Paliperidona palmitato: cuando la innovación galénica mejora los resultados clínicos de la molécula

Paliperidone palmitate: when the galenic innovation improves the clinical results of the molecule

Cecilio Álamo-González*

Departamento de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Alcalá, Madrid, España

Resumen

La paliperidona es un antipsicótico (APS) atípico con características farmacológicas y clínicas diferenciales. La paliperidona no interactúa con el CYP450, por lo que su potencial de interacciones farmacológicas es muy bajo. Tiene mayor afinidad por los receptores 5HT_{2A} que por los receptores dopaminérgicos D₂ (R-D₂), con capacidad de una rápida disociación de R-D₂ y con muy baja afinidad por otros receptores responsables de efectos adversos de los APS. La paliperidona activa sistemas de transducción intraneuronal que la diferencian de otros APS, y presenta efectos neuroprotectores experimentales consistentes. Tiene una presentación oral y dos inyectables de liberación prolongada (palmitato de paliperidona 1 y 3 meses [PP1M, PP3M]), lo que flexibiliza el tratamiento de la esquizofrenia. El palmitato de paliperidona mejora la adherencia y permite el tratamiento de la esquizofrenia tanto de aparición reciente como en las fases de mantenimiento, y demuestra eficacia en la prevención de las recaídas, sintomatología positiva y negativa, lo que facilita la remisión sintomática y funcional, con un perfil de tolerabilidad y seguridad comparable entre las diferentes presentaciones. PP3M no debe limitarse a los pacientes con baja adherencia al tratamiento o cuando fracasan los APS orales.

Palabras claves: Paliperidona. Palmitato de paliperidona. Atípicos liberación prolongada. Invega. Xeplion. Trevicta.

Abstract

Paliperidone is an atypical antipsychotic with differential pharmacological and clinical characteristics. Paliperidone does not interact with CYP450, so its potential for drug interactions is very low. Paliperidone has greater affinity for R-5HT_{2A} than R-D₂, with capacity for a rapid dissociation from R-D₂ receptors and with very low affinity for other receptors responsible for antipsychotics adverse effects. Paliperidone activates intraneuronal transduction pathway that differentiate it from other antipsychotics. Experimentally, paliperidone is an important neuroprotector. Paliperidone oral and injectable prolonged release (1-3 months) presentations makes the treatment of schizophrenia more flexible. Paliperidone palmitate improves adherence and allows the treatment of schizophrenia of recent onset or in maintenance phases, demonstrating effectiveness in relapse prevention, positive and negative symptoms, facilitating symptomatic and functional remission, with a tolerability and safety profile comparable between different presentations. PP3M should not be limited to patients with poor adherence or when oral antipsychotics have failed.

Key words: Paliperidone. Paliperidone palmitate. Atypical long-acting. Invega. Xeplion. Trinza.

Correspondencia:

*Cecilio Álamo-González

E-mail: cecilioalamo@hotmail.com;

cecilio.alamo@uah.es

1138-7165/© 2019 P. Permanyer. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 08-07-2019

Fecha de aceptación: 25-07-2019

DOI: 10.24875/RPSIC.M19000003

Disponible en internet: 09-12-2019

Revis Psicofarmacol. 2019;5(1):9-17

www.revisionesenpsicofarmacologia.com

Introducción

El tratamiento de la esquizofrenia, una enfermedad heterogénea, con tendencia a la cronicidad, requiere un enfoque biopsicosocial. Un elemento clave en su terapéutica son los antipsicóticos (APS)¹. La paliperidona es un APS atípico o de segunda generación con características farmacológicas diferenciales, farmacodinámicas y farmacocinéticas, con traducción clínica.

Hemos realizado esta revisión narrativa, centrada en la paliperidona, basada en la búsqueda bibliográfica en PubMed, Embase, *European Medicines Agency* (EMA), *Food and Drugs Administration* (FDA), empleando las palabras claves «*paliperidone, paliperidone ER, paliperidone long acting, paliperidone palmitate, atypical depot, atypical long-acting, xelion, trevicta, trinza*».

Paliperidona una nueva entidad molecular

La paliperidona (9-OH-risperidona) es el metabolito hidroxilado de la risperidona, producido en el organismo por la acción de la isoenzima del citocromo P450, CYP2D6. La paliperidona es un agente farmacodinámico y clínicamente perfectamente diferenciado de la risperidona².

Desde el punto de vista químico, la paliperidona presenta un grupo OH (hidroxilo), en posición 9, que modifica su superficie dinámica (área = 74,28 Å²) respecto a risperidona (57,32 Å²), lo que hace que el coeficiente de partición plasma-cerebro sea prácticamente la unidad (−0,98), por lo que la concentración de paliperidona guarda un equilibrio entre sistema nervioso central (SNC) y plasma, mientras que la risperidona (coeficiente de −0,18) se concentra en el SNC^{3,4}. Además, ambos APS son sustratos de la glicoproteína P, un transportador que expulsa sustancias del SNC, pero la risperidona es además un inhibidor, lo que contribuye a su acumulación en el SNC. La paliperidona no inhibe la glicoproteína P, lo que contribuye a mantener el equilibrio entre plasma y SNC^{3,5}.

La paliperidona no es sustrato del CYP450 ni de las enzimas UGT1A1 y UGT1A6, por lo que se encuentra en plasma en forma inalterada (97%) y se excreta por vía renal⁶. Sus efectos son directos² y exhibe una buena tolerabilidad en pacientes con insuficiencia hepática⁷. La paliperidona es el único APS que carece de interacciones a nivel de la biotransformación, y no es necesario modificar la dosis en individuos con polimorfismo genético del CYP2D6, como sucede con otros APS⁸. Los inhibidores del CYP450, como los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), no modifican los niveles de paliperidona⁹.

Los datos farmacocinéticos comentados indican que paliperidona presenta un perfil clínico favorable, tanto por vía oral como en las formulaciones inyectable de liberación prolongada, ya que mantiene unas concentraciones plasmáticas y cerebrales estables, lo que se traduce por una menor tasa de efectos adversos, por ejemplo, síntomas extrapiramidales, en relación con risperidona. Además, paliperidona no se ve afectada por variaciones metabólicas interindividuales, como puede suceder con otros antipsicóticos, al no interactuar con el CYP450, con las enzimas UGT ni con la glicoproteína-P, lo que tiene trascendencia clínica en pacientes tratados con otros psicofármacos o con medicamentos para patologías somáticas.

Paliperidona. Perfil farmacodinámico diferencial

El perfil receptorial diferencial de paliperidona es la base de su eficacia y de su tolerabilidad. La importancia del antagonismo de los receptores dopaminérgicos D2 (R-D2) en el mecanismo de acción de los APS es incuestionable. De hecho, todos los APS actualmente comercializados tienen afinidad por estos receptores¹⁰. Estudios de neuroimagen indican que la ocupación óptima de R-D2 por los APS tiene una ventana terapéutica que oscila entre el 65%, eficacia antipsicótica, y el 80%, efectos secundarios extrapiramidales¹¹. Estudios de neuroimagen en pacientes esquizofrénicos¹², autorradiográficos cuantitativos y de fijación a receptores^{3,13-16}, muestran que la paliperidona tiene afinidad por R-D2, y que es algo inferior a la de la risperidona. La menor afinidad R-D2 de paliperidona, junto a la mayor acumulación de risperidona en el SNC, explica que las dosis equivalentes sean tres veces superiores: paliperidona (6 mg/día), risperidona (2 mg/día) (fichas técnicas de Risperdal® e Invega®)². Esta ventana terapéutica hace que con los antagonistas R-D2 la respuesta sea dosis dependiente y predecible, tanto en lo que a eficacia se refiere (ocupación R-D2>65%) como a la aparición de efectos adversos (ocupación R-D2>80%). Con los agonistas parciales, el efecto terapéutico requiere una ocupación de R-D2 superior al 80%, ya que la respuesta depende más de los niveles de DA en las diferentes vías dopaminérgicas, así como de una posible sensibilización de los R-D2 producida por tratamientos antipsicóticos previos.

La velocidad de disociación de los APS del R-D2 (Koff) es variable: La Koff es lenta (>30 minutos) para los APS de primera generación, como el haloperidol; intermedia, para olanzapina (18 minutos) y risperidona

Figura 1. Representación del perfil receptorial de risperidona y paliperidona. Se ha representado la inversa de la constante de inhibición ($1/K_i$, nM) para relacionar la mayor altura de la barra con una mayor afinidad por el receptor. La representación de la fijación a R-5HT2A está truncada por tener una $1/K_i$ mucho más alta que la del resto de receptores. En este estudio, los receptores D2; D3 y D4 eran receptores humanos clonados, los H1 de cobaya y los alfa-1, alfa-2 y 5HT2A de rata. Destaca que a las concentraciones a las que risperidona se une al R-D2, también se encuentra ligada a los R-5HT2A; H-1 y alfa-1, mientras que la unión de paliperidona al R-D2 solo se ve superada por la fijación al R-5HT2A (modificada de Schotte, et al. 1996)²¹.

(27 minutos), y corta, para quetiapina, clozapina y paliperidona (<1 minuto)¹⁵. Los APS con una Koff larga provocan extrapiramidismos. Sin embargo, los que tienen una Koff corta inducen menos extrapiramidismos y mejoran la esfera cognitiva, afectiva y la sintomatología negativa¹⁵. La corta Koff de paliperidona (1 minuto) podría explicar su mejor tolerabilidad estriatal frente a risperidona (27 minutos) y otros APS.

La característica más importante relacionada con la atipicidad de los APS es presentar una afinidad por los receptores 5HT2A (R-5HT2A) superior a la de los R-D2¹⁷. La serotonina, a través de los R-5HT2A, puede aumentar la liberación de dopamina (DA) a nivel estriatal, por lo que se producen menos efectos extrapiramidales; así como en la vía mesocortical, en la que el aumento de DA provoca menos síndrome deficitario. Por el contrario, disminuye la liberación de DA en la vía mesolímbica, lo que aporta mayor eficacia en sintomatología positiva¹⁸. La relación entre bloqueo R-5HT2A/R-D2 es superior para paliperidona (0,042) frente a risperidona (0,033)¹⁹. Esta diferencia influye en la expresión de las vías de transducción intraneuronales, lo que puede explicar el perfil clínico diferencial de paliperidona^{3,20}.

Paliperidona presenta una baja afinidad por otros receptores, por lo que no produce, a las dosis utilizadas en clínica, los efectos adversos secundarios al bloqueo de los mismos. La paliperidona exhibe una menor afinidad que risperidona por los receptores adrenérgicos alfa-1 y alfa-2, y carece de afinidad por receptores beta adrenérgicos¹⁹, por lo que presenta una mejor tolerabilidad cardiovascular¹³. Además, paliperidona tiene una afinidad 4 veces menor que la de risperidona por los receptores histaminérgicos H1²¹, lo que la dota de mejor tolerabilidad ponderal. La paliperidona no se une a receptores colinérgicos, por lo que no produce efectos anticolinérgicos ni disfunción cognitiva²² (Fig. 1).

La selectividad funcional o agonismo sesgado es una característica de algunos APS de no actuar sobre determinados receptores como simples antagonistas, sino que pueden hacerlo como «agonistas inversos», y modificar la función de algunas vías de transducción intracelular. Se ha podido comprobar que la paliperidona y la risperidona, pese a fijarse sobre los mismos receptores, pueden inducir respuestas diferentes de las vías de transducción intracelulares. Ambos antipsicóticos actúan como agonistas inversos sobre los R-5HT2A y modifican de forma similar algunas de sus vías de

transducción, p.ej.: la acumulación de IP (inositol fosfato), la vía de la quinasa regulada por señales extracelulares (ERK), o la translocación de la beta-arrestina. Sin embargo, risperidona, pero no paliperidona, disminuyó la liberación de ácido araquidónico tras la unión al R-5HT2A. Asimismo, tanto risperidona como paliperidona se comportan como antagonistas inversos sobre el R-D2, aunque paliperidona es más potente reduciendo la actividad ERK acoplada a este receptor, así como la acumulación de AMPc. Esta regulación diferencial podría estar implicada en el diferente perfil terapéutico y de efectos adversos de ambos APS²⁰.

Estudios experimentales muestran que la paliperidona modifica, hasta 2 veces más que la risperidona, la expresión de proteínas NDUFS4 (reducida en la esquizofrenia) y ATP5A1 (alterada en la enfermedad bipolar) y la cadena de transporte de electrones mitocondriales a nivel sináptico, cambios similares a los observados con litio, lo que sugiere un posible efecto eutimizante^{3,23}.

Existen evidencias de la neurotoxicidad de los APS clásicos, en contraste con un posible papel neuroprotector de algunos APS atípicos. La paliperidona tiene efectos protectores de las células SK-N-SH frente al exceso de dopamina, disminuyendo los niveles de caspasa-3²⁴, y frente al glutamato y el estrés oxidativo, al disminuir los niveles de lactato deshidrogenasa y especies reactivas de oxígeno (ROS), por activar la vía de transducción Akt1/GSK3 β ²⁵. Además, la paliperidona mejora la supervivencia de dos líneas celulares, SH-SY5Y y U937, relacionadas con procesos neuronales e inmunitarios que intervienen en la patogenia de la esquizofrenia²⁶. La paliperidona mostró eficacia neuroprotectora frente a la proteína A β 23-35 (40 μ M) y frente al MPP⁺ (1-methyl-4-phenylpyridinium), y fue el único APS que disminuyó, de forma significativa, la mortalidad de células neuronales expuestas al peróxido de hidrógeno²⁷. La paliperidona, pero no la risperidona, mostró un efecto neuroprotector frente al MK-801 (antagonista del receptor del ácido N-metil-D-aspartato [R-NMDA])²⁸ y un efecto neuroregenerador en el epitelio olfatorio de ratas tratadas durante 28 días con paliperidona²⁹. La paliperidona es el APS con los resultados más consistentes de neuroprotección³⁰.

Además, en pacientes con esquizofrenia hay una disminución de los niveles de la neurotrofina BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*). La administración de paliperidona, durante 12 semanas, incrementó significativamente la BDNF sérica, hecho que se acompañó de una mejoría de la escala de síntomas positivos y negativos (PANSS)³¹. Además, el aumento de prolactina asociado a risperidona y paliperidona

puede estimular la proliferación de oligodendrocitos generadores de mielina intercortical²⁹.

Farmacodinámicamente, hay datos sobre afinidad receptorial, vías de transducción, proteómica sináptica, funcionalidad mitocondrial, neurogénesis y neuroprotección que indican que la paliperidona se comporta como un APS con características diferenciales a otros APS, incluida la risperidona^{2,3}.

La tecnología farmacéutica al servicio de la molécula

La tecnología farmacéutica puede optimizar el rendimiento farmacológico y clínico de una molécula. La paliperidona está disponible en una presentación oral y dos inyectables de duración prolongada. Paliperidona (Invega®) fue el primer APS oral en el que se empleó el sistema osmótico OROS® o *Push-Pull*, que permite una liberación constante durante 24 horas³².

El palmitato de paliperidona (PP1M) (Xeplion®) es una suspensión acuosa de agregados cristalinos para su administración mensual intramuscular (i.m.) en el deltoides o en el glúteo. El palmitato de paliperidona es un profármaco que se disocia en el intersticio muscular de forma constante, y es hidrolizado por las esterasas musculares para liberar paliperidona, que es absorbida de forma rápida y sostenida, por lo que los efectos del fármaco se detectan entre 4 y 8 días después, y la concentración máxima (C_{máx}) se alcanza a los 13 días. La vida media plasmática es de 25 a 49 días³³. Estudios clínicos muestran la superioridad clínica de PP1M sobre el placebo³⁴, y más de dos tercios de los pacientes tratados sin éxito con APS orales mostraron una mejoría sintomatológica y en su funcionalidad después de 6 meses de tratamiento con PP1M³⁵. En estudios naturalísticos, que son un mejor reflejo del mundo real de la esquizofrenia, el PP1M demostró superioridad vs. los APS orales, con retraso de las recaídas, tanto en pacientes crónicos como en las fases tempranas de la esquizofrenia^{36,37}. En pacientes con esquizofrenia estable, el PP1M mostró una mejor relación beneficio-riesgo, con menos empeoramiento de la Escala de funcionamiento social y personal (PSP) y de la PANSS, menos recaídas y hospitalizaciones cuando se comparó con paliperidona oral de liberación prolongada^{38,39}.

El palmitato de paliperidona (PP3M) (Trevicta®) contiene el mismo principio activo y utiliza la misma tecnología que el PP1M, pero el tamaño de las partículas y su concentración es mayor, con el objetivo de permitir una administración trimestral. El PP3M fue aprobado por la FDA en mayo del 2015 (*priority review*) y en 2016

Tabla 1. Presentaciones de paliperidona y equivalencia de dosis

Paliperidona liberación prolongada (Invega®)	Palmitato de paliperidona mensual (Xeplion®)	Palmitato de paliperidona trimestral (Trevicta®)
3 mg	50 mg	175 mg
6 mg	75 mg	263 mg
9 mg	100 mg	350 mg
12 mg	150 mg	525 mg
Diario	Mensual	Trimestral

la EMA lo aprobó en la Unión Europea. El PP3M tiene una vida media significativamente más larga, la $C_{\max}$ se alcanza entre los días 23 y 34, y una vida media de 2 a 4 meses⁴⁰, lo que permite su administración trimestral. La eficacia del PP3M sobre el placebo en la prevención de recaídas fue tan manifiesta que obligó a la suspensión del estudio, ya que los pacientes del grupo placebo presentaban 4 veces más probabilidades de recaída que los asignados a PP3M⁴¹. Un estudio de fase 3, realizado en más de 1.000 pacientes, demostró la «no inferioridad» entre PP1M y PP3M, con tasas de recaídas del 9 y 8%, respectivamente, y resultados sobre síntomas positivos y negativos, escala de impresión clínica global (CGI) datos de funcionalidad personal y social similares. El perfil de seguridad y de eventos adversos fue también similar para ambos preparados inyectables⁴².

Equivalencias de las presentaciones de paliperidona

La paliperidona tiene un amplio abanico de dosificación en sus distintas presentaciones que son clave en la flexibilidad del tratamiento. En la **tabla 1** recogemos las dosis equivalentes entre las distintas presentaciones.

El tratamiento con presentaciones inyectables debe realizarse en pacientes previamente tratados con paliperidona o risperidona para asegurarnos de que no presentan una alergia o intolerancia a la molécula. Se recomienda iniciar el tratamiento con PP1M con una administración i.m. de 150 mg en el deltoides el primer día y otra de 100 mg una semana después para alcanzar concentraciones terapéuticas rápidamente. La dosis de mantenimiento mensual recomendada es de 75 mg con un rango de 25 a 150 mg, que depende de la eficacia y tolerabilidad del PP1M. El tratamiento con

PP3M se debe realizar tras cuatro administraciones de PP1M, siendo la dosis equivalente 3,5 veces la de PP1M. Ambos preparados pueden administrarse en el deltoides o en el glúteo (fichas técnicas). Estos datos son un reflejo de la práctica clínica diaria en la que el tratamiento necesita ser individualizado para cada paciente, de acuerdo con la gravedad del cuadro, comorbilidad mental, somática, o el abuso de sustancias. Paliperidona, gracias a la existencia de varias formulaciones y su amplio abanico de dosis, da una respuesta de flexibilidad y adaptación a las condiciones clínicas de cada paciente.

Se acepta que los APS alcanzan su máxima respuesta terapéutica con la dosis que bloquean el 65% de los R-D2: dosis mínima eficaz¹¹. Incrementarla no se traduce en mayor eficacia, sino en más efectos adversos. Por contra, dosis más bajas de APS que las empleadas en cuadros crónicos se asocian a una mejoría sintomática y funcional⁴³. El metaanálisis de Volavka, et al. avala el uso de dosis bajas de APS en el mantenimiento de algunos pacientes con esquizofrenia⁴⁴. En los primeros episodios psicóticos, el PP1M se ha empleado a dosis medias bajas, de 75 mg⁴⁵ o de 100 mg⁴⁶, y ha mostrado superioridad frente a otros APS atípicos orales. En nuestro medio, 59 pacientes con esquizofrenia tratados con APS orales que pasaron a PP1M (dosis media de 64,4 mg) tuvieron menos reingresos hospitalarios y visitas a urgencias⁴⁷. Otro estudio observacional en 49 pacientes con psicosis dual tratados con PP1M mostró que la dosis, ajustada individualmente a la eficacia y tolerabilidad, pasó de 101,4 mg en la visita basal a 72,3 mg a los 6 meses de tratamiento, sin comprometer la estabilidad clínica ni el control de síntomas positivos, y con una adecuada tolerabilidad⁴⁸. Asimismo, como señala Nasrallah, et al. es destacable que las dosis terapéuticas de PP1M sean mucho menores que la dosis oral correspondiente. Así, pacientes tratados con 6 mg/día de paliperidona oral (equivalente a 180 mg/mes), a menudo responden bien a la dosis de solo 50 mg de PP1M. Incluso, pacientes crónicos con 12 mg de paliperidona oral (equivalente a 360 mg/mes) pueden tratarse con 150 mg de PP1M. Una dosis más baja eficaz supone un tratamiento más agradable para el paciente y más respetuoso con su cerebro y con su cuerpo²⁹. En este sentido, el uso de dosis bajas de paliperidona, preconizada por los trabajos comentados, podría estar justificado a tenor del su perfil receptorial. Como hemos recogido en la **figura 1**, con paliperidona el claro predominio de la afinidad por R-5HT2A sobre los R-D2 permite que aumente la liberación de DA en la CPF (vía mesocortical), lo que se asocia con una

disminución de la sintomatología negativa y afectiva, así como en la vía nigroestriada lo que la dota de una buena tolerabilidad extrapiramidal. En la vía mesolímbica existen menos R-5HT_{2A} por lo que no se modifica la liberación de DA, lo que permite que paliperidona, incluso con dosis bajas, pueda ocupar más del 65% de los R-D₂ manteniendo su eficacia en la sintomatología positiva.

Palmitato de paliperidona. Datos clínicos más relevantes

El amplio desarrollo experimental y clínico de paliperidona nos aporta un vasto conocimiento de su perfil de eficacia, seguridad y tolerabilidad. El abanico de formulaciones y dosis de paliperidona flexibiliza las opciones de tratamiento. La utilidad del PP1M y PP3M no debe limitarse al tratamiento de pacientes con mala adherencia o cuando han fracasado los APS orales, en los cuales los beneficios son patentes. Su utilidad en pacientes jóvenes con psicosis de inicio o en los primeros episodios psicóticos debe tenerse en cuenta. La disminución de la frecuencia y duración de las recaídas se relaciona con un mejor pronóstico. El PP3M retrasó la primera recaída, y fue significativamente más eficaz que el placebo (incidencia de recaída: PP3M, 8,8%; placebo, 29,0%) y no mostró inferioridad respecto al PP1M (PP3M, 8,1%; PP1M, 9,2%), ni en la tasa de pacientes libres de recaída (PP3M 91,2%; PP1M 90%). Al suspender el tratamiento, al menos la mitad de los pacientes se mantuvieron libres de recaídas durante 2 meses con paliperidona oral y 6 y 13 meses después de la interrupción del PP1M y PP3M, respectivamente. Este beneficio estadísticamente significativo no conlleva un aumento del riesgo entre las distintas presentaciones^{41,49}.

En un estudio de fase 3 de no inferioridad entre PP1M y PP3M⁵⁰, la sintomatología positiva mejoró respecto al placebo y se mantuvo durante todo el estudio. Al final del tratamiento, la mejoría con PP3M fue superior al placebo ($p < 0,001$). Los síntomas de la esquizofrenia son unos predictores claves de discapacidad a largo plazo. Un análisis *post-hoc* detectó mejoras continuas en la Subescala de síntomas negativos tanto con PP1M como con PP3M. Los mejores resultados se obtuvieron con PP3M (> 1 año). La mejoría en sintomatología negativa es fundamental para el objetivo de la recuperación⁵¹.

En pacientes previamente estabilizados con PP1M, tanto el PP1M como el PP3M consiguieron la remisión sintomática en el 50% de los pacientes. La

remisión funcional se logró en el 42,5% y 43,9% de los tratados con PP3M o PP1M, respectivamente⁵². En el mismo periodo, el 25% de los pacientes tratados con PP3M y el 27% de los tratados con PP1M mantuvieron una remisión tanto sintomática como funcional⁵¹. Además, la mejoría clínica se asoció con mejorías significativas en otros dominios funcionales de la PSP, como actividades sociales, relaciones personales y sociales, autocuidado, comportamiento agresivo, junto con mejorías en el *insight* y en los dominios de funcionamiento social y ocupacional⁴². La mejoría fue más patente en pacientes de inicio reciente que en los de evolución superior a los 10 años, lo que habla a favor de un pronto inicio del tratamiento con PP3M⁵¹.

En los estudios de fase 3 con PP3M se observó, pese a la mala situación laboral de los pacientes, una tendencia a la mejoría en los tratados con PP3M⁵³. Asimismo, se observó una mejoría gradual en la carga y calidad de vida del cuidador de los pacientes tratados con PP1M y PP3M, en especial en pacientes sin recaídas y a los que se sustituye el tratamiento oral por PP3M⁵⁴.

Hay un interés creciente en el uso de antipsicóticos atípicos inyectables de liberación prolongada (AAILP) en el tratamiento de los primeros episodios psicóticos, con el fin de corregir el frecuente incumplimiento, que aumenta hasta en 5 veces las recaídas, y mejorar la funcionalidad psicosocial^{1,55}. Los principios de salud pública indican que los AAILP deben ser empleados antes de que una falta de adherencia acelere la progresión de la enfermedad⁵⁶. En un estudio retrospectivo, los pacientes con esquizofrenia de menos de 1 año de evolución, tratados con PP1M durante 12 meses, tuvieron una mejoría estadística y clínicamente significativa en síntomas positivos y negativos, gravedad de la enfermedad y funcionalidad⁵⁷. En otro estudio retrospectivo, en el primer episodio psicótico, el uso de risperidona oral y PP1M produjeron una mejoría significativa, que fue mayor en la PANSS, CGI y PSP de los tratados con PP1M, que además sufrieron menos hospitalizaciones y mostraron una mayor satisfacción (escala del *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* [TSQM]) con el tratamiento. La tolerabilidad general fue buena y no fue diferente de la observada en pacientes con edades más avanzadas. El incremento ponderal con risperidona oral fue del 16,7% por un 5,5% observado en el grupo PP1M. Estos datos apoyan el uso de AAILP en los primeros episodios psicóticos⁴⁵.

Tolerabilidad del palmitato de paliperidona

El perfil de seguridad y tolerabilidad del PP1M han sido extensamente descritos, y como eventos adversos emergentes destacan el incremento de peso (13-27%), extrapiramidismos (6-25%), eventos relacionados con el incremento de prolactina (2-29%) o relacionadas con la glucemia (0-4%). El número necesario para dañar es muy elevado (16 a ∞), hecho indicativo de que el perfil de seguridad es favorable. En un estudio controlado, el 62% de los pacientes tratados con PP3M, frente al 58% de los tratados con placebo, presentaron algún evento adverso⁴¹. En el estudio de no inferioridad, el 68% de los pacientes con PP3M, frente al 66% de los tratados con PP1M, presentaron algún evento adverso⁴², la naturaleza y frecuencia de los cuales generalmente eran comparables entre los grupos PP1M y PP3M, así como sus tiempos de inicio y resolución. La tolerabilidad en el punto de inyección es similar con PP1M y PP3M⁵¹. El PP3M es comparable a PP1M en lo referente a seguridad y eficacia, y puede tratarse al paciente con solo cuatro inyecciones al año⁵⁸.

Tal y como señala Nasrallah, el peor resultado para cualquier enfermedad es la muerte, y las personas con esquizofrenia tienen tasas elevadas de mortalidad²⁹. Un amplio estudio retrospectivo, realizado en Suecia, estudió las causas de mortalidad en casi 30.000 pacientes con esquizofrenia. Durante los 7,5 años de seguimiento, el uso de APS se asoció con un riesgo de mortalidad un 50% menor. La superioridad de los AAILP sobre los orales fue patente, y el que presentó el menor riesgo de mortalidad fue el PP1M⁵⁹. Según algunos autores, la alta tasa de mortalidad en la esquizofrenia podría deberse a la atrofia cerebral acelerada en los episodios psicóticos, junto a la neurotoxicidad de los APS clásicos. El menor riesgo de mortalidad con PP1M podría deberse a una mejor adherencia y disminución de recaídas⁶⁰.

Conclusiones

La paliperidona es un APS atípico que, pese a proceder de la hidroxilación de la risperidona, tiene una entidad propia, con características diferenciales farmacológicas y clínicas². La paliperidona mantiene un equilibrio plasma/SNC debido a su superficie dinámica, algo mayor que la de la risperidona, y a que no inhibe a la glicoproteína P. La paliperidona no es sustrato ni inductor ni inhibidor de las isoenzimas del CYP450, por lo que su potencial de interacciones farmacológicas es muy bajo^{5,8,9}. Tiene un perfil receptorial diferencial con otros APS al tener mayor afinidad por R-5HT2A que por

R-D2, con capacidad de una rápida disociación de los R-D2 y con muy baja afinidad, a dosis terapéuticas, por otros receptores responsables de efectos adversos de los APS. La selectividad funcional de paliperidona sobre R-5HT2A y R-D2 hace que active sistemas de señales de transducción intraneuronal que la diferencian de otros APS^{2,3,20}. A nivel experimental, la paliperidona es el APS con datos de neuroprotección más consistentes^{23,24}. Los avances en tecnología farmacéutica han hecho de la paliperidona un APS que aporta una amplia flexibilidad al tratamiento de la esquizofrenia, con una presentación oral y dos inyectables de liberación prolongada, de administración mensual y trimestral. Con estas presentaciones no solo se mejora la adherencia al tratamiento, sino que, además permite el uso de dosis bajas para el tratamiento de la esquizofrenia de aparición reciente o en las fases de mantenimiento. El amplio abanico de presentaciones y dosificación de paliperidona, flexibiliza y permite adaptar e individualizar el tratamiento a las características clínicas de cada paciente. El palmitato de paliperidona ha demostrado eficacia en la prevención de las recaídas, mejora la sintomatología positiva y negativa y facilita la remisión sintomática y funcional, con un perfil de tolerabilidad y seguridad comparable entre las diferentes presentaciones. El PP3M es el único AAILP que permite una administración trimestral para el tratamiento de las fases iniciales y crónicas de la esquizofrenia^{33,34,37,58}.

Financiación

Este trabajo no ha recibido financiación.

Conflicto de intereses

El Dr. Álamo-González ha participado como ponente y ha prestado asesoramiento científico a empresas relacionadas con la industria farmacéutica: Adamed, Angelini, Aristo, Casen-Recordati, Exeltis, Grunenthal, Indivior, Italfármaco, Janssen-Cilag, Kyowa Kiry, Lundbeck, Mudipharma, Neuraxpharm, Normon, Otsuka, Pfizer, Rovi, Rubió, Servier, Takeda-Shire. También ha recibido honorarios personales, no relacionados con el presente estudio, de Janssen, Otsuka, Takeda Shire, Exeltis, Cassen y Angelini.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

- Keating D, McWilliams S, Schneider I, Hynes C, Cousins G, Strawbridge J, Clarke M. Pharmacological guidelines for schizophrenia: a systematic review and comparison of recommendations for the first episode. *BMJ Open*. 2017;7(1):e013881.
- Álamo C, López Muñoz F. The Pharmacological Role and Clinical Applications of Antipsychotics Active Metabolites: Paliperidone versus Risperidone. *Clin Exp Pharmacol*. 2013;3(1):1-12.
- Corena-McLeod M. Comparative Pharmacology of Risperidone and Paliperidone. *Drugs R D*. 2015;15(2):163-74.
- Katritzky AR, Kuanar M, Slavov S, Dobchev DA, Fara DC, Karelson M, et al. Correlation of blood-brain penetration using structural descriptors. *Bioorg Med Chem*. 2006;14(14):4888-917.
- Linnet K, Ejnsing TH. A review on the impact of P-glycoprotein on the penetration of drugs into the brain. Focus on psychotropic drugs. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008;18:157-69.
- Vermeir M, Naessens I, Remmerie B, Mannens G, Hendrickx J, Sterkens P, et al. Absorption, metabolism, and excretion of paliperidone, a new monoaminergic antagonist, in humans. *Drug Metab Dispos*. 2008;36(4):769-79.
- Lautenschlager M, Heinz A. Paliperidone-ER: first atypical antipsychotic with oral extended release formulation. *Expert Rev Neurother*. 2008;8(2):193-200.
- De Leon J, Wynn G, Sandson NB. The pharmacokinetics of paliperidone versus risperidone. *Psychosomatics*. 2010;51:80-8.
- Mora F, Molina JD, Zubillaga E, López-Muñoz F, Álamo C. CYP450 and Its Implications in the Clinical Use of Antipsychotic Drugs. *Clin Exp Pharmacol*. 2015;5(3):176.
- López-Muñoz F, Álamo C. Neurobiological background for the development of new drugs in schizophrenia. *Clin Neuropharmacol*. 2011;34(3):111-26.
- Uchida H, Takeuchi H, Graff-Guerrero A, Suzuki T, Watanabe K, Mamo DC. Predicting dopamine D₂ receptor occupancy from plasma levels of antipsychotic drugs: A systematic review and pooled analysis. *J Clin Psychopharmacol*. 2011;31:318-25.
- Arakawa R, Ito H, Takano A, Takahashi H, Morimoto T, Sassa T, et al. Dose-finding study of paliperidone ER based on striatal and extrastriatal dopamine D₂ receptor occupancy in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008;197(2):229-35.
- Richelson E, Souder T. Binding of antipsychotic drugs to human brain receptors focus on newer generation compounds. *Life Sci*. 2000;68(1):29-39.
- Reynolds GP, Kirk SL. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment: pharmacological mechanisms. *Pharmacol Ther*. 2010;125(1):169-79.
- Seeman P. An update of fast-off dopamine D₂ atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry*. 2005;162(10):1984-5.
- Weiden PJ. EPS profiles: the atypical antipsychotics are not all the same. *J Psychiatr Pract*. 2007;13(1):13-24.
- Meltzer HY, Li Z, Kaneda Y, Ichikawa J. Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003;27(7):1159-72.
- Howell LL, Cunningham KA. Serotonin 5-HT₂ receptor interactions with dopamine function: implications for therapeutics in cocaine use disorder. *Pharmacol Rev*. 2015;67(1):176-97.
- Gahr M, Kölle MA, Schönfeldt-Lecuna C, Lepping P, Freudenmann RW. Paliperidone extended-release: does it have a place in antipsychotic therapy? *Drug Des Devel Ther*. 2011;5:125-46.
- Clarke WP, Chavera TA, Silva M, Sullivan LC, Berg KA. Signalling profile differences: paliperidone versus risperidone. *Br J Pharmacol*. 2013;170(3):532-45.
- Schotte A, Janssen PF, Gommeren W, Luyten WH, Van Gompel P, Lesage AS, et al. Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor binding. *Psychopharmacology (Berl)*. 1996;124:57-73.
- Citrome L. Paliperidone: quo vadis? *Int J Clin Pract*. 2007;61(4):653-62.
- Corena-McLeod M, Gordillo A, Oliveros A, Ceballos C, Gorron NL, Richelson E. Differential protein expression of risperidone and paliperidone in rat pre-frontal cortex: a dose response comparison. *Biol Psychiatry*. 2010;67:221.
- Gassó P, Mas S, Molina A, Bernardo M, Lafuente A, Parellada E. Neurotoxic/neuroprotective activity of haloperidol, risperidone and paliperidone in neuroblastoma cells. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012;36(1):71-7.
- Peng L, Zhang X, Cui X, Zhu D, Wu J, Sun D, et al. Paliperidone protects SK-N-SH cells against glutamate toxicity via Akt1/GSK3 β signaling pathway. *Schizophr Res*. 2014;157(1-3):120-7.
- Schmidt AJ, Krieg JC, Clement HW, Hemmeter UM, Schulz E, Vedder H, Heiser P. Effects of quetiapine, risperidone, 9-hydroxyrisperidone and ziprasidone on the survival of human neuronal and immune cells in vitro. *J. Psychopharmacol*. 2010;24:349-54.
- Yang MC, Lung FW. Neuroprotection of paliperidone on SH-SY5Y cells against β -amyloid peptide(25-35), N-methyl-4-phenylpyridinium ion, and hydrogen peroxide-induced cell death. *Psychopharmacology*. 2011;217(3):397-410.
- Peng L, Zhu D, Feng X, Dong H, Yue Q, Zhang J, et al. Paliperidone protects prefrontal cortical neurons from damages caused by MK-801 via Akt1/GSK3 β signaling pathway. *Schizophr Res*. 2013;147(1):14-23.
- Nasrallah HA. Triple advantages of injectable long acting second generation antipsychotics: Relapse prevention, neuroprotection, and lower mortality. *Schizophr Res*. 2018;pii: S0920-9964(18)30053-7.
- Chen AT, Nasrallah HA. Neuroprotective effects of the second generation antipsychotics. *Schizophr Res*. 2019;208:1-7.
- Wu RQ, Lin CG, Zhang W, Lin XD, Chen XS, Chen C, et al. Effects of Risperidone and Paliperidone on Brain-Derived Neurotrophic Factor and N400 in First-Episode Schizophrenia. *Chin Med J (Engl)*. 2018;131(19):2297-301.
- 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.
- Samtani MN, Vermeulen A, Stuyckens K. Population pharmacokinetics of intramuscular paliperidone palmitate in patients with schizophrenia: A novel once-monthly, long-acting formulation of an atypical antipsychotic. *Clinical Pharmacokinetics*. 2009;48(9):585-600.
- González-Rodríguez A, Catalán R, Penadés R, García-Rizo C, Bioque M, Parellada E, Bernardo M. Profile of paliperidone palmitate once-monthly long-acting injectable in the management of schizophrenia: long-term safety, efficacy, and patient acceptability - a review. *Patient Prefer Adherence*. 2015;9:695-706.
- Schreiner A, Hargarter L, Hitschfield K, Lee JI, Lenskaya I, Sulaiman AH, et al. Clinical effectiveness and resource utilization of paliperidone ER for schizophrenia: pharmacoepidemiologic International Longitudinal Antipsychotic Registry (PILAR). *Curr Med Res Opin*. 2014;30(7):1279-89.
- Alphs L, Benson C, Cheshire-Kinney K, Lindenmayer JP, Mao L, Rodriguez SC, Starr HL. Real-world outcomes of paliperidone palmitate compared to daily oral antipsychotic therapy in schizophrenia: a randomized, open-label, review board-blinded 15-month study. *J Clin Psychiatry*. 2015;76(5):554-61.
- Bernardo M, Bioque M. Three-month paliperidone palmitate - a new treatment option for schizophrenia. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(7):899-904.
- Markowitz M, Fu DJ, Levitan B, Gopal S, Turköz I, Alphs L. Long-acting injectable paliperidone palmitate versus oral paliperidone extended release: a comparative analysis from two placebo-controlled relapse prevention studies. *Ann Gen Psychiatry*. 2013;12(1):22.
- Levitan B, Markowitz M, Turköz I, Fu DJ, Gopal S, Alphs L. Benefit-risk assessment of paliperidone oral extended-release tablet versus monthly injectable for maintenance treatment of schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*. 2016;31(6):315-22.
- Ravenstijn P, Remmerie B, Savitz A, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of paliperidone palmitate 3-month formulation in patients with schizophrenia: A phase-1, single-dose, randomized, open-label study. *J Clin Pharmacol*. 2016;56(3):330-9.
- Berwaerts J, Liu Y, Gopal S, Nuamah I, Xu H, Savitz A, et al. Efficacy and Safety of the 3-Month Formulation of Paliperidone Palmitate vs Placebo for Relapse Prevention of Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(8):830-9.
- Savitz AJ, Xu H, Gopal S, Nuamah I, Hough D, Mathews M. Paliperidone palmitate 3-month treatment results in symptomatic remission in patients with schizophrenia: a randomized, multicenter, double-blind, and noninferiority study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2017;32(6):329-36.
- Krebs MO, Lejoste F, Martinez G. Specific treatment of the first psychotic episodes. *Encephale*. 2018;44(6S):S17-S20.
- Volavka J, Veveva J. Very long-term outcome of schizophrenia. *Int J Clin Pract*. 2018;72(7):e13094.
- Petríc D, Rački V, Gačo N, Kaštelan A, Graovac M. Retrospective Analysis of the Effectiveness and Tolerability of Long-Acting Paliperidone Palmitate Antipsychotic in Adolescent First-Episode Schizophrenia Patients. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2019;29(3):197-204.
- Schreiner A, Aadamsoo K, Altamura AC, Franco M, Gorwood P, Neznarov NG, et al. Paliperidone palmitate versus oral antipsychotics in recently diagnosed schizophrenia. *Schizophr Res*. 2015;169(1-3):393-9.
- Arqués S, Vega M, Vázquez-Noguerol R, Herrera B, García Dorado M. Resultados Clínicos del uso de Palmitato de Paliperidona mensual en pacientes jóvenes. Subanálisis Estudio PICTURE. XX Congreso Nacional de Psiquiatría. Barcelona, 2017.

48. Neyra A, Cañas S, Molina N, Altuna A, Yanes C, Ugalde I. Estudio comparativo de dosis media de palmitato de paliperidona Mensual y aripiprazol mensual en fases iniciales y esquizofrenia con consumo de sustancias tras 6 meses de una hospitalización. XXI Congreso Nacional de Psiquiatría. Granada, 2018.
49. Weiden PJ, Kim E, Bermak J, Turkoz I, Gopal S, Berwaerts J. Does half-life matter after antipsychotic discontinuation? A relapse comparison in schizophrenia with 3 different formulations of paliperidone. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(7):e813-20.
50. Savitz AJ, Xu H, Gopal S, Nuamah I, Ravenstijn P, Janik A, et al. Efficacy and Safety of Paliperidone Palmitate 3-Month Formulation for Patients with Schizophrenia: A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Noninferiority Study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016;19(7). pii: pyw018.
51. Mathews M, Gopal S, Singh A, Gogate J, Kim E, Pungor K. Comparison of paliperidone palmitate 3-month and paliperidone palmitate 1-month formulation for negative symptoms in schizophrenia: a phase 3 non-inferiority study. *Schizophrenia Bulletin*. 2018;44 (suppl 1):S311.
52. Anderson JP, Icten Z, Alas V, Benson C, Joshi K. Comparison and predictors of treatment adherence and remission among patients with schizophrenia treated with paliperidone palmitate or atypical oral antipsychotics in community behavioral health organizations. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1):346.
53. Chirila C, Nuamah I, Woodruff K. Health care resource use analysis of paliperidone palmitate 3 month injection from two phase 3 clinical trials. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(6):1083-90.
54. Gopal S, Xu H, McQuarrie K, Savitz A, Nuamah I, Woodruff K, Mathews M. Caregiver burden in schizophrenia following paliperidone palmitate long acting injectables treatment: pooled analysis of two double-blind randomized phase three studies. *NPJ Schizophr*. 2017;3(1):23.
55. Daghistani N, Rey JA. Invega Trinza: The First Four-Times-a-Year, Long-Acting Injectable Antipsychotic Agent. *P T*. 2016;41(4):222-7.
56. Emsley R, Kilian S. Efficacy and safety profile of paliperidone palmitate injections in the management of patients with schizophrenia: an evidence-based review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:205-23.
57. Emsley R, Hargarter L, Bergmans P, Uglešić B, Sengül AC, Petralia A, et al. Once-monthly paliperidone palmitate in early stage schizophrenia - a retrospective, non-interventional 1-year study of patients with newly diagnosed schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:2261-9.
58. Lamb YN, Keating GM. Paliperidone Palmitate Intramuscular 3-Monthly Formulation: A Review in Schizophrenia. *Drugs*. 2016;76(16):1559-66.
59. Taipale H, Mittendorfer-Rutz E, Alexanderson K, Majak M, Mehtälä J, Hoti F, et al. Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2017. pii: S0920-9964(17)30762-4.
60. Nasrallah HA, Chen AT. Multiple neurotoxic effects of haloperidol resulting in neuronal death. *Ann Clin Psychiatry*. 2017;29(3):195-202.