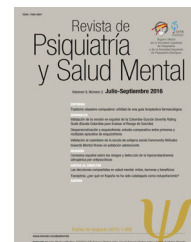




Revista de Psiquiatría y Salud Mental

www.elsevier.es/saludmental



ARTÍCULO ESPECIAL

Uso de asenapina en la práctica clínica: recomendaciones de un panel de expertos



Eduard Vieta^{a,*}, José Manuel Montes^b, Pedro Iborra^c, Alfonso Mozos^d, Cristina Sáez^e y Antonio Benabarre^a

^a Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona, España

^b Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, CIBERSAM, IRYCIS, Madrid, España

^c Hospital Clínico Universitario de San Juan de Alicante, Sant Joan d'Alacant, Alicante, España

^d Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, La Coruña, España

^e Hospital Psiquiàtric Universitari Institut Pere Mata, Reus, Tarragona, España

Recibido el 26 de octubre de 2017; aceptado el 9 de marzo de 2018

Disponible en Internet el 28 de junio de 2018

PALABRAS CLAVE

Asenapina;
Trastorno bipolar;
Antipsicótico;
Manía;
Episodios mixtos

Resumen

Introducción: La selección del antipsicótico adecuado para el tratamiento de pacientes con trastorno bipolar (TB) debe basarse en los síntomas presentes, así como en las necesidades terapéuticas de cada paciente y en los posibles efectos adversos asociados al tratamiento. Asenapina es un antipsicótico de segunda generación indicado para el tratamiento de pacientes con TB de tipo I, cuyo perfil farmacocinético y farmacodinámico presenta características diferenciales con respecto al resto de antipsicóticos.

Material y métodos: Este documento de recomendaciones ha sido elaborado por un panel de expertos con experiencia en el uso de asenapina en los ámbitos de la atención psiquiátrica de urgencias, hospitalaria y ambulatoria. Las recomendaciones se debatieron en una única reunión y fueron elaboradas a partir de la práctica clínica de los expertos y la evidencia proporcionada por la literatura científica.

Resultados: Se describe el perfil de pacientes que mejor se ajusta a las características farmacodinámicas de asenapina, así como las ventajas y limitaciones del perfil farmacocinético asociado a la administración sublingual. Se abordan también las principales características de seguridad de asenapina, así como las posibles medidas a tomar para mitigar los efectos adversos más frecuentes. Finalmente, el documento proporciona una orientación acerca de la dosificación y el manejo general del fármaco, incluyendo las combinaciones con otros fármacos y el cambio de otros antipsicóticos a asenapina.

Conclusiones: Este artículo proporciona una orientación para el uso adecuado de asenapina, así como para la identificación de los pacientes en los que este antipsicótico puede resultar más adecuado.

© 2018 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: evieta@clinic.ub.es (E. Vieta).

KEYWORDS

Asenapine;
Bipolar disorder;
Antipsychotic;
Mania;
Mixed episodes

Management of asenapine treatment in clinical practice: Recommendations from a panel of experts

Abstract

Introduction: The choice of an antipsychotic should be based on bipolar disorder (BD) symptoms and the particular needs of each patient, as well as the adverse events potentially associated with treatment. Asenapine is an atypical antipsychotic indicated for the management of type-I BD, with distinct pharmacokinetic and receptor affinity profiles.

Material and methods: Recommendations document developed by a panel of experts with extensive experience in the use of asenapine in psychiatric care, including emergency department, hospital, and outpatient care. Recommendations were discussed in a single meeting and were based on both the clinical experience of the panel of experts and the empirical evidence provided in the scientific literature.

Results: The present document describes the patient profile that best suits the pharmacodynamic characteristics of asenapine, as well as the advantages and limitations of the pharmacokinetics associated with the sublingual route. The document also addresses the main safety issues of asenapine and suggests interventions aimed at mitigating the most frequent adverse reactions associated with asenapine treatment. Finally, the article provides advice on dosing and overall management of asenapine treatment, including the combination with other treatments and the switch from other antipsychotics to asenapine.

Conclusions: In this recommendations document, we provide clinicians with guidance on the use of asenapine in real-life practice, including the identification of patients who best suit the characteristics of this antipsychotic.

© 2018 SEP y SEPB. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El trastorno bipolar (TB) afecta entre al 1 y al 2% de la población, y se encuentra entre las enfermedades más incapacitantes^{1,2}. Si bien el TB ha sido previamente considerado como una mera alternancia cíclica de depresión, manía y eutimia, la experiencia clínica y la evidencia científica sugieren que se trata de un trastorno complejo que puede presentar diversas formas clínicas que van más allá de esta concepción^{3,4}.

Además de los estabilizadores del estado de ánimo como el litio y algunos anticonvulsivantes, el tratamiento del TB ha incorporado en los últimos años el uso de antipsicóticos atípicos o de segunda generación, ampliando el abanico de opciones para su abordaje farmacoterapéutico⁵. Sin embargo, los diferentes perfiles farmacodinámicos de los antipsicóticos atípicos se traducen en perfiles de eficacia y tolerabilidad muy diferenciados, por lo que resulta necesario considerar las particularidades de cada uno y así poder utilizarlos de la forma más adecuada^{6,7}.

Asenapina es un antipsicótico de segunda generación aprobado en Europa para el tratamiento de los episodios maníacos de moderados a graves asociados con el TB de tipo I en adultos⁸. En los ensayos clínicos controlados por placebo y olanzapina, asenapina demostró superioridad frente a placebo a las 3 y 12 semanas⁹⁻¹¹. En las comparaciones con olanzapina, asenapina demostró una eficacia no inferior, así como un menor aumento de peso que el asociado al tratamiento con olanzapina¹⁰. Además, la eficacia de asenapina en el tratamiento específico de los síntomas depresivos asociados a la manía fue evaluada en distintos análisis *post hoc*

de los ensayos clínicos controlados con placebo. De acuerdo con estos análisis, el tratamiento con asenapina resultó en una mayor disminución de los síntomas depresivos respecto al placebo que el tratamiento con olanzapina¹²⁻¹⁵.

Recientemente ha sido publicado un estudio naturalístico en el que se evaluó el resultado del tratamiento con asenapina en pacientes con TB con y sin uso comórbido de sustancias, observándose una mejora tanto de la funcionalidad global como de los síntomas psicóticos, maníacos, depresivos y de ansiedad¹⁶. Sin embargo, la mayor parte de información disponible sobre asenapina proviene de los ensayos clínicos controlados con placebo¹⁷. Los estrictos criterios de selección de estos estudios resultan a menudo en poblaciones demasiado homogéneas, que pueden alejarse del escenario observado en la práctica clínica real. En este sentido, la diversidad de perfiles clínicos de TB, junto con las particularidades farmacodinámicas y farmacocinéticas de cada antipsicótico, requiere un periodo de experiencia con el fármaco en la práctica clínica, para así poder optimizar su utilización terapéutica¹⁸.

Objetivos y metodología

El presente documento de recomendaciones resume las potenciales ventajas e inconvenientes del uso de asenapina en la práctica clínica y proporciona herramientas a los profesionales para llevar a cabo una mejor identificación de los pacientes que pueden beneficiarse de este antipsicótico, más allá de la información derivada de los ensayos clínicos de registro.

Para la elaboración de las recomendaciones se constituyó un panel de expertos formado por psiquiatras con experiencia clínica en el uso de asenapina. Fueron incluidos un total de seis expertos que ejercían su actividad asistencial en distintos ámbitos de la atención psiquiátrica: urgencias, hospital y atención ambulatoria-comunitaria.

Los distintos aspectos del uso clínico de asenapina se discutieron en una única reunión celebrada el 9 de diciembre de 2016 en Barcelona. La reunión se estructuró a partir de tres bloques temáticos: 1) indicación; 2) tolerabilidad, y 3) dosificación y manejo. Al inicio de cada bloque se expuso un resumen de la evidencia disponible en la literatura científica y al finalizar el bloque se resumieron y consensuaron las ideas clave, así como los aspectos más relevantes de cara a la elaboración de un documento de recomendaciones. Tanto las aportaciones individuales de cada experto como las ideas clave consensuadas se resumieron en un documento de síntesis que fue revisado individualmente por los integrantes del panel de expertos. El documento final presenta un resumen de los aspectos más relevantes de asenapina, así como unas recomendaciones generales para un uso clínico adecuado de este antipsicótico.

Resultados

Indicación

Asenapina está indicada en Europa para el tratamiento de los episodios maníacos de moderados a graves asociados con el TB de tipo I⁸. Además del TB, la *Food and Drug Administration* (FDA) incluye la esquizofrenia como indicación del fármaco en Estados Unidos¹⁹.

La naturaleza multipotencial de asenapina deriva de su afinidad por múltiples receptores dopaminérgicos (D_2 , D_3 y D_4), serotoninérgicos ($5HT_{2A}$, $5HT_{2B}$, $5HT_{2C}$, $5HT_6$ y $5HT_7$) y adrenérgicos (α_{1A} , α_{2A} , α_{2B} y α_{2C})²⁰. La actividad antimaniaca de este antipsicótico atípico se asocia a la elevada afinidad por los receptores dopaminérgicos D_2 , superior a la observada en otros antipsicóticos^{21,22}. Además de la eficacia clínica en monoterapia, evaluada en ensayos clínicos de hasta 40 semanas de seguimiento^{9,10,23}, el uso de asenapina como adyuvante al tratamiento con litio o valproato sódico también ha reportado resultados positivos¹¹.

Más allá de la sintomatología típica de un episodio maniaco, los criterios diagnósticos del DSM-5 para el TB contemplan la presencia de características adicionales, incluyendo la ansiedad, síntomas mixtos, etc.²⁴. De entre las distintas características del TB, el manejo de los episodios con síntomas mixtos resulta particularmente complejo dada la coexistencia de síntomas maníacos y depresivos, para los que puede ser contraproducente una actividad exclusiva sobre los receptores dopaminérgicos D_2 .

La afinidad complementaria de los antipsicóticos atípicos por receptores serotoninérgicos puede compensar parcialmente este efecto, dando lugar a una mayor efectividad en pacientes con síntomas mixtos. En el caso de asenapina, el perfil particularmente multirreceptorial se manifiesta con una mejora efectiva de todos los síntomas de la *Young Mania Rating Scale* (YMRS), incluyendo los relacionados con irritabilidad, euforia y sueño²⁵. Además, destaca su elevada afinidad por los receptores $5HT_{2A}$ y $5HT_{2C}$, una propiedad

farmacodinámica similar a la de antidepresivos como la mirtazapina, con la cual comparte similitudes respecto a su estructura química^{22,26}. Este perfil farmacodinámico es consistente con el efecto sobre los síntomas depresivos asociados a la manía observado en análisis *post hoc*, según los cuales el tratamiento con asenapina se tradujo en una reducción significativa de las puntuaciones de la escala MADRS a los 7 y 21 días de tratamiento^{14,15}. En la práctica clínica, la actividad antidepresiva de asenapina la convierte en un buen candidato para el tratamiento de pacientes con síntomas mixtos²⁷. En línea con esta indicación, un estudio naturalístico realizado en España sobre hábitos de prescripción con asenapina reveló que los facultativos tienden a prescribir asenapina en pacientes con síntomas maníacos menos graves pero con un perfil clínico más complejo²⁸. Además, el perfil multirreceptorial de asenapina podría también explicar la menor intensidad de sedación observada en la práctica clínica, percibida más bien como un «efecto tranquilizador». De acuerdo con el presente consenso, este efecto sedante, menos acentuado que el de otros antipsicóticos como la quetiapina, resulta en un menor impacto sobre la función cognitiva.

Además del perfil farmacodinámico diferenciado, asenapina presenta unas características farmacocinéticas particulares. Tras su administración sublingual, el fármaco alcanza concentraciones plasmáticas máximas transcurridas entre 0,5 y 1,5 h²⁹. Esta vía de administración es un elemento diferencial de asenapina, incluso respecto a las formulaciones bucodispersables (llamadas «*flash*») de otros antipsicóticos que, en última instancia, deben ser ingeridos para que el fármaco sea absorbido. En un estudio reciente, en el que se comparaba la rapidez de acción de distintos antipsicóticos, el tratamiento con asenapina se asoció a una tasa de respuesta y de remisión a los 4 y 7 días significativamente superior a la del resto de antipsicóticos³⁰. Desde el punto de vista de la práctica clínica, la rapidez en el inicio de la acción tiene consecuencias relevantes en distintos ámbitos de utilización del fármaco. En el ámbito de las urgencias psiquiátricas, el uso de asenapina puede evitar, en muchos casos, la necesidad de administrar ansiolíticos, reduciendo el uso de benzodiacepinas, utilizadas a menudo para disminuir la agitación y situaciones de agresividad durante los primeros días de administración^{31,32}. Los beneficios de este perfil farmacocinético se han observado en un ensayo clínico en pacientes atendidos en servicios de urgencia con agitación por diversas causas, en los que asenapina mostró una eficacia comparable a la de estudios anteriores con antipsicóticos intramusculares³³. En base a la experiencia del panel de expertos en el manejo de pacientes ambulatorios con tratamientos crónicos para el TB, la rapidez de acción de asenapina permite estabilizar rápidamente pacientes que inician un proceso de descompensación. De hecho, en algunos casos los propios pacientes han manifestado utilizar asenapina como medicación de rescate alternativa a las benzodiacepinas. Finalmente, en la experiencia del panel de expertos en el ámbito hospitalario, no precisar de un periodo inicial de dosificación acelera el inicio de la actividad antimaniaca, reduciendo el tiempo de hospitalización.

En resumen, si bien asenapina resulta eficaz en el tratamiento de la manía aguda en general, presenta un perfil multirreceptorial diferencial y particularmente adecuado

para el tratamiento de pacientes que experimentan episodios con síntomas mixtos. En este sentido, asenapina resulta también adecuada en pacientes con episodios maníacos con un perfil sintomático más complejo, donde los síntomas maníacos pueden coexistir con manifestaciones disfóricas, ansiosas o depresivas. El efecto sedante de asenapina, caracterizado por causar menos somnolencia, beneficia también a este tipo de pacientes, que mostrarían una mejor aceptación del fármaco. Por último, dado el rápido inicio de acción de asenapina, la administración de ansiolíticos concomitantes a las primeras dosis de antipsicótico, utilizadas con frecuencia para reducir la agitación y situaciones de agresividad, podría no ser necesaria en muchos casos. Este inicio rápido de la acción hace de asenapina un fármaco adecuado también en pacientes estables que inician un proceso de descompensación.

Tolerabilidad

En general, los antipsicóticos atípicos se han asociado frecuentemente a efectos adversos, especialmente somnolencia y trastornos metabólicos como la dislipemia, resistencia a insulina y aumento de peso. En los ensayos clínicos controlados por placebo y olanzapina, asenapina mostró una incidencia de somnolencia ligeramente inferior a la observada con olanzapina, pero además con un carácter más transitorio (raramente se manifiesta más allá de los primeros 45 min) y manifestada sobre todo durante la primera semana de tratamiento^{34,35}. En base al riesgo de somnolencia calculado a partir de los resultados de ensayos clínicos controlados, asenapina ha sido clasificada en el grupo de antipsicóticos con baja somnolencia³⁶. En la práctica clínica, la idoneidad de este perfil de sedación debe ser valorada en cada paciente. En algunos casos, el uso de un fármaco menos sedante puede aumentar la aceptación del tratamiento por parte del paciente, al tiempo que reduce el impacto en su calidad de vida. Sin embargo, existen casos en que una sedación más prolongada o más intensa que la observada con asenapina puede ser deseable para combatir un trastorno de insomnio asociado al TB.

La baja incidencia de trastornos de tipo metabólico es una de las características más destacables del perfil de seguridad de asenapina. Independientemente del tratamiento con antipsicóticos, el TB se asocia a un incremento del riesgo de trastornos metabólicos respecto a la población general³⁷. Además, la mayoría de fármacos indicados en el tratamiento del TB —incluyendo muchos antipsicóticos y estabilizadores— conllevan un riesgo de síndrome metabólico y aumento de peso^{38,39}. En los ensayos clínicos llevados a cabo con asenapina no se observaron cambios significativos en el peso, así como tampoco en los niveles de triglicéridos, colesterol LDL y colesterol HDL^{9-11,40}. En las comparaciones con otros antipsicóticos atípicos, asenapina muestra una incidencia destacablemente baja de efectos metabólicos, sobre todo a corto plazo⁴¹. En la práctica clínica real, el reducido impacto de asenapina sobre el peso puede evidenciarse llevando a cabo un seguimiento de los pacientes de acuerdo con el consenso español de salud física del paciente bipolar, que recomienda un seguimiento anual de los niveles de glucosa, colesterol y triglicéridos, así como una monitorización del peso a cada visita⁴².

Otro de los problemas de tolerabilidad tradicionalmente asociados al tratamiento con antipsicóticos son los efectos anticolinérgicos resultantes de la afinidad de estos fármacos por los receptores muscarínicos⁴³. La actividad anticolinérgica, que puede asociarse —en mayor o menor medida— tanto a antipsicóticos clásicos como a atípicos, resulta en un incremento de la incidencia de síntomas como sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa y taquicardia, así como complicaciones urinarias y afectaciones cognitivas⁴⁴⁻⁴⁶. A diferencia de otros antipsicóticos, asenapina no presenta una afinidad apreciable por estos receptores, lo que se traduce en una muy baja incidencia de los efectos relacionados con la actividad anticolinérgica²¹.

La hiperprolactinemia es otro efecto adverso que se asocia a ciertos tratamientos antipsicóticos y conlleva con frecuencia disfunción sexual, alteraciones menstruales, así como otros riesgos que, si bien son a menudo infravalorados, pueden ser potencialmente graves (osteoporosis, posible riesgo incrementado de cáncer de mama, etc.). El consenso español recientemente publicado señala asenapina como uno de los fármacos más seguros en este aspecto, junto al aripiprazol⁴⁷.

Los efectos adversos más frecuentes asociados al tratamiento con asenapina son la disgeusia (manifestada como mal sabor de boca) y las hipoestesias o parestesias orolinguales, ambas asociadas a la administración sublingual. En estudios de farmacocinética llevados a cabo con un número reducido de participantes la frecuencia de parestesias bucales osciló entre el 76 y el 87%^{29,48}. En uno de estos estudios, llevado a cabo con voluntarios sanos, se ensayaron otras localizaciones del comprimido, como la supralingual (asumiendo un contacto del comprimido con el paladar) y la bucal (situando el comprimido debajo de la mejilla). La localización bucal resultó en una biodisponibilidad similar a la sublingual y una incidencia de parestesia sensiblemente menor²⁹. Sin embargo, estas localizaciones no han sido estudiadas en ensayos clínicos en pacientes con TB, por lo que se desconoce la equivalencia terapéutica de esta forma de administración. En todos los casos, la ingesta de líquidos inmediatamente después de la administración del fármaco se asoció a una reducción significativa de la biodisponibilidad, por lo que es importante que el paciente no ingiera líquidos ni alimentos durante los 10 min posteriores a la administración de asenapina^{8,29}. Este requerimiento dificulta el manejo de los efectos adversos locales que, si bien no suelen comprometer la continuación del tratamiento⁴⁹, deberían ser mitigados mediante algunas intervenciones preventivas. En primer lugar, la comunicación médico-paciente resulta imprescindible en la gestión de los potenciales efectos locales, ya que a menudo la intensidad percibida es menor si el paciente ha sido previamente informado de su posible aparición y de su naturaleza autolimitada. Además, es importante administrar asenapina tras las comidas y en el último lugar en pacientes polimedicados, siempre y cuando sea posible. Finalmente, se recomienda el uso de enjuagues bucales de sabor intenso previamente a la administración de asenapina con el fin de mejorar la aceptación del medicamento por parte del paciente.

Otras reacciones adversas observadas con el uso de asenapina a largo plazo en un porcentaje de pacientes superior al 10% fueron insomnio, depresión, dolor de cabeza, mareo, náuseas y acatisia²³.

En conclusión, el perfil de tolerabilidad de asenapina destaca sobre todo por el bajo impacto sobre el aumento de peso y las alteraciones metabólicas. Esta característica la hace especialmente adecuada en pacientes que experimentan síndrome metabólico o un aumento de peso con otros antipsicóticos, pero también en pacientes diagnosticados a edades tempranas, en los que las alteraciones metabólicas pueden tener un impacto considerable en su salud futura. En cualquier caso, es altamente recomendable llevar a cabo el seguimiento propuesto en el consenso español de salud física del paciente con trastorno bipolar⁴². Otro aspecto destacable del perfil de tolerabilidad de asenapina es la somnolencia, menos intensa, con menor afectación cognitiva y de duración más corta que la observada en otros antipsicóticos. Las posibles molestias locales asociadas a la administración sublingual pueden ser parcialmente mitigadas mediante medidas sencillas.

Dosificación y manejo

El inicio del tratamiento con asenapina presenta la ventaja de no requerir un escalado de la dosis. La dosis recomendada en la mayoría de pacientes es de 10 mg al día repartidos en dos tomas de 5 mg, si bien en los casos de manía grave puede ser recomendable iniciar el tratamiento con 20 mg al día⁸. En voluntarios sanos, la dosis máxima de 30 mg al día (fuera del rango establecido en la ficha técnica), repartidos en dos tomas de 15 mg y establecida tras un escalado progresivo, no dio lugar a acontecimientos adversos graves⁴⁸. No obstante, todos los ensayos clínicos con asenapina se han llevado a cabo en base a una dosis máxima de 20 mg al día^{49,50}. La vida media de asenapina (aproximadamente 24 h) sugiere que la administración de una única dosis diaria podría ser factible desde un punto de vista teórico⁵⁰. Por este motivo, en casos más leves o en pacientes en que se quiera evitar la sedación diurna se podría iniciar la administración con una única toma nocturna.

La eficacia de la administración sublingual está condicionada a una correcta toma, ya que el fármaco no debe ser deglutido ni masticado, y el paciente debe evitar la ingesta de alimentos y líquidos durante los 10 min siguientes a la administración^{8,26,29}. Además, tal y como se ha expuesto en el apartado de seguridad, siempre que sea posible es preferible administrar asenapina en último lugar, tras las comidas y tras el resto de medicamentos.

En muchas ocasiones, asenapina es administrada en pacientes que ya están en tratamiento con otros antipsicóticos y que precisan un cambio por motivos de seguridad (aumento de peso, síndrome metabólico, etc.), tolerabilidad o falta de eficacia. En estas situaciones, las indicaciones proporcionadas por la Sociedad Española de Psiquiatría para el cambio de antipsicóticos pueden ser aplicables al cambio a asenapina⁴³. Además, hay que tener presente que, debido a la baja afinidad de asenapina por los receptores muscarínicos, el cambio de antipsicóticos con un mayor perfil anticolinérgico —como quetiapina, olanzapina o clozapina— puede incrementar el riesgo de síndrome de retirada anticolinérgica, caracterizado por ansiedad, inquietud y agitación. La seguridad del cambio de otros antipsicóticos a asenapina fue evaluada en un análisis *post hoc* de ensayos clínicos que incluían pacientes parcialmente estables que habían

cambiado a asenapina⁵¹. El análisis mostró que en general el cambio era seguro, incluso en pacientes que habían interrumpido bruscamente el tratamiento con el anterior antipsicótico. Los principales acontecimientos adversos presumiblemente asociados a este cambio fueron insomnio, somnolencia y dolor de cabeza. La comunicación médico-paciente es clave para el éxito del cambio. En este sentido, prevenir de forma adecuada al paciente sobre la posible aparición de algunos efectos adversos durante el periodo de coexistencia de los dos antipsicóticos, haciendo hincapié en el carácter transitorio de los mismos, puede ayudar al paciente a mostrar una actitud más receptiva con el tratamiento.

En general, la combinación de asenapina con otros fármacos indicados en el manejo del TB no ha mostrado interacciones clínicamente relevantes. Las dos interacciones más significativas descritas hasta el momento son⁸: 1) con la paroxetina (mediada por el CYP2D6, y que se traduce en un incremento de los niveles de paroxetina, aumentando su eficacia y/o favoreciendo la tolerancia), y 2) con la fluvoxamina (mediada por CYP1A2, y que se traduce en un aumento de los niveles de asenapina que incrementan el riesgo de toxicidad). Además, la vía de administración sublingual, que elude el primer paso hepático, elimina el riesgo de interacciones de tipo farmacocinético asociadas a la afinidad por distintos citocromos e incrementa la seguridad en pacientes con enfermedad hepática. En los ensayos clínicos asenapina se ha combinado con éxito con litio y estabilizadores del estado de ánimo como valproato sódico¹¹. Además del litio y de los anticonvulsivantes, en el ámbito de la práctica clínica real se han reportado combinaciones de asenapina con otros antipsicóticos, antidepresivos y benzodiacepinas²⁸.

En conclusión, el uso de asenapina en los episodios de manía presenta la ventaja de no requerir un escalado de dosis. El cambio de otros antipsicóticos a asenapina no presenta inconvenientes destacables si se lleva a cabo de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Española de Psiquiatría. Sin embargo, es importante mantener una buena comunicación con el paciente, advirtiéndole de la posibilidad de experimentar algún efecto adverso de carácter transitorio. El tratamiento con asenapina es globalmente seguro como adyuvante al litio, anticonvulsivantes, ansiolíticos u otros antipsicóticos.

Discusión

Este artículo proporciona un resumen de las características más destacadas de asenapina, así como recomendaciones para su uso en pacientes con TB de tipo I en la práctica clínica tras un consenso de expertos. Dada la heterogeneidad en las formas clínicas del TB, la identificación correcta del conjunto de síntomas presentes resulta de vital importancia a la hora de seleccionar el tipo de antipsicótico más adecuado a cada paciente.

La rapidez en el inicio de acción y la posibilidad de iniciar el tratamiento sin un escalado de la dosis convierten a asenapina en un fármaco adecuado para el tratamiento de episodios agudos en general. Además, su perfil farmacocinético resulta particularmente apropiado en pacientes con agitación, si bien en algún caso de agitación extrema

el paciente podría presentar dificultades para mantener el comprimido debajo de la lengua. Finalmente, la administración sublingual resulta útil en pacientes con dificultades para deglutir.

Asenapina muestra un perfil farmacodinámico marcadamente diferenciado respecto a la mayoría de antipsicóticos atípicos. La sedación menos acentuada —con un menor impacto potencial sobre la función cognitiva— y la elevada afinidad por determinados receptores serotoninérgicos resultan en un perfil farmacológico muy favorable para los pacientes con síntomas mixtos. Así, asenapina parece especialmente adecuada para pacientes con cuadros clínicos complejos, con episodios maníacos con disforia o sintomatología depresiva. También es importante destacar el bajo impacto de asenapina sobre el aumento de peso y la incidencia de síndrome metabólico en comparación al observado con otros antipsicóticos. La baja incidencia de estos efectos adversos debe ser tenida especialmente en cuenta en pacientes jóvenes y pacientes que muestran un aumento de peso tras el tratamiento con otros antipsicóticos.

Las recomendaciones recogidas en el presente documento son fruto de un consenso estructurado de un grupo de expertos, por lo que en algunos casos presentan la limitación de no estar explícitamente apoyadas por estudios clínicos o ser conclusión directa de los mismos. Tal y como se detalla en el apartado de métodos, la información publicada en la literatura científica ha sido cuidadosamente considerada durante la elaboración de las recomendaciones. No obstante, dada la escasez de información publicada sobre el uso de asenapina en la práctica clínica habitual, algunas de las recomendaciones están basadas únicamente en la experiencia personal de los miembros del panel de expertos en el manejo de pacientes con TB. En estos casos, el origen subjetivo de la recomendación se ha indicado en el texto.

En conclusión, tanto los ensayos clínicos controlados como los estudios observacionales y el consenso de expertos expuesto en este trabajo confirman que asenapina es una opción efectiva y generalmente bien tolerada en el tratamiento de la manía, con o sin presencia de síntomas depresivos asociados, tanto por su rapidez de acción como por su perfil de bajo riesgo de síndrome metabólico.

Conflicto de intereses

El Dr. Vieta ha recibido financiación para proyectos de investigación y/o honorarios como consultor o ponente de las siguientes compañías e instituciones: AB-Biotics, Allergan, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Dainippon Sumitomo, Elan, Eli Lilly, Ferrer, Forest Research Institute, Gedeon Richter, Glaxo-Smith-Kline, Janssen, Lundbeck, Otsuka, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Servier, Shire, Solvay, Sunovion, Takeda, el Instituto de Salud Carlos III, el Séptimo Programa Marco (ENBREC), la Brain and Behaviour Foundation (NARSAD) y el Stanley Medical Research Institute. El Dr. Montes ha sido consultor o ha estado en el grupo de ponentes de AstraZeneca, Janssen, Bristol Myers Squibb, Lundbeck, Ferrer, Otsuka Servier y Rovi; ha recibido becas del Ministerio de Ciencia e Innovación, Instituto de Salud Carlos III y CIBERSAM. El Dr. Iborra ha sido ponente de las siguientes compañías: AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Glaxo-Smith-Kline, Lundbeck, Pfizer. El Dr. Benabarre ha

sido ponente de las siguientes compañías e instituciones: AstraZeneca, Eli Lilly, Ferrer, Glaxo-Smith-Kline, Janssen, Lundbeck, Otsuka, Pfizer. La Dra Cristina Saez no tiene conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Springer Healthcare la ayuda en la preparación del manuscrito.

Bibliografía

- Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, Baxter AJ, Ferrari AJ, Erskine HE, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2013;382:1575–86.
- Catalá-López F, Génova-Maleras R, Vieta E, Tabarés-Seisdedos R. The increasing burden of mental and neurological disorders. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23:1337–9.
- Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *Lancet*. 2016;387:1561–72.
- Solé E, Garriga M, Valenti M, Vieta E. Mixed features in bipolar disorder. *CNS Spectr*. 2017;22:134–40.
- Fountoulakis KN, Vieta E, Sanchez-Moreno J, Kaprinis SG, Goikolea JM, Kaprinis GS. Treatment guidelines for bipolar disorder: A critical review. *J Affect Disord*. 2005;86:1–10.
- Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, Aronson JK, Barnes TRH, Cipriani A, et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2016;30:495–553.
- Grande I, Vieta E. Pharmacotherapy of acute mania: Monotherapy or combination therapy with mood stabilizers and antipsychotics? *CNS Drugs*. 2015;29:221–7.
- AEMPS. Sycrest. Ficha Técnica. 2010 [consultado 15 May 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001177/WC500096895.pdf.
- McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphs L, Macek TA, Panagides J. A 3-week, randomized, placebo-controlled trial of asenapine in the treatment of acute mania in bipolar mania and mixed states. *Bipolar Disord*. 2009;11:673–86.
- McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphs L, Macek TA, Panagides J. Asenapine in the treatment of acute mania in bipolar I disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Affect Disord*. 2010;122:27–38.
- Szegedi A, Calabrese JR, Stet L, Mackle M, Zhao J, Panagides J. Asenapine as adjunctive treatment for acute mania associated with bipolar disorder: Results of a 12-week core study and 40-week extension. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32:46–55.
- McIntyre RS, Tohen M, Berk M, Zhao J, Weiller E. DSM-5 mixed specifier for manic episodes: Evaluating the effect of depressive features on severity and treatment outcome using asenapine clinical trial data. *J Affect Disord*. 2013;150:378–83.
- Szegedi A, Zhao J, van Willigenburg A, Nations KR, Mackle M, Panagides J. Effects of asenapine on depressive symptoms in patients with bipolar I disorder experiencing acute manic or mixed episodes: A post hoc analysis of two 3-week clinical trials. *BMC Psychiatry*. 2011;11:101.
- Azorin JM, Sapin C, Weiller E. Effect of asenapine on manic and depressive symptoms in bipolar I patients with mixed episodes: Results from post hoc analyses. *J Affect Disord*. 2013;145:62–9.
- Berk M, Tiller JW, Zhao J, Yatham LN, Malhi GS, Weiller E. Effects of asenapine in bipolar I patients meeting proxy criteria for moderate-to-severe mixed major depressive episodes: A post hoc analysis. *J Clin Psychiatry*. 2015;76:728–34.

16. De Filippis S, Cuomo I, Kotzalidis GD, Pucci D, Zingaretti P, Porrari R, et al. Does the efficacy of asenapine in bipolar disorder increase in the presence of comorbidity with a substance use disorder? A naturalistic study. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2017;7:67–77.
17. Cruz N, Vieta E. Asenapine: A new focus on the treatment of mania. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2011;4:101–8.
18. Vieta E. Personalised medicine applied to mental health: Precision psychiatry. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2015;8:117.
19. Food and Drug Administration (FDA). Saphris (Asenapine). Highlights of Prescribing Information. 2009 [consultado 15 May 2017]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/022117s017s018s019lbl.pdf.
20. Stahl SM, Mignon L. Stahl's Illustrated Antipsychotics: Treating Psychosis Mania and Depression. Cambridge University Press; 2010.
21. Shahid M, Walker GB, Zorn SH, Wong EHF. Asenapine: A novel psychopharmacologic agent with a unique human receptor signature. *J Psychopharmacol*. 2009;23:65–73.
22. Reynolds GP. Receptor mechanisms of antipsychotic drug action in bipolar disorder — focus on asenapine. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2011;1:197–204.
23. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphs L, MacEk TA, Panagides J. Asenapine for long-term treatment of bipolar disorder: A double-blind 40-week extension study. *J Affect Disord*. 2010;126:358–65.
24. Asociación Americana de Psiquiatría. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales-DSM 5. Médica Panamericana; 2014.
25. Cazorla P, Zhao J, Mackle M, Szegedi A. Asenapine effects on individual Young Mania Rating Scale items in bipolar disorder patients with acute manic or mixed episodes: A pooled analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:409–13.
26. Chwieduk CM, Scott LJ. Asenapine: A review of its use in the management of mania in adults with bipolar I disorder. *CNS Drugs*. 2011;25:251–67.
27. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar. Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Universidad de Alcalá. Asociación Española de Neuropsiquiatría, editor. UAH/AEN; 2012.
28. Grande I, Hidalgo-Mazzei D, Nieto E, Mur M, Sáez C, Forcada I, et al. Asenapine prescribing patterns in the treatment of manic in-and outpatients: Results from the MANACOR study. *Eur Psychiatry*. 2015;30:528–34.
29. Gerrits M, de Greef R, Peeters P. Effect of absorption site on the pharmacokinetics of sublingual asenapine in healthy male subjects. *Biopharm Drug Dispos*. 2010;31:351–7.
30. Buoli M, Esposito CM, Godio M, Caldiroli A, Serati M, Altamura AC. Have antipsychotics a different speed of action in the acute treatment of mania? A single-blind comparative study. *J Psychopharmacol*. 2017;31:1537–43.
31. Pratts M, Citrome L, Grant W, Leso L, Opler LA. A single-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sublingual asenapine for acute agitation. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;130:61–8.
32. Amon JS, Johnson SB, el-Mallakh RS. Asenapine for the control of physical aggression: A prospective naturalist pilot study. *Psychopharmacol Bull*. 2017;47:27.
33. Pratts M, Citrome L, Grant W, Leso L, Opler LA. A single-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sublingual asenapine for acute agitation. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;130:61–8.
34. Citrome L. Asenapine review, part II: Clinical efficacy, safety and tolerability. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13:803–30.
35. Gao K, Mackle M, Cazorla P, Zhao J, Szegedi A. Comparison of somnolence associated with asenapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol relative to placebo in patients with schizophrenia or bipolar disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:1145–57.
36. Fang F, Sun H, Wang Z, Ren M, Calabrese JR, Gao K. Antipsychotic drug-induced somnolence: Incidence, mechanisms, and management *CNS Drugs*. 2016;30:845–67.
37. Taylor V, MacQueen G. Associations between bipolar disorder and metabolic syndrome: A review. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:1034–41.
38. Van Winkel R, de Hert M, Wampers M, van Eyck D, Hanssens L, Scheen A, et al. Major changes in glucose metabolism, including new-onset diabetes, within 3 months after initiation of or switch to atypical antipsychotic medication in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry*. 2008;69:472.
39. Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised second edition—recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2009;23:346–88.
40. Kemp DE, Zhao J, Cazorla P, Landbloom RP, Mackle M, Snow-Adami L, et al. Weight change and metabolic effects of asenapine in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2013;75:238–45.
41. De Hert M, Schreurs V, Vancampfort D, van Winkel R. Metabolic syndrome in people with schizophrenia: A review. *World Psychiatry*. 2009;8:15–22.
42. Bobes J, Ruiz JS, Montes JM, Mostaza J, Rico-Villademoros F, Vieta E. Consenso español de salud física del paciente con trastorno bipolar. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2008;1:26–37.
43. Bernardo M, Vieta E, Saiz Ruiz J, Rico-Villademoros F, Álamo C, Bobes J. Recomendaciones para el cambio de antipsicóticos. Posicionamiento de la Sociedad Española de Psiquiatría y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2011;4:150–68.
44. Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA. Treatments for schizophrenia: A critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry*. 2005;10:79–104.
45. Nasrallah HA. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: Insights from receptor-binding profiles. *Mol Psychiatry*. 2008;13:27–35.
46. MacDiarmid SA. Concomitant medications and possible side effects of antimuscarinic agents. *Rev Urol*. 2008;10:92.
47. Montejo AL, Arango C, Bernardo M, Carrasco JL, Crespo-Facorro B, Cruz JJ, et al. Spanish consensus on the risks and detection of antipsychotic drug-related hyperprolactinaemia. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2016;9:158–73.
48. Dogterom P, Timmer C, de Greef R, Spaans E, de Vries D, van Vliet A, et al. Asenapine safety, tolerability, and pharmacokinetics after single and multiple doses in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2012;1:131–43.
49. McIntyre RS, Wong R. Asenapine: A synthesis of efficacy data in bipolar mania and schizophrenia. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2012;5:217–20.
50. Scheidemantel T, Korobkova I, Rej S, Sajatovic M. Asenapine for bipolar disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:3007–17.
51. Cazorla P, Mackle M, Zhao J, Ha X, Szegedi A. Safety and tolerability of switching to asenapine from other antipsychotic agents: Pooled results from two randomized multicenter trials in stable patients with persistent negative symptoms in schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2012;8:247–57.