

Estudio de dosis flexibles de paliperidona ER en pacientes con esquizofrenia previamente tratados sin efectividad con otros antipsicóticos*

Rodrigo Córdoba¹
Juan Fernando Cano¹
César Augusto Arango-Dávila²
Carlos Miranda³
Jorge Holguín⁴
Darío Fernández⁵
Miguel Márquez⁶
Christian Lupo⁷
Pedro Gargoloff⁸
Gustavo Petracca⁹
César Lucchetti¹⁰

Resumen

Antecedentes: La paliperidona ER (*extended release*) es un nuevo antipsicótico atípico que brinda concentraciones plasmáticas del fármaco relativamente estables a lo largo de 24 horas. **Objetivo:** Examinar la respuesta al tratamiento, la tolerabilidad y la seguridad de dosis flexibles de paliperidona ER (3-12 mg/día) en un grupo de pacientes con esquizofrenia que previamente habían descontinuado el tratamiento con otros antipsicóticos. **Métodos:** Estudio abierto, multicéntrico y prospectivo de 6 meses de duración. Se evaluó la efectividad de paliperidona ER en la escala de síntomas positivos y negativos PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) y en la escala de desempeño personal y social (PSP, *Personal and Social Performance*). Se efectuaron otras evaluaciones de efectividad, seguridad y tolerabilidad. **Resultados:** Paliperidona ER en dosis flexibles de 3 a 12 mg/día mejoró en forma significativa el puntaje total del PANSS desde una media de 83,9 puntos en la línea basal

* El estudio fue financiado en su totalidad con recursos provenientes de la Compañía Janssen-Cilag. Fue presentado como póster en el L Congreso Nacional de Psiquiatría, Cartagena, Colombia, el 15 de octubre de 2011.

¹ Centro de Investigaciones del Sistema Nervioso, Bogotá, Colombia.

² Fundación Valle del Lili, Grupo de Investigación Biomédica Universidad Icesi, Cali, Colombia.

³ Hospital Psiquiátrico del Valle, profesor de la Universidad del Valle, Cali, Colombia.

⁴ Grupo Colciencias, Medellín, Colombia.

⁵ Centro de Investigaciones, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.

⁶ ADINEU, Buenos Aires, Argentina.

⁷ Centro de Investigación y Asistencia en Psiquiatría (CIAP), Rosario, Argentina.

⁸ Clínica privada de Salud Mental Santa Teresa de Ávila, La Plata, Argentina.

⁹ Instituto de Neurociencias Buenos Aires (INEBA), Buenos Aires, Argentina.

¹⁰ Plural Psi, Buenos Aires, Argentina.

hasta 53,7 puntos al término del estudio ($p < 0,001$). Se encontró que casi dos tercios de los pacientes tuvieron una mejoría $\geq 20\%$ en la escala PANSS total. El puntaje de PSP mostró un incremento significativo desde 52 puntos en la línea basal hasta 68 puntos al término del estudio ($p < 0,001$). Otras evaluaciones secundarias de efectividad, así como las mediciones de seguridad y tolerabilidad, mostraron resultados favorables a lo largo de los seis meses del estudio. *Conclusiones:* El uso de dosis flexibles de paliperidona ER ha sido eficaz, seguro y bien tolerado en pacientes con esquizofrenia en Argentina y Colombia.

Palabras clave: Efectividad, esquizofrenia, paliperidona ER, seguridad, tolerabilidad.

Title: Study of Flexible Doses of Paliperidone ER in Patients with Schizophrenia who Have Undergone Inefficient Treatment with other Antipsychotics

Abstract

Background: Extended-release (ER) paliperidone is an innovative atypical antipsychotic that allows minimal peak-to-through fluctuations with once-daily dosing. *Objective:* To evaluate effectiveness, safety and tolerability of flexible, once-daily doses of paliperidone ER (3-12 mg/day) in patients with schizophrenia from Argentina and Colombia who had previously failed treatment with other antipsychotic agents. *Methods:* The authors conducted a 6-month, open-label, prospective and multicentric study. Effectiveness was assessed with Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) and Personal and Social Performance scale (PSP). Other measures of effectiveness, safety and tolerability, were also conducted. *Results:* Paliperidone ER 3-12 mg/day improved Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) total scores (primary endpoint) from baseline to study end ($p < 0,001$). In the PANSS total score, the mean change from baseline (83, 9 units) to end point (53,7 units) was significant ($p < 0,001$).

Flexible doses of paliperidone ER demonstrated a $\geq 20\%$ reduction in the PANSS total score ($p < 0,001$) in almost two-thirds of patients. PSP mean change from baseline (52 units) to end point (85 units) was significant ($p < 0,001$). Secondary effectiveness assessments, as well as safety and tolerability measures, demonstrated favourable results throughout the study. *Conclusions:* Flexible doses of paliperidone ER over 6 months were effective, safe and well tolerated in patients with schizophrenia from Argentina and Colombia.

Key words: Effectiveness, paliperidone ER, schizophrenia, safety, tolerability

Introducción

La esquizofrenia es una enfermedad mental que afecta aproximadamente al 1% de la población mundial y es responsable por el 25% de las internaciones psiquiátricas. Es una enfermedad crónica, recurrente, que afecta el desempeño social y laboral de los pacientes; además, con frecuencia padecen consecuencias sociales de la enfermedad, como el desempleo, el estigma y el aislamiento (1-5). El curso de la esquizofrenia es variable. Aproximadamente un tercio de los pacientes logra una recuperación completa, otro tercio presenta remisiones incompletas y otro tercio evoluciona hacia un deterioro persistente de la funcionalidad cognitiva, emocional, social y laboral (2-4,6-10).

Actualmente, se dispone de un amplio rango de agentes antipsicóticos, clasificados habitualmente por sus características como agentes de primera generación o convencionales, o agentes atípicos o de segunda

generación (5,7,11-16). A pesar de la variedad de opciones terapéuticas, aproximadamente un tercio de los pacientes no responde a los antipsicóticos de primera generación o antipsicóticos convencionales, lo que destaca la necesidad de desarrollar nuevos agentes con mayor efectividad, seguridad y tolerabilidad (12-15).

Los antipsicóticos atípicos se caracterizan por obtener en general una eficaz respuesta antipsicótica asociada con menor número e intensidad de efectos adversos, principalmente efectos extrapiramidales, comparado con los agentes convencionales (5,12-16). Además, los agentes atípicos han mostrado mayor capacidad de mejoría de los síntomas negativos y las funciones cognitivas, en comparación con los antipsicóticos más antiguos. Los antipsicóticos atípicos se distinguen entre sí por su selectividad y afinidad por distintos receptores. Se considera que esta diferencia en la actividad sobre determinados receptores puede dar cuenta de diferencias en la efectividad, seguridad y tolerabilidad de los agentes (13-16).

La paliperidona es un nuevo antipsicótico atípico con efectos antagonistas de los receptores tipo 2 de la dopamina (D_2) y los receptores tipo 2 de la serotonina ($5-HT_2$), característico de los agentes de segunda generación. Se considera que los efectos antipsicóticos de la paliperidona y otros agentes atípicos se deben, principalmente, al antagonismo de los receptores D_2 y $5-HT_2$ (15, 17-18).

Sin embargo, cada fármaco tiene un efecto diferente sobre los receptores, según su localización. Por ejemplo, el antagonismo de los receptores $5-HT_2$ de paliperidona en el estriado y la corteza reduce el grado de bloqueo de los receptores D_2 , mientras que en el sistema límbico no es afectado el bloqueo de los receptores D_2 . Estas características podrían dar cuenta de la menor aparición de efectos extrapiramidales y el mayor efecto de paliperidona sobre los síntomas negativos, comparado con los antipsicóticos convencionales (3,15). Además, la paliperidona tiene actividad inhibitoria mínima o ausente en los receptores histamínicos, adrenérgicos y colinérgicos, lo que explicaría el bajo potencial de efectos adversos, incluyendo el menor deterioro de las funciones cognitivas (5,12,15,17-22).

Actualmente, la paliperidona está disponible en una formulación de liberación prolongada (ER, por sus siglas en inglés *extended release*) que se obtiene a través de un sistema de control osmótico luego de su administración por vía oral (OROS, por sus siglas en inglés *osmotic-controlled release oral*) (18-24). La formulación de paliperidona ER ha sido diseñada para liberar paliperidona a una tasa relativamente controlada a lo largo de 24 horas (23,24). Esta liberación controlada brinda un incremento gradual de la concentración plasmática de paliperidona después de la primera toma y presenta poca fluctuación

ente los niveles plasmático máximo y mínimo. El perfil farmacocinético controlado de paliperidona ER permite que los pacientes puedan iniciar el tratamiento con una dosis eficaz, sin necesidad de titulación de la dosis; además, se espera que curse con una menor incidencia de efectos secundarios (23,24).

La paliperidona ER ha sido aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos y la European Medicines Agency (EMA) para el tratamiento de la esquizofrenia, luego de demostrarse su efectividad y seguridad en tres ensayos clínicos randomizados y controlados (25-27). Varios estudios han examinado previamente la efectividad, seguridad y tolerabilidad de la paliperidona ER en los Estados Unidos y diversos países europeos (28-31). Sin embargo, hasta el momento no se había efectuado un estudio de paliperidona ER en una población de América Latina. Por lo tanto, el presente estudio multicéntrico fue realizado en centros de Argentina y Colombia, con el objetivo de examinar la efectividad, seguridad y tolerabilidad de la paliperidona ER administrada en dosis flexibles a pacientes con diagnóstico de esquizofrenia.

Métodos

En este estudio multicéntrico, abierto, prospectivo, de seis meses de duración, se administró paliperidona ER en dosis flexibles, de 3 a 12 mg/día a pacientes con esquizofrenia que

previamente habían discontinuado el tratamiento con otros antipsicóticos por vía oral.

En centros de Argentina y Colombia se enrolaron pacientes adultos de ambos sexos que cumplieran los criterios del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition* (DSM-IV) para esquizofrenia. Los pacientes podían ser ambulatorios o estar institucionalizados.

Todos los sujetos que recibieron al menos una dosis de paliperidona ER y que tuvieron al menos una medición de efectividad posterior a la línea basal fueron incluidos en la población ITT (*intention to treat*) para el análisis de efectividad. Todos los sujetos que recibieron al menos una dosis de paliperidona ER y que proporcionaron algún dato posterior a la medición basal fueron incluidos en el análisis de seguridad.

Los pacientes podían ser cambiados de cualquier antipsicótico oral a una dosis eficaz de paliperidona ER cuando se observaba fracaso del tratamiento previo. El paciente debía haber estado recibiendo una dosis adecuada de un antipsicótico oral apropiado durante un periodo razonable, a pesar de lo cual se había determinado el fracaso del tratamiento previo.

Se analizaron las razones que motivaron el cambio a paliperidona ER según la causa de fracaso del tratamiento previo. Las causas de fracaso del tratamiento previo fueron definidas como falta de efectividad, problemas de seguridad o

tolerabilidad, falta de adherencia al tratamiento y otras causas. Las determinaciones de falta de efectividad se basaron en mediciones de las subescalas de síntomas positivos, síntomas negativos, psicopatología general y puntaje total de la escala PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale). Los problemas de seguridad o tolerabilidad se definieron por la presencia de efectos colaterales clínicamente relevantes con el antipsicótico previo. Se analizó, así mismo, el tipo de medicación antipsicótica recibida previamente por los pacientes.

Las mujeres en edad fértil debían utilizar un método anticonceptivo eficaz médicamente aprobado o abstenerse de mantener relaciones sexuales a lo largo del estudio. Así mismo, las mujeres en edad fértil debían tener una prueba de embarazo negativa antes de recibir la medicación del estudio. Todos los pacientes debían ser capaces de comprender y completar los cuestionarios autoadministrados. Todos los pacientes, acompañados por sus familiares, tutores y testigos en los casos considerados necesarios, leyeron y firmaron el consentimiento informado, previamente aprobado por el *comité de revisión institucional*.

Fueron excluidos los pacientes con hipersensibilidad conocida a la paliperidona o medicamentos similares, sujetos tratados previamente con neurolépticos de depósito, pacientes con comorbilidades severas, pacientes que no eran capaces de

comprender o cumplir los procedimientos del estudio y pacientes con antecedentes de abuso o dependencia de sustancias. En la línea basal, se evaluaron características demográficas y clínicas de los pacientes, y características de la enfermedad.

El objetivo primario del estudio consistió en examinar la efectividad de paliperidona ER con base en el puntaje total de la escala de síntomas positivos y negativos de la escala PANSS. Esta es una escala de 30 ítems compuesta por tres subescalas (síntomas positivos, síntomas negativos y psicopatología general), diseñada originalmente por Stanley Kay (32) y validada en español por Peralta y colaboradores (33). La subescala de síntomas positivos evalúa siete tipos de síntomas sobreimpuestos a un estado mental normal (por ejemplo, alucinaciones, delirios, suspicacia). La subescala de síntomas negativos evalúa déficits cognitivos, afectivos o de funcionamiento social respecto a un estado mental normal (por ejemplo, aplanamiento afectivo, apatía, retraimiento). La subescala de psicopatología general examina otros síntomas psicopatológicos, como ansiedad, depresión y dificultad para el control de los impulsos. A cada uno de los 30 ítems se le asigna un puntaje en una escala de 7 puntos, que oscila desde 1, lo que indica ausencia del síntoma, hasta 7 puntos, lo que indica gravedad extrema. El total de la escala PANSS oscila de 30 a 210 puntos, y el puntaje más elevado indica una mayor gravedad del cuadro (32,33).

Los objetivos secundarios del estudio consistieron en explorar las características de la respuesta a la administración de paliperidona ER en dosis flexibles. Dentro de los objetivos secundarios se evaluó:

- La proporción de pacientes con una mejoría $\geq 20\%$ en el puntaje PANSS total y las subescalas de PANSS, desde la línea basal hasta el término del estudio.
- El funcionamiento personal y social, mediante la escala de desempeño personal y social (PSP, por sus siglas en inglés Personal and Social Performance).
- Variación en el puntaje de severidad de la enfermedad en la impresión clínica global (CGI-S, por sus siglas en inglés Clinical Global Impression-Severity).

La escala PSP es una versión modificada y validada de la escala SOFAS (Social and Occupational Functioning Assessment Scale), elaborada por Morosini y colaboradores (34). La escala PSP mide la actividad del paciente con esquizofrenia en cuatro áreas definidas como cuidados personales (por ejemplo, bañarse, vestirse, tomar medicamentos, comer), actividades socialmente útiles (trabajo o estudio, quehaceres domésticos), relaciones personales y sociales (relación con la pareja, familia y otros) y comportamientos perturbadores y agresivos (amenazas, insultos, causar daño). Al igual que la escala SOFAS, la escala PSP

oscila de 1 a 100 puntos, donde los puntajes bajos representan deterioro y riesgo para la vida del paciente, y los puntajes elevados representan un buen estado de funcionamiento social y personal (34). El deterioro del funcionamiento social y personal en la escala PSP es clasificado como leve (71 a 100 puntos), moderado (31 a 70 puntos) y severo (1 a 30 puntos).

Otras evaluaciones secundarias de eficacia fueron el estado global de salud, valorado por medio del cuestionario de salud SF-36 (*short form 36*), completado por el propio paciente, y la calidad del sueño.

Las evaluaciones de seguridad y tolerabilidad incluyeron el perfil de efectos colaterales, por medio de la escala de clasificación de síntomas extrapiramidales (ESRS, por sus siglas en inglés Extrapyrarnidal Symptom Rating Scale), el peso corporal, los signos vitales, el examen físico y los eventos adversos.

A lo largo del estudio se utilizaron dosis flexibles de paliperidona ER dentro del rango de 3 a 12 mg/día, sin enmascaramiento. No se permitió que los pacientes modificaran la dosis del medicamento del estudio a su discreción, sino solo después de consultar a su médico. La administración flexible permitió que los investigadores ajustaran según su criterio la dosis de cada paciente en forma individual. De todas maneras, se recomendó que los investigadores mantuvieran la dosis de 6 mg diarios siempre que fuera posible.

Se registró el uso de todos los medicamentos de prescripción o venta libre cuya administración continuara o se iniciara durante el estudio. No se permitió el uso de otros antipsicóticos para el tratamiento de la esquizofrenia. Se permitió que continuara la administración de psicotrópicos u otros fármacos utilizados para causas distintas a la esquizofrenia, por ejemplo, para la inducción del sueño o la sedación del paciente, pero la dosis debió permanecer estable a lo largo del estudio.

Resultados

El estudio incorporó un total de 95 pacientes adultos de ambos sexos. Se enrolaron 37 pacientes (38,9%) en cinco centros en Argentina y 58 pacientes (61,1%) en seis centros en Colombia. La edad promedio de los pacientes fue de 35,8 años ($\pm 12,2$ años). El peso corporal promedio en la línea basal fue de 70,4 kg ($\pm 19,2$ kg) y la media de la estatura fue de 166,3 cm ($\pm 10,1$ cm).

La distribución de la muestra por género mostró que 56,8% de la población era de sexo masculino (54 pacientes) y 43,2%, de sexo femenino (41 pacientes). Los valores promedio de los signos vitales de la población para presión arterial sistólica/diastólica fueron 115/75 mmHg, y la frecuencia cardiaca promedio fue de 76 latidos por minuto.

Las características de la enfermedad muestran que al momento del

enrolamiento los pacientes referían un promedio de 14,2 años desde el inicio de los síntomas y 11,1 años desde la primera toma de un antipsicótico. Los datos de tiempo desde el inicio de los síntomas y desde la primera toma de un antipsicótico incluyeron pacientes con o sin diagnóstico de esquizofrenia, ya que el tiempo promedio desde el diagnóstico de esquizofrenia fue de 9,3 años.

Aproximadamente, dos tercios de la población (59 pacientes) fueron sometidos a una hospitalización psiquiátrica alguna vez en su vida. De estos sujetos, 14 pacientes fueron hospitalizados al menos una vez en los últimos 12 meses y 8 pacientes fueron hospitalizados dos veces en el último año. Treinta y tres pacientes, aproximadamente un tercio de la muestra, refirieron que nunca habían sido hospitalizados por trastornos psiquiátricos.

En la clasificación de la esquizofrenia según el tipo y evolución, de acuerdo con los criterios del DSM-IV, se observó un predominio del tipo paranoide (75,3% del total de pacientes), en el que 39,8% del total de pacientes tenían esquizofrenia paranoide de tipo continua y 20,4%, de tipo episódica. Aproximadamente 15% del total de pacientes tenían esquizofrenia paranoide en remisión y no manifestaban síntomas residuales interepisódicos. Así mismo, el 16% del total de pacientes recibieron un diagnóstico de esquizofrenia de tipo indiferenciado. Otros diagnósticos menos frecuentes fueron esquizo-

frenia catatónica y esquizofrenia residual (un paciente de cada tipo).

De acuerdo con el protocolo del estudio, los pacientes podían ser transferidos de cualquier antipsicótico oral a paliperidona ER cuando se observaba fracaso del tratamiento previo. Se analizaron las razones que motivaron el cambio a paliperidona ER según la causa de fracaso del tratamiento previo, las cuales fueron clasificadas como falta de efectividad, problemas de seguridad o tolerabilidad, falta de adherencia al tratamiento y otras causas (tabla 1). En aproximadamente la mitad de

la población, la principal causa de cambio de tratamiento fue la falta de efectividad del antipsicótico previo (52,6% de los pacientes).

Los antipsicóticos utilizados por los pacientes antes del cambio a paliperidona ER fueron categorizados como antipsicóticos típicos (haloperidol, levomepromazina, pimozida, sulpirida y trifluoperazina) y atípicos (aripiprazol, clozapina, olanzapina, quetiapina fumarato y risperidona) (tabla 2). Cerca de la mitad de los pacientes (45,26%) mostraron fracaso del tratamiento previo con antipsicóticos atípicos.

Tabla 1. Razones que motivaron el cambio de tratamiento farmacológico (n = 95)

Razón de cambio	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Falta de efectividad	50	52,6	52,6
Problemas de tolerabilidad	32	33,7	86,3
Falta de adherencia	10	10,5	96,8
Otras	3	3,2	100,0
Total	95	100,0	100,0

Tabla 2. Tipo de medicamento antipsicótico utilizado previamente por los pacientes antes del cambio a paliperidona ER

Antipsicótico previo	Frecuencia	Porcentaje
Típicos	39	41,05
Atípicos	43	45,26
Indeterminado	13	13,68
Total	95	100,0

Resultado primario de efectividad

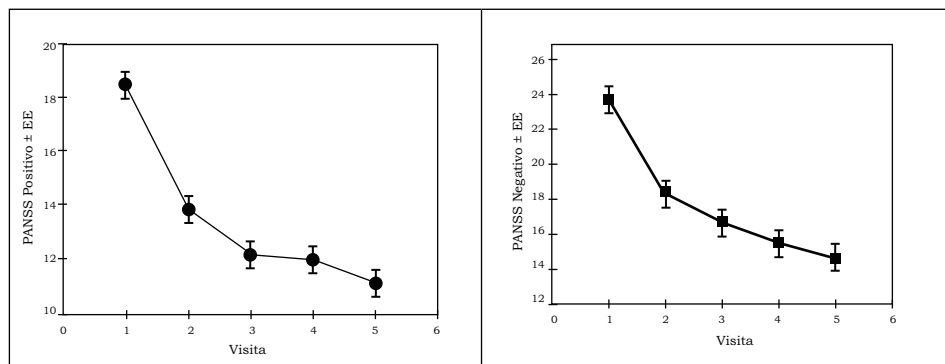
La subescala de síntomas positivos de PANSS mostró una reducción desde una media (EE, error estándar) de 18,5 (\pm 7,2) puntos en la visita 1 (línea basal), hasta 11,5 (\pm 4,9) puntos al término del estudio, luego de seis meses de tratamiento (visita 5). La diferencia respecto a la línea basal fue significativa en la visita 2 (cuarta semana de tratamiento), con un puntaje de 13,8 \pm 5,2 puntos, y se mantuvo significativa ($p < 0,001$) hasta la visita final (visita 5), a los seis meses de tratamiento (figura 1).

En la subescala de síntomas negativos de PANSS se observó una reducción desde una media (EE) de 23,6 (\pm 6,4) puntos en la línea basal (visita 1), hasta 14,6 (\pm 5,2) puntos luego de seis meses de tratamiento

(visita 5). La diferencia respecto a la línea basal fue significativa en la visita 2 (cuarta semana de tratamiento), en la que se apreció un puntaje de 18,3 \pm 5,4 puntos ($p < 0,001$). La diferencia se mantuvo significativa ($p < 0,001$) hasta el término del estudio (visita 5), a las 26 semanas de tratamiento (figura 1).

En la escala PANSS total se apreció una reducción desde una media (EE) de 83,9 (\pm 22,1) puntos en la línea basal, hasta 53,7 (\pm 18,8) puntos al término del estudio (visita 5). La diferencia respecto a la línea basal fue significativa ($p < 0,001$) en la visita 2 (cuarta semana de tratamiento), en la que se determinó un puntaje de 66,4 \pm 18,5 unidades. La diferencia se mantuvo significativa hasta el término del estudio (visita 5) a los seis meses de tratamiento ($p < 0,001$) (figura 2).

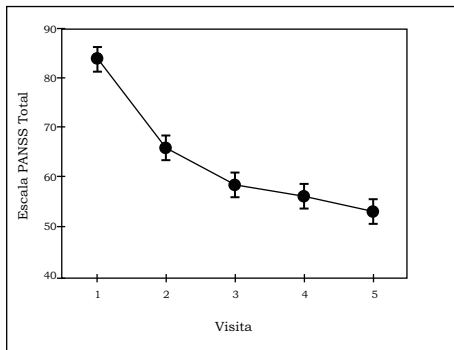
Figura 1. Efectividad de paliperidona ER en las subescalas de síntomas positivos y síntomas negativos de PANSS (media \pm EE) en pacientes con esquizofrenia de Argentina y Colombia ($n = 95$)



Nota: Subescala de síntomas positivos.
 Media (-30,10), DE = 31,24
 $p < 0,001$

Nota: Subescala de síntomas negativos.
 Media (-30,91), DE = 27,76
 $p < 0,001$

Figura 2. Efectividad de paliperidona ER en la escala PANSS total (media) en pacientes con esquizofrenia (n = 95)



Nota: Se observa una diferencia significativa ($p < 0,001$) entre la visita basal (83,9 puntos) y la finalización del estudio (53,7 puntos).

Resultados secundarios de efectividad

Uno de los objetivos secundarios para explorar la efectividad de paliperidona ER y las características de la respuesta consistió en determinar la proporción de sujetos con una mejoría en la escala PANSS total $\geq 20\%$ desde la línea basal hasta el término del estudio.

El porcentaje de cambio desde la visita inicial hasta la visita final (seis meses de tratamiento) mostró

una reducción porcentual promedio cercana al 30% en todas las subescalas y en la escala PANSS total. Todas las diferencias respecto a la evaluación basal fueron significativas ($p < 0,001$).

Al analizar el porcentaje de mejoría en las subescalas de síntomas positivos, síntomas negativos, psicopatología general y la escala PANSS total se observó que 55% a 69% de los pacientes tuvieron una mejoría $\geq 20\%$, desde la línea basal hasta el término del estudio (figura 3).

El puntaje de la escala PSP mostró un incremento significativo ($p < 0,001$), desde un promedio de 52 puntos en la línea basal, hasta 65 puntos en la visita 4 (tres meses), y 68 puntos al término del estudio, luego de seis meses de tratamiento (figura 4).

Al agrupar a los pacientes según el puntaje de PSP en sujetos con deterioro leve (71 a 100 puntos), moderado (31 a 70 puntos) o severo (1 a 30 puntos), se demostró una notable mejoría global de la población. De acuerdo con la clasificación del puntaje de PSP, en la línea basal se

Figura 3. Porcentaje de pacientes con $\geq 20\%$ de mejoría en PANSS

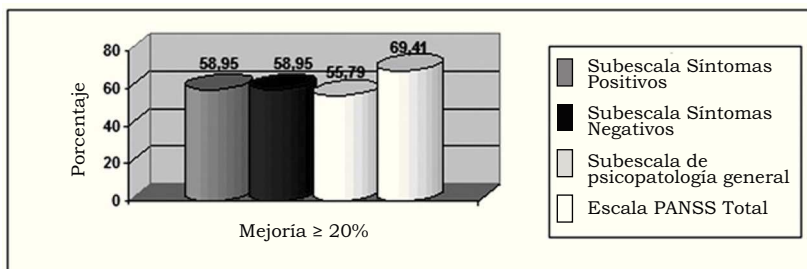
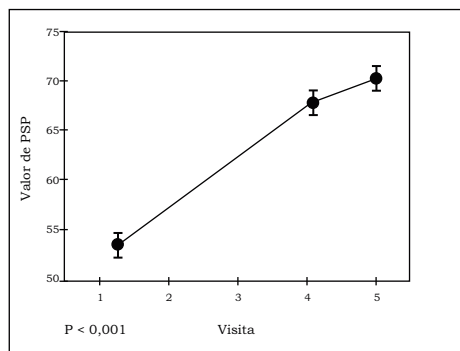


Figura 4. Puntaje del desempeño personal y social (PSP) en pacientes con esquizofrenia tratados con paliperidona ER.



observó que 5,3%, 80,0% y 14,7% de los pacientes tenían un deterioro leve, moderado y severo, respectivamente, mientras que al término del estudio los respectivos porcentajes fueron 50,0%, 48,7% y 1,3%.

El grado de severidad de la enfermedad evaluado en la escala CGI-S en la línea basal mostró que 14,7%, 41,1%, 27,4% y 10,5% de los pacientes fueron clasificados en las categorías de levemente enfermo, moderadamente enfermo, marcadamente enfermo y severamente enfermo. Los respectivos porcentajes al término del estudio fueron 31,3%, 24,1%, 6,0% y 2,4% respectivamente, lo que demuestra una mejoría global de la población de pacientes. En la evaluación basal se observó un predominio de pacientes clasificados como “moderadamente enfermo” (41,1%), mientras que en la evaluación final se registró un predominio de los pacientes clasificados como “levemente enfermo” (31,3%).

Resultados de seguridad y tolerabilidad

Las evaluaciones de seguridad y tolerabilidad incluyeron los perfiles de efectos colaterales por medio de la ESRS, el peso corporal, los signos vitales, el examen físico y los eventos adversos. A lo largo de las 26 semanas del estudio, 69 pacientes (72,6%) presentaron al menos un evento adverso, mientras que 26 pacientes (27,4%) no informaron eventos adversos. Sobre el total de pacientes que registraron eventos adversos, aproximadamente un tercio presentó un solo evento adverso, mientras que otro tercio de los pacientes presentó dos o tres episodios a lo largo de todo el estudio. Sobre el total de eventos adversos informados (227 eventos), 48 casos (21,20%) fueron considerados probable o muy probablemente relacionados con la medicación del estudio. Al examinar la gravedad de los eventos adversos, solamente 24 casos (10,6%) fueron clasificados como “severos”. Sobre 24 casos severos, solamente 6 casos fueron considerados como probable o muy probablemente relacionados con la medicación del estudio.

Los eventos adversos considerados más frecuentemente relacionados con la medicación del estudio fueron acatisia, parkinsonismo, disquinesia y distonías. Los eventos adversos con frecuencia superior al 5% fueron insomnio (10,6%), acatisia (9,7%) y parkinsonismo (6,6%). Al evaluar los eventos adversos en la

escala ESRS, se observó una mejoría de los síntomas extrapiramidales desde la línea basal hasta el término del estudio. Las mediciones de disquinesia, parkinsonismo y distonía permanecieron principalmente en las categorías de “ausente” o “límitrofe”, lo que sugiere una mejoría de los síntomas extrapiramidales con el uso de paliperidona ER, comparado con los antipsicóticos empleados previamente.

La media de peso corporal de los pacientes mostró un aumento no significativo ($p = 0,199$), desde 70,4 kg en la visita basal hasta 71,2 kg al término del estudio. Las variables de signos vitales (tensión arterial y frecuencia cardíaca) y peso corporal no mostraron cambios significativos en seis meses de tratamiento, lo que confirma la seguridad de la paliperidona ER.

Otras evaluaciones

La encuesta de calidad de vida SF-36 fue aplicada en la visita basal y la visita final. Se calculó el porcentaje de cambio desde la visita 1 hasta la visita 5, y se observó un incremento de 29% del índice SF-36 global, lo que indica una importante mejoría de la calidad de vida de los pacientes.

Las evaluaciones de la calidad de sueño y somnolencia diurna no presentaron diferencias a lo largo de las visitas del estudio, por lo cual la paliperidona no tendría impacto sobre estas variables. Una opción permitida por el protocolo fue la ti-

tulación de la dosis de paliperidona ER a criterio del investigador. Las dosis podían oscilar de 3 a 12 mg diarios, y se recomendó el uso de la dosis de 6 mg siempre que fuera posible. La dosis más utilizada fue la de 6 mg (37,9%), seguida por 9 mg (30,5%), 12 mg (15,8%) y 3 mg (15,8%) diarios.

Discusión

Este estudio demostró la efectividad, seguridad y tolerabilidad de la paliperidona ER en pacientes con esquizofrenia, de Argentina y Colombia, que habían presentado fracaso del tratamiento previo con antipsicóticos típicos y atípicos. Los antipsicóticos típicos utilizados con mayor frecuencia en este estudio fueron haloperidol, levomepromazina, pimozida, sulpirida y trifluoperazina, mientras que los atípicos más empleados fueron aripiprazol, clozapina, olanzapina, quetiapina y risperidona. Aproximadamente la mitad de los pacientes de este estudio había mostrado fracaso previo del tratamiento con antipsicóticos atípicos.

Al analizar el objetivo primario de efectividad se observó que la escala PANSS total mostró una reducción desde una media de 83,9 puntos en la línea basal hasta 53,7 puntos al término del estudio. La diferencia respecto a la línea basal fue significativa ($p < 0,001$) a partir de la cuarta semana de tratamiento. La subescala de síntomas positi-

vos mostró una reducción desde 18,5 puntos en la línea basal hasta 11,5 puntos al término del estudio, y la subescala de síntomas negativos mostró una reducción significativa desde 23,6 puntos en la línea basal hasta 14,6 puntos a los seis meses de tratamiento. En ambas subescalas la diferencia respecto a la línea basal fue significativa a partir de la cuarta semana de tratamiento ($p < 0,001$).

La evaluación de los objetivos secundarios del estudio mostró que 55% a 69% de los pacientes tuvieron una mejoría $\geq 20\%$ desde la línea basal hasta el término del estudio en PANSS total y las subescalas. El puntaje PSP para evaluar el desempeño social y personal mostró un incremento significativo ($p < 0,001$) desde 52 puntos en la línea basal, hasta 68 puntos al término del estudio.

El grado de severidad de la enfermedad evaluado en la escala CGI-S mostró mejorías significativas ($p < 0,001$) en todas las categorías al término del estudio. Además, la evaluación del cuestionario SF-36 mostró un incremento de 29% desde la línea basal hasta el término del estudio, lo que indica una importante mejoría de la calidad de vida de los pacientes.

Las evaluaciones de peso corporal, calidad de sueño y somnolencia diurna no presentaron diferencias significativas a los seis meses de tratamiento, lo cual indica que la paliperidona ER no tendría impacto sobre estas variables, y confirma su buena tolerabilidad. La seguridad y

tolerabilidad de la paliperidona ER se apreció, así mismo, en el favorable perfil de efectos extrapiramidales (ESRS), que mostró mejoría en los dominios de acatisia, parkinsonismo y distonía, respecto al estado basal con el uso previo de otros antipsicóticos. Es probable que la mejor recuperación sintomática de los pacientes y las mejorías en las evaluaciones cognitivas, funcionales y de calidad de vida se deban al antagonismo de los receptores 5-HT₂ y D₂, con una baja afinidad por los receptores histaminérgicos H₁ y adrenérgicos α_1 y α_2 (3,15,17-19).

Estudios similares han demostrado la efectividad, seguridad y buena tolerabilidad de la paliperidona ER luego del fracaso del tratamiento con quetiapina, olanzapina, aripiprazol y risperidona (35-38). En un estudio de Tessier y colaboradores, presentado en el marco del 27.º Encuentro del Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum (CINP), del 2010, 173 pacientes adultos de ambos sexos fueron tratados con paliperidona ER luego del fracaso de dosis clínicamente relevantes de quetiapina por vía oral (35). En dicho estudio, la principal causa para el fracaso del tratamiento previo fue la falta de efectividad. Luego de seis meses de tratamiento con dosis flexibles de paliperidona ER, el 62% de los pacientes mostraron una mejoría $\geq 20\%$ en el puntaje PANSS total, desde la línea basal hasta la finalización del tratamiento. El porcentaje de pacientes con deterioro funcional leve

(PSP > 70) se incrementó del 15% en la línea basal a 34% al término del tratamiento (35).

Schreiner y colaboradores presentaron en CINP 2010 un estudio similar de dosis flexibles de paliperidona ER en 396 pacientes que habían mostrado fracaso previo del tratamiento con olanzapina (36). El fracaso del tratamiento con olanzapina se debió principalmente a falta de efectividad (53%) o falta de tolerabilidad (36%). Entre los pacientes que realizaron el cambio de olanzapina a paliperidona ER por falta de efectividad, 57% tuvieron una mejoría \geq 20% del puntaje PANSS total, desde la línea basal hasta la finalización del tratamiento. Se observaron mejorías significativas ($p < 0,0001$) en PANSS total y todas las subescalas de PANSS a las cuatro semanas de haber iniciado el tratamiento con paliperidona ER. Además, dichas mejorías se mantuvieron hasta la finalización del estudio a las 26 semanas (36).

Otros dos estudios de A. Schreiner y su equipo refirieron similares resultados favorables con paliperidona ER en pacientes que efectuaron el cambio después del uso de risperidona ($N = 694$) o aripiprazol ($N = 141$) (37,38). En otros estudios se demostró, así mismo, la efectividad de paliperidona ER tanto en pacientes con diagnóstico reciente de esquizofrenia, como en pacientes con diagnóstico de larga data (39,40). Similares resultados fueron comunicados recientemente en una revisión comparativa de paliperidona ER y

risperidona oral llevada a cabo por Turkoz y colaboradores (41).

El presente estudio, al igual que otros estudios publicados en los últimos años, demuestra la efectividad y tolerabilidad de dosis flexibles de paliperidona ER a lo largo de seis meses de tratamiento en pacientes con esquizofrenia. Los resultados de efectividad, la buena recuperación funcional y el favorable perfil de tolerabilidad en comparación con otros antipsicóticos atípicos sugieren que la paliperidona ER podría ser un agente adecuado para el tratamiento de primera línea de la esquizofrenia.

Conclusiones

En conclusión, los resultados del presente estudio sugieren que el uso de dosis flexibles de paliperidona ER puede ser efectivo, seguro y bien tolerado en pacientes con esquizofrenia de Argentina y Colombia. De acuerdo con la efectividad, la buena recuperación funcional y el favorable perfil de tolerabilidad, en comparación con otros antipsicóticos atípicos de uso habitual, la paliperidona ER podría ser no solo una buena opción terapéutica luego del fracaso de un antipsicótico previo, sino, también, como agente de primera línea para el tratamiento de pacientes con esquizofrenia.

Referencias

1. American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. Washington: APA; 1994.

2. Saha S, Chant D, Welham J, et al. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med.* 2005;2:e141.
3. McDonagh M, Peterson K, Carson S, et al. Drug class review: atypical antipsychotic drugs: final update 3 report Portland (OR): Oregon Health & Science University [internet]. 2010 [citado: 1 de julio de 2011]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK50583/pdf/TOC.pdf>
4. Lehman ALJ, Dixon L. APA practice guidelines: Schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2004;161(Suppl 2):S1-56.
5. Melnik T, Soares BG, Puga ME, et al. Efficacy and safety of atypical antipsychotic drugs (quetiapine, risperidone, aripiprazole and paliperidone) compared with placebo or typical antipsychotic drugs for treating refractory schizophrenia: overview of systematic reviews. *Sao Paulo Med J.* 2010;128:141-66.
6. McIlwain ME, Harrison J, Wheeler AJ, et al. Pharmacotherapy for treatment-resistant schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2011;7:135-49.
7. Marder SR. Initiatives to promote the discovery of drugs to improve cognitive function in severe mental illness. *J Clin Psychiatry.* 2006;67:e03.
8. Narvaez JM, Twamley EW, McKibbin CL, et al. Subjective and objective quality of life in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2008;98:201-8.
9. von Hausswolff-Juhlin Y, Bjartveit M, Lindström E, et al. Schizophrenia and physical health problems. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2009;15-21.
10. Bobes J, García-Portilla P, Sáiz PA, et al. Quality of life measures in schizophrenia. *Eur Psychiatry.* 2005;(Suppl 3):S313-7.
11. Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, et al. Results of phase 3 of the CATIE schizophrenia trial. *Schizophr Res.* 2009;107:1-12.
12. Jones MP, Nicholl D, Trakas K. Efficacy and tolerability of paliperidone ER and other oral atypical antipsychotics in schizophrenia. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2010;48:383-99.
13. Agius M, Davis A, Gilhooly M, et al. What do large scale studies of medication in schizophrenia add to our management strategies? *Psychiatr Danub.* 2010;22:323-8.
14. Llorca PM, Miadi-Fargier H, Lançon C, et al. Cost-effectiveness analysis of schizophrenic patient care settings: impact of an atypical antipsychotic under long-acting injection formulation. *Encephale.* 2005;31:235-46.
15. Bishara D, Taylor D. Upcoming agents for the treatment of schizophrenia: mechanism of action, efficacy and tolerability. *Drugs.* 2008;68:2269-92.
16. Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs.* 2005;19(Suppl 1):S1-93.
17. Dolder C, Nelson M, Deyo Z. Paliperidone for schizophrenia. *Am J Health Syst Pharm.* 2008;65:403-13.
18. Janicak PG, Winans EA. Paliperidone ER: a review of the clinical trial data. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2007;3:869-97.
19. Lautenschlager M, Heinz A. Paliperidone-ER: first atypical antipsychotic with oral extended release formulation. *Expert Rev Neurother.* 2008;8:193-200.
20. Marino J, Caballero J. Paliperidone extended-release for the treatment of schizophrenia. *Pharmacotherapy.* 2008;28:1283-98.
21. Fowler JA, Bettinger TL, Argo TR. Paliperidone extended-release tablets for the acute and maintenance treatment of schizophrenia. *Clin Ther.* 2008;30:231-48.
22. Chwieduk CM, Keating GM. Paliperidone extended release: a review of its use in the management of schizophrenia. *Drugs.* 2010;70:1295-317.
23. Conley R, Gupta SK, Sathyan G. Clinical spectrum of the osmotic-controlled release oral delivery system (OROS), an advanced oral delivery form. *Curr Med Res Opin.* 2006;22:1879-92.
24. Liu CT, Hsieh TH. Osmotic-controlled release oral delivery system (OROS) paliperidone-related pruritic rash. *J Clin Psychopharmacol.* 2011;31:525-6.
25. Kane J, Canas F, Kramer M, et al. Treatment of schizophrenia with paliperidone extended-release tablets: a

- 6-week placebo-controlled trial. *Schizophr Res.* 2007;90:147-61.
26. Marder SR, Kramer M, Ford L, et al. Efficacy and safety of paliperidone extended-release tablets: results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry.* 2007;62:1363-70.
27. Davidson M, Emsley R, Kramer M, et al. Efficacy, safety and early response of paliperidone extended-release tablets (paliperidone ER): results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study. *Schizophr Res.* 2007;93:117-30.
28. Meltzer HY, Bobo WV, Nuamah IF, et al. Efficacy and tolerability of oral paliperidone extended-release tablets in the treatment of acute schizophrenia: pooled data from three 6-week, placebo-controlled studies. *J Clin Psychiatry.* 2008;69:817-29.
29. Emsley R, Berwaerts J, Eerdeken M, et al. Efficacy and safety of oral paliperidone extended-release tablets in the treatment of acute schizophrenia: pooled data from three 52-week open-label studies. *Int Clin Psychopharmacol.* 2008;23:343-56.
30. Canuso CM, Youssef EA, Bossie CA, et al. Paliperidone extended-release tablets in schizophrenia patients previously treated with risperidone. *Int Clin Psychopharmacol.* 2008;23:209-15.
31. Tzimos A, Samokhvalov V, Kramer M, et al. Safety and tolerability of oral paliperidone extended-release tablets in elderly patients with schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study with six-month open-label extension. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2008;16:31-43.
32. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261-76.
33. Peralta Martín V, Cuesta Zorita MJ. Validation of positive and negative symptom scale (PANSS) in a sample of Spanish schizophrenic patients. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines.* 1994;22:171-7.
34. Morosini PL, Magliano L, Brambilla L, et al. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning. *Acta Psychiatr Scand.* 2000;101:323-9.
35. Tessier C, Hoeben D, Lahaye M, et al. A Flexible-dose Study of paliperidone ER in non-acute patients with schizophrenia previously unsuccessfully treated with oral quetiapine. Presented at the 27th Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum (CINP) World Congress, 6-10 June 2010, Hong Kong, China.
36. Schreiner A, Dilbaz N, Kotler M, et al. Paliperidone ER in non-acute patients with schizophrenia previously unsuccessfully treated with oral olanzapine. Presented at the XXVII CINP Biennial International World Congress 2010, Hong Kong, 6-10 June, 2010
37. Schreiner A, Hoeben D, Lahaye M, et al. A Flexible-dose study of paliperidone ER in non-acute patients with schizophrenia previously unsuccessfully treated with oral risperidone. Presented at the XXVII CINP Biennial International World Congress 2010, Hong Kong, 6-10 June, 2010.
38. Schreiner A, Hoeben D, Lahaye M, et al. A flexible-dose study of paliperidone ER in non-acute patients with schizophrenia previously unsuccessfully treated with aripiprazole. Presented at the XXVII CINP Biennial International World Congress 2010, Hong Kong, 6-10 June, 2010.
39. Schreiner A, Hoeben D, Tessier C, et al. Tolerability and treatment responses in patients with recently diagnosed vs chronic schizophrenia treated with paliperidone ER. Presented at the 19th European Congress of Psychiatry (EPA), 12-15 March 2011, Vienna, Austria.
40. Tessier C, Franco MA, Millet B, et al. Functioning in patients with recently diagnosed vs chronic schizophrenia treated with paliperidone ER. Presented at the 16th Biennial Winter Workshop in Psychoses (WWP), 30 January-2 February 2011, Innsbruck, Austria.
41. Turkoz I, Bossie CA, Lindenmayer JP, et al. Paliperidone ER and oral risperidone in patients with schizophrenia: a comparative database analysis. *BMC Psychiatry.* 2011;11:21.

Conflictos de interés: Rodrigo Córdoba: ha participado como investigador en estudios patrocinados por las compañías AstraZeneca, Forest, Janssen, Lundbeck, MSD, Otsuka, Pfizer, Sanofi-Aventis, Solvey y Sunovion; ha recibido subvenciones de investigación de AstraZeneca, Janssen y Pfizer. Juan Fernando Cano: ha recibido honorarios por consultoría del laboratorio Janssen; ha participado como investigador en estudios patrocinados por las compañías AstraZeneca, Forest, Janssen, Lundbeck, MSD, Otsuka, Pfizer, Sanofi-Aventis y Sunovion. César Arango: no reporta conflicto de intereses. Carlos Miranda: no reporta conflicto de intereses. Jorge Holguín: ha sido conferencista y ha recibido honorarios por consultoría de los laboratorios AstraZeneca, Eli Lilly, Janssen y Lundbeck. Darío Fernández: no reporta conflicto de intereses. Miguel Márquez: ha recibido aportes para investigación y/u honorarios por consultoría de las compañías AstraZeneca, Bagó, Eli Lilly, Forester, Gador, Glaxo, Janssen, Otsuka, Pfizer, Sanofi-Aventis, Servier, Shering y Wyeth; ha sido orador para los laboratorios Bagó, Eli Lilly, Glaxo, Janssen, Lundbeck, Pfizer, Servier y Temis-Lostaló. Christian Lupo: ha recibido subvenciones de investigación y ha sido investigadora principal de Novartis, Eli Lilly, Lundbeck, Servier, AstraZeneca, Wyeth, Pfizer, Otsuka Pharmaceuticals, Janssen; ha participado como disertante para laboratorios Eli Lilly y Servier. Pedro Gargoloff: ha recibido subvenciones de investigación de Astra Zeneca, BMS, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Janssen Pharmaceutical, Lundbeck, Novartis, Osmótica, Pfizer, Pharmacia, Sanofi-Aventis, Servier y Wyeth. Gustavo Petracca: no reporta conflicto de intereses. César Lucchetti: no reporta conflicto de intereses.

Recibido para evaluación: 21 de diciembre de 2011

Aceptado para publicación: 29 de abril de 2012

Correspondencia

Rodrigo Nel Córdoba Rojas

Centro de Investigaciones del Sistema Nervioso

Carrera 69 No. 170-40

Bogotá, Colombia

rodrinel@yahoo.com