



REVISIONES EN PSICOFARMACOLOGÍA

VOL. 05 | Nº 01 | SEPTIEMBRE-DICIEMBRE 2019 | ISSN 1138-7165

www.revisionesenpsicofarmacologia.com

**Antipsicóticos inyectables
de larga duración**

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

**Tratamiento farmacológico
de los trastornos de la
personalidad**

**Unidad de Agudos:
tratamientos
antipsicóticos
y de larga duración
y criterios de calidad
para la reducción
de riesgos y mortalidad**



PERMANER
www.permanyer.com



REVISIONES EN PSICOFARMACOLOGÍA

VOL. 05 | Nº 01 | SEPTIEMBRE-DICIEMBRE 2019 | ISSN 1138-7165

Director

Enric Álvarez Martínez
*(Hospital de la Santa Creu i Sant Pau,
Barcelona)*

Comité Editorial

Victor Pérez Solá
(Hospital del Mar, Barcelona)

Javier de Diego Adeliño
*(Hospital de la Santa Creu i Sant Pau,
Barcelona)*

Narcís Cardoner
*(Hospital Universitario Parc Taulí Sabadell,
Sabadell)*

Clemente García Rizo
(Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona)

María Mur
(Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida)

Domènec Serrano
(Hospital Santa Caterina, Girona)

Javier Sanz Fuentenebro
(Centro de Salud Mental de Usera, Madrid)

Rafael Segarra
(Hospital Universitario de Cruces, Bizkaia)

3

Miquel Bioque, Clemente García-Rizo y Marina Garriga
Antipsicóticos inyectables de larga duración

9

Cecilio Álamo-González
**Paliperidona palmitato: cuando la innovación galénica
mejora los resultados clínicos de la molécula**

18

José L. Carrasco y Marta Pérez-Lombardo
Tratamiento farmacológico de los trastornos de la personalidad

25

Vicente Tordera-Tordera
**Unidad de Agudos: tratamientos antipsicóticos y de larga duración
y criterios de calidad para la reducción de riesgos y mortalidad**



PERMANYER
www.permanyer.com

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios y conclusiones de los autores, quienes son responsables de las afirmaciones. En esta publicación podrían citarse pautas posológicas distintas a las aprobadas en la Información Para Prescribir (IPP) correspondiente. Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las Autoridades Sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta. El editor, el patrocinador y el distribuidor de la obra, recomiendan siempre la utilización de los productos de acuerdo con la IPP aprobada por las Autoridades Sanitarias.



PERMANYER
www.permanyer.com

© 2019 Permanyer

Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España
permnyer@permnyer.com

© 2019 Permanyer México

Temístocles, 315
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo
11560 Ciudad de México
Tel.: (044) 55 2728 5183
mexico@permnyer.com



www.permnyer.com



Impreso en papel totalmente libre de cloro

Edición impresa en México



Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO
Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

ISSN: 1138-7165

Ref.: 5155BM191

Reservados todos los derechos

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo.

La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores lleven a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.

Antipsicóticos inyectables de larga duración

Long-acting injectable antipsychotics

Miquel Bioque¹, Clemente García-Rizo^{1*} y Marina Garriga²

¹Unidad de Esquizofrenia, Instituto de Neurociencias, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERSAM, Universidad de Barcelona; ²Unidad de Trastorno Bipolar y Depresivos, Instituto de Neurociencias, Hospital Clínic, CIBERSAM, Barcelona, España

Resumen

Los antipsicóticos inyectables de larga duración supusieron un cambio de paradigma en el tratamiento de los trastornos psicóticos con reticencias iniciales de terapeutas, pacientes y familiares que perduran hasta la actualidad. La efectividad en la prevención de recaídas asociada a un perfil de efectos secundarios más tolerable que las formulaciones orales ha permitido ampliar las recomendaciones terapéuticas. La retirada de tratamientos de primera generación en los últimos años junto con nuevas formulaciones de segunda generación permitirá una variabilidad terapéutica más acorde con las prescripciones orales. Un conocimiento más exhaustivo de las características de los inyectables de larga duración en nuestro entorno por parte de prescriptores y otros terapeutas, así como mayor difusión a familiares y pacientes, permitirá a estos últimos beneficiarse de las potenciales ventajas del tratamiento antipsicótico inyectable de larga duración.

Palabras claves: Esquizofrenia. Antipsicóticos. Inyectables de larga duración. Recaídas.

Abstract

Long-acting injectable antipsychotics meant a paradigm shift in the treatment of psychotic disorders with initial reticence that persists until today (attitudes of therapists, patients and family members). The effectiveness in relapse prevention associated with a more tolerable profile of side effects than oral formulations has allowed the expansion of the therapeutic recommendations. The withdrawal of first generation treatments in recent years together with new second generation formulations will allow a therapeutic variability in line with current oral prescriptions. A deeper knowledge of the characteristics of long-term injectables in our environment by prescribers and other therapists as well as greater dissemination of information to family members and patients will allow the latter to take advantage from the potential benefits of long-acting injectable antipsychotic treatment.

Key words: Schizophrenia. Antipsychotics. Long-acting injectable. Psychotic relapse.

Correspondencia:

*Clemente García-Rizo
E-mail: cgarcia3@clinic.cat
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: 09-09-2019
Fecha de aceptación: 26-09-2019
DOI: 10.24875/RPSIC.M19000001

Disponible en internet: 09-12-2019
Revis Psicofarmacol. 2019;5(1):3-8
www.revisionesenpsicofarmacologia.com

Introducción

Los antipsicóticos son base del tratamiento para los pacientes con síntomas psicóticos principalmente del espectro de la esquizofrenia¹. Sin embargo, la falta de adherencia al tratamiento antipsicótico tiene un gran impacto en el curso de la enfermedad, ya que afecta al riesgo de recaída, hospitalización e intentos de suicidio². Un enfoque orientado hacia la recuperación, centrado no solo en la prevención de la recaídas sino también en el funcionamiento, implica las diferentes actitudes de los pacientes y cuidadores con respecto a los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos³ e involucra a los diferentes profesionales y las estrategias de tratamiento⁴. Comprender las actitudes de los pacientes y los cuidadores puede ayudar en la adaptación del tratamiento, así como mejorar la alianza terapéutica y la adherencia a la medicación, lo que mejora el pronóstico a largo plazo⁵.

Con frecuencia se considera que las formulaciones inyectables de acción prolongada (ILD) son preferibles a las formas orales, mejoran la adherencia al tratamiento y la prevención de recaídas⁶, a la vez que amplían el número de opciones disponibles para personalizar el tratamiento farmacológico⁷. No solo los antipsicóticos de primera generación (FGA, del inglés *first generation antipsychotics*), sino varios antipsicóticos de segunda generación (SGA, del inglés *second generation antipsychotics*) están disponibles como ILD¹. Los ILD de primera y segunda generación se han estudiado ampliamente en pacientes con trastornos del espectro de la esquizofrenia^{8,9}, incluso dos ILD de segunda generación (microesferas de risperidona, como monoterapia o adyuvante a un estabilizador del humor) y el monohidrato de aripiprazol (en monoterapia) han sido aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la *US Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar¹⁰. En nuestro entorno, el uso de ILD se sitúa alrededor del 15%, principalmente SGA, con recomendaciones terapéuticas que abarcan desde la unidad de agudos, niños y adolescentes, hasta primeros episodios psicóticos¹¹. En la actualidad incluso se recomienda su uso al menos cuatro meses antes de iniciar tratamiento con clozapina por psicosis refractaria al tratamiento farmacológico¹².

Complementar el uso de los ILD con los objetivos de los cuidadores y de los pacientes puede contribuir significativamente a lograr su remisión y recuperación⁷.

Antipsicóticos inyectables de larga duración de primera generación

Los FGA ILD aparecen en un contexto histórico determinado; tras la revolución que supone introducción de la clorpromazina en 1952 para el tratamiento de los síntomas psicóticos, la aparición en 1966 del enantato de flufenazina y en 1968 del decanoato de flufenazina fueron vistas con recelo por muchos psiquiatras¹³. El concepto de psiquiatría comunitaria, las dudas sobre el tratamiento continuado, los posibles efectos secundarios, así como las dudas sobre la imposición del tratamiento que vulneraría la libertad del paciente, generaron mucha controversia en un momento donde no existían datos sobre las tasas de recaídas y las consecuencias neurobioquímicas y psicosociales de estas. En España, de estos ILD inicialmente conocidos como antipsicóticos *depot* (de depósito en tejido celular subcutáneo) se comercializaron cuatro, dos de los cuales ya no están en el mercado (Tabla 1): palmitato de pipotiazina 25 mg/ml (Lonseren[®], 1973-2015), decanoato de flufenazina 25 mg/ml (Modecate[®], 1974-2019), decanoato de zuclopentixol 200 mg/ml (Clopixol Depot[®], 1995-)¹⁴ y acetato de zuclopentixol 50 mg/ml (Clopixol Acufase[®] 1995-; hasta 2005 se comercializó también bajo el nombre de Cisordinol Acufase[®])¹⁵. El zuclopentixol (isómero *cis* clopentixol) introducido en 1978 tiene afinidad por receptores dopaminérgicos D1 y D2, adrenorreceptores α 1 y serotoninérgicos 5-HT₂ sin afinidad por los colinérgicos muscarínicos.

Antipsicóticos inyectables de segunda generación

La aparición en 2003 del ILD de risperidona (el primer SGA aprobado en 1993 por la FDA) supone un cambio de modelo en el uso de ILD al poder incluir los beneficios de los SGA.

Risperidona inyectable de larga duración

La risperidona bloquea receptores cerebrales de dopamina D2 y, en mayor proporción, receptores 5-HT₂ de serotonina¹⁶. En un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de 12 semanas de duración que incluyó 554 pacientes con esquizofrenia crónica, la risperidona inyectable de larga duración (RILD) demostró por primera vez ser eficaz y bien tolerada en comparación con placebo¹⁷, y especialmente útil para pacientes que presentan dificultades para adherirse al tratamiento oral¹⁶. Posteriormente, en un ECA con 86 participantes, el uso

Tabla 1. Antipsicóticos inyectables de larga duración de primera generación

	Palmitato de pipotiazina (Lonseren®)	Decanoato de flufenazina (Modecate®)	Decanoato de zuclopentixol (Clopixol Depot®)	Acetato de zuclopentixol* (Clopixol Acufase®)
Formulación	Oleosa	Oleosa	Oleosa	Oleosa
Dosis habitual	100 mg	12,5-25 mg	200-400 mg	50-150 mg
Frecuencia dosis	4 semanas	4-6 semanas	2-4 semanas	2-3 días
Lugar de administración	La ficha técnica no lo especifica, aunque suele ser glúteo		Glúteo	Glúteo
			Ambos pueden mezclarse en una jeringa y administrarse como una sola inyección (coinyección)	
			Volúmenes de inyección que excedan de 2 ml deben distribuirse entre dos lugares de inyección	
	https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/51469/FT_51469.pdf	https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/52602/FichaTecnica_52602.html.pdf	https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html	

*Se recomienda una duración del tratamiento no mayor de 2 semanas, una dosis máxima acumulada durante un curso de tratamiento no mayor de 400 mg y un número de inyecciones no superior a 4.

Tabla 2. Formulaciones de aripiprazol inyectable de larga duración

Molécula (medio)	Marca comercial	Dosis (rango)	Lugar adm.	Inicio	Intervalo	Observaciones
Aripiprazol lauroxil (acuosa)*	Aristada Initio®†	675 mg (675 mg)	Deltoides/gluteal	Oral aripiprazol 30 mg + AL El primer AL debe administrarse el mismo día o hasta 10 días después	Única dosis para iniciar o reiniciar AL	Dosis única, no formulado para repetir
Aripiprazol lauroxil (acuosa)*	Aristada®	441 mg 662 mg 882 mg 1.064 mg (441-1.064 mg)	441 mg: deltoides/gluteal Otras dosis: gluteal	Aripiprazol oral por 3 semanas	441 y 662 mg: mensual 882 mg: mensual o c/6 semanas 1.064 mg: cada 2 meses	
Aripiprazol monohidrato (acuosa)	Abilify Mantiena®	300 mg 400 mg (300-400 mg)	Gluteal (deltoides)	Aripiprazol oral por 2 semanas	Mensual	

*Se incluyen tratamientos no disponibles actualmente en España por una posible futura comercialización.

AL: aripiprazol lauroxil.

Adaptada de Rapinesi, et al., 2019⁴¹.

de la RILD después de un primer episodio de esquizofrenia se asoció a un mejor cumplimiento de la medicación, una mayor prevención de recaídas y mejor control de los síntomas psicóticos que la risperidona oral¹⁸.

Aripiprazol inyectable de acción prolongada

El aripiprazol se formuló a mediados de la década de 1990 y presenta propiedades agonistas parciales del

receptor D2 de dopamina¹⁹. Su formulación oral fue aprobada por la FDA en 2002 para el tratamiento de episodios agudos y de mantenimiento de la esquizofrenia, en 2004 para el tratamiento de episodios maníacos y mixtos agudos asociados con el trastorno bipolar, y en 2005 para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar. En el mundo existen dos formulaciones de aripiprazol ILD: aripiprazol monohidrato (AOM) y aripiprazol lauroxil (AL), actualmente no disponible en España (Tabla 2).

Tabla 3. Comparativa entre los diferentes antipsicóticos inyectables de acción prolongada disponibles

	Palmitato de paliperidona trimestral	Aripiprazol monohidrato	Palmitato de paliperidona mensual	Pamoato de olanzapina	Risperidona inyectable larga duración	Zuclopentixol decanoato
Formulación	Acuosa	Acuosa	Acuosa	Acuosa	Acuosa	Oleosa
Necesidad de suplementación oral al inicio del tratamiento	No	Sí	No	Variable	Sí	Si
Días entre administraciones	90	30	30	15-30	15	200-400
Lugar de administración	Glúteo y deltoides	Glúteo y deltoides	Glúteo y deltoides	Glúteo	Glúteo y deltoides	Glúteo
Dosis disponibles (en mg)	175, 263, 350 y 525	300 y 400	50, 75, 100 y 150	210, 300 y 405	25, 37,5 y 50	200
Necesidad de reconstrucción	No (jeringas precargadas)	Sí	No (jeringas precargadas)	Sí	Sí	No
Necesidad de refrigeración	No	No	No	No	Sí	No
Necesidad de vigilancia por síndrome postinyección	No	No	No	Sí (3 horas)	No	No

No se incluye acetato de zuclopentixol por su recomendación limitada de tratamiento temporal (Tabla 1). Adaptada de Bernardo, et al., 2016⁴².

El AOM y el AL comparten características comunes basadas en la propia molécula (aripiprazol), pero difieren en términos de farmacocinética e instrucciones de uso. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a los 5-7 días, de ahí la necesidad de una suplementación oral inicial de al menos 14 días para asegurar concentraciones terapéuticas²⁰.

Ambas formulaciones (AL y AOM) han mostrado ser eficaces en el tratamiento de todas las fases de la esquizofrenia y en la prevención de recaídas. En la exacerbación aguda de la esquizofrenia, un ECA de AOM (400 mg)²¹ y AL (441 y 882 mg)²² mostró una reducción temprana sintomatológica en comparación con el placebo. También se observó un perfil de seguridad y tolerabilidad aceptable, con disminución de los niveles de prolactina²². En el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia, AOM retrasó significativamente el tiempo de recaída²³ y fue bien tolerada como tratamiento de mantenimiento en comparación con el placebo. Respecto al trastorno bipolar, solo hay un estudio internacional multicéntrico del uso de AOM para el trastorno bipolar I; este ECA de 52 semanas de seguimiento después de una fase maniaca mostró como el AOM 400 mg retrasaba el tiempo de recurrencia en comparación con el placebo, siendo seguro y bien tolerado²⁴.

Olanzapina pamoato

La formulación de pamoato de olanzapina (OP) fue aprobada por la FDA en 2009 para el tratamiento de la

esquizofrenia²⁵. Sin embargo, preocupaciones en torno a su administración y el riesgo de sufrir el llamado «síndrome postinyección» impusieron en su administración un periodo de supervisión hospitalario de 3 horas tras su administración. Los síntomas del «síndrome postinyección» pueden incluir sedación intensa, delirio, ataxia, confusión u otras alteraciones del estado de consciencia. Sin embargo, su relación causal sigue sin estar clara, sugiriéndose que una cantidad excesiva de olanzapina pueda haber llegado a la circulación sistémica después de una inyección intravascular inadvertida²⁶(Tabla 3).

Hasta la fecha, no se ha publicado ningún ECA en pacientes con trastorno bipolar²⁷, pero sí en pacientes con esquizofrenia. En el tratamiento agudo de la esquizofrenia, el OP (210 mg/2 sem, 300 mg/2 sem y 405 mg/4 sem) demostró ser tan eficaz como su homólogo oral (olanzapina 2,5-15 mg/d) y superior a placebo en remisión clínica y tasas de discontinuación²⁸. En cuanto al tratamiento de mantenimiento, el OP 150, 300, 405 mg fue superior a 45 mg en el tiempo libre de enfermedad hasta la siguiente recaída y en la respuesta clínica mantenida²⁹. Las diferentes dosis de OP han mostrado ser tan efectivas como sus homólogos orales en el mantenimiento de la respuesta clínica³⁰.

Palmitato de paliperidona mensual

La paliperidona es el metabolito activo de la risperidona (9-OH-risperidona) y bloquea receptores 5-HT_{2A}, D2, adrenoceptores alfa 1 y alfa 2, y receptores de la

histamina 1. A diferencia de la risperidona, la paliperidona no bloquea los adrenoceptores beta o los receptores muscarínicos, y muestra también una menor afinidad por los receptores D4³¹ (Tabla 3).

El palmitato de paliperidona mensual (PP1M) fue inicialmente aprobado por la FDA en 2009, en un rango de dosis de 25-150 mg al mes³¹. Como régimen de inicio de tratamiento se recomiendan inyecciones en deltoides de 150 mg y de 100 mg el octavo día (± 4) con el fin de alcanzar rápidamente concentraciones plasmáticas en rango terapéutico, seguidas por inyecciones mensuales de administración glútea o deltoides³¹. La suplementación oral no es necesaria, aunque algunos pacientes podrían beneficiarse³². En el año 2015 una revisión de nuestro grupo identificó 18 estudios de PP1M, reportando la superioridad del PP1M respecto a placebo y resultados similares de eficacia y tolerabilidad en comparación con la RILD o la paliperidona oral³³.

En un reciente estudio multicéntrico, abierto, prospectivo y observacional, el PP1M resultó ser eficaz y bien tolerado para tratar fases agudas de esquizofrenia, tanto solo como combinado con otros antipsicóticos³². Por último, una revisión reciente de estudios de *real-world data* (procedentes de estudios observacionales y ECA pragmáticos) indicó que el PP1M es superior a los antipsicóticos orales en retrasar el fracaso terapéutico o las recaídas³⁴.

Palmitato de paliperidona trimestral

El palmitato de paliperidona trimestral (PP3M) se comercializó en 2015 en los EE.UU. y en 2016 en la Unión Europea y otras partes del mundo, indicado para el tratamiento de la esquizofrenia en pacientes adecuadamente estabilizados con PP1M. Por ficha técnica, una estabilización previa de mínimo de cuatro meses con PP1M era obligatoria en EE.UU. y recomendable en Europa³⁵(Tabla 3).

Los ensayos de simulación demostraron que los niveles plasmáticos de paliperidona tras cambiar a PP3M (175-525 mg/EQ cada 12 semanas) eran similares a los obtenidos con las correspondientes dosis de PP1M (50-150 mg/EQ cada 4 semanas) o paliperidona oral (4-12 mg, diario)³⁶. La biodisponibilidad era totalmente independiente del sitio de inyección y de la dosis³⁷. No es necesario un ajuste de dosificación según las diferencias de sexo, índice de masa corporal, sitio de la inyección o edad. A diferencia del PP1M, la administración de PP3M puede ser en deltoides o glúteos desde el inicio³⁵.

Un primer ECA de 283 pacientes con esquizofrenia demostró la eficacia del PP3M en retrasar el tiempo

hasta la recaída en comparación con placebo³⁸. En un segundo ECA con 1.016 pacientes el PP3M demostró no ser inferior al PP1M, mostrando una tasa de recaídas similar (8% con PP3M vs. 9% con PP1M)³⁹. Posteriormente Weiden, et al. compararon el efecto de la paliperidona oral, el PP1M y el PP3M en el tiempo hasta la recaída tras la discontinuación, informando que la formulación con la semivida más larga (PP3M) proporciona la mayor prevención de recaídas tras el abandono⁴⁰. Los efectos adversos reportados en los ECA del PP3M son similares a sus compuestos relacionados (paliperidona y risperidona) y similares al PP1M^{37,38}.

Conclusiones

Los psiquiatras disponemos en la actualidad de diferentes opciones terapéuticas con inyectables de larga duración, principalmente con SGA (Tabla 3), que permiten ofrecer a paciente y familiares tratamientos contrastados científicamente que, combinados con diversas opciones psicoterapéuticas y psicosociales, ayuden al control de la sintomatología, eviten las potenciales recaídas y optimicen la funcionalidad diaria.

Financiación

Ninguna.

Conflictos de interés

El Dr. Bioque ha recibido honorarios de difusión médica/consultoría de Adamed, Angelini, Ferrer, Janssen-Cilag, Lundbeck, Neuraxpharm y Otsuka y ha sido galardonado con un premio de investigación de Pfizer.

La Dra. Garriga ha recibido honorarios de difusión médica/consultoría de Ferrer, Lundbeck y Janssen-Cilag, así como financiación del Ministerio de Economía y Competitividad, Instituto de Salud Carlos III, a través de un contrato de 'R1o Hortega' (CM17/00102) y Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM).

El Dr. García-Rizo ha recibido honorarios de difusión médica/consultoría de Adamed, Alter, Janssen-Cilag y Lundbeck y financiación mediante una beca de investigación del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades e Instituto de Salud Carlos III (PI14/00753).

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

- Stevens GL, Dawson G, Zummo J. Clinical benefits and impact of early use of long-acting injectable antipsychotics for schizophrenia. *Early Interv Psychiatry*. 2016;10(5):365-77.
- Leucht S, Heres S. Epidemiology, clinical consequences, and psychosocial treatment of nonadherence in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(Suppl 5):3-8.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*. Washington, DC: American Psychiatric Association Publishing; 2013.
- Kreyenbuhl J, Buchanan RW, Dickerson FB, Dixon LB; Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT). The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): Updated treatment recommendations 2009. *Schizophr Bull*. 2010;36(1):94-103.
- Naber D. Subjective effects of antipsychotic treatment. *Acta Psychiatr Scand*. 2005;111(2):81-3.
- Leucht C, Heres S, Kane JM, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia—a critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. *Schizophr Res*. 2011;127(1-3):83-92.
- Altamura AC, Aguglia E, Bassi M, Bogetto F, Cappellari L, De Giorgi S, et al. (2012). Rethinking the role of long-acting atypical antipsychotics in the community setting. *Int Clin Psychopharmacol*. 2012;27(6):336-49.
- Kishimoto T, Nitta M, Borenstein M, Kane JM, Correll CU. Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of mirror-image studies. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(10):957-65.
- Misawa F, Kishimoto T, Hagi K, Kane JM, Correll CU. Safety and tolerability of long-acting injectable versus oral antipsychotics: A meta-analysis of randomized controlled studies comparing the same antipsychotics. *Schizophr Res*. 2016;176(2-3):220-30.
- Keramatian K, Chakrabarty T, Yatham LN. Long-acting injectable second-generation/atypical antipsychotics for the management of bipolar disorder: a systematic review. *CNS Drugs*. 2019;33(5):431-56.
- Arango C, Baeza I, Bernardo M, Cañas F, de Dios C, Díaz-Marsá M, et al. Antipsicóticos inyectables de liberación prolongada para el tratamiento de la esquizofrenia en España. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc)*. 2019;12(2):92-105.
- Howes OD, McCutcheon R, Agid O, De Bartolomeis A, van Beveren NJM, Birmbaum ML, et al. Treatment-resistant schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. *Am J Psychiatry*. 2017;174(3):216-29.
- Johnson DA. Historical perspective on antipsychotic long-acting injections. *Br J Psychiatry Suppl*. 2009;52:S7-12.
- da Silva Freire Coutinho E, Fenton M, Quraishi SN. Zuclopenthixol decanoate for schizophrenia and other serious mental illnesses. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001164.
- Gibson RC, Fenton M, da Silva Freire Coutinho E, Campbell C. Zuclopenthixol acetate for acute schizophrenia and similar serious mental illnesses. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000525.pub2>
- Sampson S, Hosalli P, Furtado VA, Davis JM. Risperidone (depot) for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 14;4:CD004161.
- Kane JM, Eerdeken M, Lindenmayer JP, Keith SJ, Lesem M, Karcher K. Long-acting injectable risperidone: Efficacy and safety of the first long-acting atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry*. 2003;160(6):1125-32.
- Subotnik KL, Casaus LR, Ventura J, Luo JS, Hellemann GS, Gretchen-Doorly D, et al. Long-acting injectable risperidone for relapse prevention and control of breakthrough symptoms after a recent first episode of schizophrenia: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(8):822-9.
- Fujikawa M, Nagashima M, Inoue T, Yamada K, Furukawa T. Partial agonistic effects of OPC-14597, a potential antipsychotic agent, on yawning behavior in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 1996;53(4):903-9.
- Mallikaarjun S, Kane JM, Bricmont P, McQuade R, Carson W, Sanchez R, et al. Pharmacokinetics, tolerability and safety of aripiprazole once-monthly in adult schizophrenia: an open-label, parallel-arm, multiple-dose study. *Schizophr Res*. 2013;150(1):281-8.
- Ismail Z, Peters-Strickland T, Miguez M, Baker RA, Hertel P, Eramo A, et al. Aripiprazole once-monthly in the treatment of acute psychotic episodes in schizophrenia: post hoc analysis of positive and negative syndrome scale marder factor scores. *J Clin Psychopharmacol*. 2017;37(3):347-50.
- Citrome L, Risinger R, Cutler AJ, Du Y, Zummo J, Nasrallah HA, et al. Effect of aripiprazole lauroxil in patients with acute schizophrenia as assessed by the Positive and Negative Syndrome Scale-supportive analyses from a Phase 3 study. *CNS Spectr*. 2018;23(4):284-90.
- Kane JM, Sanchez R, Perry PP, Jin N, Johnson BR, Forbes RA, et al. Aripiprazole intramuscular depot as maintenance treatment in patients with schizophrenia: a 52-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(5):617-24.
- Calabrese JR, Sanchez R, Jin N, Amatniek J, Cox K, Johnson B, et al. Efficacy and safety of aripiprazole once-monthly in the maintenance treatment of bipolar I disorder: a double-blind, placebo-controlled, 52-week randomized withdrawal study. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(3):324-31.
- Remenar JF. Making the leap from daily oral dosing to long-acting injectables: lessons from the antipsychotics. *Mol Pharm*. 2014;11(6):1739-49.
- Naber D. Olanzapine pamoate for the treatment of schizophrenia. *Expert Opin Pharmacother*. 2011 Mar;12(4):627-33.
- Pacchiarotti I, Tiihonen J, Kotzalidis GD, Verdolini N, Murru A, Goikolea JM, et al. Long-acting injectable antipsychotics (LAIs) for maintenance treatment of bipolar and schizoaffective disorders: A systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2019;29(4):457-70.
- Lauriello J, Lambert T, Andersen S, Lin D, Taylor CC, McDonnell D. An 8-week, double-blind, randomized, placebo-controlled study of olanzapine long-acting injection in acutely ill patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(5):790-9. Erratum en: *J Clin Psychiatry*. 2011;72(8):1157.
- Detke HC, Weiden PJ, Llorca PM, Choukour M, Watson SB, Brunner E, et al. Comparison of olanzapine long-acting injection and oral olanzapine: a 2-year, randomized, open-label study in outpatients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2014;34(4):426-34.
- Kane JM, Detke HC, Naber D, Sethuraman G, Lin DY, Bergstrom RF, et al. Olanzapine long-acting injection: a 24-week, randomized, double-blind trial of maintenance treatment in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2010;167(2):181-9.
- INVEGA SUSTENNA® [Internet]. Janssen Pharmaceutical Companies; 2009. Disponible en: <http://www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/INVEGA+SUSTENNA-pi.pdf>
- Parellada E, Bioque M, Serrano M, Herrera B, García Dorado M; SHADOW Study Group. An open-treatment six-week study of the clinical effectiveness of Paliperidone Palmitate in schizophrenia: data from acute units in Spain (SHADOW study). *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2018;22(3):191-9.
- González-Rodríguez A, Catalán R, Penadés R, García-Rizo C, Bioque M, Parellada E, et al. 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.
- Emsley R, Parellada E, Bioque M, Herrera B, Hernando T, García-Dorado M. Real-world data on paliperidone palmitate for the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders: A systematic review of randomized and nonrandomized studies. *Int Clin Psychopharmacol*. 2018;33(1):15-33.
- Trevicta (previously Paliperidone Janssen) [Internet]. European Medicines Agency; 2018. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004066/human_med_001829.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- Magnusson MO, Samtani MN, Plan EL, Jonsson EN, Rossenu S, Vermeulen A, et al. Dosing and switching strategies for paliperidone palmitate 3-month formulation in patients with schizophrenia based on population pharmacokinetic modeling and simulation, and clinical trial data. *CNS Drugs*. 2017;31(4):273-88.
- Ravenstijn P, Remmerie B, Savitz A, Samtani MN, Nuamah I, Chang CT, 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.
- 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.
- Rapinesi C, Kotzalidis GD, Mazarini L, Brugnoli R, Ferracuti S, De Filippis S, et al. Long-acting injectable (LAI) aripiprazole formulations in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review. *Clin Drug Investig*. 2019;39(8):713-35.
- Bernardo M, Bioque M. Three-month paliperidone palmitate - A new treatment option for schizophrenia. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(7):899-904.

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, xepion, 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 farmacodinámica 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 A²) respecto a risperidona (57,32 A²), 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

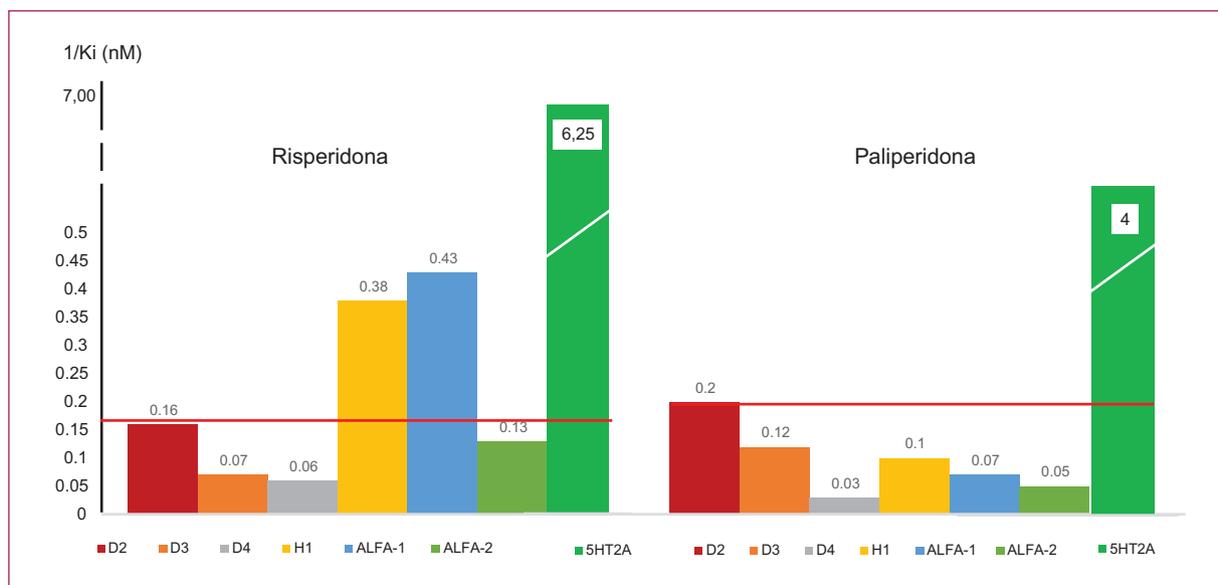


Figura 1. Representación del perfil receptorial de risperidona y paliperidona. Se ha representado la inversa de la constante de inhibición (1/Ki, nM) para relacionar la mayor altura de la barra con una mayor afinidad por el receptor. La representación de la fijación a R-5HT2A está truncada por tener una 1/Ki 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 extrapiramidalismos. Sin embargo, los que tienen una Koff corta inducen menos extrapiramidalismos 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-5HT2A 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%), extrapiramidalismos (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, Ejning 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 monoamergic 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-Lecuona 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 O, 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, Turkoz 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, Turkoz 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.
- Petrić 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, Neznanov 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, Ugleši 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.

Tratamiento farmacológico de los trastornos de la personalidad

Pharmacological treatment for personality disorders

José L. Carrasco^{1,2,3*} y Marta Pérez-Lombardo¹

¹Instituto de Psiquiatría y Salud Mental, Hospital Universitario Clínico San Carlos; ²Departamento de Psiquiatría, Universidad Complutense de Madrid; ³CIBERSAM (Centro de Investigación Biomédica en Red), Madrid, España

Resumen

Hay evidencias suficientes para sugerir la eficacia de algunos fármacos en varias dimensiones y periodos evolutivos de los trastornos de la personalidad y, en particular, del trastorno límite de la personalidad y de todos aquellos que conllevan sintomatología por descontrol afectivo e impulsivo. La evidencia no permite aún hacer indicaciones específicas, pero las guías clínicas están en condiciones de recomendar el uso de algunos de los denominados fármacos antipsicóticos de segunda generación y fármacos anticonvulsivantes en el manejo de los trastornos de la afectividad y del comportamiento en estos pacientes. El uso de fármacos antidepresivos es generalizado en la práctica clínica, pero se precisan más estudios que delimiten el alcance de sus beneficios terapéuticos. La oxitocina, los antagonistas opioides y los antagonistas del N-metil-D-aspartato (NMDA) están entre las líneas de investigación farmacológica más novedosas en estos trastornos.

Palabras claves: Trastornos de la personalidad. Impulsividad. Inestabilidad afectiva. Agresividad. Trastorno límite.

Abstract

There is enough evidence to suggest the efficacy of several drugs in the treatment of personality disorders for distinct symptomatic dimensions and at different periods of the disease course. Although evidence is not yet enough to indicate unique medications for specific dimensions, the guides of clinical practice are able to recommend the use of some second generation antipsychotics and anticonvulsants in borderline personality disorder and other PD with affective and impulsive symptoms. Antidepressants are extensively used in clinical practice, though more studies are needed to clarify its therapeutic benefits. New lines of pharmacological research are focused on oxytocin, opioid antagonists and NMDA antagonists.

Key words: Personality disorders. Impulsivity. Affective instability. Aggressiveness. Borderline personality disorder.

Correspondencia:

*José Luis Carrasco
Servicio de Psiquiatría
Hospital Clínico San Carlos
Profesor Martín Lagos, s/n
C.P. 28040, Madrid, España
E-mail: joseluis.carrasco@salud.madrid.org

Fecha de recepción: 05-07-2019

Fecha de aceptación: 25-07-2019

DOI: 10.24875/RPSIC.M19000004

Disponible en internet: 09-12-2019

Revis Psicofarmacol. 2019;5(1):18-24

www.revisionesenpsicofarmacologia.com

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/>).

Introducción

El trastorno de la personalidad se define en la 5.^a edición del *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders (DSM-5)* como un patrón permanente de experiencia interna y de comportamiento que se aparta acusadamente de las expectativas de la cultura del sujeto. Se trata de un fenómeno generalizado y poco flexible, estable en el tiempo, que tiene su inicio en la adolescencia o en la edad adulta temprana y que da lugar a un malestar o deterioro¹.

A lo largo de la historia, los trastornos de la personalidad han sido apartados del resto de trastornos mentales en numerosas ocasiones. Kurt Schneider los excluyó del concepto de enfermedad, dado que, según el autor, no es posible etiquetarlos bajo un diagnóstico, no tienen una etiología en el sentido médico y su individuación solo remite a lo descriptivo². Esta posición se ha mantenido a lo largo de la historia, y ha supuesto una limitación para los pacientes que sufren este tipo de trastorno, que afecta del 10 al 20% de la población general y a la mitad de los pacientes con trastorno mental³.

Actualmente, la cuestión sobre el tratamiento de estos trastornos de personalidad ha trascendido más allá de su consideración o no como trastornos mentales. La psicoterapia constituye el tratamiento esencial del trastorno de la personalidad. Sin embargo, el uso de fármacos es frecuente y necesario en la mayoría de los casos y, con frecuencia, es imprescindible para lograr una estabilización suficiente que permita iniciar una psicoterapia. Las agencias reguladoras de los medicamentos aún no han aprobado ningún fármaco específico para el tratamiento de los trastornos de personalidad, aunque su prevalencia ha llevado a la realización de numerosos ensayos clínicos, sobre todo para el trastorno límite de personalidad (TLP). Estos estudios van mostrando la efectividad de ciertos fármacos para el tratamiento de estos trastornos, y también facilitan la creación de guías específicas sobre el tratamiento farmacológico y sus indicaciones⁴.

Tratamiento psicofarmacológico

Frente a la idea de hace unos años de que el tratamiento farmacológico de los trastornos de la personalidad estaba restringido a los periodos sintomáticos de crisis, la experiencia ha mostrado que la indicación farmacológica tiene otras vertientes:

- Periodos de descompensación aguda^{5,6}.

- Para el tratamiento de aspectos de vulnerabilidad del paciente⁶.
- Tratamiento de trastornos comórbidos⁵.
- En el TLP, con el objetivo de reducir dimensiones específicas como la ira, la impulsividad o los trastornos del humor⁵.
- Estabilización afectiva y conductual a largo plazo que permita una labor rehabilitadora y psicoterapéutica de larga duración^{9,10}.

La mayoría de los estudios realizados hasta el momento se han centrado en el TLP y sus características nucleares (inestabilidad emocional, impulsividad, alteraciones sensorio-perceptivas o sentimiento de vacío). Algunas de las últimas guías europeas nombran el trastorno antisocial o por evitación, sin embargo, no hay estudios suficientes para hablar de tratamientos concretos indicados en estos casos⁵.

Tratamiento psicofarmacológico en el trastorno límite de la personalidad

El TLP se caracteriza por un patrón dominante de inestabilidad de las relaciones interpersonales, de la autoimagen y de los afectos e impulsividad intensa². La prevalencia es de aproximadamente el 4% en la población general, del 20% en pacientes con trastorno mental, y supone más del 50% de pacientes con diagnóstico de trastorno de personalidad⁴. Este trastorno lleva a un importante sufrimiento y deterioro funcional, que tiene un impacto relevante en los servicios de salud mental⁷. Hasta el momento se han realizado numerosos estudios aleatorizados y controlados con placebo (Tabla 1). También se han llevado a cabo algunos con otras sustancias como los ácidos grasos omega-3, que en algunos casos han demostrado cierta significación estadística con respecto a placebo⁷.

Las dianas terapéuticas de los fármacos en el TLP pueden agruparse en tres dimensiones: inestabilidad afectiva, descontrol de impulsos y alteraciones cognitivo-perceptivas. En los estudios llevados a cabo hasta el momento, no se ha evidenciado efectividad para otros síntomas como el miedo al abandono, sentimiento crónico de vacío, alteraciones de la identidad o disociación⁷.

Antipsicóticos

Los antipsicóticos son ampliamente utilizados para el control de los síntomas relacionados con el TLP. Las guías de la American Psychiatric Association (APA) indican su uso principalmente en las alteraciones

cognitivo-perceptivas, y, dada la eficacia observada, en los síntomas afectivos (inestabilidad anímica, ansiedad, hostilidad) y en las quejas somáticas^{6,7}.

En la mayoría de los estudios, los antipsicóticos demuestran mejoría en las tres dimensiones sintomáticas del TLP antes señaladas. Sin embargo, revisiones sistemáticas indican que el efecto más importante de los antipsicóticos se da en la dimensión de las alteraciones cognitivo-perceptivas⁴, que es superior al de otros grupos farmacológicos como los antidepresivos o estabilizadores del ánimo. En el caso de los antipsicóticos de segunda generación, debido al doble mecanismo de acción (tanto sobre receptores dopamínicos como serotoninérgicos), este uso puede ampliarse a sintomatología depresiva o maníforme⁶ y a la reducción de la ansiedad y la irritación de base¹⁰.

Entre los antipsicóticos de primera generación o típicos, destaca el uso de haloperidol. En comparación con placebo, el haloperidol demuestra reducciones significativas en la dimensión de la inestabilidad afectiva⁷ (con mejoría en la irritabilidad, aunque no en la hostilidad⁶), así como en las conductas impulsivas⁴. En una comparación a doble ciego realizada con haloperidol 3 mg/día y tiotixeno 9,4 mg/día, se observó que ambas sustancias producían una reducción en los síntomas de depresión, ansiedad, desrealización, ideas de referencia y sintomatología global del TLP. El tiotixeno, sin embargo, en otros estudios con tratamiento mantenido a 12 semanas no mostró mejoría en la sintomatología afectiva, aunque sí se reafirma su efecto en los síntomas psicóticos⁶. El flupentixol decanoato ha demostrado ser eficaz con respecto al uso de placebo también en el control de los impulsos, en concreto en el comportamiento suicida⁷. En dosis de 3 mg/día ha demostrado disminuir, además de esta impulsividad, la sintomatología depresiva, y una mejoría de la funcionalidad global⁶.

Dentro de los antipsicóticos de segunda generación, se han estudiado fármacos como el aripiprazol, la olanzapina o la quetiapina. La risperidona ha sido escasamente estudiada, y aunque en un estudio con placebo a dosis de 2.5 mg/día no demostró mejoría del funcionamiento global, sí lo hizo con respecto a la sintomatología psicótica, fobias y sensibilidad interpersonal⁶.

El tratamiento con olanzapina ha demostrado ser eficaz a dosis de entre 5 y 10 mg/día. En estudios de comparación con placebo, los pacientes tratados con olanzapina con estas dosis eran respondedores, al menos hasta la semana 10 de tratamiento, con disminuciones de más del 50% en la puntuación de la Escala de Zanarini para el TLP (ZAN-BDP). A dosis bajas (2,5 mg/día) no se apreciaron diferencias significativas

con respecto al uso de placebo⁸. A largo plazo, el tratamiento no presentaba mejorías significativas al tratamiento con placebo en esta escala. Sin embargo, en otros estudios realizados frente a placebo, uno con seguimiento de hasta 6 meses, la olanzapina se mostraba eficaz para el tratamiento de la ansiedad, ideación paranoide, sensibilidad interpersonal, impulsividad y en la psicopatología característica del TLP, así como en agresividad. Se han realizado diversos estudios que comparan el uso de olanzapina con fármacos antidepresivos. En la mayor parte de ellos, el uso de olanzapina es superior en los síntomas ansiosos⁸ e impulsivos^{6,7}.

En un estudio en el que se compara su uso con aripiprazol, la olanzapina consigue reducciones significativas de las puntuaciones en el Inventario de hostilidad de Buss-Durkee, así como en la Escala de impresión clínica global de gravedad (*Clinical Global Impressions-Severity*). Estos resultados no se observaron en el grupo tratado con aripiprazol⁸.

El aripiprazol, en otros estudios, sí ha demostrado eficacia en el mantenimiento a largo plazo de la psicopatología global de los pacientes con TLP, depresión y ansiedad⁶, así como mejoría de los problemas de relación interpersonal⁷.

La quetiapina es uno de los fármacos más utilizados. Diversos estudios han avalado su eficacia con resultados prometedores. El rango de dosis utilizadas se encuentra entre 25 y 400 mg/día. A estas dosis, la quetiapina ha demostrado (en estudios de comparación con placebo incluidos⁸) una mejoría en síntomas relacionados con la impulsividad, hostilidad, depresión, ansiedad y funcionalidad global, aunque pudieran resultar más eficientes las dosis de 150 mg que de 300 mg. En un estudio llevado a cabo con dosis más elevadas (400-800 mg/día), también se objetivó mejoría en la suspicacia⁶. Sin embargo, el abandono del tratamiento es mayor a dosis altas, probablemente debido a la tolerancia del paciente y a los efectos secundarios⁸.

En pacientes resistentes al tratamiento, la clozapina se ha estudiado a diferentes dosis, siempre en pacientes con síntomas psicóticos. El problema encontrado por los diferentes autores es la diferenciación de que estos síntomas se deban a un trastorno psicótico comórbido o bien sean derivados del TLP. A dosis media de 253,3 mg/día, en pacientes con síntomas psicóticos positivos y negativos, se describieron efectos beneficiosos sobre esta sintomatología. En estudios posteriores a dosis más bajas (en uno de ellos en combinación con psicoterapia) y con seguimiento hasta 4 y 12 meses, se han observado mejoría en la mayoría

de las dimensiones del TLP: síntomas afectivos, impulsividad, distorsiones cognitivo-perceptivas, auto y heteroagresividad, y el abuso de sustancias⁶.

El uso de antipsicóticos inyectables de larga duración no cuenta apenas con estudios realizados. Con el uso de flupentixol depot de 20 mg mensual se obtuvo mejoría de las conductas suicidas con respecto a placebo. En un estudio preliminar realizado con risperidona intramuscular en pacientes resistentes a tratamiento, con dosis mensual inicial de 37.5 mg y aumentando a dosis de hasta 50 mg en los casos clínicamente considerados, se observó una mejoría en las escalas de gravedad clínica a los 3 meses, y en ansiedad y funcionamiento psicosocial a los 6 meses⁹. Otro estudio realizado con palmitato de paliperidona demostró una mejoría en la funcionalidad global de los pacientes (con las escalas *Global Assessment Functioning [GAF de funcionalidad]* y *Clinical Global Improvement [CGI de gravedad]* a partir del tercer mes de tratamiento, así como una disminución en los síntomas de impulsividad. Este fármaco presentó mejor tolerancia que la risperidona, al causar menor somnolencia, entre otros efectos secundarios, y se señaló como principal efecto adverso la hiperprolactinemia con galactorrea, razón por la que tres de los pacientes tuvieron que abandonar el estudio¹⁰.

Los efectos secundarios de los antipsicóticos limitan en ocasiones el estudio de los efectos terapéuticos a corto y largo plazo. Al comienzo del tratamiento, la adherencia se ve comprometida sobre todo por los antipsicóticos de primera generación, debido a los síntomas extrapiramidales, la sedación y la hipotensión⁶. En el caso del haloperidol, se ha registrado aumento de la clínica depresiva debido a la acinesia secundaria⁶. En el caso de la olanzapina, la adherencia terapéutica a altas dosis (en las que se ha demostrado ser eficaz) disminuye en periodos de tiempo más largos de tratamiento. Por lo general, a pesar de que no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el uso de antipsicóticos de primera o segunda generación, la tolerancia de estos últimos es mejor⁴, por lo que sería recomendable su uso frente a antipsicóticos típicos.

Anticonvulsivantes

Los fármacos anticonvulsivantes, llamados *estabilizadores del ánimo*, aunque este término no esté aprobado por las autoridades reguladoras⁶, se han utilizado para el tratamiento del TLP en todas sus dimensiones. Los datos indican que la mayor eficacia se obtiene en

los síntomas relacionados con la inestabilidad afectiva y en el control de impulsos⁴. Las guías de la APA sugieren estos fármacos para el tratamiento del TLP, y algunos investigadores sugieren que puede haber un mecanismo de tipo bipolaroide tras la sintomatología de inestabilidad emocional que se observa en los pacientes con estos trastornos⁶.

El litio, fármaco estabilizador por excelencia, ha mostrado eficacia en varios ensayos controlados en el control de la psicopatología nuclear de los TLP, como la irritabilidad y las conductas agresivas. En estudios previos se comparó su efectividad con carbamazepina, y ambos demostraron mejoría en agresividad y inestabilidad emocional⁶.

El uso de carbamazepina ha demostrado una disminución de las alteraciones conductuales frente a placebo en estudios que han podido ser replicados y que han reafirmado estas conclusiones. A dosis medias de 820 mg/día en un estudio en el que se comparaban varios fármacos en subgrupos de pacientes con distintos trastornos mentales, la carbamazepina demostró una marcada mejoría en la impulsividad en aquellos pacientes con diagnóstico de TLP, y en posteriores también ha mostrado eficacia en la inestabilidad afectiva⁶. La oxcarbamazepina no ha sido incluida aún en ensayos clínicos aleatorizados. Sin embargo, pequeños estudios han demostrado que, a dosis de 1.200-1.500 mg/día, existen mejorías estadísticamente significativas en psicopatología global, ansiedad, relaciones interpersonales y en otros síntomas nucleares del trastorno, como impulsividad, inestabilidad emocional o accesos de ira⁶.

Con el ácido valproico se han llevado a cabo numerosos estudios que han avalado su utilidad en los síntomas de impulsividad. Aunque hay que tener en cuenta que, en algunos estudios en que se comparaba con placebo, la muestra incluía pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar tipo II. En aquellas muestras en las que los pacientes solo tenían el diagnóstico de TLP, se observa mejoría en la sintomatología global, incluyendo ideación suicida o síntomas depresivos^{6,7}, y de los problemas de relación interpersonales⁷. Aunque la superioridad con placebo es controvertida, ya que en algunos estudios no se registraron diferencias significativas⁶, y algunos autores no recomiendan su uso en monoterapia⁸. En un estudio realizado junto con ácidos grasos omega-3, la terapia combinada mostró mayor mejoría que la monoterapia para impulsividad, autolesiones y accesos de ira⁸.

La lamotrigina a dosis de 300 mg/día ha demostrado eficacia en un estudio de 1 año de seguimiento en el

funcionamiento global, la impulsividad, el abuso de sustancias y las conductas suicidas, así como en la inestabilidad afectiva⁶.

El topiramato ha demostrado efectos positivos estadísticamente significativos en problemas de relación interpersonales y en la impulsividad, al igual que en cierta psicopatología asociada, como la ansiedad⁷.

Es importante tener en cuenta los efectos secundarios de este grupo de fármacos, así como las interacciones con otras sustancias o medicamentos habituales, como los anticonceptivos hormonales orales, y su interacción con el ácido valproico. Es necesario realizar los controles médicos estipulados para cada uno de los fármacos⁶.

Antidepresivos

Actualmente, los antidepresivos más recomendados en el tratamiento del TLP son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), dada su buena tolerancia y menor número de efectos adversos. Estudios comparados con placebo con fluvoxamina, fluoxetina o sertralina han demostrado eficacia en el tratamiento de la inestabilidad afectiva (depresión, ansiedad e ira), del descontrol impulsivo (agresividad verbal y heteroagresividad contra objetos) y en la gravedad global del trastorno⁶. Estos resultados son cuestionados por otros autores^{7,8}, ya que son estudios con pequeño tamaño muestral¹¹, con número de abandonos relevantes y cuyos resultados deben analizarse de forma cuidadosa¹².

La evidencia sobre el uso de antidepresivos para el TLP es baja. Otros grupos terapéuticos como los tricíclicos solo han mostrado evidencia moderada sobre su eficacia⁶. La duloxetina ha mostrado mejoría en las puntuaciones de escalas de impulsividad, depresión o funcionamiento global⁸. Las conclusiones de algunas revisiones sistemáticas refieren que es favorable el uso de estabilizadores del ánimo frente a antidepresivos para el tratamiento de la inestabilidad afectiva⁴, dada la débil evidencia que han aportado los estudios con este último tipo de fármacos. No obstante, el uso de fármacos antidepresivos es generalizado entre los psiquiatras, como demuestran varios estudios, lo que indica que en la práctica clínica se observan más efectos favorables de estos fármacos que la que muestran los ensayos clínicos, y en distintos aspectos sintomatológicos del TLP como la ira, la ansiedad o la impulsividad¹³.

Los nuevos fármacos

Previamente, hemos señalado la superioridad obtenida en los ácidos grasos omega-3 en terapia combinada con el ácido valproico. Otras sustancias utilizadas han sido los antagonistas opiáceos, como la naltrexona o el namelfeno. En el caso de la naltrexona, no se han encontrado efectos beneficiosos, y es necesario tener en cuenta la disminución del consumo de alcohol como consecuencia de este tratamiento y que puede ser esta variable la que mejore los síntomas del TLP⁸. En el caso del namelfeno, parece que, además del consumo de alcohol, también se encontraron mejorías en todas las dimensiones del TLP, excepto en la impulsividad y en una escala concreta de ideación paranoide, que no fueron significativas⁸.

Acorde a las bases neurobiológicas del TLP, la oxitocina aparece como un enfoque farmacológico prometedora para la desregulación emocional, ya que reduce la actividad de la amígdala en respuesta a los estímulos emocionales. Además de ello, la oxitocina tiene un efecto facilitador en el reconocimiento de las emociones faciales. En ambos supuestos, la oxitocina puede tener un efecto positivo sobre los aspectos empáticos del TLP, si bien también se han encontrado reacciones paradójicas de desregulación emocional a la administración de oxitocina en estos pacientes, como muestras de la complejidad del TLP en cuanto al manejo de la hipersensibilidad interpersonal¹⁴.

La investigación relacionada con fármacos que mejoren los déficits en el funcionamiento córtico-prefrontal de los pacientes con TLP se ha ceñido a estudios con estimulantes (metilfenidato) en pacientes con trastorno por déficit de atención asociado, por lo general con buenos resultados. Recientemente se ha publicado el uso eficiente de memantina, antagonista del NMDA no competitivo, en pacientes con TLP, como reductor de la sintomatología afectiva y la distorsión cognitiva y, posiblemente, con un papel añadido como neuroprotector.^{15,16}

Conclusiones

Los estudios llevados a cabo hasta la fecha muestran resultados que indican que algunos fármacos específicos pueden ser útiles en la práctica clínica con los trastornos de la personalidad⁶ y, fundamentalmente, en las dimensiones sintomáticas del malestar emocional, la inestabilidad afectiva y el control de las conductas impulsivas. Sin embargo, serían necesarios estudios más amplios para poder concluir unas indicaciones claras a este respecto⁸. La corta duración de los ensayos, la falta de seguimiento tras el estudio y la

heterogeneidad en la selección de las muestras hace que todavía no puedan realizarse indicaciones concluyentes sobre la eficacia de los distintos medicamentos, aunque, en la práctica clínica, las mejorías son claramente evidentes⁶. El cumplimiento de la prescripción por parte de estos pacientes es extremadamente bajo, lo que explica la marcada mejoría referida en estudios con fármacos inyectables de larga duración¹⁰.

Los efectos secundarios de los fármacos deben ser un factor a considerar como relevante en el tratamiento de los trastornos de personalidad. Es por ello que fármacos como los ISRS, antipsicóticos de segunda generación o posologías a dosis bajas de estabilizadores del ánimo son más recomendables para conseguir una mejor adherencia al tratamiento y mejoría del trastorno de los pacientes.

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

1. Asociación Americana de Psiquiatría. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. 5.ª ed. Arlington; 2014. p. 1100.

2. Florenzano U R, Guerrero M J. Trastornos de personalidad: desde Schneider al DSM-5. *Rev Chil Neuropsiquiatría*. 2014;52(1):38-49.
3. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock - Sinopsis de Psiquiatría. 11.ª ed. Barcelona; 2015. p. 1472.
4. Vita A, Peri L De, Sacchetti E. Antipsychotics, Antidepressants, Anticonvulsants, and Placebo on the Symptom Dimensions of Borderline Personality Disorder. A Meta-Analysis of Randomized Controlled and Open-Label Trials. *J Clin Psychopharmacol*. 2011;31(5):613-24.
5. Simonsen S, Bateman A, Bohus M, Dalewijk HJ, Doering S, Kaera A, et al. European guidelines for personality disorders: past, present and future. *Borderline Personal Disord Emot Dysregulation*. 2019;6(9):1-10.
6. Bellino S, Paradiso E, Bogetto F. Efficacy and Tolerability of Pharmacotherapies for Borderline Personality Disorder. *CNS Drugs*. 2008;22(8):671-92.
7. Lieb K, Völlm B, Rücker G, Timmer A, Stoffers JM. Pharmacotherapy for borderline personality disorder : Cochrane systematic review of randomised trials. *Br J Psychiatry*. 2010;196:4-12.
8. Hancock-Johnson E, Griffiths C, Picchioni M. A Focused Systematic Review of Pharmacological Treatment for Borderline Personality Disorder. *CNS Drugs*. 2017;31(5):345-56.
9. Carrasco JL, Palomares N, Marsá MD. Effectiveness and tolerability of long-acting intramuscular risperidone as adjuvant treatment in refractory borderline personality disorder. *Psychopharmacology*. 2012;224:347-8.
10. Palomares N, Montes A, Díaz-Marsá M, Carrasco JL. Effectiveness of long-acting paliperidone palmitate in borderline personality disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2015;30(6):338-41.
11. Salzman C, Wolfson A, Schatzberg A, Looper J, Henke R, Albanese M, et al. Effect of Fluoxetine on Anger in Symptomatic Volunteers With Borderline Personality Disorder. *Journal Clin Psychopharmacol*. 1995;15(1):23-9.
12. Rinne T, Van Den Brink W, Wouters L, Van Dyck R. SSRI Treatment of Borderline Personality Disorder : A Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial for Female Patients With Borderline Personality Disorder. *Am J Psychiatry*. 2002;159(12):2048-54.
13. Martín-Blanco A, Ancochea A, Soler J, Elices M, Carmona C, Pascual JC. Changes over the last 15 years in the psychopharmacological management of persons with borderline personality disorder. *Acta Psychiatrica Scand*. 2017;136(3):323-31.
14. Herpertz S, Schneider I, Schmahl C, Bertsch K. Neurobiological Mechanisms Mediating Emotion Dysregulation as Targets of Change in Borderline Personality Disorder. *Psychopathology*. 2018;51:96-104.
15. Quattrini G, Pini L, Pievani M, Magni LR, Rossi R. Abnormalities in functional connectivity in borderline personality disorder: correlation with metacognition and emotion dysregulation. *Psychiatry Research Neuroimaging*. 2019;(2):121-34.
16. Kulkarni J, Thomas N, Hudaib A, Gavrilidis E, Grigg J, Tan R, et al. Effect of the glutamate NMDA receptor antagonist memantine as adjunctive treatment in borderline personality disorder: an exploratory, randomised, double blind, placebo-controlled trial. *CNS Drugs*. 2018;32:179-87.

Anexo

Tabla 1. Características de las comparaciones de estudios farmacológicos aleatorizados en el trastorno límite de personalidad

Estudio	Tratamiento	Dosis media utilizada
Bogenschutz, 2004	Olanzapina vs. placebo	6,9 mg/día
De la Fuente, 1994	Carbamazepina vs. placebo	Niveles en sangre: 6,4 -73,1 µg/ml
EliLilly, 2007*	Olanzapina vs. placebo	7,1 mg/día
EliLilly, 2007†	Olanzapina vs. placebo	6,7 mg/día
Frankenburg, 2002	Valproato semisodium vs. placebo	850 mg/día
Goldberg, 1986	Tiotixeno vs. placebo	8,7 mg/día
Hallahan, 2007	Ácidos grasos omega-3 vs. placebo	1,2 g/día de E-EPA + 0,9 g/día de DHA
Hollander, 2001	Valproato semisodium vs. placebo	Niveles en sangre de valproato: 64,6 µg
Leone, 1982	Loxapina Clorpromazina vs. placebo	14,4 mg/día 110 mg/día
Linehan, 2008	Olanzapina vs. placebo	4,5 mg/día
Loew, 2006	Topiramato vs. placebo	200 mg/día
Montgomery, 1979	Flupentixol decanoato im. vs. placebo	20 mg/4 semanas
Montgomery, 1981	Mianserina vs. placebo	30 mg/día
Nickel, 2004	Topiramato vs. placebo	250 mg/día
Nickel, 2005	Topiramato vs. placebo	250 mg/día
Nickel, 2006	Aripiprazol vs. placebo	15 mg/día
Pascual, 2008	Ziprasidona vs. placebo	81 mg/día
Rinne, 2002	Fluvoxamina vs. placebo	150 mg/día
Salzman, 1995	Fluoxetina vs. placebo	40 mg/día
Simpson, 2004	Fluoxetina vs. placebo	40 mg/día
Soler, 2005**	Olanzapina vs. placebo	8,9 mg/día
Soloff, 1993	Haloperidol Sulfato de fenelizina vs. placebo	3,9 mg/día 60,45 mg/día
Soloff, 1989	Haloperidol Amitriptilina vs. placebo	4,8 mg/día 149,1 mg/día
Tritt, 2005	Lamotrigina vs. placebo	200 mg/día
Zanarini, 2001	Olanzapina vs. placebo	5,3 mg/día
Zanarini, 2003	Ácidos grasos omega-3 vs. placebo	1 g/día de E- EPA
Zanarini, 2004	Olanzapina Fluoxetina Olanzapina + fluoxetina	3,3 mg/día 15,0 mg/día 3,2 mg/día de olanzapina + 12,7 mg/día de fluoxetina

* Dosis media modal.

** Todos los pacientes realizaron terapia dialéctica conductual adicional al ensayo.

† Todos los participantes recibieron terapia dialéctica conductual de forma concomitante.

DHA: ácido docosahexaenoico; E-EPA: ácido eicosapentaenoico; im.: intramuscular.

Unidad de Agudos: tratamientos antipsicóticos y de larga duración y criterios de calidad para la reducción de riesgos y mortalidad

Acute Unit: antipsychotic and long-term treatments, and quality criteria to reduce risks and mortality

Vicente Tordera-Tordera*

Unidad de Hospitalización Psiquiátrica, Hospital Lluís Alcanyís de Xàtiva, Valencia, España

Resumen

Los antipsicóticos son el tratamiento de elección para el paciente con esquizofrenia. Tanto los antipsicóticos típicos o de primera generación como los atípicos o de segunda generación son eficaces en los síntomas positivos que presenta el paciente, aunque sus beneficios no son inocuos. Los de primera generación producen más efectos extrapiramidales y discinesia tardía, y los de segunda generación provocan mayor ganancia de peso y posibles efectos cardiovasculares. En este artículo se revisa brevemente las características de estos fármacos y el posible aumento del riesgo de mortalidad a corto y largo término relacionada con su uso frente a los riesgos de no tratar. Por otro lado, la aparición de los antipsicóticos inyectables de larga duración supone un cambio en los hábitos de prescripción. Su implementación y uso desde el inicio de la enfermedad, y su influencia en los criterios de calidad en nuestra labor asistencial en la sala de agudos nos abocan a nuevos retos en nuestra práctica diaria.

Palabras claves: Psicofármacos. Antipsicóticos. Mortalidad. Criterios de calidad.

Abstract

Antipsychotics are the treatment of choice for the patient with schizophrenia. Both typical or first-generation antipsychotics, as well as atypical or second-generation antipsychotics, are specific to the positive symptoms that the patient presents, although their benefits are not harmless. Those of the first generation produce more extrapyramidal effects and tardive dyskinesia, and those of the second generation cause greater weight gain and possible cardiovascular effects. This article briefly reviews the characteristics of these drugs and the possible increase in the risk of short-and long-term mortality related to their use versus the risks of no treatment. On the other hand, the appearance of long-lasting injectable antipsychotics implies a change in prescription habits. Its implementation and use since the beginning of the disease, as well as its influence on the quality criteria in our assisting job within the acute unit, offer us new challenges in our daily practice.

Key words: Psychopharmaceuticals. Antipsychotics. Mortality. Quality criteria.

Correspondencia:

*Vicente Tordera-Tordera

E-mail: tordera2@hotmail.com

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: 12-09-2019

Fecha de aceptación: 01-11-2019

DOI: 10.24875/RPSIC.M19000002

Disponible en internet: 09-12-2019

Revis Psicofarmacol. 2019;5(1):25-33

www.revisionesenpsicofarmacologia.com

Introducción

Según el informe de la Organización Mundial de la Salud del año 2013, los problemas mentales en Europa afectan al 25% de la población cada año¹, y la previsión es que serán la segunda causa de incapacidad en el año 2020².

La psicofarmacología es una disciplina compleja, cuyo objetivo es modular las emociones humanas, el comportamiento y otros procesos cognitivos complejos.

En sus inicios la clorpromazina representó, en la década de 1950, el inicio de la psicofarmacología moderna³. En esa época, además de la clorpromazina, que fue el primer antipsicótico, se desarrollaron otros fármacos como los ansiolíticos, los inhibidores de la monoaminoxidasa y los antidepresivos tricíclicos³. No fue hasta la década de 1990 cuando se produjo un importante avance en la psicofarmacología con la aparición de los primeros antipsicóticos atípicos (risperidona, olanzapina, quetiapina), con menos efectos extrapiramidales, si bien posteriormente se observó que no se mejoraba el perfil de seguridad³.

Esta evolución en la psicofarmacología influyó enormemente en la asistencia clínica de los pacientes, en la metodología de la investigación clínica (principalmente de instrumentos de medida), en la reducción del número de pacientes ingresados y en los días de hospitalización⁴. A pesar de ello es evidente que siguen existiendo problemas en el tratamiento de estos pacientes; se necesitan fármacos más eficaces, más rápidos y específicos y con mínimos efectos secundarios⁴.

Antipsicóticos (neurolepticos)

Empleados principalmente como método de control de las crisis psicóticas, este grupo de psicofármacos eran antiguamente denominados tranquilizantes mayores debido al nivel de sedación que causaban inicialmente.

Todos los antipsicóticos tienen un mecanismo de acción común entre ellos que es actuar como antagonistas de los receptores dopaminérgicos cerebrales⁵. Algunos presentan otras propiedades adicionales, como el antagonismo de los receptores de serotonina-dopamina y/o el agonismo parcial dopaminérgico. En función de este mecanismo de acción, se clasifican como antipsicóticos típicos (convencionales o de primera generación) y antipsicóticos atípicos (o de segunda generación)⁵.

Antipsicóticos de primera generación/ típicos

Además de la clorpromazina, existe una gran cantidad de fármacos antipsicóticos clásicos que se clasifican en diferentes familias y cuya actividad se basa en el bloqueo de los receptores de dopamina D2. Aparte de su eficacia sobre los síntomas positivos de la esquizofrenia y trastornos psicóticos, pueden provocar importantes efectos adversos que en muchas ocasiones obligan a abandonar la medicación^{4,6}.

Uno de los efectos adversos que presentan los antipsicóticos y que tiene mayor incidencia en los pacientes es la aparición de efectos motores extrapiramidales, que pueden ser agudos o a largo plazo, siempre acompañados de síntomas motores objetivos y mentales subjetivos. Este efecto se considera la principal causa de abandono del tratamiento^{4,6}.

Entre las reacciones agudas se puede observar acatisia (en el 25% de los pacientes), que puede aparecer a las pocas horas o días de iniciar el tratamiento, la distonía aguda y los síntomas parkinsonianos, que ocurren en el 50% de los pacientes⁴.

También pueden producir reacciones extrapiramidales tardías como la discinesia tardía, que es dependiente del tiempo y de la dosis^{4,6}. El riesgo estimado de discinesia tardía con los antipsicóticos de primera generación es del 3-5% por año de exposición (al menos durante los primeros cinco años) y es menor con los de segunda generación, siendo estos los fármacos de primera línea como tratamiento de mantenimiento para reducir el riesgo de discinesia tardía⁷. Otros síntomas asociados al tratamiento crónico son la distonía tardía y la acatisia tardía⁴. En resumen, los antipsicóticos típicos, en general, interfieren con las funciones motoras normales además de producir alteraciones endocrinológicas⁵.

En general, los antipsicóticos clásicos son poco eficaces en el manejo de los síntomas negativos que presentan estos pacientes. Su aparición y uso constituyen un avance innegable, pero en la actualidad se encuentran claramente superados por los antipsicóticos atípicos.

Se han realizado diversos estudios y metaanálisis comparando la eficacia y la tolerabilidad de los antipsicóticos de primera generación frente a los de segunda generación. Uno de ellos incluyó 149 pacientes (69 con antipsicóticos de primera generación y 80 pacientes con los de segunda generación) tratados durante 24 semanas y en los que se valoró su efecto en la calidad de vida mediante la escala SF-36. La

Tabla 1. Afinidad receptora de los receptores de los atípicos

Perfil receptora de los principales fármacos antipsicóticos, afinidad por receptores <i>in vitro</i> : valores Ki (nM)												
	D1	D2	D3	D4	5-HT1A	5-HT2A	5-HT2C	5-HT3	α1	α2	Musc	Hist H1
Antipsicóticos típicos												
Hal	14,9	0,8	-	2,5	2548	28,3	1.514	49.495	7,3	1.584	575	> 750
Flu	0,7	0,5	-	-	1903	5,7	161	> 5.000	8,5	119	199	19,1
Antipsicóticos atípicos												
Clz	53,5	44,6	-	21,5	712	4,0	5,1	44,1	3,7	50,7	1,0	16,9
Ser	11,5	0,6	-	10,5	2.152	0,2	0,5	9.404	1,4	277	261	440
Ris	20,6	0,4	-	12,5	767	0,4	6,4	> 10.000	0,7	1,8	679	88
Olz	10,3	2,1	-	16,5	1.173	1,9	2,8	40,0	7,3	143	2,1	5,7
Zip	9,5	2,8	-	14,0	7,0	0,3	0,6	-	1,9	-	> 10.000	47
Que	387	69	-	> 500	1.655	82	1.514	9.899	4,5	1.108	1.514	20,5
Ami	<	4,4	5,1	>	>	500	500	>	500	>	>	>
Ari	265	0,45	0,8	44	4,4	3,4	15	150	47	791	>	>
Pal	25	0,4	-	12,5	767	400	1,4	> 10.000	7	5	600	10

Hal: haloperidol; Flu: flufenacina; Clz: clozapina; Ser: sertindol; Ris: risperidona; Olz: olanzapina; Zip: ziprasidona; Que: quetiapina; Ami: amisulprida; Ar: aripiprazol; Pal: paliperidona.

Adaptada de Pérez Escudero, et al., 2010¹⁰.

puntuación de calidad de vida medida con la escala SF-36 fue significativamente mayor en los pacientes tratados con los de segunda generación comparado con los de primera⁸.

Un reciente metaanálisis para valorar el riesgo de discinesia tardía en pacientes tratados con antipsicóticos incluyó 57 estudios clínicos representando 32 grupos tratados con antipsicóticos de primera generación y 86 grupos tratados con los de segunda generación. Los resultados mostraron que la incidencia anual de discinesia tardía en el grupo tratado con primera generación fue del 6,5%, mientras que en el grupo de segunda generación fue del 2,6%, y tanto el riesgo de discinesia tardía como los índices anualizados fueron significativamente menores con los de segunda que con los de primera generación⁹.

Antipsicóticos atípicos

Los antipsicóticos atípicos se sintetizaron para ser más eficaces sobre los síntomas negativos, mejorar la tolerabilidad y provocar menos extrapiramidalismo⁴. En general se ha demostrado que reducen la confusión y la agitación en los pacientes psicóticos, mejorando además la actividad psicomotora y la afectación conductual y cognitiva⁴.

Los antipsicóticos pueden actuar sobre distintos receptores, lo que está relacionado con su eficacia y también con la aparición de efectos secundarios⁴ (Tablas 1 y 2).

Los atípicos sí tienen la capacidad de bloquear los receptores serotoninérgicos 5-HT2A, lo que produciría menos efectos extrapiramidales. Con algunos antipsicóticos se ha observado sedación, somnolencia y aumento de peso, producidos como consecuencia del bloqueo de los receptores histaminérgicos (H1).

El aumento de peso es una cuestión a tener en cuenta, ya que aumenta el riesgo cardiovascular^{4,7} y se ha relacionado además con la falta de cumplimiento. Este incremento de peso es distinto en función del atípico utilizado, aunque se ha observado que el sexo femenino es un predictor de aumento ponderal después de un tratamiento prolongado con atípicos¹². Un estudio danés sobre el riesgo de diabetes con antipsicóticos comparó a casi 350.000 pacientes tratados con antipsicóticos y casi 1,5 millones de individuos sin tratamiento y concluyó que el riesgo relativo de aumentar el peso y posteriormente presentar diabetes era de 1,53 en los pacientes que utilizaron los de primera generación y de 1,32 en los que utilizaron los de segunda¹³. Además, también concluyeron que el riesgo aumenta en función de la duración del tratamiento, así como con el uso de polifarmacia.

Tabla 2. Intensidad de la afinidad receptora de los principales antipsicóticos

Receptor	Ziprasidona	Risperidona	Olanzapina	Quetiapina	Clozapina	Aripiprazol
D2	++++	++++	++	+	+	++++
5-HT2A	+++++	+++++	++++	+	++++	++++
5-HT2C	+++++	++++	++++	-	++	++
5-HT1A	++++	+	-	+	+	++++
5-HT1D	++++	+	+	-	-	-
Alfa1-adrenérgico	++	++++	++	++	++++	++
M1	-	-	++++	++	++++	-
H1	++	++	++++	++++	++++	++

Adaptada de Landa Contreras, et al., 2011¹¹.

Tabla 3. Efecto terapéutico y efectos adversos de los antipsicóticos en función del receptor bloqueado

Receptor bloqueado	Efecto terapéutico	Efecto adverso
D2	Mejora síntomas psicóticos positivos	Extrapiramidalismo Efectos endocrinológicos
Colinérgico muscarínico (M)	Reducción síntomas extrapiramidales	Visión borrosa Hipertensión intraocular Sequedad de boca Taquicardia sinusal Estreñimiento Retención urinaria Alteraciones de la memoria
5-HT2	Mejoría de los síntomas negativos Reducción extrapiramidalismo	Hipotensión ¿? Somnolencia ¿?
H1	Sedación	Sedación/somnolencia Aumento de peso Efectos depresores centrales
Alfa1-adrenérgico	Ansiolisis	Hipotensión ortostática Taquicardia

Adaptada de Álamo, et al., 2004⁴.

El bloqueo de los receptores adrenérgicos α_1 , tanto de los clásicos como de los atípicos, aunque en distinta intensidad, se han relacionado con problemas eyaculatorios y con hipotensión ortostática y en ancianos esta última puede provocar inestabilidad y mayor riesgo de insuficiencia cardíaca y de fracturas por caídas⁴.

También se han observado anomalías electrocardiográficas como el alargamiento del intervalo QT^{4,5,7}, constatándose que el sexo femenino es un predictor del fenómeno de alargamiento del QT, ya que las mujeres tienen una probabilidad 3,6 veces mayor de presentar este alargamiento que los hombres¹² (Tabla 3).

En un metaanálisis publicado en 2013 de los estudios en los que se incluyeron pacientes en su primer

episodio de esquizofrenia tratados con antipsicóticos de primera o de segunda generación, se observó que los de segunda generación presentaron mayor eficacia que los de primera en la permanencia en el tratamiento al tiempo que presentaban menos síntomas extrapiramidales, aunque también constataron mayor aumento de peso y cambios metabólicos con los de segunda generación comparado con los de primera¹⁴.

Antipsicóticos de larga duración

En los pacientes con esquizofrenia, la falta de adherencia a la medicación es frecuente y en función de las series oscila entre el 20 y el 89%¹⁵. Los antipsicóticos

de larga duración (ALD) son una opción en el manejo de la esquizofrenia, asumiendo que la eficacia de la molécula es la misma administrada de forma oral que en forma inyectable¹⁶. Una de las principales ventajas de los ALD para el paciente es no tener que estar pendiente de la toma diaria de la medicación oral, y de esta forma mejorar el cumplimiento, disminuyendo además el riesgo de recaída por abandono del tratamiento^{16,17}. Para el médico también significa una ventaja, ya que no deberá estar pendiente de la adherencia al tratamiento, lo cual ayudará a conocer si existen problemas de respuesta al fármaco en caso de no mejoría del cuadro clínico¹⁶. A pesar de estas ventajas para médico y paciente, los ALD están infrutilizados por muchas razones, como el poco conocimiento sobre ellos por parte del médico, falsas percepciones sobre la eficacia y seguridad de los inyectables, y la percepción negativa que tienen de ellos algunos pacientes^{17,18}.

Entre los factores relacionados con el paciente, se ha indicado que la experiencia previa con otros tratamientos inyectables y el tipo de antipsicótico utilizado, la fase clínica de la enfermedad y el tipo de información proporcionada al paciente o la ausencia de esta parece que tienen un importante efecto en la aceptación del inyectable¹⁹. Además, algunos pacientes asocian el inyectable a pérdida de autonomía respecto al tratamiento y mayor estigma de la enfermedad, siendo esta última percepción totalmente inversa en el médico, que considera que causa menos estigma¹⁹.

Respecto a los posibles factores relacionados con el médico, se ha señalado la falta de experiencia y el mayor coste de la medicación, sin acreditarse de forma objetiva los costes de una politerapia o de una medicación prescrita pero no aplicada, por no hablar de los costes indirectos de un deficitario control de la enfermedad. Por otro lado, la actitud de los psiquiatras respecto a utilizar inyectables es más positiva cuanto mayor experiencia de uso tienen¹⁹.

Sin embargo, la actitud de los familiares frente a los tratamientos de larga duración, dado que en muchas ocasiones observan la falta de adherencia del paciente al tratamiento, son en general más positivos respecto a su uso¹⁹. Esto ahonda en la importancia del ambiente familiar para conseguir una buena adherencia al tratamiento¹⁹.

Una reciente encuesta realizada entre pacientes tratados con antipsicóticos orales o ALD, demostró que los pacientes tratados con ALD preferían esta opción terapéutica y mostraban una importante satisfacción con ella, siendo las principales ventajas comentadas por los pacientes el no tener que recordar diariamente

la medicación, no tener que ingerir cada día una pastilla o no tener que estar pendientes de llevar la medicación cuando se viaja¹⁸.

Un metaanálisis publicado recientemente en el que se valoraba la eficacia y seguridad de los ALD comparado con los orales indicó que los pacientes tratados con ALD presentaban menor índice de recaída y menos días de hospitalización²⁰.

TRATAMIENTO DE PRIMEROS EPISODIOS

La prevención de recaídas durante los primeros años de la enfermedad tiene un impacto crítico en los resultados de la esquizofrenia²¹. El retraso en la detección y el tratamiento del primer episodio psicótico se asocia con una recuperación menor y más lenta, así como con un riesgo mayor de recaídas²², y el adecuado cumplimiento terapéutico es la variable pronóstica más importante para la remisión sintomática, la prevención de recaídas y la mejora en la calidad de vida del paciente²².

El consenso español sobre la adherencia al tratamiento de la esquizofrenia indica que el tratamiento de primera línea para mejorar la adherencia terapéutica en pacientes ambulatorios con diagnóstico reciente de psicosis son los ALD de segunda generación²³. Por su parte, las guías clínicas de la AFPBN (*Association française de psychiatrie biologique et de neuropsychopharmacologie*) indican que a pesar de que los antipsicóticos inyectables o de larga duración se han utilizado principalmente en un pequeño grupo de pacientes no cumplidores, con recaídas frecuentes o que ponen en riesgo a otras personas, estos ALD están recomendados como tratamiento de mantenimiento después del primer episodio de esquizofrenia²⁴.

Los ALD proporcionan al paciente un intervalo de dosificación más prolongado que las formulaciones orales, y al médico le dan más tiempo para intervenir en caso de problemas de adherencia²⁶. De esta forma, los ALD presentan beneficios relacionados con la adherencia al tratamiento y a su vez una reducción del riesgo de recaída durante las primeras etapas de la enfermedad o en primeros episodios²⁵.

Estas etapas se consideran cruciales en el desarrollo posterior de la enfermedad y existe controversia acerca de si el adecuado tratamiento de larga duración desde el inicio podría ayudar a modificar el pronóstico y evolución de la enfermedad posteriormente.

Existen estudios que demuestran que los pacientes tratados con ADL están más satisfechos con ellos mismos, con su salud y han mejorado el sueño, indicando además mejor calidad de vida^{26,27}. En un estudio de 24

semanas de duración, se demostró que los pacientes que cambiaron el tratamiento con haloperidol por los ALD mejoraron las funciones cognitivas, incluyendo memoria, función ejecutiva, función motora y atención²⁸.

Riesgo de mortalidad de los psicofármacos en la esquizofrenia

En comparación con los pacientes que presentan cualquier otro trastorno psiquiátrico, los pacientes con esquizofrenia tienen un riesgo de mortalidad muy elevado, y comparado con la población general, su esperanza de vida se acorta en 20-25 años²⁹. Un estudio americano realizado de forma retrospectiva con una gran cohorte de pacientes con esquizofrenia de entre 20 y 64 años, reveló que la probabilidad de morir en estos pacientes era 3,5 veces superior a la de la población general, y la principal causa de muerte era por problemas cardiovasculares³⁰.

A pesar de que existe controversia sobre la relación de los antipsicóticos con la mortalidad prematura⁷, parece ser que estos fármacos pueden aumentar la mortalidad cardiovascular al aumentar los factores de riesgo como el peso, el desarrollo de diabetes y de dislipemias²⁹. Sin embargo, en un análisis de la mortalidad de estudios realizados con pacientes psiquiátricos tratados con psicofármacos, se constató que el riesgo de mortalidad estaba asociado al diagnóstico de la enfermedad (3,8 veces en esquizofrenia, 3,15 veces en depresión y 3 veces en trastorno bipolar), pero este no se aumentaba cuando se trataban farmacológicamente comparado con los pacientes que se trataban con placebo³¹. Por otro lado, una revisión más reciente no obtuvo datos concluyentes para relacionar la medicación antipsicótica con el mayor riesgo de mortalidad²⁹.

También se ha valorado el riesgo de mortalidad a corto y largo plazo asociada al uso de antipsicóticos en más de 26.000 pacientes ambulatorios con demencia en una cohorte noruega, comprobando que los antipsicóticos presentan el doble de riesgo de mortalidad que cualquier otro psicofármaco en este tipo de pacientes tanto a corto (30 días) como a largo plazo (6 años)³².

Polifarmacia en psiquiatría

La polifarmacia en psiquiatría es el uso simultáneo de más de un psicofármaco en un mismo paciente, siendo esta práctica muy frecuente³³. Por otro lado, en esquizofrenia la literatura científica indica que es mejor la monoterapia frente a la combinación de fármacos³³. Una

encuesta realizada entre especialistas sobre el uso de polifarmacia antipsicótica indicó que en más del 23% de los casos iniciaban con esta polifarmacia y en el 40% de los casos no intentaron pasar a monoterapia³⁴.

Una revisión sistemática de 89 estudios en los que se incluía la polifarmacia en pacientes con esquizofrenia indicó como factores asociados a esta ser joven y varón, inicio temprano de la enfermedad, mayor duración de esta y mayor gravedad o agudeza³⁵. Además, los pacientes con polifarmacia psiquiátrica presentaron menor mejoría, mayor resistencia al tratamiento, historia de violencia y más síntomas negativos³⁵. La polifarmacia también presenta el riesgo de más efectos secundarios tanto agudos como crónicos, mayor posibilidad de interacciones medicamentosas y mayor posibilidad de incumplimiento terapéutico debido a la complejidad de los distintos regímenes terapéuticos³⁵. Además, también se ha asociado la polifarmacia a una mayor mortalidad en pacientes con esquizofrenia³⁶.

Un estudio de cohortes realizado durante más de 10 años con más de 60.000 pacientes demostró que el tratamiento de la esquizofrenia, aunque sea con polifarmacia, se asocia a un menor riesgo de reingreso hospitalario y de muerte comparado con el no tratamiento³⁷. Por tanto, el funcionamiento ideal a la hora de prescribir y utilizar los antipsicóticos sería la monoterapia, que siempre será preferible a la politerapia, siendo obviamente más peligroso y deteriorante el efecto de no tratar.

Principios generales para la prescripción de psicofármacos^{1,38}

Según diversos autores, existen unos principios básicos a tener en cuenta para la prescripción de un psicofármaco y que se pueden resumir de la siguiente forma^{1,39}:

- Se debe realizar una valoración completa de los síntomas del paciente, así como realizar pruebas necesarias antes de instaurar un tratamiento con psicofármacos.
- Es necesaria la valoración de los riesgos y beneficios que pueda aportar el tratamiento que se pretende instaurar.
- Evitar siempre que sea posible el uso de combinaciones de fármacos y en caso necesario valorar las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas de estos. Se debería también mantener los niveles del fármaco en los rangos terapéuticos⁴⁰.
- Utilizar siempre la dosis mínima eficaz e iniciar o retirar el fármaco de forma gradual.

Tabla 4. Antipsicóticos inyectables de segunda generación o atípicos

Fármaco	Indicación	Tecnología utilizada	Necesidad de dosis oral inicial	Intervalo de dosis
Risperidona	Esquizofrenia, trastorno bipolar I	Microesferas	Sí, durante 21 días de forma simultánea	Cada 2 semanas
Olanzapina	Esquizofrenia	Cristales de ácido pamoico	No	Cada 2 o 4 semanas
Paliperidona (1 mes y 3 meses)	Esquizofrenia	Nanocristales	No	Las 2 primeras dosis de la formulación 1 mes se deben administrar en 1 semana
Aripiprazol monohidrato	Esquizofrenia, trastorno bipolar I	Monohidrato polimórfico	Sí, 14 días	
Aripiprazol lauroxil	Esquizofrenia	Profármaco	Sí, 21 días	Cada 4, 6 u 8 semanas

– Cuando se cambie de un psicofármaco a otro, valorar la vida media del fármaco que se va a retirar para evitar los síntomas de discontinuación o posibles interacciones.

Para la elección del fármaco se debería tener presente la sintomatología del paciente, el mecanismo de acción del fármaco, su farmacocinética, posibles interacciones, efectos secundarios y patologías concomitantes que presente el paciente³⁸. Se deberá tener en cuenta las características de los grupos especiales de pacientes como los ancianos, la población pediátrica y las mujeres embarazadas. Es importante también informar al paciente sobre las ventajas e inconvenientes del tratamiento^{38,39}.

Principios generales acerca de la prescripción de antipsicóticos de larga duración

Las diferencias entre los distintos ALD se pueden observar en la [tabla 4](#).

Existen estudios realizados con el fin de evaluar la funcionalidad de los pacientes tratados con los ALD. En uno de ellos se incluyeron pacientes hospitalizados y ambulatorios con trastornos psicoafectivos que presentaban una exacerbación aguda. En el estudio se evaluaron los dominios específicos de funcionalidad en la escala *Personal and Social Performance* (PSP). Los pacientes fueron tratados durante 25 semanas en diseño abierto, con palmitato de paliperidona inyectable una vez al mes en forma de monoterapia o combinado con antidepresivos o estabilizantes del humor. Los pacientes que alcanzaron la estabilización se asignaron aleatoriamente en forma de doble ciego a recibir tratamiento con paliperidona o con placebo durante 15 meses. Los resultados mostraron mejoría de todos los

dominios de la escala PSP en los pacientes tratados con paliperidona, tanto en el periodo abierto como en el de doble ciego, comparado con el descenso observado en los pacientes tratados con placebo, indicando que los pacientes tratados con paliperidona mantuvieron su funcionalidad⁴¹.

Más recientemente, otro estudio, esta vez con aripiprazol lauroxil de larga duración frente a placebo, y en el que se utilizaron las escalas *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) y PSP, también demostró mejoría en la puntuación de ambas (de forma estadísticamente significativa) en los pacientes tratados con aripiprazol comparados con los pacientes tratados con placebo⁴².

Criterios de calidad en esquizofrenia, depresión y trastorno bipolar⁴³

En el año 2015, la Fundación Española de Psiquiatría, la Sociedad Española de Psiquiatría y la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica, junto con la Sociedad Española de Calidad Asistencial, publicaron unos criterios/indicadores de calidad de la asistencia de los pacientes con esquizofrenia, depresión y trastorno bipolar en nuestro país. Los principales indicadores de resultados que reflejan la calidad asistencial en estas tres patologías se resumen en:

- Idoneidad del ingreso en la unidad de agudos y número de reingresos hospitalarios.
- Recurrencia de un nuevo episodio del trastorno mental después de haberse recuperado de otro (6 meses libre de síntomas). El riesgo de recurrencia en depresión mayor (DM) es del 50% después del primer episodio y aumenta tras los siguientes, mientras que en la psicosis, el 30-50% de los pacientes sufren una recurrencia durante el primer año después del primer

episodio. Por su parte, el trastorno bipolar (TB) es un trastorno recurrente. En las tres patologías, el principal factor de riesgo para la recurrencia es la interrupción/supresión del tratamiento.

- Índice de suicidios y conducta suicida. La DM se asocia con la conducta suicida, y el riesgo de suicidio es mayor durante el episodio y en el periodo de remisión parcial. En pacientes con esquizofrenia la tasa de suicidios es del 10% y está relacionada con la presencia de alucinaciones y depresión. En el TB el riesgo de suicidio es mayor cuando se da un viraje rápido de manía o hipomanía a DM.
- Aparición de efectos secundarios como la disfunción sexual, efectos cardiovasculares o metabólicos.
- Daños físicos (caídas), frecuente en las residencias y centros sociosanitarios.
- Programas psicoeducativos para pacientes.
- Adherencia al tratamiento y tasa de abandonos. La falta de adherencia en DM puede llegar hasta el 50-60% de los pacientes debido principalmente al propio trastorno y los efectos secundarios de la medicación. En esquizofrenia y en TB, con porcentajes similares, los principales motivos son los efectos secundarios y la baja conciencia de enfermedad.
- Abuso de sustancias tóxicas, que es más prevalente en estos pacientes que en la población general.
- Necesidad de contención mecánica. La prevalencia de la contención mecánica es de entre el 8 y el 24% en pacientes atendidos en Servicios de Urgencias y cerca del 22% en pacientes atendidos en Servicios de Psiquiatría.

Conclusiones

Por su eficacia demostrada, los psicofármacos son el tratamiento de elección para las patologías psiquiátricas. Antes de la elección de un psicofármaco se deberá valorar cuidadosamente al paciente, así como las características del fármaco elegido y el beneficio-riesgo de su administración.

Los fármacos antipsicóticos de ambas clases, primera o segunda generación, nos pueden aportar eficacias similares sobre sintomatología positiva. No obstante, existe una diferencia sustancial en los efectos secundarios y en la mejora sobre la sintomatología negativa a favor de los antipsicóticos de segunda generación.

Entre los antipsicóticos de segunda generación y atendiendo a su perfil receptor, las diferencias también son significativas en cuanto a sus efectos secundarios, debiendo valorar en cada caso qué perfil es adecuado.

No obstante las peculiaridades de la patología tratada, la escasa adherencia al tratamiento por ausencia de *insight* hacen que en nuestras variables de decisión adquieran mayor importancia la aparición de los ALD y entre ellos los de segunda generación, que como hemos dicho aportan una diferencia sustancial.

Tratar los primeros episodios de una manera adecuada utilizando dosis bajas y fármacos lo menos incapacitantes posibles, pero a su vez asegurando el tratamiento con la vía de administración inyectable parece ser el modo más seguro de evitar futuras recaídas e intentar paliar el deterioro que la aparición de estas conllevan para el paciente.

Encontrar el equilibrio para tratar adecuadamente y no abusar de la politerapia más que en las situaciones especialmente complejas es esencial también para reducir la mortalidad de nuestros pacientes.

Finalmente, toda esta manera de proceder es conveniente y viene a reforzar los criterios de calidad establecidos en la unidad de agudos, mejorando a la larga la funcionalidad de nuestros pacientes, su evolución y posible pronóstico, que van a depender en mayor o menor medida de nuestras decisiones como clínicos.

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

1. The European Mental Health Action Plan 2013-2020 [Internet]. Ginebra: World Health Organization; 2015 [último acceso: sept 2019]. Disponible en: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/280604/WHO-Europe-Mental-Health-Acion-Plan-2013-2020.pdf
2. Basterra V. Evolución de la prevalencia de alto riesgo de trastornos mentales en población adulta española: 2006-2012. *Gac Sanit.* 2017;31(4):324-6.
3. Braslow JT, Marder SR. History of psychopharmacology. *Annu Rev Clin Psychol.* 2019;15:25-50.
4. Alamo C, Cuenca E, López-Muñoz F. Avances en psicofarmacología y perspectivas de futuro [Internet]. Madrid, España; 2004: Real Academia Nacional de Farmacia, Monografías XV, Nuevos avances en medicamentos [último acceso: sept 2019]. Disponible en: <http://www.analesranf.com/index.php/mono/article/viewFile/539/557&a=bi&paginumber=1&w=100>
5. Bohórquez Peñaranda A, Gómez Restrepo C, García Valencia J, Jaramillo González LE, de la Hoz AM, Arenas A, et al. Tratamiento con antipsicóticos en la fase aguda del paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia. *Rev Colomb Psiquiat.* 2014;43(S1):13-28.
6. Arenas Borrero A, Gómez Restrepo C, Bohórquez Peñaranda AP, Vélez Traslaviña A, Castro Díaz SM, Jaramillo González LE, et al. Prevención y tratamiento de los efectos adversos agudos más frecuentes por el uso de antipsicóticos en pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia. *Rev Colomb Psiquiat.* 2014;43(S1):66-74.

7. Correll CU, Rubio JM, Kane JM. What is the risk-benefit ratio of long-term antipsychotic treatment in people with schizophrenia? *World Psychiatry*. 2018;17(2):149-60.
8. Gründer G, Heinze M, Cordes J, Mühlbauer B, Juckel G, Schulz C, et al. Effects of first-generation antipsychotics versus second-generation antipsychotics on quality of life in schizophrenia: a double-blind, randomised study. *Lancet Psychiatry*. 2016;3(8):717-29.
9. Carbon M, Kane JM, Leucht S, Correll CU. Tardive dyskinesia risk with first- and second-generation antipsychotics in comparative randomized controlled trials: a meta-analysis. *World Psychiatry*. 2018;17(3):330-40.
10. Pérez Escudero A, Gil Molina S, Pina Camacho L, García-Cabeza I. Psicofarmacología de la psicosis: elección del fármaco, adherencia al tratamiento y nuevos horizontes. *Clin Salud*. 2010;21(3):271-83.
11. Landa Contreras E, Fortes Álvarez JL. Monoterapia versus politerapia en el tratamiento de la psicosis: ¿con qué nos quedamos? *Revista Clínica de Medicina de Familia*. 2011;4(2):140-5.
12. Sáez de Adana García de Acilua E, Cano AI, Eizaguirre García A, López Zurbano S, Francos Ajona F, Gaviña Arenaza J, et al. Efectos adversos de antipsicóticos atípicos, diferencias según sexo. *Psic Biol*. 2014;21(3):95-101.
13. Kessing LV, Thomsen AF, Mogensen UB, Andersen PK. Treatment with antipsychotics and the risk of diabetes in clinical practice. *Br J Psychiatry*. 2010;197(4):266-71.
14. Zhang JP, Gallego JA, Robinson DG, Malhotra AK, Kane JM, Correll CU. Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013;16(6):1205-18.
15. Phan SV. Medication adherence in patients with schizophrenia. *Int J Psychiatry Med*. 2016;51(2):211-9.
16. Citrome L. Long-acting injectable antipsychotics update: lengthening the dosing interval and expanding the diagnostic indications. *Expert Rev Neurother*. 2017;10:1029-43.
17. Correll CU, Citrome L, Haddad PM, Lauriello J, Olsson M, Calloway SM, et al. The use of long acting injectable antipsychotics in schizophrenia: Evaluating the evidence. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(suppl3):1-24.
18. Mace S, Chak O, Punny S, Sedough-Abbasian D, Vegad C, Taylor DM. Positive views on antipsychotic long-acting injections: results of a survey of community patients prescribed antipsychotics. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2019;9:2045125319860977.
19. Arango C, Baeza I, Bernardo M, Cañas F, de Dios C, Diaz-Marsá M, et al. Antipsicóticos inyectables de liberación prolongada para el tratamiento de la esquizofrenia en España. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2019;12(2):92-105.
20. Park SC, Choi MY, Choi J, Park E, Tchoe HJ, Suh JK, et al. Comparative efficacy and safety of long-acting injectable and oral second-generation antipsychotics for the treatment of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2018;16(4):361-75.
21. Caseiro O, Pérez-Iglesias R, Mata I, Martínez-García O, Pelayo-Terán JM, Tabares-Seisdedos R, et al. Predicting relapse after a first episode of non-affective psychosis: a three-year follow-up study. *J Psychiatr Res*. 2012;46(8):1099-105.
22. Arango C, Bernardo M, Bonet P, Cabrera A, Crespo-Facorro B, Cuesta MJ, et al. Cuando la asistencia no sigue a la evidencia: el caso de la falta de programas de intervención temprana en psicosis en España. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2017;10(2):78-86.
23. Roca M, Cañas F, Olivares J, Rodríguez A, Giner J. Treatment adherence in schizophrenia. Spanish clinical consensus. *Actas Esp Psiquiatr*. 2007;35(1 Suppl):1-6.
24. Llorca PM, Abbar M, Courtet P, Guillaume S, Lancrenon S, Samalin L. Guidelines for the use and management of long-acting injectable antipsychotics in serious mental illness. *BMC Psychiatry*. 2013;13:340.
25. Miyamoto S, Wolfgang Fleischhacker W. The use of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia. *Curr Treat Options Psychiatry*. 2017;4(2):117-26.
26. Marinis T, Saleem P, Glue P, Arnoldussen W, Teijeiro R, Lex A, et al. Switching to long-acting injectable risperidone is beneficial with regard to clinical outcomes, regardless of previous conventional medication in patients with schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*. 2007;40:257-63.
27. Mihajlovic G, Jovanovic-Mihajlovic N, Radmanovic B, Radonjic K, Djukic-Dejanovic S, Jankovic S, et al. Quality of life of schizophrenic patients treated with haloperidol depot and injection preparation of long-lasting risperidone. *Srp Arh Celok Lek*. 2011;139:36-40.
28. Suzuki H, Gen K. The influence of switching from haloperidol decanoate depot to risperidone long-acting injection on the clinical symptoms and cognitive function in schizophrenia. *Hum Psychopharmacol*. 2012;27:470-5.
29. Vermeulen J, van Rooijen G, Doedens P, Numminen E, van Tricht M, de Haan L. Antipsychotic medication and long-term mortality risk in patients with schizophrenia; a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2017;47(13):2217-28.
30. Olsson M, Gerhard T, Huang C, Crystal S, Stroup TS. Premature mortality among adults with schizophrenia in the United States. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(12):1172-81.
31. Khan A, Faucett J, Morrison S, Brown WA. Comparative mortality risk in adult patients with schizophrenia, depression, bipolar disorder, anxiety disorders, and attention-deficit/hyperactivity disorder participating in psychopharmacology clinical trials. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(10):1091-9.
32. Langballe EM, Engdahl B, Nordeng H, Ballard C, Aarstrand D, Selbæk G. Short- and long-term mortality risk associated with the use of antipsychotics among 26,940 dementia outpatients: a population-based study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2014;22(4):321-31.
33. Stucchi-Portocarrero S, Saavedra J.E. Polifarmacia psiquiátrica en personas con esquizofrenia en un establecimiento público de salud mental en Lima. *Rev Neuropsiquiatr*. 2018;81(3):145-53.
34. Correll CU, Shaikh L, Gallego JA, Nachbar J, Olshanskiy V, Kishimoto T, et al. Antipsychotic polypharmacy: a survey study of prescriber attitudes, knowledge and behavior. *Schizophr Res*. 2011;131(1-3):58-62.
35. Correll CU, Gallego JA. Antipsychotic polypharmacy: a comprehensive evaluation of relevant correlates of a long-standing clinical practice. *Psychiatr Clin North Am*. 2012;35(3):661-81.
36. Auquier P, Lançon C, Rouillon F, Lader M, Holmes C. Mortality in schizophrenia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006;15(12):873-9.
37. Tiihonen J, Taipale H, Mehtälä J, Vattulainen P, Correll CU, Tanskanen A. Association of antipsychotic polypharmacy vs monotherapy with psychiatric rehospitalization among adults with schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(5):499-507.
38. Bravo-Ortiz MF. Psicofarmacología para psicólogos. Madrid, España: Editorial Síntesis; 2003.
39. NHS guidelines. Guidance on the use of antipsychotics. Version 4 [Internet]. Reino Unido: NHS; April 2018. Disponible en: https://www.sussex-partnership.nhs.uk/sites/default/files/documents/antipsychotic_guidelines_v4_-_apr_2018_-_final_3.pdf
40. Silva H. Psychopharmacology and medical pathology. *Rev Med Clin Condes*. 2017;28(6):830-4.
41. Fu DJ, Turkoz I, Walling D, Lindenmayer JP, Schooler NR, Alphas L. Paliperidone palmitate once-monthly maintains improvement in functioning domains of the Personal and Social Performance scale compared with placebo in subjects with schizoaffective disorder. *Schizophr Res*. 2018;192:185-93.
42. Correll CU, Stanford AD, Claxton A, Du Y, Weiden PJ. Social and functional outcomes with two doses of aripiprazole lauroxil vs placebo in patients with schizophrenia: a post-hoc analysis of a 12-week phase 3 efficacy study. *Psychiatry Res*. 2019;274:176-81.
43. Roca Bennasar M, García EI. Criterios de calidad en psiquiatría. España: Editorial Luzán 5; 2016.