nhs.uk/NewMaterial/html/docs/AripiprazoleNMP0604.pdf)
- MTRAC. Veredict & Summary. Aripiprazole (Abilify) for the treatment of schizophrenia. Accesible en: [www.keele.ac.uk/depts/mm/MTRAC/ProductInfo/verdicts/A/ARIPRAZOLE.pdf](http://www.keele.ac.uk/depts/mm/MTRAC/ProductInfo/verdicts/A/ARIPRAZOLE.pdf)
- Anónimo. New drugs. *Australian Prescriber* 2003; 26 (5): 118. Accesible en: [www.australianprescriber.com](http://www.australianprescriber.com)

**INFORME DE ARIPIRAZOL: TABLA RESUMEN DE ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS (ECR)**

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión de los pacientes)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>Kane JM, et al. J Clin Psychiatry 2002; 63:763-71 (Ref 3)</p> <p>Financiado por Otsuka y Bristol- Myers Squibb.</p>	<p>Multicéntrico, randomizado, doble-ciego, controlado frente a placebo, intrahospitalario. 4 semanas</p> <p><i>Objetivo:</i> eficacia, seguridad y tolerabilidad de ARI 15 mg y 30 mg y haloperidol (HALO) 10 mg frente a placebo en el tratamiento de pacientes con crisis aguda de esquizofrenia o trastorno esquizofrénico- afectivo.</p>	<p>502 pacientes</p> <p>414 randomizados</p> <p>248 finalizan</p> <p>Inclusión: pacientes 18-65 años (media 39) con esquizofrenia hospitalizados por una crisis aguda y que no son refractarios a los antipsicóticos.</p> <p>Exclusión: cualquier otra patología crónica o aguda, incluidas las psiquiátricas, historial de violencia, intentos de suicidio, abuso de drogas.</p>	<p>1) <i>Screening inicial</i> 2) <i>Fase lavado: equivalente a 1 ciclo de tratamiento más 1 semana (y como mínimo 5 días): placebo</i> 3) <i>Randomización</i></p> <p>- ARI 15mg/día (n=102) - ARI 30mg/día (n=102) - HALO 10mg/día (n=104) - Placebo (n=106)</p>	<p>Eficacia: variación en las escalas PANSS total, PANSS subescala positiva y escala CGI de severidad de la enfermedad a las 4 semanas (o última observación).</p> <p>Tolerabilidad: se evaluaron los efectos adversos y su intensidad semanalmente. Los síntomas extrapiramidales se evaluaron mediante tres escalas (Simpson- Angus, Barnes Akathisia y AIMS)</p>	<p><u>PANSS total</u> (vs placebo): - Placebo: -2,9 -ARI 15mg: -15,5 (p&lt;0,001) - ARI 30mg: -11,4 (p=0,009) - HALO 10mg: -13,8 (p=0,001)<u>PANSS subescala positiva</u> (vs placebo): - Placebo: -0,6 -ARI 15mg: -4,2 (p&lt;0,001) - ARI 30mg: -3,8 (p=0,001) - HALO 10mg: -4,4 (p&lt;0,001) <u>PANSS subescala negativa (vs placebo):</u> - Placebo: -1,2 -ARI 15mg: -3,6 (p&lt;0,06) - ARI 30mg: -2,3 (p= 0,213) - HALO 10mg: -2,9 (p&lt;0,043) <u>CGI-severidad</u> (vs placebo): - Placebo: -0,1 -ARI 15mg: -0,6 (p&lt;0,001) - ARI 30mg: -0,4 (p=0,019) - HALO 10mg: -0,5 (p=0,002) El porcentaje de retiradas por RAM fue similar en los 3 grupos activos. RAM más frecuentes: cefalea, ansiedad, insomnio, náuseas y mareo.</p>	<p>No dan varianza al dar valor de escalas (PANSS, CGI, BAS..) AIT modificado.</p> <p>El porcentaje de pérdidas fue del 40%</p> <p>La evaluación de la seguridad (uno de los objetivos del estudio) no es posible en un estudio de 4 semanas.</p> <p>. No se trata de un estudio comparativo de aripiprazol vs haloperidol.</p> <p>. Se ha sugerido que los antipsicóticos atípicos son más eficaces que los convencionales en la mejora de síntomas negativos: ARI a dosis de 30 mg no ha sido mejor que placebo.</p> <p>. Síntomas extrapiramidales: ARI 15 mg y 30 mg no presentan diferencias frente a placebo en las tres escalas utilizadas. HALO presenta más síntomas que placebo según las escalas Simpson- Angus y Barnes, pero no según la AIMS.</p>	<p>DC: 1 Rand: 1 Pérd: 0 DC OK: - Ran OK: -</p> <p align="center">2</p> <p align="right">7</p>

<p>Potkin SG, et al. Arch Gen Psychiatry 2003;60:681-90 (Ref 4)</p> <p>Financiado por Otsuka y Bristol-Myers Squibb.</p>	<p>Multicéntrico, randomizado, doble-ciego, intrahospitalario. 4 semanas</p> <p><i>Objetivo:</i> eficacia, seguridad y tolerabilidad de ARI 20 mg y 30 mg frente a placebo y risperidona 6 mg (RIS) como control activo en el tratamiento de pacientes con una exacerbación aguda de esquizofrenia o trastorno esquizofrénico-afectivo.</p>	<p>487 screening 448 fase lavado 404 randomizados</p> <p>403 análisis de seguridad</p> <p>392 análisis de eficacia</p> <p>242 finalizan</p> <p>Inclusión: pacientes 18-65 años (media 39) con esquizofrenia hospitalizados por una crisis aguda y que no son refractarios a los antipsicóticos. PANSS &gt; 60</p> <p>Exclusión: cualquier otra patología crónica o aguda, incluidas las psiquiátricas, historial de violencia, intentos de suicidio, abuso de drogas.</p>	<p>- <i>Screening inicial</i> - <i>Fase lavado: equivalente a 1 ciclo de tratamiento más 1 semana (y como mínimo 5 días): placebo</i> - <i>Randomización</i></p> <p>- ARI 20mg/día (n=101) - ARI 30mg/día (n=101) - RIS 6mg/día (n=99) - Placebo (n=103)</p>	<p>Eficacia: variación en las escalas PANSS total, PANSS subescala positiva y escala CGI de severidad de la enfermedad a las 4 semanas (o última observación).</p> <p>Tolerabilidad: se evaluaron los efectos adversos y su intensidad semanalmente. Los síntomas extrapiramidales se evaluaron mediante tres escalas (Simpson-Angus, Barnes Akathisia y AIMS)</p>	<p><u>PANSS total</u> (vs placebo): - Placebo: -5,0 -ARI 20mg: -14,5 (p=0,001) - ARI 30mg: -13,9 (p=0,003) - RIS 6mg: -15,7 (p&lt;0,001)</p> <p><u>PANSS subescala positiva</u> (vs placebo): - Placebo: -1,8 -ARI 20mg: -4,9 (p=0,001) - ARI 30mg: -3,9 (p=0,02) - RIS 6mg: -5,2 (p&lt;0,001)</p> <p><u>CGI-severidad</u> (vs placebo): - Placebo: -0,2 -ARI 20mg: -0,5 (p=0,03) - ARI 30mg: -0,6 (p=0,006) - RIS 6mg: -0,7 (p&lt;0,001)</p> <p>El porcentaje de retiradas fue similar en los 3 grupos activos. EPS: similar RIS y ARI</p> <p><u>Niveles prolactina:</u> ARI 20 y 30 mg sin diferencias con placebo, aumento con RIS. Aumento de peso (&gt;7%) significativo con RIS y ARI. Incremento QT: 0 pacientes ARI, 3 con RIS.</p>	<p>No dan varianza (CGI, PANSS, SAS, BAS...)</p> <p>Abandonos 40%</p> <p>AIT modificado.</p> <p>. La evaluación de la seguridad (uno de los objetivos del estudio) no es posible en un estudio de 4 semanas.</p> <p>. No se trata de un estudio comparativo de aripiprazol vs risperidona.</p> <p>. No se señala las dosis de lorazepam (único psicotrópico permitido) que recibe cada grupo</p> <p>. Tanto las dos dosis de ARI como RIS comenzaron a diferenciarse de placebo en las variables principales a la 1ª semana.</p>	<p>DC: 0 Rand: 1 Pérd: 1 DC OK: - Ran OK: -</p> <p>2</p>
--	---	---	--	--	---	--	--

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión de los pacientes)	Pauta de tratamiento	Variabes de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>Pigott TA, et al. J Clin Psychiatry 2003;64:1048-56 (Ref 5)</p> <p>Financiado por Otsuka y Bristol- Myers Squibb.</p>	<p>Multicéntrico, randomizado, doble-ciego, controlado frente a placebo. 26 semanas</p> <p><i>Objetivo:</i> eficacia, seguridad y tolerabilidad de ARI 15 mg frente a placebo en la prevención de exacerbaciones agudas en pacientes con esquizofrenia crónica y sintomatología estable.</p>	<p>310 randomizados</p> <p>306 análisis de seguridad</p> <p>297 análisis de eficacia</p> <p>116 finalizan Media: 42 años y PANSS 82.</p> <p>Inclusión: pacientes &gt;18 años con esquizofrenia crónica (≥2 años) estable durante los 3 últimos meses y en tratamiento con antipsicóticos.</p> <p>Exclusión: exacerbación aguda, cualquier otra patología psiquiátrica, resistencia a los antipsicóticos, intentos de suicidio, abuso de drogas.</p>	<p>- Screening inicial - Fase lavado de 3 días - Randomización</p> <p>- ARI 15mg/día (n=155) - Placebo (n=155)</p>	<p>Eficacia: se mide como tiempo hasta la siguiente exacerbación</p> <p>Exacerbación: 1 ó más de los siguientes criterios: - ≥5 en escala CGI-I - ≥5 en subescalas de hostilidad o no- cooperación de PANSS en 2 días sucesivos - aumento ≥20% escala PANSS</p> <p>Los síntomas extrapiramidales se evaluaron mediante tres escalas (Simpson- Angus, Barnes Akathisia y AIMS)</p>	<p>Variable principal (tiempo hasta exacerbación) no se pudo calcular porque &lt;50% de pacientes con ARI sufrieron una exacerbación.</p> <p>Supervivencia sin exacerbaciones a la semana 26: mayor en ARI (62,6% vs 39,4%, p&lt;0,001)</p> <p>Porcentaje de retiradas menor en ARI (54,2%) frente a placebo (71,0%).</p> <p>La incidencia de efectos adversos fue similar en ambos grupos.</p> <p>Más síntomas extrapiramidales en grupo de ARI: 20,3% vs 13,1%</p>	<p>Solo dan información de efectos adversos con incidencia &gt;5%.</p> <p>No dan variación de PANSS, CGI, BPRS...</p>	<p>DC: 1 Rand: 1 Pérd: 0 DC OK: - Ran OK: -</p> <p>2</p>

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión de los pacientes)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
<p>Kasper S, et al. Int J Neuropsychopharmacol. 2003;6(4):325-37. (Ref 6)</p> <p>Financiado por Otsuka y Bristol-Myers Squibb.</p>	<p>2 ECA diseñados para análisis conjunto. Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego. 52 semanas</p> <p><i>Objetivo:</i> eficacia, seguridad y tolerancia de ARI 30 mg y HALO 10 mg en mantenimiento a largo plazo de pacientes con esquizofrenia crónica tras un brote agudo.</p> <p><i>Diseño:</i> Mostrar superioridad. Muestra con <math>\beta=80\%</math> y <math>\alpha = 0.05</math> para detectar diferencia 12% en variable principal</p>	<p>1.294 pacientes</p> <p>1.290 seguridad</p> <p>1.283 eficacia</p> <p>Inclusión: pacientes 18-65 años (media 37) con esquizofrenia crónica que sufren un brote agudo, no refractarios a antipsicóticos, nivel <math>\geq 60</math> PANSS con nivel <math>\geq 4</math> (moderado) en 2 de los 4 ítems de la subescala de ítems psicóticos de PANSS, al inicio del estudio (valor medio PANSS 95)</p> <p>Exclusión: ideas suicidas, otras psicopatías, tto por enf. neurológica (no EPS o TD), necesidad de medicación prohibida en protocolo, abuso de drogas</p>	<p>Periodo de lavado de 5 días si tto previo, si tto depot: 1 ciclo + 1 semana. (Más corto si hay clínica).</p> <p>- ARI 30 mg (n=861)</p> <p>- HALO 5mg, 3 días, luego 10 mg (n= 433)</p> <p>Tras la semana del brote se permite reducir a 20 mg ARI o 7 mg HALO según criterio médico.</p> <p>Se permite uso de benzodiazepinas y anticolinérgicos.</p>	<p><i>Eficacia:</i> <i>Variable ppal:</i> tiempo hasta brote en respondedores.</p> <p>Respuesta: reducción <math>\geq 20\%</math> desde nivel basal, en PANSS total en cualquier momento.</p> <p>Brote: aumento en CGI de 6-7 en dos visitas o un EA o empeoramiento de esquizofrenia o un nivel de 5-7 en <math>\geq 1</math> de los 4 ítems de la subescala psicótica PANSS en dos visitas consecutivas</p> <p><i>Variable 2ª:</i> reducción <math>\geq 30\%</math> desde nivel basal, en PANSS (mantenido <math>&gt; 28</math> días + una visita)</p> <p><i>Seguridad:</i> en cada visita: efectos informados por el paciente, evaluación clínica estándar, signos vitales estandarizados y evaluación de movimientos y</p>	<p><b>Alto porcentaje de abandono: 62%; 57% ARI y 70% HALO.</b></p> <p>Excluidos 11 pacientes (8 con ARI y 3 con HALO) por ausencia de evaluación eficacia</p> <p>Variable ppal (estimada a semana 52): 77% respondedores con ARI y 73% pacientes con HALO, <math>p=0.427</math>, N.S.</p> <p>Variable 2ª: 85% ARI y 79% HALO, <math>p=0,098</math></p> <p>Seguridad: EA 78% ARI vs 87% HALO Abandonos por EA: 25% ARI vs 32% HALO. Incidencia de EPS: 58% HALO y 27% ARI, <math>p&lt;0.001</math>. En el grupo de ARI hay más descensos en niveles de prolactina No hay diferencias entre los dos grupos en ECG y aumento de peso.</p>	<p>No dan varianza en escalas: BAS, PANSS... La variable de eficacia es un criterio combinado y un criterio muy laxo. Menos exigente que los ECA a largo plazo de antipsicóticos en esquizofrenia que exigen mejora sintomática mantenida en el tiempo.</p> <p>ARI se ha usado a la dosis máxima autorizada, mientras que HALO se ha usado a dosis medias, lo cual puede favorecer a ARI.</p> <p>Según la EMEA, el estudio se diseñó para demostrar superioridad de ARI pero no lo consiguió.</p> <p>Problemas en la cumplimentación de buenas prácticas clínicas (documentar ajuste de dosis, dosis real administrada, cambio en la definición de respuesta, no se ha podido clasificar 2 EA, entrenamiento de los investigadores con escalas).</p>	<p>DC: 1 Rand: 1 Pérd: - DC OK: - Ran OK: -</p> <p>2</p>

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión de los pacientes)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
				medidas. Evalúan EPS y escalas SAS, AIMS y BAS.			

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión de los pacientes)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
Marder SR, et al. Schizophr Res. 2003;61(2-3):123- 36. (Ref 9)  Financiado por Otsuka y Bristol- Myers Squibb.	Análisis combinado de 5 ensayos multicéntricos, hospitalarios, doble ciego, controlados frente a placebo (2 ECA en fase II y 3 en fase III). 4-6 semanas  Evaluar <b>seguridad y tolerancia</b> de ARI	<i>Inclusión:</i> Pacientes 18-65 años, hospitalizados, respondedores a antipsicóticos, con brote agudo de esquizofrenia o trastorno esquizofrénico- afectivo. En 3 ECA: PANSS ≥ 60. En 2 ECA: BPRS ≥30-36  <i>Exclusión:</i> otras enfermedades psicóticas en tto, historial violento o intentos suicidio, enf. neurológicas distintas a discinesia tardía o EPS, historia de abuso de drogas.	Periodo de lavado mínimo 2 días.  Una vez al día vía oral - ARI 2-30mg n= 932 - placebo, n= 416 - HALO 5-20 mg, n= 201 (en 3 ECA)  Duración: 4 semanas en 4 ECA y 6 semanas en 1 ECA		Análisis por última medida de resultado  <u>Completan el estudio:</u> 54% con ARI, 58% HALO y 44% placebo. <u>Abandonos por no eficacia:</u> ARI: 12%, HALO 14%, placebo 20% <u>Abandonos por EA:</u> Similares en los 3 grupos.  EA más frecuentes con ARI: cefalea (31.7%), insomnio (24,1%), náuseas y vómitos (14 y 12%) y mareos (11.45). Acatisia, EPS y somnia menor frecuentes con ARI que con HALO. Sólo relación dosis-EA con ARI para somnolencia. Discinesia tardía: ARI	Mayoría estudios (4 de 5) duración de 4 semanas. La recomendación son 6 semanas.  No evalúan eficacia. 4 de estos 5 estudios (salvo el 4), se encuentran en la valoración de eficacia de la discusión científica de la EMEA.	DC: 1 Rand: 1 Pérd: - DC OK: - Ran OK: -  2

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión de los pacientes)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
					<p>0.2%, placebo 0.2%, HALO 0%</p> <p><u>Escala SAS:</u> No cambios desde inicio con ARI, HALO más síntomas parkinsonianos que placebo, (p≤0.01).</p> <p><u>Escala BAS:</u> Poco cambio desde inicio. ARI a 15 mg y HALO más acatisia que placebo. No relación dosis-respuesta con ARI. <u>Escala AIMS:</u> Mejora discinesia desde inicio con todas las dosis de ARI y HALO. Mejor que placebo (p≤0.01) ARI 20 y 30 mg.</p> <p><u>% pacientes con anticolinérgicos para EPS:</u> 18.7% ARI, 14.8% placebo y 42% HALO</p> <p><u>Incremento peso &gt;7%:</u> 8.1% ARI, 9.8% HALO y 3.2% placebo.</p> <p><u>Incremento de prolactina en pacientes con valores normales al inicio:</u> 1.8% ARI, 7.0% placebo, 54.1% HALO</p> <p><u>% pacientes incremento intervalo QT &gt;450ms:</u> 0.2%</p>		

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión de los pacientes)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
					ARI, 1.1% HALO, 0.3% placebo Colesterol: No aumento con ARI frente placebo, sí con HALO (8mg/dl). Glucosa $\geq$ 200mg/dl: ARI 1.4%, HALO 2.7%, placebo 1.3%		

**AIMS:** Abnormal Involuntary Movement Scale; **AIT:** análisis por intención de tratar; **ARI:** aripiprazol; **BAS=** Barnes Akathisia Rating Scale, **BPRS=** Brief Psychiatric Rating Scale; **CGI:** Clinical Global Impression; **CGC-I=** Clinical Global Impression Severity of Illness; **EA:** Efecto adverso; **EPS=** Propensión de Síndromes extrapiramidales

**HALO:** haloperidol; **MADRS=** Montgomery-Asberg Depresión Rating Scale; **NE:** no se especifica en el estudio la significación de los resultados; **NS:** resultados no significativos; **PANSS:** Positive and Negative Syndrome Scale (rango 0-120); **RIS:** risperidona; **SAS=** Simpson-Angus scale. **TD:** discinesia tardía

(\*) Estudio de baja calidad: puntuación < 3