

PALIPERIDONA

García Palomo M, Rubio Salvador AR. S.º de Farmacia del Hospital Virgen de la Salud de Toledo

Paliperidona, 9-hidroxisrisperidona, es un metabolito activo de la risperidona que ha sido recientemente autorizado como formulación oral para uso diario en el tratamiento de la esquizofrenia.

INDICACIONES

Tratamiento de la esquizofrenia.

POSOLÓGIA

La dosis recomendada de paliperidona en adultos es de 6 mg por vía oral, una vez al día por la mañana. La dosis podrá ajustarse según evaluación clínica en un rango de 3-12 mg. La administración de paliperidona debe regularse en relación con la ingesta para reducir la variabilidad de la biodisponibilidad y evitar exposiciones excesivas, por lo que se indicará a los pacientes que deben tomarla siempre en ayunas o siempre con el desayuno. Los comprimidos deben tragarse enteros con la ayuda de algún líquido y no deben masticarse, dividirse ni aplastarse. La cubierta del comprimido no se absorbe y se elimina en heces¹.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

La paliperidona bloquea los receptores serotoninérgicos 5-HT₂, dopaminérgicos D₂, adrenérgicos alfa₁ y, en menor medida, los receptores histaminérgicos H₁ y los adrenérgicos alfa₂¹.

La paliperidona no se une a los receptores colinérgicos. Aunque se trata de un antagonista D₂ potente, motivo por el que se cree que alivia los síntomas positivos de la esquizofrenia, produce menos catalepsia y reduce las funciones motrices en menor medida que los neurolepticos tradicionales. La preponderancia del antagonismo central de la serotonina puede reducir la tendencia de la paliperidona a producir efectos secundarios extrapiramidales¹.

EFICACIA CLÍNICA

La eficacia de la paliperidona ha sido valorada mediante seis ensayos clínicos².

La variable de eficacia principal utilizada ha sido los cambios en la puntuación de la escala PANSS (*Positive And Negative Syndrome Scale*), que evalúa los síndromes positivo y negativo de la esquizofrenia. Una disminución de la puntuación denota mejoría (rango de la escala PANSS: 31-217).

Las variables secundarias utilizadas han sido las variaciones en la puntuación de las escalas CGI-S (escala de impresión clínica global-intensidad) y PSP (escala de rendimiento personal y social).

Ensayos a corto plazo frente a placebo (pivotaes)^{3,4,5}

Se trata de tres ensayos multicéntricos, doble ciego y de 6 semanas de duración (n total= 1.692), controlados con placebo y con un control activo, olanzapina. Un total de 972 pacientes completaron los estudios. Los pacientes fueron asignados para recibir placebo, olanzapina 10 mg o dosis fijas de paliperidona (3, 6, 9, 12, 15 mg). Los ensayos no fueron diseñados para establecer una comparación estadística entre olanzapina y paliperidona. La respuesta clínica se definió como una disminución del 30% o más en la puntuación de la escala PANSS respecto al placebo. Se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor de la paliperidona respecto a placebo en la proporción de respondedores (50-60% frente a 30%, aprox.). Las diferencias entre la paliperidona y el placebo en la puntuación de la escala PANSS (-7 a -19 puntos) fueron similares a las obtenidas con la olanzapina respecto a placebo.

Ensayo en prevención de recurrencias⁶

Estudio en fase III con el objetivo de demostrar la eficacia de paliperidona en la prevención de la recurrencia de síntomas de

esquizofrenia. Los pacientes fueron incluidos durante un episodio agudo, estabilizados durante 14 semanas con paliperidona y, posteriormente, 207 pacientes, 39% de los que iniciaron el estudio, fueron aleatorizados para recibir, de forma doble ciego, placebo (n=102) o paliperidona (n=105). La variable principal fue el tiempo hasta la primera recurrencia. El ensayo fue interrumpido al realizarse un análisis intermedio preespecificado y mostrarse mayor eficacia de la paliperidona frente a placebo. Las recaídas fueron estadísticamente menos frecuentes con paliperidona (25% vs 53%, p<0,001) y más tardías (p=0,005).

Según el informe de la EMEA, los resultados de este estudio apoyan el efecto mantenido de paliperidona en los pacientes que respondían inicialmente.

Ensayo a corto plazo frente a placebo en población anciana

Estudio aleatorizado doble ciego con 114 pacientes de > 65 años con esquizofrenia, para evaluar la seguridad y eficacia de dosis flexibles de paliperidona 3-12 mg administradas una vez al día, durante 6 semanas, comparada con placebo. El resultado de la variable principal de eficacia fue una diferencia de -5,5 (IC 95%: - 9,9 a -1,1) entre paliperidona y placebo en la puntuación en la escala PANSS respecto al valor basal. En la mayor parte de variables secundarias no hubo diferencias significativas entre los tratamientos, aunque es cuestionable la relevancia clínica de estos resultados⁷. Este ensayo se extendió durante 24 semanas más, para evaluar tanto eficacia como seguridad a largo plazo, no encontrándose tampoco diferencias significativas en cuanto a eficacia y siguió siendo bien tolerado⁸.

SEGURIDAD

El perfil de seguridad de la paliperidona es similar al de otros antipsicóticos atípicos como risperidona u olanzapina.

Frente a risperidona presenta la ventaja de no metabolizarse en el hígado, por lo que puede ser una alternativa para determinados pacientes, incluyendo aquéllos que no pueden utilizar risperidona por fallo hepático leve-moderado o por interacciones debidas al metabolismo hepático. Sin embargo, al igual que la risperidona, la paliperidona requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal.

La forma farmacéutica utilizada en esta especialidad está contraindicada en pacientes con estenosis esofágica grave o disfagia, ya que se han descrito casos raros de síntomas obstructivos en dichos pacientes¹.

Reacciones adversas^{2,3,4,5}

En los estudios pivotaes, los abandonos por efectos adversos fueron del 5% en todos los grupos tratados (paliperidona, olanzapina y placebo).

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) notificadas con más frecuencia (> 2%) en los ensayos clínicos pivotaes fueron cefalea (13,2%), taquicardia (6,6%), acatisia (6,5%), taquicardia sinusal (5,5%), trastorno extrapiramidal (5,4%), somnolencia, mareo, sedación, temblor, hipertonia, distonía, hipotensión ortostática, sequedad de boca. La única diferencia con relevancia clínica en las notificaciones de RAM entre paliperidona y olanzapina fue la somnolencia, que fue más frecuente con olanzapina. Los síntomas extrapiramidales fueron más frecuentes con paliperidona que con olanzapina. El aumento de peso observado fue de 0,6-1,1kg con paliperidona 3-12mg y de 2kg con olanzapina.

En el ensayo realizado con pacientes ancianos, las RAM notificadas con más frecuencia fueron somnolencia (9%), mareo (7%), hipotensión (5%), taquicardia (16%) y prolongación del intervalo QT (7%).

Las RAM dosis dependientes son: síntomas extrapiramidales, aumento de peso, hipotensión ortostática, hiperprolactinemia, cefalea, hipersecreción salival y vómitos.

Advertencias y precauciones¹

- Puede producir alargamiento del intervalo QT, síndrome neuroléptico maligno, discinesia tardía, hipotensión ortostática, síntomas obstructivos.
- Utilizar con precaución en pacientes diabéticos, pacientes con antecedentes de convulsiones, enfermedad de Parkinson o con demencia de los Cuerpos de Lewy.
- No utilizar en niños, embarazadas ni durante la lactancia.
- Insuficiencia hepática: no hay que ajustar dosis en insuficiencia leve a moderada. Precaución al administrar a pacientes con insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia renal: los pacientes con problemas renales leves o moderados, incluidos algunos pacientes de edad avanzada, deben iniciar el tratamiento con una dosis más baja. No se recomienda su administración a pacientes con problemas renales graves.
- Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria: se aconsejará a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta conocer su sensibilidad individual a este medicamento.

Interacciones¹

No se espera que puedan producirse interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes con fármacos metabolizados por el citocromo P-450.

Se aconseja precaución cuando se administre con fármacos que puedan alargar el intervalo QT y con fármacos de acción central.

Paliperidona puede antagonizar el efecto de la levodopa y de agonistas de dopamina.

Se debe administrar con precaución con fármacos que induzcan hipotensión ortostática o disminuyan el umbral convulsivo.

No se recomienda una administración conjunta con risperidona, ya que se puede producir una exposición aditiva a paliperidona.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

La paliperidona no ha demostrado ventajas de eficacia, seguridad, posología o coste, por lo que se considera que la mejor opción de tratamiento para los pacientes susceptibles de ser tratados con este fármaco para la esquizofrenia es continuar utilizando otros antipsicóticos con mayor experiencia de uso, con un perfil de eficacia y seguridad mejor conocido, y con un lugar en la terapéutica de la esquizofrenia mejor establecido.

CONCLUSIONES

1. La paliperidona es el principal metabolito activo de la risperidona.
2. Ha mostrado una eficacia superior al placebo y similar a la olanzapina en el tratamiento de la esquizofrenia.
3. No hay estudios comparativos frente a otros antipsicóticos, el perfil de efectos adversos parece similar al de la risperidona y el coste económico es superior.
4. La paliperidona no ha demostrado ventajas de eficacia, seguridad, posología o coste respecto a otros antipsicóticos con mayor experiencia de uso.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA COMPARATIVO

Presentaciones

Invega® 3mg 28 comp liberación prolongada (140,75 €), Invega® 6mg 28 comp liberación prolongada (140,75 €), Invega® 9mg 28 comp liberación prolongada (140,75€).

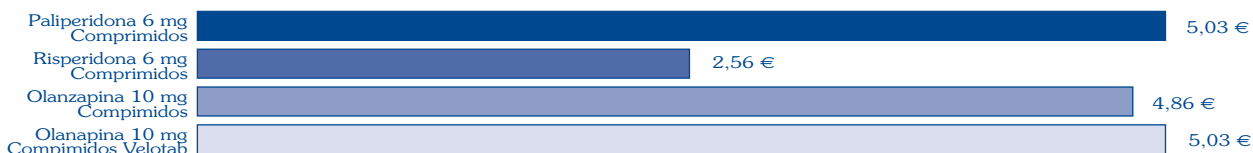
Grupo terapéutico

N05AX. Otros antipsicóticos.

Condiciones de dispensación

receta médica. Incluido en la prestación farmacéutica. Aportación reducida. Visado de inspección en mayores de 75 años.

Principio Activo



Fuente: Nomenclátor Digitalis septiembre 2009

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de INVEGA® (Janssen Cilag). www.aged (visitada el 4 de septiembre de 2009).
2. European Public Assessment Report: Scientific discussion for Invega. EMEA, London. 10/07/07. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/invega/H-746-en6.pdf>. [consultado: 4 de septiembre de 2009].
3. Efficacy and safety of paliperidone extended-release tablets: results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study. Marder SR, Kramer M, Ford L, Eerdeken E, Lim P, Eerdeken M, Lowy A. Biol Psychiatry. 2007 Dec 15;62(12):1363-70. Epub 2007 Jun 28.
4. Efficacy, safety and early response of paliperidone extended-release tablets (paliperidone ER): results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study. Davidson M, Emsley R, Kramer M, Ford L, Pan G, Lim P, Eerdeken M. Schizophr Res. 2007 Jul;93(1-3):117-30. Epub 2007 Apr 26. Erratum in: Schizophr Res. 2007 Nov;96(1-3):273-4.
5. Treatment of schizophrenia with paliperidone extended-release tablets: a 6-week placebo-controlled trial. Kane J, Canas F, Kramer M, Ford L, Gassmann-Mayer C, Lim P, Eerdeken M. Schizophr Res. 2007 Feb;90(1-3):147-61. Epub 2006 Nov 7.
6. Paliperidone extended-release tablets in schizophrenia patients previously treated with risperidone. Canuso CM, Youssef EA, Bossie CA, Turkoz I, Schreiner A, Simpson GM. Int Clin Psychopharmacol. 2008 Jul;23(4):209-15.
7. Efficacy and tolerability of oral paliperidone extended-release tablets in the treatment of acute schizophrenia: pooled data from three 6-week, placebo-controlled studies. Meltzer HY, Bobo WV, Nuamah IF, Lane R, Hough D, Kramer M, Eerdeken M. J Clin Psychiatry. 2008 May;69(5):817-29.
8. 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. Tzimos A, Samokhvalov V, Kramer M, Ford L, Gassmann-Mayer C, Lim P, Eerdeken M. Am J Geriatr Psychiatry. 2008 Jan;16(1):31-43.

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Fernández Agüero L, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Lara García-Escribano S, Sánchez Cruzado M, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Complejo Hospitalario de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Altagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Santa Bárbara, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Hospital Virgen de la Salud de Toledo, Hospital Nacional de Parapléjicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.



Edita SESCAM - Área de Farmacia.

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM. C/Huérfanos Cristinos 5. Toledo 45005. Teléfono: 925/27.43.90 Fax: 925/27.41.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2416

D.L.: GU-142/2000