

Potenciación de efectos extrapiramidales del antipsicótico Aripiprazole al asociarlo con antidepressivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Potentiation of Aripiprazole extrapyramidal adverse effects with the concomitant use of serotonin selective reuptake inhibitors

Sr. Editor:

El neuroléptico atípico Aripiprazole está siendo usado en Psiquiatría y Neurología fundamentalmente como antipsicótico, pero también como complemento de la terapia estabilizadora del ánimo, potenciación en depresión resistente unipolar^{1,2}, en el control motor de tics y en otras condiciones. Se llama atípico por su menor propensión a causar efectos motores adversos que los neurolépticos típicos (haloperidol, clorpromazina, etc).

Se caracteriza por una acción dual. Es un agonista parcial de receptores de dopamina presinápticos y antagonista de los tipos D2-D3 y D4 y también favorece la transmisión serotoninérgica. Su efecto adverso motor agudo más común es acatisia (intranquilidad motora), pero no está exento de provocar una diskinesia tardía, que es una temida complicación de la terapia crónica con neurolépticos. Al adicionarlo a diversos antidepressivos en depresión resistente, el 23% de los pacientes presenta acatisia, comparado con 4,5% por la adición de placebo. Sin embargo, la discontinuación por efectos adversos fue baja y similar a placebo: aripiprazol 2,2%, placebo 1,7%³.

Tiene la gran ventaja de provocar con menos frecuencia un síndrome metabólico, en comparación con otros antipsicóticos⁴.

En general, los efectos extrapiramidales son dosis dependientes y es un fármaco bien tolerado en dosis bajas (menores de 15 mg). Habitualmente se comienza la terapia con dosis bajas para minimizar estas complicaciones.

En dos pacientes hemos observado la aparición de un cuadro parkinsoniano, al poco tiempo del uso de dosis bajas de aripiprazole y en relación a su asociación a antidepressivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Creemos que esta complicación, originada por la asociación farmacológica, no es suficientemente conocida en nuestro medio, por lo que nos parece de interés reiterarla.

Una paciente de 57 años consultó para segunda opinión por diagnóstico de Parkinson. Tenía el antecedente de una tricotilomanía desde hace 2 años, había sido tratada con aripiprazole 5 mg, luego de 1 mes se adicionó fluoxetina 20 mg. Al cabo de un mes de la terapia apareció un temblor en reposo y lentitud. Se agregó trihexifenidilo y primidona. La enferma empezó a referir quejas de memoria en relación al uso de estos últimos fármacos. Al consultar en estas condiciones se suspendieron tanto el aripiprazole como la fluoxetina, y los otros fármacos indicados para ayuda del temblor. La enferma mejoró completamente al cabo de 15 días. El psiquiatra tratante manejó posteriormente el trastorno de la paciente con monoterapia con otro ISRS y terapia conductual.

Un segundo paciente, hombre de 30 años en tratamiento debido a un trastorno generalizado del desarrollo, recibía aripiprazole 5 mg, que fue bien tolerado. Luego de 30 días se adicionó paroxetina 20 mg por síntomas depresivos. A las 48 horas presentó un marcado parkinsonismo. Fue evaluado al cabo de 4 días, se suspendió la combinación farmacológica y el enfermo se recuperó rápidamente de las manifestaciones motoras anormales.

Creemos importante comunicar estos casos porque, aunque reflejan un hecho bien conocido en la literatura, no lo es en nuestro medio. Los ISRS, especialmente la fluoxetina y la paroxetina, aumentan la concentración plasmática de los neurolépticos al disminuir su metabolismo hepático⁵. El aripiprazole es metabolizado a nivel hepático por el citocromo P450, específicamente las enzimas 3A4 y 2D6². Las personas metabolizadoras lentas en estas enzimas pueden ser más susceptibles de presentar estos efectos secundarios, ya que dichas enzimas son además inhibidas por los antidepressivos serotoninérgicos².

Esta interacción favorece la aparición de efectos extrapiramidales, aún con el empleo de dosis bajas de los neurolépticos incluso atípicos, como el aripiprazole, considerado atípico justamente por esta propensión a originar menos efectos adversos motores^{1,2}. Esta interacción se puede observar con todos los ISRS, incluyendo sertralina y citalopram y afecta a todos los neurolépticos típicos y atípicos^{2,5}. El mecanismo no está aclarado, pero como se mencionó influye una menor catabolización del neuroléptico, y en el caso del aripiprazole, al tener éste una actividad en parte serotoninérgica,

se suma a la acción del ISRS, dando un aumento marcado de serotonina que puede por su lado inhibir a neuronas dopaminérgicas favoreciendo la aparición de un cuadro extrapiramidal⁶.

En suma, el clínico debe considerar que el uso aún de dosis bajas de este antipsicótico atípico no está libre de provocar reacciones motoras importantes cuando se usa combinado a un ISRS. Recién comienza el estudio de los efectos adversos con estas asociaciones, sin embargo, en la mayoría de los pacientes están ausentes, cuando aparecen son manejables y la eficacia resulta significativa⁷.

Marcelo Miranda C.¹, Pedro Retamal C.²

*¹Departamento de Neurología,
Clínica Las Condes.*

*²Departamento de Psiquiatría Oriente,
Facultad Medicina de la Universidad de Chile.
Santiago, Chile.*

Referencias

1. Nierenberg A, Katz J, Fava M. A Critical Overview of the Pharmacologic Management of Treatment-Resistant Depression. *Psychiatr Clin N Am* 2007; 30: 13-29.
2. Fagiolini A, Nitti M, Forgione R, Marra F, Casamassima F. Aripiprazole for the treatment of bipolar disorder: a review of current evidence. *Expert Opin. Pharmacother.* 2011; 12 (3): 473-88.
3. Berman R, Marcus R, Swanink R. The efficacy and safety of Aripiprazole as adjunctive therapy major depressive disorder. A multicentre, randomized, double blind placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2007;68: 843-53.
4. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 596-601.
5. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. *Drugs Interactions*. BMJ Group. Londres 2009,737.
6. Miranda M, Soto F, Fischman P. Neuroleptic-like malignant syndrome associated with the use of sertraline. *Parkinsonism Related Disord* 2011; 20: 12-3.
7. Papakostas G, Petersen T, Kinrys G. Aripiprazole augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors for treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1326-30.

Correspondencia a:
Dr. Marcelo Miranda, Lo Fontecilla 441, Las Condes. Santiago de Chile. E-mail: marcelomirandac@gmail.com