
Carta al director

Letter to the Editor

Sr. Director:

Palmitato de paliperidona es el tercer antipsicótico de segunda generación que se comercializa en formulación depot, con indicación en el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia y en las fases agudas si previamente ha respondido a risperidona o paliperidona oral³. Paliperidona es el metabolito activo de la risperidona (9-hidroxi-risperidona) y al igual que ella, bloquea los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A} y dopaminérgicos D₂, y en menor medida, actúa sobre los receptores adrenérgicos alfa-1, histaminérgicos H₁ y adrenérgicos alfa-2. Palmitato de paliperidona es el profármaco en forma éster de paliperidona que se administra vía intramuscular.

Los ensayos clínicos⁵⁻⁷ y modelos farmacocinéticos⁴ sugieren iniciar palmitato de paliperidona con una dosis de 150 mg en el día 1 de tratamiento y 100 mg una semana después, ambos administrados en el músculo deltoides para alcanzar concentraciones terapéuticas rápidamente sin necesidad de suplementación oral.

Después de una única dosis, la concentración plasmática de paliperidona aumenta gradualmente hasta alcanzar el máximo a los 13 días⁴. La liberación del fármaco comienza el día uno y dura hasta 126 días⁴. La dosis de mantenimiento mensual recomendada es de 75 mg, con un rango de dosis permitido entre 25-150 mg, en función de la tolerabilidad y/o eficacia individual del paciente, pudiéndose administrar tanto en el músculo deltoides como en el glúteo. En los estudios farmacocinéticos se observó una concentración plasmática máxima (C_{max}) media, un 28% más elevada con una única inyección en deltoides, en comparación con el glúteo, sin embargo, después de múltiples inyecciones, las diferencias entre la administración en uno u otro lugar desaparecen⁴. En el caso de cambiar de otra formulación depot a palmitato de paliperidona no son necesarias las dosis de carga. Es preciso ajustar la dosis en insuficiencia renal⁴, y no es necesario hacerlo en insuficiencia hepática leve a moderada. En estados más graves, tanto en la insuficiencia hepática como renal no se recomienda administrar el fármaco⁴. Al ser un metabolito de la risperidona no experimenta un intenso metabolismo hepático, de hecho una gran proporción de fármaco se excreta por vía renal de forma inalterada⁴, es por ello que no se esperan interacciones farmacocinéticas importantes a nivel hepático⁴.

Con respecto a la eficacia, se han valorado ocho ensayos clínicos, en los que la variable de eficacia principal utilizada ha sido el cambio en la puntuación de la Escala de Síntomas Positivos y Negativos (PANSS). Esta herramienta suele emplearse en las investigaciones de esta enfermedad mental para medir la gravedad de los síntomas psicopatológicos generales, positivos y negativos. Se desarrollaron cuatro estudios a corto plazo (9-13 semanas), multicéntricos, randomizados, doble ciego frente a placebo. Todos demostraron ser superior a placebo en base a la variable principal de eficacia. También se llevaron a cabo dos estudios a corto plazo de no inferioridad frente a risperidona depot, donde fue demostrada la no inferioridad de palmitato de paliperidona en pacientes con esquizofrenia. Con respecto a la eficacia a largo plazo, dos fueron los estudios realizados, uno frente a placebo y otro de no inferioridad frente a risperidona depot; en el primero se utilizó palmitato de paliperidona a dosis variables frente placebo que demostró una disminución significativa en los valores de escala PANSS. Sin embargo, no se pudo demostrar la no inferioridad frente a risperidona depot a largo plazo⁸.

El abordaje farmacológico en pacientes con esquizofrenia se basa principalmente en el uso de antipsicóticos, y dentro de ellos los llamados antipsicóticos de segunda generación son una de las principales terapias empleadas¹, principalmente porque el riesgo de producir efectos adversos extrapiramidales y discinesia tardía es menor, lo que parece llevar a una mejora en la adherencia del paciente al tratamiento, la cual es un importante desafío en estos pacientes. Estudios como el CATIE², diseñado para comparar la eficacia de distintos antipsicóticos orales, de primera y segunda generación, cuya variable principal de eficacia era el tiempo hasta la interrupción del tratamiento por cualquier causa, nos orientan a pensar en la problemática de la adherencia al tratamiento en el paciente esquizofrénico, ya que, antes de finalizar el estudio, el 74% de los pacientes habían interrumpido el mismo. Ya en el año 2003 la OMS publicaba una guía para la mejora de la adherencia de los tratamientos crónicos, indicando que la baja adherencia era un problema de primera magnitud en cualquier enfermedad crónica, con consecuencias clínicas y económicas elevadas. Aumentar la adherencia al tratamiento llevaría a una mejora en la seguridad y efectividad. Por ello, con objeto de mejorar la adherencia, no sólo han aparecido fármacos con un perfil de efectos secundarios extrapiramidales menor, sino que también se han desarrollado formulaciones de acción prolongada de los mismos. Estas han supuesto un gran avance en el tratamiento ambulatorio de la esquizofrenia, ya que ofrecen ventajas tales como evitar los problemas de biodisponibilidad que se

producen con las preparaciones orales, eliminación del riesgo de sobredosis deliberada o involuntaria, y la fácil identificación por el servicio de salud del incumplimiento terapéutico.

En resumen, en los ensayos clínicos palmitato de paliperidona ha demostrado ser superior a placebo en todos los casos y no inferior a risperidona depot sólo a corto plazo, de esto se deduce la escasa innovación terapéutica que representa la incorporación de este fármaco en el abanico terapéutico del tratamiento de la esquizofrenia, si bien, es importante señalar la comodidad que representa en los pacientes la administración mensual de la misma, lo que probablemente conduzca a una mejora del cumplimiento terapéutico y de la adherencia. Sin embargo, debido a la falta de consenso a la hora de comenzar un tratamiento con un antipsicótico atípico de acción prolongada y hasta que no se desarrollen más estudios en este aspecto, es preciso actuar con precaución, ya que los costes de adquisición de antipsicóticos orales y depot son muy diferentes, y no se^o ha demostrado que el tratamiento con antipsicóticos depot sea coste-efectivo.

Bibliografía

1. Consenso Español de Expertos para Recomendaciones de Actuación en el Tratamiento de la Esquizofrenia. Sociedad Española de Psiquiatría 2000.
2. Jeffrey A. Lieberman, et al. Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. *N Engl J Med.* 2005;353:1209-23.
3. Ficha técnica de Xeplion®. EMA.
4. Gopal, et al. Practical guidance for dosing and switching paliperidone palmitate treatment in patients with schizophrenia. *Current Medical Research.* 2010;26(2):377-87.
5. (3001) Hough D, Gopal S, Vijapurkar U, et al. Paliperidone palmitate maintenance treatment in delaying the time-to-relapse in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebocontrolled study. *Schizophrenia Research.* 2010;116:107-17.
6. (3006) Pandina G, et al. A double-blind study of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable in adults with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011 Jan 15;35(1):218-26.
7. (3007) Pandina GJ, et al. A randomized, placebo controlled study to assess the efficacy and safety of 3 doses of paliperidone palmitate in adults with acutely exacerbated schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 2010 Jun;30(3):235-44.
8. (3002) A Randomized, double bind, parallel-group comparative study of flexibly dosed paliperidone palmitate administered every 4 weeks and flexibly dosed Risperdal Consta® administered every 2 weeks in subjects with schizophrenia.

N. Román González, A. Quintana Holgado y M. P. Himénez Hernández

Recibido el 1 de octubre de 2012; aceptado el 6 de diciembre de 2012.

DOI: 10.7399/FH.2013.37.1.93