



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCIÓN GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



"Año de la Infraestructura para la integración"

DIRECCIÓN EJECUTIVA DE ACCESO Y USO DE MEDICAMENTOS
Area de Uso Racional de Medicamentos

INFORME TÉCNICO N° 24 - 2005:
Aripiprazole tabletas

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado: Aripiprazole
Institución: HOSPITAL NACIONAL HERMILIO VALDIZAN
Alternativas del PNME 2002: No consigna en la solicitud
Motivo de la solicitud: Reaccion adversa que determine la suspension del medicamento en el paciente e inexistencia de otra alternativa en el PNME
Condicion(es) clínica(s) solicitada(s): Esquizofrenia
Otros datos de la Solicitud:

Bimestre	Casos estimados:	Cantidad solicitada
Mar - Abr 2005	06	360
May - Jun 2005	06	360

II. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME 2002: Haloperidol 10 mg tableta
Haloperidol 5 mg tableta
Risperidona 2 mg tableta
Clozapina 25 mg tableta
Clozapina 100 mg tableta
DCI: Aripiprazole
ATC: N05AX12 Otros antipsicóticos - Aripiprazole
Grupo Terapéutico OMS: Antipsicóticos
Dosis Diaria Definida: 15 mg



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



"Año de la Infraestructura para la integración"

Disponibilidad en el mercado: 02 Registros sanitarios¹ como aripiprazol de 15 mg

BRISTOL MYERS SQUIBB MANUFACTURING COMPANY	Abilify 15 mg	2
FARMINDUSTRIA S.A.	Bilive 15 mg	1

Precio de venta unitario: S/. 3.00^{2*}

Fecha de búsqueda bibliográfica: Octubre 2005[†]

Condición(es) clínicas evaluadas: Esquizofrenia

ARIPIPRAZOL Y TERAPIA DE LA ESQUIZOFRENIA

- Aripiprazol es el primer antipsicótico con efecto agonista parcial sobre el receptor D2, a diferencia del resto de antipsicóticos que son antagonistas puros. Ante un exceso de dopamina, actúa como un antagonista, base de su actividad frente a la sintomatología psicótica positiva. Por el contrario, en estados hipodopaminérgicos se comporta como un agonista D2; a nivel prefrontal, esto tendría un efecto desinhibidor que podría explicar su acción frente a los síntomas negativos.^{3,4,5}
- Sus efectos sobre receptores serotoninérgicos también son innovadores: antagonista 5HT2A (como los restantes 'atípicos', efecto relacionado con la eficacia para síntomas negativos), pero agonista 5HT1A. Este último efecto inhibe las neuronas serotoninérgicas, con aumento secundario de la actividad de dopamina en el estriado, lo que reduciría el riesgo de extrapiramidalismo pese a la existencia de un bloqueo D2. Por este motivo, el aripiprazol se ha considerado el primer representante de una nueva clase de antipsicóticos, los "estabilizadores del sistema dopamina-serotonina".^{3,4,5}
- Aripiprazol también es antagonista alfa 1-adrenérgico, Histamina tipo 1, dopamina tipo 3 y serotonina C. No tiene afinidad por los receptores muscarínicos.
- Indicaciones clínicas formalmente aprobadas⁶
 - EMEA: Esquizofrenia.
 - FDA: a) Esquizofrenia. b) Trastorno bipolar (con manía aguda o episodios mixtos).
- La dosis recomendada de inicio y mantenimiento es de 15 mg/día, administrada como una única dosis diaria independientemente de las

* Revista Kairos (precio de venta farmacia) no incluye IGV, ni adicionales.

† La búsqueda se limitó a ensayos realizados en la esquizofrenia y trastornos esquizoafectivos, descartándose los ensayos en otras indicaciones terapéuticas (manía aguda y agitación en la enfermedad de Alzheimer).



"Año de la Infraestructura para la integración"

comidas. No se ha demostrado mayor eficacia a dosis mayores de 15 mg/día, aunque algunos pacientes podrían beneficiarse de dosis superiores. La dosis máxima diaria es de 30 mg/día. La dosis de mantenimiento habitual es de 15 mg/24h. La dosis máxima es de 30 mg/24h.^{3,4,5}

- Su biodisponibilidad es del 87% y no se ve afectada por los alimentos. Se liga estrechamente a proteínas (99%) y se metaboliza extensamente en el hígado (CYP 3A4 y 2D6). El 40% del AUC corresponde a un metabolito activo (dehidro-aripiprazol). La semivida de eliminación varía entre acetiladores rápidos (75 h) y lentos (145 h) del CYP2D6. La principal vía de eliminación es fecal; sólo el 1% se elimina inalterado en orina. La cinética no varía con la edad, el tabaquismo, la función renal ni la insuficiencia hepática leve. Si ésta es grave, deben usarse dosis bajas.^{3,4,5}

EFICACIA DE ARIPIPAZOL EN ESQUIZOFRENIA

- En esquizofrenia, se identificaron un total de 10 ensayos clínicos. La eficacia y seguridad del aripiprazol a corto plazo (4-8 semanas) ha sido evaluada en 7 ensayos. De ellos, uno fue frente a placebo⁶, tres frente a placebo y haloperidol⁷ y uno frente a placebo y risperidona⁸. Un cuarto ensayo, abierto, de 8 semanas, ha comparado entre si diferentes pautas de introducción del aripiprazol tras suspender otro antipsicótico previo⁹. Por último, para la indicación concreta de esquizofrenia refractaria, se dispone de un estudio breve (6 semanas) de aripiprazol frente a perfenazina¹⁰.
- A mediano-largo plazo, se han publicado tres ensayos, frente a placebo (26 semanas)¹¹, haloperidol (1 año)¹² y olanzapina¹³; este último se centró en el estudio del estado neurocognitivo en sujetos estabilizados previamente con otros antipsicóticos.

Eficacia a corto plazo.-

- Dos ensayos⁴ en fase II compararon diferentes dosis de aripiprazol (2, 10 o 30 mg/24h) frente a placebo o haloperidol (10-20 mg/día) en un total de 370 sujetos con recidiva esquizofrénica aguda no refractaria a otros antipsicóticos (historia de buena respuesta en brotes previos). Aunque ambos estudios sólo duraban 4 semanas, cerca del 33-40% de los sujetos con aripiprazol, 40% de los que recibían haloperidol y más de la mitad de los tratados con placebo abandonaron. En el estudio, ninguno de los dos antipsicóticos, a cualquier dosis, mejoró ninguna de las dos variables de eficacia la cual se mide mediante Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) derivada de Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) e impresión clínica global de mejoría (CGI-I). Recurriendo a un análisis LOCF (last observation carried forward), ninguna de las tres dosis de aripiprazol fue superior a placebo para la BPRS (haloperidol sí lo fue), mientras que sólo la dosis más alta (30 mg) fue mejor que placebo para la CGI-I. En el estudio (n



”Año de la Infraestructura para la integración”

103), aripiprazol 30 mg/24h no fue superior a placebo, a las 4 semanas, ni en la BPRS ni en la CGI-I.

- En otro ensayo⁴, ya en fase III, diferentes dosis de aripiprazol (10, 15 o 20 mg/24h) se compararon con placebo en 420 pacientes con el mismo diagnóstico que en los ensayos fase II ya comentados (recidiva aguda de esquizofrenia no refractaria). El ensayo duró 6 semanas, pero la tasa de abandonos a partir de la tercera semana fue elevada en todos los grupos, provocando diferencias en los análisis según se usase la metodología LOCF o se analizaran sólo los casos observados (OC). Para el objetivo primario (mejoría del PANSS), todas las dosis de aripiprazol fueron superiores a placebo por LOCF, pero ninguna de ellas lo fue por OC. En la población OC, el grupo placebo mostró una mejoría espontánea marcada durante la segunda mitad del ensayo (semanas 4^a a 6^a), lo que habría sido omitido por el análisis LOCF. Aripiprazol resultó superior a placebo para las variables secundarias (BPRS, subescala negativa del PANSS), pero siempre usando un análisis LOCF. No se apreció que las dosis de 15 o 20 mg aportasen nada a la de 10 mg/24h.¹³
- En un cuarto ensayo⁵ a corto plazo (4 semanas), 414 sujetos fueron aleatorizados a uno de 4 grupos: aripiprazol 15 o 30 mg/día, haloperidol 10 mg/día o placebo. Todos los grupos con tratamiento activo fueron superiores a placebo respecto a PANSS total, las subescalas positiva o negativa del PANSS, BPRS (derivado del PANSS), impresión clínica global (CGI) de mejoría o gravedad y porcentaje de sujetos considerados respondedores. Sin embargo, no se apreciaron diferencias significativas, en magnitud ni en precocidad de aparición del efecto, entre ambos antipsicóticos, ni entre ambas dosis de aripiprazol⁵:

Kane 2002 ⁴	PLACEBO	ARIPIPRAZOL 15 mg	ARIPIPRAZOL 30 mg	HALOPERIDOL
PANSS total	-2,9	-15,5	-11,4	-13,8
PANSS positivos	-0,6	-4,2	-3,8	-4,4
PANSS negativos	-1,2	-3,6	-2,3	-2,9
PANSS-BPRS	-1,1	-3,1	-3,0	-3,5
CGI gravedad	-0,1	-0,6	-0,4	-0,5
CGI mejoría	4,3	3,5	3,8	3,7
% respuesta	17	35	28	26

(tabla adaptada de IAripiprazol. CHU Juan Canalejo, abril 2005)

- La eficacia del aripiprazol ha sido comparada con risperidona en un ensayo similar al anterior, con 404 pacientes atribuidos a 4 grupos: aripiprazol 20 o 30 mg/día, placebo o risperidona 6 mg/día, seguidos durante 4 semanas. De nuevo, todos los grupos con tratamiento activo fueron mejores que placebo,



”Año de la Infraestructura para la integración”

pero sin objetivarse diferencias significativas ni relevantes entre aripiprazol y risperidona, ni entre ambas dosis del fármaco en estudio⁶:

Potkin 2003 ⁵	PLACEBO (n=103)	ARIPIPRAZOL 20 mg (n=98)	ARIPIPRAZOL 30 mg (n=96)	RISPERIDONA 6 mg (n= 95)
PANSS total	-5,0	-14,5	-13,9	-15,7
PANSS positivos	-1,8	-4,9	-3,9	-5,2
PANSS negativos	-0,8	-3,4	-3,4	-3,1
PANSS-BPRS	-1,7	-3,5	-3,3	-3,9
CGI gravedad	-0,2	-0,5	-0,6	-0,7
Media CGI mejoría	4	3,4	3,3	3,3
% respuesta	23 %	36 %	41 %	40 %

- Un sexto ensayo⁷, abierto, ofrece datos sobre el uso de aripiprazol a corto plazo (8 semanas) en 311 pacientes, pero se trata de una comparación entre 3 pautas para pasar al paciente desde otro antipsicótico a monoterapia con aripiprazol. Las pautas fueron: sustitución brusca del anterior por aripiprazol 30 mg/día; retirada gradual durante 2 semanas e inicio de aripiprazol o retirada gradual junto a introducción gradual simultánea durante 2 semanas. Las 3 pautas ofrecieron resultados similares en cuanto a tolerabilidad; en los 3 casos, el paso a aripiprazol se acompañó de una 'tendencia' a la mejoría en el PANSS total, pero ni fue significativa ni este diseño permite obtener conclusión alguna de eficacia comparativa entre aripiprazol y otros antipsicóticos.
- La eficacia de aripiprazol en esquizofrenia refractaria sólo se ha evaluado en un ensayo, también a corto plazo⁸. En una primera fase, 300 pacientes con esquizofrenia (72% paranoide, 24% indiferenciada) que no respondían al tratamiento antipsicótico previo, fueron aleatorizados de forma abierta a monoterapia con risperidona (2-8 mg/día) u olanzapina (10-20 mg/día). A las 4-8 semanas, confirmada la refractariedad, los pacientes fueron dejados sin tratamiento durante 2-10 días (fase de lavado) y aleatorizados una segunda vez a aripiprazol (15-30 mg/día, media 28,8 mg) o perfenazina (8-64 mg/día, media 39,1 mg). Esta segunda fase fue doble ciego y duró 6 semanas.
- Ambos grupos mostraron mejorías significativas en la variable principal (mejoría del PANSS total a las 6 semanas) y en las secundarias (subescalas positiva y negativa del PANSS, BPRS derivada del PANSS, CGI -gravedad y mejoría- y escala de calidad de vida QLS), pero no se apreciaron diferencias entre ambos fármacos, excepto para la variable secundaria de calidad de vida que fue favorable a aripiprazol, aunque sólo marginalmente (el límite inferior del IC95% de la OR era 1,01). Los resultados de las variables principales se recogen en la tabla siguiente:



”Año de la Infraestructura para la integración”

- La ventaja en calidad de vida era mayor cuanto peor fuese la calidad de vida inicial. Entre aquellos pacientes en el cuartil más bajo de la escala Quality Life Scale (QLS) en el momento de la segunda aleatorización, el aripiprazol logró el doble de mejorías (QLS >20%; 57 vs 25%). Sin embargo, debe recordarse que se trata de un análisis de subgrupos de una variable secundaria que sólo fue marginalmente positiva. Con perfenazina se vió mayor incidencia de extrapiramidalismos (escala Simpson-Angus), pero la incidencia de alteraciones ponderales fue similar con ambos fármacos.

Eficacia a largo plazo.

- Un ensayo de 6 meses de duración⁹ ha evaluado la eficacia de aripiprazol (15 mg/24h) frente a placebo para reducir la incidencia de recaídas esquizofrénicas, en 310 pacientes con esquizofrénica crónica estable (ausencia de empeoramiento en los últimos 3 meses). La variable principal era el tiempo transcurrido hasta la recaída, que fue menor en el grupo placebo (log-rank <0,001) pero los autores no calculan el hazard ratio. La incidencia de recaídas fue menor con aripiprazol que con placebo:

Pigott 2003			aripiprazol	placebo	RR (IC95%)	NNT (IC95%)
n (evaluados)			148	149		
nº recaídas (%)			50 (33,8%)	85 (57%)	0,59 (0,45-0,77)	5 (3-9)
nº total (recaída+ineficacia adversa)	abandonos +reacción		61 (41,2%)	92 (61,9%)	0,67 (0,53-0,84)	5 (4-11)

- La evaluación a más largo plazo que se ha publicado¹⁰ es un análisis conjunto de dos ensayos con el mismo diseño (n total 1294) que compararon aripiprazol a dosis altas (30 mg/día) frente a haloperidol (10 mg/día), durante un año. Según la tolerancia, la dosis podía ser rebajada a 20 o 7 mg/día, respectivamente para cada fármaco. Se debe tener presente que estas dosis de aripiprazol son superiores a las habituales (15 mg/día). Se emplearon dos definiciones distintas de respuesta: mejoría de al menos un 20% del PANSS total, en cualquier momento del estudio, o bien mejoría superior al 30% de la misma escala, mantenida en al menos una visita de seguimiento. Con el primer criterio no se apreciaron diferencias relevantes entre ambos fármacos, pero con el segundo, más exigente, aripiprazol fue superior a haloperidol (52 vs 44% de respondedores, RR 1,19 IC95% 1,05-1,34; NNT 13 IC95% 8-42). Sin embargo, para cualquiera de los dos criterios de respuesta, la estimación de que ésta se mantuviese al final del estudio (52 semanas) no fue significativamente distinta entre ambos fármacos (p 0,427 para el criterio de mejoría del 20% del PANSS y p 0,098 para el de mejoría ≥ 30%).
- Sólo se ha publicado un ensayo que compare aripiprazol con olanzapina. Se trata de un ensayo abierto que incluyó 255 sujetos con esquizofrenia o



"Año de la Infraestructura para la integración"

trastorno esquizoafectivo que se encontrasen estabilizados bajo otro antipsicótico (risperidona o quetiapina), usado a dosis constante desde hacía al menos un mes. Tras suspender la medicación previa, los sujetos fueron randomizados a aripiprazol u olanzapina. Sorprende que, en un ensayo a medio plazo (26 semanas), tan sólo el 43% de los sujetos completaron el estudio. El objetivo de este ensayo era evaluar el estado neurocognitivo. Para ello, se emplearon 9 escalas diferentes; dada la dificultad del análisis, los resultados de las escalas se combinaron ad hoc, ofreciendo resultados para 3 aspectos: función cognitiva, función ejecutiva y memoria verbal secundaria. Ninguno de los dos fármacos logró mejorar significativamente ninguno de los dos primeros aspectos. En el tercero (memoria verbal secundaria), basado esencialmente en el California Verbal Learning Test, aripiprazol fue superior a olanzapina, tanto a las 8 como a las 26 semanas.

- Un meta-análisis¹⁵ realizado por la fundación Cochrane incluyó 10 ensayos clínicos con un total de 4125 pacientes. Concluyó que el aripiprazol ha demostrado ser superior a placebo para reducir las recaídas (RR 0,66; IC95% 0,53-0,81; NNT 5; IC95% 4-8). Por el contrario, no se evidenciaron diferencias significativas frente a los antipsicóticos 'típicos' (haloperidol entre ellos) relativas a la condición global de los pacientes, su estado mental, calidad de vida, abandonos ni incidencia de efectos extrapiramidales. Frente a aquellos atípicos con los que se ha comparado (risperidona y olanzapina), aripiprazol tampoco mostró diferencias significativas en eficacia.
- Según Micromedex Drugdex³ (3r trimestre 2005): «el rol de aripiprazole en la esquizofrenia no ha sido establecido debido a la falta de datos comparativos adecuados.

SEGURIDAD DE ARIPIPRAZOL

- Según la ficha técnica de la Agencia Europea del Medicamento, las reacciones adversas notificadas más frecuentemente incluyen:
 - Frecuentes (1-10%): mareo, insomnio, somnolencia, acatisia, temblor, visión borrosa, náuseas, vómitos, dispepsia, estreñimiento, cefalea y astenia.
 - Poco frecuentes (0,1-1%): taquicardia, hipotensión ortostática.
 - Al igual que con otros antipsicóticos, se han descrito casos de discinesia tardía y síndrome neuroléptico maligno. También se han notificado episodios convulsivos.
- La tabla adjunta recoge los efectos indeseables observados en los ensayos de corta duración (4 a 6 semanas) que fueron incluidos en el análisis de seguridad en el que se basó la FDA para autorizar la comercialización del aripiprazol en EEUU La incidencia de cefalea, insomnio, náuseas, vómitos, mareo y visión borrosa fue superior con aripiprazol que con placebo. Llama la atención que la agitación y la ansiedad parecen ser más frecuentes que



”Año de la Infraestructura para la integración”

con risperidona, lo que podría deberse al efecto agonista parcial del aripiprazol.

Efectos indeseables más frecuentes en los ensayos¹⁶ (% de pacientes)

	<i>placebo</i>	<i>haloperidol</i>	<i>risperidona</i>	<i>aripiprazol</i>
N	413	200	99	926
Cefalea	24,5	29	31,3	31,7 #
Agitación	34,6	36	21,2	31
Ansiedad	24	33	18,2	25,1
Insomnio	18,6	24	20	24,1#
EP	19,4	43,5	30	21,1
Dispepsia	15,5	10,5	12,1	14,8
Náuseas	9,7	11	11,1	14 #
Vómitos	7	11,5	7,1	12 #
mareo ('lightheadedness')	6,5	9	11,1	11,4 #
Somnolencia	8	20,5	14,1	11
visión borrosa	1	6	4	2,8 #

Diferencia significativa entre placebo y aripiprazol.

- En un ensayo frente a placebo, de 26 semanas de duración, la incidencia de síntomas extrapiramidales (EP) fue del 20,3% en el grupo con aripiprazol y del 13,1% en el de placebo. Comparado con el haloperidol, en el ensayo de un año de duración, la incidencia de EP fue menor con aripiprazol (27,1 vs 59,2%). Sin embargo, el meta-análisis de los ensayos con fármacos 'típicos' no encontró diferencias significativas en cuanto al total de EP (RR 0,53; IC95% 0,18-1,53) ni la acatisia (RR 0,44; IC95% 0,17-1,12)¹². Aunque la necesidad de recurrir a medicación antiparkinsoniana fue menor con aripiprazol (RR 0,45; IC95% 0,33-0,60; con NNH 4, IC95% 3-5), se debe tener presente que la comparación se realizaba frente a dosis elevadas de haloperidol (10-20 mg/día), particularmente proclives a causar EP.
- En un análisis de todos los datos obtenidos a corto plazo, aripiprazol se asoció con menos EP (21,1%) que risperidona (30%), aunque el número de sujetos con esta última era tal vez demasiado pequeño (n 99). Frente a olanzapina, no se ha visto que aripiprazol suponga ninguna ventaja en este aspecto (16,8 y 15,7% de los sujetos tratados con aripiprazol u olanzapina, respectivamente, presentaron EP durante las 26 semanas del estudio).
- En los ensayos clínicos, aripiprazol se ha asociado con mayor incremento de peso que el placebo o el haloperidol; por el contrario, el aumento ponderal sería menor con aripiprazol que con olanzapina.

	Δ de peso medio (kg)	% con incremento >7% del peso basal
<i>Ensayos con placebo (4 semanas)</i>		
Aripiprazol	0,7	8,1
Placebo	0,05	3,2
<i>Comparado con haloperidol (1 año)</i>		



”Año de la Infraestructura para la integración”

Aripiprazol	1	20
Haloperidol	0,39	13
<i>Comparado con olanzapina (6 meses)</i>		
Aripiprazol	0,9	6
Olanzapina	3,6	25

- Es importante decir que los estudios encuentran que la ganancia ponderal con aripiprazol guarda una relación inversa con el peso basal. Así, se observa un incremento relevante ($\geq 7\%$) sobre el peso basal en el 30% de los sujetos con índice de masa corporal (IMC) $< 23 \text{ kg/m}^2$ al inicio el tratamiento, pero sólo en el 8% de aquellos con IMC basal $> 27 \text{ kg/m}^2$. Esto plantea la posibilidad de que el cambio ponderal sea en ocasiones secundario a una mejoría de la angustia psicótica.
- Aripiprazol tiene menor impacto sobre los niveles de prolactina (hiperprolactinemia) que los antipsicóticos con los que se ha comparado. Para evaluar la evolución de los niveles de prolactina, los ensayos clínicos estratificaban a los sujetos según sus niveles basales fuesen inferiores o superiores al límite superior de los valores normales para este parámetro:

	% de sujetos con hiperprolactinemia al final del ensayo	
	de los sujetos con prolactina basal normal	de los sujetos con prolactina basal elevada
haloperidol	54,1	86,5
risperidona	89,3	100
aripiprazol	1,8	11,4

- En el ensayo de un año de duración, el valor medio de la prolactinemia aumentó un 177% con haloperidol, mientras que se redujo un 40% con aripiprazol. Frente a risperidona, el resultado también favoreció al aripiprazol de forma contundente (RR 0,04 IC95% 0,02-0,08, NNT 2). Es más, en el ensayo a largo plazo con placebo, la prolactinemia se redujo en ambos grupos, pero en mayor medida con aripiprazol que con placebo (RR 0,32, IC95% 0,13-0,81; NNH 14 IC95% 11-50).
- En los ensayos clínicos no se han encontrado diferencias significativas entre los sujetos tratados con aripiprazol o placebo en cuanto a la incidencia de elevaciones de Creatinina fosfoquinasa (3,9% con aripiprazol versus 3,6% con placebo) ni de alteraciones del metabolismo de la glucosa ni de los lípidos. Sin embargo, la mayoría de los datos proceden de ensayos a corto plazo, y la limitada experiencia de uso acumulada con este nuevo fármaco invita a la prudencia antes de alcanzar conclusiones definitivas.
- En los ensayos a corto plazo, la incidencia de hipotensión ortostática (definida como una caída $\geq 30\%$ de la TA sistólica al incorporarse desde la sedestación) fue: 19,1% con haloperidol, 14% con aripiprazol y 11,9% con placebo. La diferencia entre aripiprazol y placebo no fue significativa.



"Año de la Infraestructura para la integración"

- En cuanto a trastornos del ritmo, no se ha visto que dosis habituales de aripiprazol sean distintas a placebo para prolongar el intervalo QTc. Sin embargo, un ensayo de muy corta duración (15 días) con dosis elevadas (30-90 mg/día) encontró que las dosis ≥ 75 mg/día provocaban una elevación de la frecuencia cardiaca en el 71-86% de los sujetos, y que el 10% mostraba una prolongación del QTc respecto a su duración basal. Esto sugiere que los trastornos del ritmo podrían ser problemáticos en caso de sobredosis o si se inhibe el metabolismo del aripiprazol (metabolizadores lentos, interacciones).
- En febrero de 2005, la Agencia francesa del medicamento ha alertado sobre el riesgo de Accidente Vascular Cerebral en pacientes de edad avanzada con demencia tratados con aripiprazol. Este riesgo parece depender de la dosis, y recuerda al asociado a olanzapina y risperidona; no se pueden descartar riesgos similares en los demás neurolépticos¹⁷
- La eficacia de aripiprazol en adultos mayores de 65 años no ha sido establecida. Debido a una mayor sensibilidad en esta población se debería considerar una dosis inicial menor si lo justifican los factores clínicos. No se ha evaluado aripiprazole en menores de 18 años. No existen muchos datos en embarazo y lactancia, no debe usarse en la gestación salvo que sea imprescindible; evitar en lactantes. No se precisa un ajuste de dosis en insuficiencia renal. Si la insuficiencia hepática es leve-moderada, no hace falta ajuste; si es grave, se debe reducir la dosis, aunque no existen datos suficientes para hacer recomendaciones precisas.
- Aripiprazol esta contraindicado en :
 - Pacientes con hipersensibilidad a aripiprazol o sus excipientes.
 - Sujetos epilépticos o con historial convulsivo.
 - Pacientes con intolerancia a la lactosa.
- Por su antagonismo α -adrenérgico, puede potenciar el efecto de los antihipertensivos.y puede potenciar los efectos sedantes de otros fármacos de acción central.
- Aripiprazol se metaboliza por enzimas microsomales hepáticos, CYP2D6 y CYP3A4, por lo que puede interaccionar con:
 - Inhibidores de CYP2D6 (quinidina, fluoxetina, paroxetina, etc) o de CYP3A4 (azoles, inhibidores de la proteasa, etc): se debe reducir en un 50% la dosis de aripiprazol.
 - Inductores de CYP3A4 (carbamazepina, rifampicina, rifabutina, fenitoina, fenobarbital, primidona, efavirenz, nevirapina, hierba de San Juan): se debe duplicar la dosis de aripiprazol. Cuando se suspendan esos inductores, la dosis de aripiprazol se debe reducir a la habitual.



"Año de la Infraestructura para la integración"

COSTOS COMPARATIVOS DE ARIPIPAZOL Y OTROS ANTIPSICOTICOS EN ESQUIZOFRENIA

- No se han identificado estudios farmacoeconómicos publicados. Entre otras consideraciones para la adquisición, prescripción y uso de aripiprazol 15 mg versus risperidona 2 mg y haloperidol 10 mg tabletas se encuentran:
 - Coste Tratamiento/día y Coste tratamiento completo: los precios comparativos² se muestran en la siguiente tabla:

Coste del tratamiento y comparación con la terapia de referencia				
Medicamento	PVL envase (S/)	Dosis diaria	Coste / día	Δ S/ (%)
Aripiprazol 15mg x 20 tabletas	615.09	15 mg	30,75	+ 30.45 (871.105%)
Risperidona 2 mg x 20 tabletas	133.83	6 mg	20,07	+19.77 (568.55%)
Haloperidol 10 mg x 100 tabletas	30.00	10 mg	0,30	- (100%)

III. **CONCLUSIONES.**

1. Aripiprazol es un nuevo antipsicótico con un mecanismo de acción innovador, que combina una acción agonista parcial D₂, agonista 5HT_{1A} y antagonista 5HT_{2A}. Aripiprazol es un antipsicótico atípico con un mecanismo de acción diferente que ha demostrado eficacia frente a placebo en pacientes con esquizofrenia o trastornos psicoafectivos en fase aguda y estable que previamente habían respondido al tratamiento con otros antipsicóticos. Comparado con haloperidol, no ha demostrado mayor eficacia que este, excepto en el control de los síntomas negativos y en la menor incidencia de efectos adversos extrapiramidales.
2. En los ensayos clínicos, aripiprazol ha demostrado ser superior a placebo, pero los datos comparativos frente a otros antipsicóticos son por ahora limitados. Dos ensayos encuentran que no es inferior al haloperidol, pero ninguno ha confirmado que sea superior al mismo a largo plazo. Frente a 'atípicos', aripiprazol no ha demostrado diferencias de eficacia ni de incidencia de efectos extrapiramidales frente a risperidona, mientras que con olanzapina sólo ha demostrado ser superior para un aspecto neurocognitivo (memoria verbal secundaria), pero no para otros aspectos ni para eficacia global ni prevención de recidivas.
3. En cuanto a otros aspectos de su perfil de seguridad, aripiprazol experimentalmente tiene menores efectos adversos a nivel de la secreción de prolactina, el intervalo QT cardiaco ni el metabolismo lipídico y de los hidratos de carbono. Sin embargo, la limitada experiencia acumulada con



”Año de la Infraestructura para la integración”

este fármaco no permite conocer su perfil de seguridad de modo concluyente. Por ejemplo, se han notificado algunos casos de desinhibición psicótica que podrían tal vez explicarse por el componente agonista parcial del mecanismo de acción del aripiprazol y tendencia al suicidio, si bien los datos en este sentido son por ahora limitados para llegar a una conclusión definitiva.

4. Los datos comparativos de eficacia publicados son insuficientes para establecer qué lugar deba ocupar el aripiprazol en el tratamiento de la esquizofrenia. Aunque aripiprazol puede aportar una mejoría en algunos aspectos del perfil de seguridad de los antipsicóticos 'atípicos', el hacer una valoración correcta de esta mejoría se ve dificultado por la poca cantidad de datos de eficacia, mientras que la experiencia acumulada con el uso de este nuevo fármaco es todavía incipiente. No se han realizado estudios de eficacia comparativos con otros antipsicóticos atípicos, ni de larga duración (> 1 año) que permitan establecer el lugar de aripiprazol dentro de la terapia antipsicótica.
5. De acuerdo a la revisión realizada y a la información encontrada se puede afirmar que no existe suficiente evidencia de que exista una mejor relación eficacia/seguridad comparada con el tratamiento con los medicamentos incluidos (risperidona, clozapina, haloperidol, carbamazepina) en el PNME 2005. El coste directo de aripiprazol es considerablemente mayor que el de las otras alternativas ya disponibles en el Petitorio Nacional de Medicamentos esenciales.
6. Por las razones descritas anteriormente, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición efectuada de aripiprazol 15 mg tabletas, autorizada por el Comité Farmacológico del Hospital Nacional Hermilio Valdizan, no se encuentra justificada para las indicaciones solicitadas, existiendo las alternativas haloperidol y risperidona en el Petitorio Nacional de Medicamentos vigente.

IV. BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Salud –DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario PERUDIS, accesado en Octubre 2005
2. Kairos. Índice de precios en Perú. Version 2.2 actualizado a Junio del 2005.
3. Anonymous. Aripiprazole. Micromedex Drugdex, Vol. 126, 4th quarter 2005. Disponible en <http://www.thomsonhc.com/home>. Accesado en octubre 2005.
4. AHFS drug information. Disponible en <http://www.ashp.org/ahfs>. Accesado en marzo del 2005.
5. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain 2005. British National Formulary Nº 50. Disponible en <http://www.bnf.org/bnf/bnf/current/openat/>. Accesado en octubre 2005.
6. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Application nr. 21-436. Medical review(s). Disponible en: www.fda.gov/cder/foi/nda/2002/21-436_Abilify.htm .
7. Kane JM, Carson WH, Saha AR, et al. Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. J Clin Psych 2002; 63(9): 763-771.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



”Año de la Infraestructura para la integración”

8. Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ, 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; 60:681-690
9. Casey DE, Carson WH, Saha AR, et al. Switching patients to aripiprazole from other antipsychotic agents: a multi-center randomized study. Psychopharmacology 2003;166:391-9.
10. McQuade RD, KujawaM, Saha AR et al. Aripiprazole for long-term maintenance treatment of schizophrenia. Schizophrenia Res 2003;60:295.
11. Pigott TA, Carson WH, Saha AR et al. 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.
12. Kasper S, Lerman MN, McQuade RD et al. Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia. Int J Neuropsychopharmacol 2003; 6:325-337
13. Cornblatt B, Kern RS, Carson WH et al. Neurocognitive effects of aripiprazole vs. olanzapine in stable psychosis. Int J Neuropsychopharmacol 2002;5(Suppl1):S185-6.
14. Argo TR, Carnahan RM, Perry PJ. Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug. Pharmacotherapy 2004;24:212-28.
15. El-Saeh HG, Morganti C. Aripiprazol para la esquizofrenia (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 N° 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>
16. Agencia Europea del Medicamento. Abilify®. <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/abilify/abilify.htm> con acceso en setiembre 2005
17. Anón. Accidents vasculaires cérébraux et décès sous aripiprazole. La revue Prescrire. 2005;(25):197
18. Agencia Europea del Medicamento. Abilify®. <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/abilify/abilify.htm> (accedido octubre 2005).
19. Reeves RR, Mack JE. Worsening schizoaffective disorder with aripiprazole. Am J Psychiatry 2004;161:1308.
20. DeQuardo JR. Worsened agitation with aripiprazole: adverse effect of dopamine partial agonism? J Clin Psychiatry 2004;65:132-33.
21. Ramaswamy S, Vijay D, William M, Pirzada S, Praveen F, Petty F. Aripiprazole possibly worsens psychosis. Int Clin Psychopharmacol 2004;19:45-8.
22. Leucht S, McGrath J, White P, Kissling W. Carbamazepina para la esquizofrenia y las psicosis esquizoafectivas (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

Lima, 21 de Noviembre del 2005

VDZ/SVL/MHP/mhp

Av. Arenales 1302 Oficina 320 Jesús María
Telf. 2658774-2658775-2658776/Telefax 4705997 2660990
e-mail: durm@digemid.minsa.gob.pe

