

Curar con lo último: el palmitato de paliperidona.

Healing with the last: the case of paliperidone palmitate.

Miguel A. Valverde Eizaguirre

Psicólogo Clínico.

Unidad de Agudos de Psiquiatría. Sección A.

Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona.

Resumen: Cada nuevo fármaco que se comercializa viene acompañado de numerosos mensajes acerca de sus virtudes clínicas. Esto también ha ocurrido con el palmitato de paliperidona (PalPal). El objeto de este artículo es analizar las pruebas reales sobre su eficacia. Para ello se analizan los datos más relevantes de los estudios que avalan al fármaco, y se señalan los sesgos de los mismos. Con ello se puede concluir que el PalPal tiene casi todo por demostrar en relación a la utilidad que se le atribuye.

Palabras clave: antipsicóticos, ensayos clínicos, eficacia, sesgos, palmitato de paliperidona (PalPal o Xeplion®).

Abstract: Every new medical drug that is sold comes with numerous messages on their strengths clinics. This has also taken place with paliperidone palmitate (PalPal). The purpose of this paper is to remember how was said on the presentation of this drug and to analyze which are the evidences of their effectiveness. Here are examining the most relevant studies, and identifies several biases. We can conclude that there is no basis for successful messages; its effectiveness remains to be proven.

Key Words: antipsychotics, clinical trials, efficacy, biases, paliperidone palmitate.

1. Introducción

Cada nuevo fármaco es comercializado hoy con una importante campaña de marketing dirigida a quienes los van a recetar. En ocasiones no es fácil distinguir el mensaje comercial del científico-técnico, ya que de hecho expertos de prestigio, “*Key Opinion Leaders*”, interpretan ambos papeles, el de científico y el de quien publicita el fármaco sin solución de continuidad (1).

Recientemente se presentó la versión inyectable de liberación prolongada (ILP) de la paliperidona, Xeplion®. Con tal motivo el fármaco ha tenido una atención preferente en diversos foros, ponencias y stands el pasado año.

Se dijo que el fármaco supone un gran avance clínico y que fue desarrollado con procedimientos sofisticados de nanotecnología (2,3). Se propuso usarlo para los tratamientos involuntarios (4). Se afirmó que este fármaco previene las recurrencias psicóticas, aumenta la adherencia, y que es muy bien tolerado. Características que traen esperanza para profesionales, pacientes y allegados (2). Y la buena nueva ha llegado a cada psiquiatra a través del visitador médico, artículos y congresos.

Se pretende revisar aquí las mejoras que el producto trae para los pacientes, según las pruebas que contienen los artículos dedicados al antipsicótico.

2. El palmitato de paliperidona. Xeplion®

El Xeplion® es el palmitato de paliperidona (PalPa), también comercializado en otros lugares como Invega Sustenna®. La paliperidona en versión oral estaba ya comercializada como Invega®, aunque no parecía ser muy apreciada en la práctica clínica (5). De hecho la Comisión de Evaluación de Medicamentos del País Vasco, como en otras comunidades autónomas, aconseja “continuar utilizando otros antipsicóticos con mayor experiencia de uso ya que la paliperidona no ha demostrado ventajas en eficacia, seguridad, pauta o coste”(6).

Se cree que la paliperidona es el metabolito activo más relevante de la risperidona, pero no es su único metabolito a comercializar, y quizás la iloperidona (Fanapta®) sea accesible en un futuro (7).

La risperidona se comercializó a mediados de los noventa con mensajes optimistas. Se dijo que mejoraba los signos positivos y también los negativos en la psicosis, aunque pronto se vio que su acción eficaz sobre los signos negativos era algo exagerada. Con el paso del tiempo, y a pesar de su amplio uso, la investigación sobre su valor no ha sido muy amable con este fármaco. Así la revisión Cochrane que la compara al placebo, en sus conclusiones, afirma que “la risperidona parece tener un beneficio marginal en cuanto al mejoramiento clínico comparado con el placebo en las primeras semanas de tratamiento... el margen de beneficios puede no ser clínicamente significativo... y está asociada a efectos adversos sobre el movimiento, mayor nivel de prolactina...” y que sus efectos adversos son habituales e importantes. Y añade, “los pacientes con esquizofrenia o sus defensores podrían querer ejercer presiones políticas ante las autoridades normativas para insistir en que haya mejores estudios disponibles antes de la liberación masiva de un compuesto, con su posterior seductora publicidad” (8). Esta revisión no habla de la risperidona como un producto claramente eficaz, ni mejor a otros antipsicóticos anteriores.

Por su característica, inyectable de liberación prolongada (ILP), el Xeplion® se orienta hacia una utilización a largo plazo, como terapia de mantenimiento.

Lo que este fármaco pretende traer a la clínica de las personas psicóticas ha sido mostrado en un artículo de los técnicos de la empresa farmacéutica (9). Afirman que los primeros 5 a 10 años de la esquizofrenia es el período crítico de la intervención eficaz para prevenir el deterioro biológico y social, obtener mejores resultados, reducir las recurrencias, y posiblemente mitigar el avance de la enfermedad. Continúa diciendo que los pacientes abandonan la medicación debido a la falta de conciencia de enfermedad y de la necesidad de tratamiento farmacológico, por ser olvidadizos, por falta de apoyo social, y/o por elección personal. Cómo la pauta oral diaria conlleva problemas en la adherencia, los fármacos ILP pueden ser una buena opción para estos pacientes, ya que con estos es más difícil el incumplimiento farmacológico, ya que un sistema clínico de apoyo adecuado lo detecta inmediatamente (9). En definitiva, las ventajas del antipsicótico ILP resultan claras, partiendo de la tesis de que los psicóticos debieran ser puestos en tratamiento de mantenimiento de forma temprana durante años. Se puede resolver el problema de falta de adherencia con fármacos ILP, para ello tienen que aportar un buen nivel de resultados positivos, para muchos pacientes psicóticos, y seguridad respecto a efectos adversos, y esto lo oferta el Xeplion® (10-11).

De un fármaco los clínicos suelen querer saber en que y cuanto beneficia, a cuantos, durante cuanto tiempo, cuales son los efectos adversos, y en que medida es mejor que otros. Sobre esos parámetros se construye el mensaje del fármaco dirigido a quienes lo pueden prescribir. También necesita mostrar que en realidad el fármaco es económico. Dadas los beneficios de su uso se ahorrará en otros aspectos, por ejemplo en la reducción de ingresos hospitalarios futuros. Por ello proliferan estudios económicos de los fármacos, que contabilizan los futuros ahorros que se derivarán de su uso (12-13). El Xeplion® ya tiene sus primeros estudios económicos (14-15). Este tipo de estudios de economía social del medicamento se han calificado como de baja calidad y con frecuente favorecen al producto de quien lo financia, incluso si su precio parece alto (16,1).

No se puede soslayar la referencia a su precio, ya que una inyección, habitualmente mensual,

con una dosis de 150 mgs cuesta 519€. El precio, los artículos y el marketing hacen pensar que su eficacia será mayor que los fármacos ILP previos como el Cisordinol® que cuesta 8,26€ y el Modecate® 2,97€.

3. Sobre el Xeplion®. Los estudios

Con la llegada del fármaco se han publicado numerosos artículos (9-11,17-33). En su mayor parte son reconsideraciones, relecturas y análisis desgajados del mismo estudio. Aunque parece que es mucha la investigación realizada, puede que no sea tanta. Es útil acudir a las revisiones de los estudios, y ya se dispone de una revisión Cochrane, realizada por Nussbaum & Stroup (31) quienes hicieron otra años atrás sobre la paliperidona oral (34), y otras revisiones más (21-22,35-36) que se muestran redundantes, que ayudan a delimitar los estudios centrales.

La revisión de Nussbaum & Stroup (2012) encuentra cinco estudios de PalPal contra placebo sobre 2.215 sujetos. Encuentran más mejoría con el fármaco que con placebo y menor probabilidad de tener una recurrencia psicótica, mostrar agitación, agresividad y usar ansiolíticos (31).

Los autores, como las otras revisiones, refieren solo dos estudios que comparaban el PalPal con otro fármaco, y fue con la risperidona ILP (Risperdal Consta®), incluyendo a 1.969 sujetos. Los abandonos fueron similares en ambos grupos y con PalPal no hubo más recurrencias psicóticas que con el otro fármaco. En uno de ellos el PalPal demostró no ser inferior al Risperdal Consta®, pero en el otro no pudo demostrar su no inferioridad. En estos dos ensayos hubo seis muertes, de las que cinco ocurrieron en el grupo con PalPal, pero se indica que no se puede establecer diferencias significativas. Los sujetos con PalPal necesitaron menos fármacos anticolinérgicos. Esta revisión indica que tienen un perfil de efectos similares, aunque el incremento de prolactina es aún mayor con PalPal. Los autores no encontraron datos sobre calidad de vida, funcionamiento cognitivo, satisfacción del paciente, funcionalidad y coste (31).

Dos son los estudios centrales sobre la eficacia del PalPal. Uno es un ensayo a doble ciego, Hough et al. (27), y el otro amplía ese mismo

estudio siguiendo a los pacientes durante un año más (10). El primero describe el diseño del estudio multicéntrico, sobre el que se basan la mayor parte de los argumentos y estudios sobre el PalPal. Ambos ensayos fueron creados por los técnicos de la farmacéutica (27). El de Hough et al. es un estudio sesgado, pero ello no llamó la atención de Nussbaum & Stroop (31). De hecho, muchos son los ensayos diseñados de esta forma en los últimos años y quizás sean vistos como si cumplieran los standards de calidad que requiere un estudio clínico sobre resultados. El ensayo al que nos referimos duró un año, realizándose un seguimiento en la fase final a doble ciego de casi seis meses. Para analizarlo consideraremos: a) el diseño del estudio, los abandonos de los pacientes y su significado, y b) la fase de doble ciego.

3.1.a. Estudio 1 (Hough et al 2010). El ensayo y su diseño (27)

Se recogieron para el estudio a 951 pacientes “entre 18 y 65 años” con diagnóstico primario de esquizofrenia “al menos desde hace un año” según criterios DSM IV, y se excluyó a “quienes presentaban riesgo suicida o comportamiento agresivo”, a quienes tuvieran historia de dependencia a sustancias en los 3 meses previos, a quienes tuvieran otras condiciones médicas relevantes, a quienes se hubieran mostrado resistentes al tratamiento farmacológico, a quienes hubieran usado cualquier medicación ILP en las últimas 4 semanas o risperidona ILP en las últimas 5 semanas, a quienes usaron estabilizadores del humor en los últimos 2 días, a los pacientes ingresados involuntariamente, y a mujeres que pudieran estar amamantando, embarazadas o planeaban estarlo.

El ensayo se ofrece como un estudio a doble ciego entre fármaco y placebo, pero antes de asignar los pacientes a los grupos con fármaco o placebo transitaban por varias fases, durante algo más de seis meses, en las que se retiraron numerosos sujetos: a) La primera fase, *prueba de tolerancia oral*, consistió en observar como respondían esos pacientes a la paliperidona oral, b) los no retirados en esa fase fueron inducidos a la paliperidona ILP, es la *fase de transición*, c) quienes la superaron con éxito y/o no

se retiraron del estudio, fueron mantenidos durante seis meses con PalPal, es la *fase de mantenimiento*, d) quienes superaron la fase anterior pasaron a la *fase doble ciego*, aleatorizados a grupo placebo y grupo con fármaco. Luego fueron evaluados los resultados de quienes llegaron a esta última fase. Y después de estos

tránsitos, de los 951 pacientes iniciales, fueron aleatorizados para la fase de doble ciego 350 pacientes, ya que se perdieron 601 pacientes. El 63,2 % de los pacientes no entró en el ensayo. En la *Tabla 1, Fases y pérdida de pacientes*, se observan los tránsitos de los pacientes y el motivo de su retirada.

Tabla 1: Estudio Hough et al. (27) Fases.													
Fase de estudio	Pacientes al inicio de la fase		Pacientes perdidos en esta fase y motivos										
Prueba de tolerancia oral	951 pacientes		Se pierden 102 1 por elección del paciente (EP) 25 por efectos adversos (EA) 76 Otros (O)										
Fase de Transición	849 pacientes		Se pierden 168 52 - EP, el paciente lo rechaza 25 - EA, efectos adversos 27 - NCC, no se cumplen los criterios 64 - O, otros										
Fase de mantenimiento (duración de 6 meses)	681 pacientes		Se pierden 195 55 - EP 26 - EA 25 - NCC 86 - O 3 - Fallecimiento 76 en fase de mantenimiento cuando se paró el estudio										
Fase de Doble ciego	410 pacientes		<table border="1"> <thead> <tr> <th>PalPal</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>204 pacientes - Se pierden 30</td> <td>206 pacientes - Se pierden 28</td> </tr> <tr> <td>13 - EP</td> <td>15 - EP</td> </tr> <tr> <td>3 - EA</td> <td>2 - EA</td> </tr> <tr> <td>14 - O</td> <td>11 - O</td> </tr> </tbody> </table>	PalPal	Placebo	204 pacientes - Se pierden 30	206 pacientes - Se pierden 28	13 - EP	15 - EP	3 - EA	2 - EA	14 - O	11 - O
PalPal	Placebo												
204 pacientes - Se pierden 30	206 pacientes - Se pierden 28												
13 - EP	15 - EP												
3 - EA	2 - EA												
14 - O	11 - O												
Aleatorizados a la Fase Doble ciego	PalPal (176) 175	Placebo (176) 175	Hay dos personas más que se pierden en esta fase al estar ambos en fase de mantenimiento, uno de cada grupo, y en realidad son 350 los que llegan hasta aquí										

Los pacientes perdidos lo son por estos motivos: por elección personal (EP) se retiraron 136; por efectos adversos (EA) 81; 52 no cumplen los criterios (NCC); y por otros motivos sin especificar (O) 251. Se contabilizaron 3 muertes en la fase de mantenimiento, y 2 fallecimientos más después de finalizar el estudio, entre quienes tomaban el fármaco. Otros 76 pacientes se perdieron para el estudio, porque cuando este finalizó se encontraban aún en fase de mantenimiento, y 2 más no pudieron completar el estudio porque aunque asignados al placebo o al fármaco todavía se en-

contraban en la fase de mantenimiento. Entre los que se perdieron otros motivos sin especificar (O) y no cumple los criterios (NCC) suman 303 sujetos, y no se explica la retirada del ensayo.

No se debe contabilizar a 78 pacientes que no estuvieron listos para la fase doble ciego de este ensayo, por lo que hay que registrar como pacientes reclutados a 873. Con esta consideración, en el tránsito por las diversas fases se perdió al 59,9 % de los pacientes antes de iniciarse el ensayo. Un porcentaje que limita el valor del estudio de eficacia.

Reparemos en el primer sesgo: un conjunto de pacientes psicóticos estables o no demasiado afectados y sin problemas asociados es una muestra menos problemática que la habitual en la práctica clínica y quizás poco representativa. Esta es una razón por lo que los resultados del ensayo no pueden ser automáticamente trasladados a la asistencia clínica.

Tras el reclutamiento solo llegan al estudio doble ciego el 40,1% de todos los pacientes. Los que se han perdido o retirado del ensayo son los pacientes a quienes les sienta mal el fármaco, lo rechazan, o no les interesa; seguramente son los menos proclives al mismo. Este es un segundo sesgo importante del diseño: conserva para el ensayo a doble ciego solo a los pacientes que responden menos mal al PalPal o Xeplion®. Por ello de lo que habla este ensayo es acerca de como les afecta a un grupo de pacientes, que no les sienta mal el PalPal, el ser retirados del fármaco respecto a quienes siguen con el.

Este tipo de sesgo es bien conocido en ensayos de evaluación de resultados, y ha sido bien criticado (37-39,1). Recordemos, como ejemplo, el estudio más importante sobre los efectos indeseados del metilfenidato de liberación lenta. Este se realizó sobre menores que ya lo estaban tomando, desde un estudio anterior, y no les sentaba mal, y ya se habían excluidos a quienes tuvieron efectos adversos (40-42). Este tipo de diseño se puede considerar inadecuado para la evaluación de resultados, y puede incluirse dentro de la categoría que el psiquiatra Ben Goldra- ce llama “mala ciencia” (43).

Tuvieron efectos adversos el 67%, la mayoría suaves y medios. El 11%, 96 pacientes, empeoraron los síntomas psicóticos, en la fase de transición y mantenimiento. El 9,27%, 81 pacientes, fue retirado por efectos adversos, una cantidad considerable.

3.1.b. La fase de doble ciego y sus resultados

Los autores indican que el estudio finalizó antes de lo previsto, y que los resultados a favor del PalPal eran abrumadores. Se detuvo cuando hubo 68 recurrencias entre los sujetos del grupo placebo y los del grupo con el fármaco. Se llegó a ese número, en la fase doble ciego, un poco antes

de los seis meses. Se definió recurrencia como: a) una hospitalización, b) un incremento del 25% o más en la puntuación en la escala PANNS en dos evaluaciones consecutivas, u otros cambios, previamente definidos, en las puntuaciones, y/o c) ideación o conducta suicida y/o agresiva. Las recurrencias ocurrieron en el 10% de los sujetos del grupo con el fármaco y en el 34% del grupo con el placebo. Los autores concluyen que el fármaco retarda el tiempo de aparición de recurrencias respecto al placebo.

Estos números significan que al 90% de los pacientes en la fase doble ciego con el fármaco no les fue mal, en cuanto a recurrencia sintomática. El 66% de los sujetos del grupo placebo, es decir quienes fueron retirados del Xeplion®, que antes habían estado estabilizados con el fármaco seis meses, no tuvieron episodios de recurrencia. Por lo tanto, el 66% de los pacientes del grupo con el fármaco tampoco habrían tenido recurrencia si se les hubiera retirado el fármaco. Por ello el porcentaje a favor del PalPal es 24%, que son a quienes el fármaco evitó que recayeran.

Lo que afirma este estudio es que de un grupo seleccionado de pacientes psicóticos estables o no muy problemáticos se consigue en unos meses un grupo de pacientes estabilizados en PalPal retirando al 59,9% de ellos, los menos proclives al PalPal, y de estos se benefician del fármaco el 24% durante casi seis meses.

3.1.c. Otra consideración más sobre los resultados

Observando las fases de transición hasta llegar a la fase de doble ciego y considerando la evolución de la muestra, vemos que de los 873 pacientes, retirados ya los 78 pacientes que no estuvieron listos para el ensayo a doble ciego, encontramos que solo fueron 139 los que mantenidos con PalPal llegaron a finalizar todo el estudio. Es necesario multiplicar este número por dos, ya que son los sujetos que en ensayo a doble ciego permanecieron con el fármaco, y habría un resultado similar si los asignados a placebo hubieran continuado con el fármaco en esos seis meses. En definitiva podemos decir que al final de este estudio serían solo 278 pacientes los que habrían permanecido con PalPal. Habla-



mos entonces de una utilidad, definida como no recurrencia y mejora en escalas, sobre un grupo estabilizado y seleccionado de pacientes psicóticos, en el mejor de los casos, del 31,84% durante aproximadamente un año.

3.1.d. ¿Ha sido este un estudio de fármaco contra placebo?

Hay otro aspecto a resaltar en este tipo de ensayos a doble ciego que afirman evaluar la eficacia del antipsicótico frente el placebo, en este caso una inyección inerte, y es el hecho de que en realidad no compara el fármaco con el placebo.

Se entenderá bien si nos imaginamos a una muestra de pacientes estabilizados por un problema de dolor mediante un analgésico opiáceo. Y entonces para probar otro analgésico, también opiáceo, pasamos a una parte al analgésico del que queremos saber su eficacia y a la otra parte a placebo. Nadie defendería que se está comparando el nuevo analgésico con el placebo, porque es claro que los que han ido a placebo se encontrarán bajo un síndrome de retirada o discontinuación.

Cuando un paciente ha estado tomando antipsicóticos durante cierto tiempo y es asignado al grupo placebo, y se le retira del tratamiento previo de forma brusca, en realidad no ha sido enviado a placebo, sino a permanecer bajo un síndrome de discontinuación. Se puede defender que con el Xeplión® la discontinuidad brusca es menor ya que es un fármaco de liberación lenta y permanece activo en plasma más tiempo que el resto de fármacos ILP (44). Aún así sigue siendo una retirada brusca, ya que el abandono de los antipsicóticos necesita ser más lento para evitar crisis, incluso psicóticas (37,45).

La retirada brusca de la toma de antipsicóticos induce un fuerte estrés farmacológico. Es un fenómeno que debiera ser bien conocido, ya que las referencias del mismo son antiguas, incluso previas al uso de la clorpromazina como antipsicótico. Esta sustancia fue probada en un grupo de pacientes para valorar su posible utilidad como antipirético y cuando después de un tiempo se vio que no era útil para tal fin se retiró el fármaco. Durante unas semanas después una parte de los sujetos mostró fenómenos

psicóticos (37). Varios estudios han confirmado el síndrome de discontinuidad con antipsicóticos como causa de fenómenos psicóticos. A veces ha sido asociado al hipotético síndrome de hipersensibilidad dopaminérgica provocado por el uso continuado del fármaco (37-39). En un estudio, impulsado por el NIMH, Prien & al. comprobaron que las recurrencias se asociaban a la dosis del fármaco previo a la retirada. Así en las 24 semanas posteriores a la interrupción brusca de la toma del fármaco, del grupo que tomaba menos de 300 mgs de clorpromacina recayó el 18%, entre los que tomaban de 300 a 500 mgs recayó el 47%, y en una dosis mayor a 500 mgs fueron el 74% quienes recayeron (46). Baldessarini & al. indicaron que el 50% de las recurrencias en la retirada brusca de antipsicóticos tenían lugar en los 3 primeros meses (47). Viguera y su equipo determinó que el riesgo de recaída puede afectar al 50 % de las personas a las que se les interrumpe bruscamente la toma del antipsicótico, y que después de transcurridos seis meses las recurrencias son menores, y señala que solo el 2% recaen en el segundo año después de la retirada (48). La psiquiatra Adele Viguera llegó a la conclusión de que en la retirada gradual el número de recurrencias se aproximan a las que ocurren con el mantenimiento en antipsicóticos (39,48).

En definitiva, los ensayos, como el analizado aquí, deberían tener en cuenta que a quienes se retira del fármaco activo, los asignados al placebo, permanecen bajo un estrés farmacológico severo por discontinuación, y que impacta en los resultados del ensayo clínico (49-50). Si la fase de mantenimiento en PalPal se prolongó seis meses, antes de la fase de doble ciego, un tiempo útil para retirar del estudio a cualquier paciente que mostrara problemas con el fármaco, el diseño debía haber contemplado una retirada gradual del PalPal, quizás de otros seis meses, y entonces se habría podido evaluar los resultados de los pacientes con el fármaco y con el placebo. La retirada gradual es relevante e imprescindible para evaluar la eficacia del antipsicótico respecto al placebo.

3.1.e. Un inciso para una cuestión ética acerca de este tipo de ensayos

Desde una vertiente ética del buen trato a los pa-

cientes es inadecuado que en lo “ensayos a doble ciego” se someta a los asignados al placebo a un estrés farmacológico por abandono brusco de la medicación. Y esto puede considerarse como una falta ética dañina, ya que induce crisis psicóticas en algunos pacientes.

Desde otra perspectiva, estos estudios muestran de forma engañosa la “utilidad” del antipsicótico ante el placebo incitando a usarlos en los pacientes, cuando en realidad solo muestran que es peor retirar bruscamente un antipsicótico que mantenerlo, al menos a corto plazo. Por eso los resultados de este tipo de ensayos son engañosos (50).

3.2.a. Estudio 2 (Gopal et al. 2010). El estudio ampliado a 52 semanas (10)

El estudio 1, descrito por Hough et al, finalizó cuando hubo 68 episodios de recurrencia. Entonces se realizó un estudio de seguimiento, no cegado, con pacientes del grupo placebo que se reintegraron a tomar PalPal y del grupo con fármaco, en dosis variables. Lo iniciaron 388 pacientes y se mantuvieron hasta el final 288 pacientes, el 26% se retiró del estudio.

Se apreció mejoría referida por las puntuaciones en la PANNS y en la Personal and Social Performance Scale. Durante este año la proporción de pacientes que fueron hospitalizados fueron pocos, lo que se valoró como un descenso del 84% en las hospitalizaciones previas a los dos estudios.

Tuvieron efectos adversos en esta fase el 56%, 217 pacientes, la mayoría leves o medios. Los más frecuentes fueron insomnio en el 7%, el 6% tuvieron nasofaringitis, empeoramiento de los síntomas psicóticos, cefaleas y aumento de peso, y en el 13% efectos asociados al incremento de la prolactina, especialmente en mujeres. El 6% requirió uso de medicación contra los efectos extrapiramidales. El 6% empeoró de los síntomas psicóticos. El 8,2% manifestó temblor. La media de aumento de peso en este periodo fue de 0,9 Kg., pero el 13% de los pacientes experimentó un incremento anormal de peso. Efectos adversos relacionados con la glucosa se manifestaron en el 4%, aumento de glucosa en sangre en 9 pacientes, diabetes mellitus en 3, hiperglucemia en 2 y necesidad de aumentar la dosis de insulina

en 2, aunque los autores no los refieren como efectos adversos severos. Los autores afirman que la mayor parte de los efectos adversos no se relacionaban con el fármaco, o su asociación era dudosa.

El 13% de los pacientes abandonó el ensayo por propio deseo, el 6% por falta de eficacia y el 2% lo dejaron por efectos adversos.

Con este estudio se defiende la buena adherencia y estabilidad de los pacientes psicóticos bajo Xeplión®. La disminución de hospitalizaciones futuras será el criterio central para defender que el fármaco proporciona un ahorro económico (14-15).

3.3.a. Estudio en una muestra de paciente en dosis alta de PalPal. (23)

El mismo equipo de los dos estudios previos, y perteneciente en su mayoría a la empresa farmacéutica, en un artículo firmado por Coppola et al. muestra un estudio multicéntrico, que realiza un seguimiento durante un año bajo la dosis más alta del fármaco, 150mg cada cuatro semanas, en pacientes psicóticos seleccionados. Inician el estudio 212 pacientes, y al finalizar el año ha perdido al 46,7% de los pacientes. Los efectos adversos son del tipo ya señalado, aunque fueron mas frecuentes. De hecho el 87% de los pacientes experimentó algún efecto adverso, pero la mayoría fueron moderados o leves. El 15,6 % tuvo efectos adversos serios. Y el 8% de todos los pacientes empeoró los síntomas psicóticos. El 12,8% dejó el estudio por efectos adversos serios y el 7,5% fue retirado por empeorar los síntomas psicóticos.

En sus conclusiones los autores afirman que se ha demostrado la seguridad y la eficacia que fue medida con la PANNS.

3.4.a. Otros estudios sobre el fármaco

Hay varios artículos más sobre el fármaco sobre los que haremos una breve referencia, aunque ninguno muestra algo sustancialmente diferente.

El estudio de Bossie & al evalúa la eficacia y la tolerabilidad de los efectos secundarios entre los que toman el fármaco y los que al azar fue-



ron asignados al grupo placebo. Realizan mediciones en diferentes momentos hasta los 36 y 64 días, a través de la escala PANSS. Se constata la brevedad del seguimiento y que los pacientes que fueron enviados al grupo placebo tuvieron una interrupción brusca en la toma de medicación. Se afirma que el PalPal es más efectivo que el placebo y que los efectos adversos eran los esperables (20).

El análisis de Carter se basa en los trabajos de Pandina y de Hough, y abunda en lo que estos autores afirman, y señala que no hay muchos efectos secundarios, y que es más eficaz que el placebo (21).

En uno de los estudios, Pandina & al. comparan la risperidona ILP con PalPal (32). Es un ensayo breve, de 13 semanas, a doble ciego. Afirma que su eficacia es similar y también sus efectos secundarios. Se aprecia en los datos que las reacciones adversas son el doble entre los que toman paliperidona respecto a los que están en risperidona, pero los autores no reparan en este dato. Las reacciones adversas parecen menores que las halladas por Hough & al. No se toma en consideración la pérdida de pacientes que en este estudio llega al 33,78%.

El segundo estudio de Pandina & al. dura 13 semanas a doble ciego entre placebo y tres grupos con PalPal con tres dosis diferentes. Los pacientes son asignados a placebo mediante discontinuación brusca (11). La diferencia se mide a través de la escala PANSS, y los que toman el fármaco experimentan mejoría.

Nos hemos referido ya a la revisión de Nussbaum & Stroup para Cochrane con un análisis de los ensayos sobre el PalPal (31). Señalemos ahora que su análisis no contempla ni los sesgos de diseño en los estudios, ni resaltan el alto porcentaje de pacientes retirados, y tampoco el estado de discontinuación en los enviados a placebo.

4. Una aproximación a la utilidad en la práctica clínica del Palmitato de Paliperidona (PalPal) con los datos actuales

Para un clínico es necesario conocer los resultados y los efectos adversos a corto y largo plazo de una intervención clínica y saber como resiste

una comparación con otras intervenciones. Con ello se puede intuir cuál puede ser la intervención conveniente ante un problema clínico. Un tratamiento debiera ser mejor que hacer nada, tiene que mostrar su utilidad a corto y/o largo plazo, y debiera impactar positivamente en la historia natural del trastorno. Esto sería conocer el alcance y las limitaciones de una intervención clínica concreta.

Por ello consideraremos la intervención con PalPal sobre personas diagnosticadas de esquizofrenia. Mediante los estudios referidos intentaremos responder a cuestiones que se pueden considerar pertinentes.

a) ¿A quién beneficia el tratamiento con PalPal?

No es fácil saberlo ya que el tratamiento con PalPal se realiza y se evalúa sobre un grupo seleccionado de pacientes que han podido mantenerse con PalPal durante más de seis meses sin mostrar recurrencias, efectos adversos severos o abandonar el ensayo. Los que se han mantenido hasta la fase doble ciego solo han sido el 40,1% de un grupo de pacientes psicóticos seleccionados. La mejoría se estableció por no recurrencia psicótica y medida con escalas de evaluación. No hay datos de funcionalidad real.

Recordemos que los pacientes que fueron al grupo placebo en realidad fueron a un grupo con estrés farmacológico inducido, se desconoce que habría ocurrido si en realidad hubieran sido enviados a placebo.

b) ¿A cuantos?

Hemos visto que en seis meses, del 40,1% de una muestra de pacientes seleccionados y sin problemática añadida importante beneficia al 24% respecto al placebo y no perjudica al 90%.

El estudio ampliado a un año más, con pacientes que se acomodaron bien al fármaco y llegaron a la fase doble ciego, pierde al 26% de los pacientes. En definitiva ese año les fue bien al 74% en cuanto a recurrencias psicóticas y mejoría en escalas. Hubo menos ingresos hospitalarios que antes de iniciarse el estudio 1, pero hay que recordar que muchos pacientes se retiraron de los ensayos (10).

En el grupo de dosis altas durante un año, con pacientes estabilizados y sin problemática agu-

da y comorbilidad, se retiraron del estudio el 47,6% de los mismos (23).

Esto habla de un grupo pequeño, dentro de otro de pacientes seleccionados que aceptan bien el fármaco.

c) ¿Y en que beneficia?

Los beneficios mostrados hacen referencia a no recurrencia psicótica y mejoría puntuada en esca-

las de evaluación. Hay datos sobre la disminución de hospitalizaciones, en un porcentaje grande, en un grupo seleccionado de pacientes psicóticos no muy graves. Los seguimientos duran más de seis meses y hasta algo más de un año.

No hay datos sobre funcionalidad ni satisfacción personal, de los allegados y del paciente con el fármaco (*Ver Tabla 2: Comparando resultados*) (31).

Tabla 2: Comparando resultados			
	Xeplion® (PalPal) Palmitato de Paliperidona	Estudio Davis et. (53) Metaanálisis. Antipsicóticos clásicos (1980)	Dialogo Abierto (54)
Reclutados	Población de pacientes seleccionada, con poca patología asociada.		Todos los casos surgidos en un sector de Salud Mental.
Llegan al ensayo	Se pierde el 59.9% antes del ensayo.	—	Psicoterapia. En el 33% se utilizó antipsicóticos en dosis bajas, poco tiempo y de forma discontinua.
Resultado del ensayo a doble ciego	Con el fármaco recae el 10%. En discontinuación (placebo) recae el 34%. Beneficia al 24%.	Con el fármaco recae el 19%. En discontinuación (placebo) recae el 55%. Beneficia al 36%.	En cinco años tuvo alguna recaída el 33%. Beneficia al 67%. Con fármacos a los cinco años el 20%.
Otros Beneficios	Mejoría evaluada en escalas y en descenso de hospitalizaciones.		Se manejan las crisis en gran mayoría sin hospitalizar a los pacientes.
Funcionalidad	No hay datos.	No hay datos.	Trabajo, estudio y activos el 80%.
Efectos adversos	En más de la mitad y hasta en el 87% de los pacientes (23).		
Efectos adversos a largo plazo	No hay datos, pero los indicios apoyan que serán los habituales en incapacidad, deterioro y enfermedades.	Se supone que los habituales con los antipsicóticos.	
Mejor que:	Ha mostrado en un estudio no ser inferior a la Risperidona ILP.		Es el método que ha mostrado al día de hoy mayor efectividad en el tratamiento y recuperación de pacientes psicóticos.

d) ¿Y durante cuanto tiempo ejerce ese beneficio?

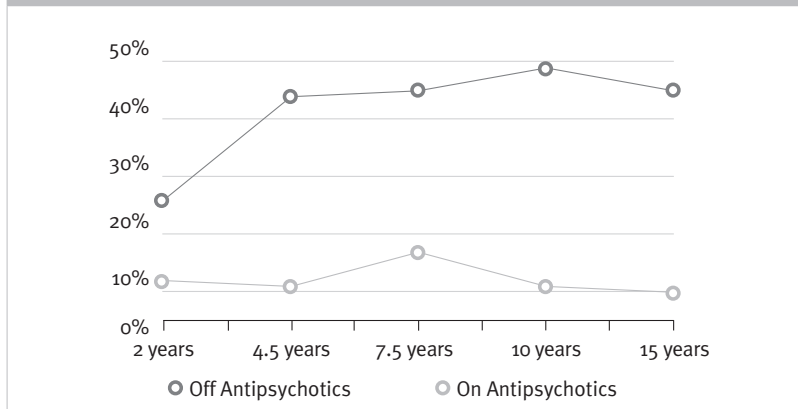
No es posible saberlo con los estudios. Pero podría ser similar al de otros antipsicóticos, ya que de hecho no ha demostrado ser mejor que algún otro.

Si nos rigiéramos por el estudio de Harrow, podríamos pensar que a los cinco años los pacientes en recuperación, definida de forma exigente, no llegarán al 5%, y con sintomatología disminuida,

pero no en recuperación, quizás sean 50% (51) (Ver Figura 1: Tasa de recuperación a largo plazo en pacientes con esquizofrenia). O si nos regimos

por el estudio de Svedberg et al. quizás el 62% estén incapacitados a los 5 años (52).

Figura 1: Tasa de recuperación a largo plazo en pacientes con esquizofrenia. Harrow & Jobe 2007 (51)



Eje X: año en el que se realiza cada evaluación. Eje Y: porcentaje de pacientes en recuperación.

Off Atipsychotics / Sin antipsicóticos; On antipsychotics / Con antipsicóticos

Recuperación: gestionar la vida, mantener una actividad productiva, estar fuera de síntomas psicóticos y tener relaciones sociales, durante un año.

e) ¿Beneficia más o menos que otros tratamientos?

Lo que sabemos es que en un estudio el PalPal mostró no inferioridad respecto a la risperidona ILP, y en otro no pudo demostrarlo (19,24,31-32). Y no hay más comparación, excepto la realizada sobre un grupo de pacientes bajo discontinuación farmacológica (que se hace equivaler a grupo placebo) ya referida.

Haremos ahora un ejercicio de ilustración meramente especulativo, como orientación.

Podemos comparar los datos con otro estudio similar. El estudio clásico de Davis et al. revisa 29 ensayos que incluyen a 3.519 personas. Entre los pacientes enviados a placebo recayeron el 55%, en realidad fueron enviados a un síndrome de discontinuación, y los que continuaron en el grupo con fármaco el 19%. Este estudio muestra que los antipsicóticos beneficiaron al 36% del grupo que se mantuvo con el fármaco (53) (Ver Tabla 2: Comparando resultados). El porcentaje de beneficiados es mayor en este estudio de antipsicóticos de primera generación que con PalPal. Pero

también se observa que en el grupo a quienes les fue retirado el fármaco recayeron más que en la discontinuación de PalPal.

Y podemos traer a comparación una psicoterapia eficaz como el Diálogo Abierto. Entre todos los diagnosticados por psicosis en una región se aplicó esa modalidad de psicoterapia. Al usarse el tratamiento al inicio del cuadro, la mayor parte no llegó a cumplir los seis meses de evolución para ser diagnosticados de esquizofrenia según criterios DSM. En un plazo de 5 años no recayó el 67%. A los cinco años el 79% estaba asintomático. Y el 80% estaban activos, trabajando, buscando empleo o estudiando, y el 20 % estaba inactivo. Se utilizaron fármacos antipsicóticos en el 33% de los pacientes, en dosis pequeñas, de forma discontinua, y durante un tiempo corto, muchas veces no más de una semana. En el momento del estudio, a los cinco años, tomaban antipsicóticos el 20%. (54) En este estudio tenemos referencias sobre funcionalidad a largo plazo, algo que rara vez ocurre en los estudios de trayectorias con antipsicóticos que solo refieren medidas en esca-

las. Un reciente informe a los 10 años de estos pacientes indica que la mejoría se mantuvo (55) (*Ver Tabla 2: Comparando resultados*).

f) ¿Y en que perjudica?

No hay referencias a largo plazo, sobre funcionalidad y efectos adversos, aunque algunos de los referidos a corto plazo pueden acabar siendo permanentes. Y comparte efectos con los de los antipsicóticos clásicos, habiéndose relatado casos de discinesia tardía asociada al PalPal (56,57).

Los estudios que lo comparan con la risperidona ILP dicen que comparte el mismo espectro de efectos adversos, pero que puede alterar más los niveles de prolactina (31).

Hemos visto que los pacientes que experimentan efectos adversos son muchos. El estudio de Hough et al. los encuentra en el 67% (27), el de Gopal et al. en el 56% (10), el de Coppola et al. en el 87% (23), y Gopal et al., en otro estudio, en el 79%. (26). Son en su mayoría medios o suaves, según los autores de los estudios. Aunque en torno a un 9,27% de los pacientes tuvo que dejar el ensayo por efectos adversos (27). Los más frecuentes son insomnio, cefalea, aumento de peso, agitación, somnolencia, acatisia, náuseas, estreñimiento, mareos, temblores, vómitos, nasofarinitis, problemas en aparato digestivo, taquicardia y empeoramiento de sintomatología psicótica (10,19,23,27).

Tampoco hay datos sobre incapacidad y déficit cognitivos, aunque sabemos que su desarrollo se asocia al uso continuado de antipsicóticos. Relacionado con esto, podrían relatarse a corto y largo plazo el impacto de estos fármacos sobre las funciones ejecutivas, incluyendo la activación, el sistema del placer y recompensa, la toma de decisiones, la atención y redireccionamiento atencional, y la motivación (37-39,58,60). No se considera la pérdida de masa cerebral asociada a los antipsicóticos (58,59).

Conclusiones

Al inicio hemos mostrado que este fármaco era propuesto para mejorar la adherencia de los pacientes, y que se afirmaba que tenía buenos resultados en cuanto recurrencias psicóticas

y hospitalizaciones, además de un tener uso seguro.

Conviene recordar que el uso de medicación depot inyectable (ILP) no ha demostrado que signifique menor recurrencia (16,61-62), y con ello menos hospitalizaciones. La conveniencia de usar antipsicóticos ILP se ha enunciado en el pasado con argumentos similares, y a pesar de ello los clínicos no los han utilizando tanto como se podría suponer (16).

Y las diferencias entre los antipsicóticos de primera y segunda generación son modestas y ambiguas en casi todos los parámetros incluyendo resultados, recurrencias, adherencia, efectos indeseados, etc. (63-64). Lo que se puede afirmar es que los de segunda generación comparten los efectos adversos más graves de los de primera generación, como la disquinesia, el impacto sobre el sistema circulatorio y sobre el sistema nervioso. Los de segunda parecen tener mayor impacto en producir sobrepeso y síndrome metabólico. Seguramente no es fácil con criterios de efectividad y salud decidirse por uno u otro.

Al día de hoy los pacientes psicóticos presentan una larga lista de enfermedades y situaciones, como ataques cardíacos, accidentes cerebrovasculares, diabetes, suicidios, desregulación hormonal y disminución de la esperanza de vida en décadas, que antes no se habían asociado al trastorno, y esta relación parece ocurrir más desde la instauración de los fármacos de segunda generación y la polifarmacia (1,65-67).

Y del palmitato de paliperidona se puede decir que ha demostrado en un estudio no ser inferior al Risperdal Consta®, y en otro no pudo demostrarlo. Esto redundante en que su aval de eficacia es insuficiente.

Respecto a la capacidad de adherencia no hay nada que indique que los pacientes se adhieran al PalPal más que a otros fármacos. Como se ha visto, cada estudio realizado con Xeplion® muestra una pérdida importante de pacientes, y no solo durante los primeros meses de tratamiento. Se podría intuir que no es fácil conseguir que un psicótico se mantenga con este fármaco, incluso en los ensayos clínicos. Y quizás en la realidad clínica, con pacientes más complejos, los resultados pudieran beneficiar a un porcentaje menor.



Hay que recordar que no se ha informado de ninguna medida de funcionalidad de los pacientes tratados. Es cierto que hoy los estudios de evaluación de psicofármacos no muestran resultados de funcionalidad. Aun cuando es lo que al clínico le interesa conocer, cómo ayudar a los pacientes a recuperarse y reincorporarse a la vida normalizada.

Hay una propuesta realizada para que este fármaco sea utilizado para tratamientos forzados de pacientes psicóticos (4), pero es dudoso que este fármaco les traiga un beneficio considerable. Se puede defender que hay procedimientos diferentes al de inyectar un antipsicótico como ayuda para quien la necesita.

Y el Xeplion® aún tiene todo para demostrar. Detrás de la campaña de exaltación hay poco, y se necesitan más y mejores pruebas de su valor clínico.

Mientras se esperan fármacos mejores seguramente no será perder el tiempo dirigir la mirada a los procedimientos psicosociales que traen una esperanza mejor consolidada, también a medio y largo plazo. Uno se podría preguntar que ocurriría si el “Dialogo Abierto” fuera una pastilla o un ILP, con el aval de que a los cinco años el 80% de los pacientes psicóticos están activos y en recuperación. Pero simplemente no es un procedimiento biológico que se pueda empaquetar, prescribir e ingerir. Por ello no tendrá una gran campaña de marketing detrás y ninguna empresa será beneficiaria de su expansión, pero es lo que tiene la ayuda mediante procedimientos basados en personas que se relacionan con personas en dificultades.

Contacto:

Miguel A. Valverde Eizaguirre

Unidad de Agudos de Psiquiatría. Sección A • Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona

mvalvere@cfnavarra.es • valverdema@hotmail.com • Tel.: 848 42 24 04

Bibliografía

- (1) Healy D. Pharmageddon USA: University of California Press, 2012.
- (2) Janssen presenta nuevo antipsicótico de administración mensual para tratar la esquizofrenia. Vademecum.es. [Consultado 9-11-2012] Disponible: http://www.vademecum.es/noticia-111129-janssen+presenta+nuevo+antipsicotico+de+administracion+mensual+para+tratar+la+esquizofrenia_5340
- (3) El 40% de las recurrencias de los pacientes con psicosis son por abandonar el tratamiento. Diario La Razón 29 Marzo 2012.
- (4) A la búsqueda del cliente involuntario. Blog Medico crítico. 2011. [Consultado 9-11-2012]: Disponible: <http://medicocritico.blogspot.com.es/2011/12/la-busqueda-del-cliente-involuntario.html> & <http://www.diariosigloxxi.com/tex-to-s/mostrar/43315/los-psiquiatrias-abogan-por-el-tratamiento-forzoso-de-pacientes-graves>
- (5) Valdecasas J. No nos salen las cuentas, 2011. [Consultado 9-11-2012]: Disponible: <http://postpsiquiatria.blogspot.com.es/2011/11/no-nos-salen-las-cuentas.html>
- (6) Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Euskadi. Informe de Evaluación: Paliperidona, 2009. [Consultado 9-11-2012]: Disponible: http://www.gencat.cat/ics/professionals/medicaments/informe_paliperidona.pdf
- (7) Iloperidona otro más de la serie, 2009. [Consultado 9-11-2012]: Disponible: <http://www.institutopsicofarmacologia.com/2009/06/iloperidona-otro-mas-de-la-serie.html>
- (8) Rattehalli RD, Jayaram MB & Smith M. Risperidona versus placebo para la esquizofrenia (Revisión Cochrane traducida), 2010. [Consultado 9-11-2012]: Disponible: <http://www.cochrane.org>

- update-software.com/BCP/BCPGetDocument.asp?DocumentID=CD006918
- (9) Sliwa JK, Bossie CA, Fu DJ, Turkoz I, Alphas L. Long-term tolerability of once-monthly injectable paliperidone palmitate in subjects with recently diagnosed schizophrenia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2012;8:375–385.
- (10) Gopal S, Vijapurkar U, Lim P, Morozova M, Eerdeken M, Hough D. A 52-week open-label study of the safety and tolerability of paliperidone palmitate in patients with schizophrenia. *J Psychopharmacol.* 2011 May;25(5):685–97.
- (11) Pandina GJ, Lindenmayer JP, Lull J, Lim P, Gopal S, Herben V, Kusumakar V, Yuen E, Palumbo J. 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.
- (12) Baca E, Bobes J, Cañas F, Leal C, Salvador L, Badía X et al. Análisis coste-efectividad de risperidona inyectable de larga duración vs. olanzapina y vs. decanoato de flufenazina en el tratamiento de la esquizofrenia. *Rev Esp Econ Salud* 2005;4(5):273–285.
- (13) Olivares JM, Rodríguez-Martínez A, Burón JA, Alonso-Escolano D, Rodríguez-Morales A. Análisis coste-eficacia del cambio de medicación antipsicótica a risperidona inyectable de larga duración en pacientes con esquizofrenia: Seguimiento de 12 y 24 meses de la base de datos e-STAR en España. *Appl Health Econ Health Policy.* 2008;6(1):41–53. (Reimpresión en español Wolters Kluwer Health España).
- (14) Einarson TR, Geitona M, Chaidemenos A, Karpouza V, Mougiakos T, Paterakis P et al. Pharmacoeconomic analysis of paliperidone palmitate for treating schizophrenia in Greece. *Ann Gen Psychiatry.* 2012 Jul 2; 11(1):18.
- (15) Mehnert A, Nicholl D, Pudas H, Martin M, McGuire A. Cost effectiveness of paliperidone palmitate versus risperidone long-acting injectable and olanzapine pamoate for the treatment of patients with schizophrenia in Sweden. *J Med Econ.* 2012; 15(5):844–61.
- (16) Fernández Sánchez A, Pinto-Meza A, Haro JM. Comparación de la eficacia de las formas farmacéuticas de liberación retardada (depot) versus las formas farmacéuticas orales de los antipsicóticos (típicos y atípicos), comercializados en Cataluña, en pacientes con un diagnóstico de esquizofrenia. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya; 2009. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, AATRM núm.2007/17.
- (17) Alphas L, Bossie CA, Sliwa JK, Ma YW, Turner N. Onset of efficacy with acute long-acting injectable paliperidone palmitate treatment in markedly to severely ill patients with schizophrenia: post hoc analysis of a randomized, double-blind clinical trial. *Ann Gen Psychiatry.* 2011 Apr 11; 10(1):12.
- (18) Amatniek J, Canuso CM, Deutsch S, Henderson DC, Mao L, Mikesell C, Rodriguez S, Sheehan J, Alphas L. Safety of Paliperidone Extended-release in Patients with Schizophrenia or Schizoaffective Disorder and Hepatic Disease. *Clin Schizophr Relat Psychoses.* 2013 Feb 21:1–47.
- (19) Bishara D. Once-monthly paliperidone injection for the treatment of schizophrenia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2010;6:561–572.
- (20) Bossie CA, Sliwa JK, Ma YW, Fu DJ, Alphas L. Onset of efficacy and tolerability following the initiation dosing of long-acting paliperidone palmitate: post-hoc analyses of a randomized, double-blind clinical trial. *BMC Psychiatry.* 2011 May 10;11:79.
- (21) Carter NJ. Extended-release intramuscular paliperidone palmitate: a review of its use in the treatment of schizophrenia. *Drugs.* 2012 May 28;72(8):1137–60.
- (22) Chue P, Chue J. A review of paliperidone palmitate. *Expert Rev Neurother.* 2012 Dec;12(12):1383–97.
- (23) Coppola D, Liu Y, Gopal S, Remmerie B, Samtani MN, Hough DW, Nuamah I, Sulaiman A, Pandina G. A one-year prospective study of the safety, tolerability and pharmacokinetics of the highest available dose of paliperidone palmitate in patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2012, 12:26.

- (24) Fleischhacker WW, Gopal S, Lane R, Gassmann-Mayer C, Lim P, Hough D, Remmerie B, Eerdeken M. A randomized trial of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011 Jul 22:1-12.
- (25) Fu DJ, Bossie CA, Sliwa JK, Ma YW, Alphs L. Paliperidone palmitate versus risperidone long-acting injection in markedly-to-severely ill schizophrenia subjects. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2013 Feb 27:1-31.
- (26) Gopal S, Hough DW, Xu H, Lull JM, Gassmann-Mayer C, Remmerie BM, Eerdeken MH, Brown DW. Efficacy and safety of paliperidone palmitate in adult patients with acutely symptomatic schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2010 Sep;25(5):247-56.
- (27) Hough D, Gopal S, Vijapurkar U, Lima P, Morozova M & Eerdeken M. Paliperidone palmitate maintenance treatment in delaying the time-to-relapse in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled study, *Schizophrenia Research*, 2010. 116 107-117.
- (28) Kim S, Solari H, Weiden PJ, Bishop JR. Paliperidone palmitate injection for the acute and maintenance treatment of schizophrenia in adults. *Patient Prefer Adherence*. 2012;6: 533-45.
- (29) Lally J, Byrne F, Walsh E. A case of paliperidone-palmitate-induced tardive dyskinesia. *Gen Hosp Psychiatry*. 2012 Jun 13. [Epub ahead of print]
- (30) Mehnert A, Nicholl D, Pudas H, Martin M, McGuire A. Cost effectiveness of paliperidone palmitate versus risperidone long-acting injectable and olanzapine pamoate for the treatment of patients with schizophrenia in Sweden. *J Med Econ*. 2012;15(5):844-61.
- (31) Nussbaum AM & Stroup TS. Paliperidone palmitate for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 6. Art. No.: CD008296.
- (32) Pandina G, Lane R, Gopal S, Gassmann-Mayer C, Hough D, Remmerie B, & Simpson G. A double-blind study of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable in adults with schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 35 (2011) 218-226.
- (33) Samtani MN, Sheehan JJ, Fu DJ, Remmerie B, Sliwa JK, Alphs L. Management of antipsychotic treatment discontinuation and interruptions using model-based simulations. *Clin Pharmacol*. 2012; 4:25-40.
- (34) Nussbaum AN, Stroup TS. Paliperidone for Treatment of Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2008. vol. 34 no. 3. 419-422.
- (35) Scottish Medicines Consortium (SMC). Paliperidone palmitate 50mg, 75mg, 100mg and 150mg prolonged release suspension for injection (Xeplion®). SMC No. (713/11) 2011 http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/paliperidone_Xeplion_RESUBMISSION_FINAL_October_2011_for_website.pdf
- (36) Horsley W. Paliperidone depot injection (Xeplion®) for schizophrenia North East Treatment Advisory Group, Aug 2011
- (37) Moncrieff J. *The myth of chemical cure*. 2 edition. Palgrave MacMillan, New York. 2009.
- (38) Jackson, G.E. *Rethinking Psychiatric Drugs. A guide for informed consent*. Autor House, Bloomington IN, USA. 2005.
- (39) Whitaker, R. *Anatomy of an Epidemic: Magic Bullets, Psychiatric Drugs, and the Astonishing Rise of Mental Illness in America*. Crown, USA. 2010
- (40) Leo J. & Lacasse J. A study of consumer advertisements. En: Timimi S. & Leo J. editors. *Rethinking ADHD. From Brain to culture*, 2009. pag 287-312.
- (41) Pelham WE, Gnagy EM, Burrows-Maclean L, Williams A, Fabiano GA, Morrisey SM & al. Once-a-day Concerta methylphenidate versus three-times-daily methylphenidate in laboratory and natural settings. *Pediatrics*. 2001 Jun;107(6):E105.
- (42) Hearn. K. Here, kidiee, kiddie. *Alternet.com*. 2004 [Consultado 9-11-2012]: Disponible: <http://www.alternet.org/drugs/20594/>
- (43) Goldrace B. *Mala ciencia*. Barcelona: Paidos 2011.
- (44) Samtani MN, Gopal S, Gassmann-Mayer C, Alphs L, Palumbo JM. Dosing and switching

- strategies for paliperidone palmitate: based on population pharmacokinetic modelling and clinical trial data. Supplemental Digital Content. *CNS Drugs*. 2011 Oct 1; 25(10):829-45.
- (45) Lehmann P (editor) *Coming off psychiatric drugs*. Second Edition. Berlin: Peter Lehmann Publishing 2002
- (46) Prien R, Cole J & Belkin N. Relapse in Chronic Schizophrenics Following Abrupt Withdrawal of Tranquillizing Medication. *British Journal of Psychiatry* 1968, 115: 679-686.
- (47) Baldessarini, RJ, Viguera, AC, Faedda, GL, Garver, DL, Suppes, T, Tondo, L, & al. Neuroleptic Withdrawal in Schizophrenic Patients, *Arch Gen Psychiatry* 1995, 52(3):189-192.
- (48) Viguera, A.C., Baldessarini, R.J., Hegarty, J.D., van Kammen, D.P. & Tohen, M. Clinical Risk Following Abrupt and Gradual withdrawal of maintenance neuroleptic treatment. *Arch Gen Psychiatry*. 1997. 54 (1) 49-55.
- (49) Moncrieff J. Does antipsychotic withdrawal provoke psychosis? Review of the literature on rapid onset psychosis (supersensitivity psychosis) and withdrawal-related relapse. *Acta Psychiatr Scand*. 2006 Jul; 114 (1):3-13.
- (50) Moncrieff J. *A straight talking introduction to psychiatric drugs*. London: PCCS Books 2009.
- (51) Harrow, M. & Jobe T.H. (2007). Factors involved in outcome and recovery in schizophrenia patients not on antipsychotic medications: a 15-year multifollow-up study *The Journal of nervous and mental disease* Vol 195, Issue 5, 406-414.
- (52) Svedberg B., Mesterton, A. & Cullberg, J. (2001). First-episode non-affective psychosis in a total urban population: a 5-year follow-up. *Social Psychiatry*, 36:332-337.
- (53) Davis JM, Schaffer CB, Killian GA, Kinard C, Chan C. *Important issues in the drug treatment of schizophrenia*. *Schizophr Bull*. 1980;6(1):70-87.
- (54) Seikkula, J., Aaltonen, J., Alakare, B., Haarakangas, K., Keranen, J. & Lehtinen, K. (2006) *Five-year experience of first-episode nonaffective psychosis in open-dialogue approach: Treatment principles, follow-up outcomes, and two case studies*. *Psychotherapy Research*. 2006 March, 16 (2), 214-228.
- (55) Seikkula J, Alakare B, Aaltonen J *The Comprehensive Open-Dialogue Approach in Western Lapland: II. Long-term stability of acute psychosis outcomes in advanced community care*. *Psychosis: Psychological, Social and Integrative Approaches* 2011 3:3, 192-204.
- (56) Lally J, Byrne F, Walsh E. A case of paliperidone-palmitate-induced tardive dyskinesia. *Gen Hosp Psychiatry*. 2013 Mar;35(2):213.e5-7
- (57) Paliperidone Palmitate and Tardive Dyskinesia. *Ficha DrugCite*. [Consultado el 2-3-2013. Accesible en: <http://www.drugcite.com/indi/?q=PALIPERIDONE%20PALMITATE&s=&a=&i=TARDIVE+DYSKINESIA>]
- (58) Ho BC, Andreasen N, Ziebell S, Pierson R, Magnotta V. Long-term Antipsychotic Treatment and Brain Volumes A Longitudinal Study of First-Episode Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2011 Feb; 68(2):128-37
- (59) Moncrieff, J. and Leo, J. (2010b) A Systematic Review of the Effects of Antipsychotic Drugs on Brain Volume. *Psychological Medicine*, Jan 20 1409-1422.
- (60) Moncrieff, J., Cohen, D., Mason, J.P. (2009b). The subjective experience of taking antipsychotic medication. a content analysis of Internet data. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, Aug, 120, (2), 102-11.
- (61) Haddad PM, Taylor M, Niaz OS. First-generation antipsychotic long-acting injections v. oral antipsychotics in schizophrenia: systematic review of randomised controlled trials and observational studies *BJP* 2009, 195:S20-S28.
- (62) Kishimoto T, Robenzadeh A, Leucht C, Leucht S, Watanabe K, Mimura M, Borenstein M, Kane JM, Correll CU. Long-Acting Injectable vs Oral Antipsychotics for Relapse Prevention in Schizophrenia: A Meta-Analysis of Randomized Trials *Schizophr Bull* (2012) doi: 10.1093/schbul/sbs150.
- (63) Kishimoto T, Agarwal V, Kishi T, Leucht S, Kane JM, Correll CU. Relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of second-generation antipsychotics versus first-generation antipsychotics. *Mol Psychiatry*. 2013 Jan; 18(1):53-66.



- (64) Leucht S, Barnes TR, Kissling W, Engel RR, Correll C, Kane JM. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry*. 2003 Jul; 160(7):1209-22.
- (65) Healy D, Harris M, Tranter R, Gutting P, Austin R, Jones-Edwards G, Roberts AP. Lifetime suicide rates in treated schizophrenia: 1875-1924 and 1994-1998 cohorts compared. *Br J Psychiatry*. 2006 Mar; 188:223-8.
- (66) Osborn DP, Levy G, Nazareth I, Petersen I, Islam A, King MB. Relative risk of cardiovascular and cancer mortality in people with severe mental illness from the United Kingdom's General Practice Research Database. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Feb;64(2):242-9.
- (67) Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Oct; 64(10):1123-31.

- Recibido: 10-01-2013.
- Aceptado: 12-05-2013.