



Escuela Andaluza de Salud Pública
CONSEJERÍA DE SALUD

Centro Andaluz de Documentación e
Información de Medicamentos
(CADIME) Campus Universitario de Cartuja
Cuesta del Observatorio, 4
Ap. Correos *2070, Granada 18080. España
Telf. +34 958 027 400, Fax 958 027 505

PALIPERIDONA (DCI)

Calificación(*): NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO

Fecha de evaluación: Abril, 2008

Nuevo principio activo

Marca/s registrada/s (Laboratorio/s): INVEGA® (Janssen-Cilag)

Presentación/es:

- 3 mg 28 comprimidos de liberación prolongada
- 6 mg 28 comprimidos de liberación prolongada
- 9 mg 28 comprimidos de liberación prolongada

Fecha autorización (procedimiento): Septiembre, 2007 (centralizado)

Fecha comercialización: Septiembre, 2008

Condiciones de dispensación: Con receta médica. Visado de Inspección pacientes > 75 años

Grupo Terapéutico: N05AX Otros antipsicóticos

Coste tratamiento/día comparativo:

Principio activo	Coste diario en euros
- Paliperidona.....	6,14
- Olanzapina.....	4,38
- Risperidona.....	3,96

Fuente: Subdirección de Prestaciones. Servicio Andaluz de Salud

Resumen:

-La paliperidona (PA), principal metabolito activo de la risperidona, está indicada en el tratamiento de la esquizofrenia. Al igual que risperidona actúa, bloqueando los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}, dopaminérgicos D₂, adrenérgicos alfa₁ y, en menor medida, los receptores histaminérgicos H₁ y los adrenérgicos alfa₂. Como ocurre con otros antipsicóticos, PA se administra una vez al día.

- La eficacia de PA ha sido evaluada en cinco ensayos clínicos: tres de ellos pivotaes, en los que se comparó frente a placebo, utilizando como control activo la olanzapina; un ensayo en la prevención de recurrencias de los síntomas de esquizofrenia; y, por último, un ensayo comparativo frente a placebo en el que se evaluó la seguridad y eficacia de distintas dosis de PA.

- En los ensayos clínicos pivotaes -a corto plazo- PA ha mostrado una eficacia superior a placebo y similar a olanzapina; no obstante, los estudios no fueron diseñados para establecer comparaciones entre ambos fármacos. En estos ensayos los abandonos por reacciones adversas fueron similares en los pacientes tratados con PA, placebo y olanzapina; siendo el perfil de toxicidad de PA similar al de risperidona.

-En la actualidad no se dispone de estudios comparativos específicamente diseñados para evaluar la eficacia de PA frente a otros antipsicóticos, por lo que parece más adecuado utilizar otros antipsicóticos de mayor experiencia de uso, con un perfil de toxicidad conocido y de menor coste.

Indicaciones: La paliperidona (PA) es el metabolito activo principal de la risperidona, comercializada con anterioridad, está indicada en el tratamiento de la esquizofrenia. A diferencia de risperidona, PA no está autorizada para el tratamiento de episodios de agresividad graves que no respondan a otras medidas terapéuticas en pacientes diagnosticados de demencia (1).

Posología / Administración: La PA, al igual que otros antipsicóticos, se administra una vez al día. La dosis recomendada en adultos de PA es de 6 mg/día, por vía oral, administrados por la mañana; si bien, la dosis puede modificarse según la respuesta clínica de cada paciente (rango de 3-12 mg). En pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50 a 80 ml/min), la dosis inicial recomendada es de 3 mg una vez al día, pudiendo ser aumentada según la respuesta clínica y la tolerabilidad; en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30 a 50 ml/min), la dosis recomendada es de 3 mg una vez al día; y, en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina 10 a 30 ml/min), la dosis inicial recomendada es de 3 mg cada dos días, pudiendo aumentarse a 3 mg una vez al día después de la evaluación clínica (1).

Mecanismo de acción: La PA (9-hidroxi-risperidona) al igual que risperidona, bloquea los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}, dopaminérgicos D₂, adrenérgicos alfa₁; y, en menor medida, los receptores histaminérgicos H₁ y los adrenérgicos alfa₂ (1,2).

Farmacocinética: Tras la administración de una dosis única, PA alcanza la concentración plasmática máxima a las 24 horas. La formulación de liberación prolongada de PA permite su liberación durante un periodo de 24 horas, habiéndose observado menos fluctuaciones entre la concentración plasmática máxima y mínima que con risperidona de liberación inmediata. Su biodisponibilidad oral es del 28%; uniéndose a las proteínas plasmáticas en un 74%. Al parecer, PA no inhibe al citocromo P450, presentando una semivida de eliminación de 23 horas y se excreta -de forma inalterada- por orina en un 59% (1).

Alternativas terapéuticas: Actualmente, tanto los antipsicóticos típicos como los atípicos son considerados tratamiento de primera elección de la esquizofrenia. En el tratamiento de los episodios agudos, los antipsicóticos atípicos han demostrado una eficacia similar o ligeramente superior a los antipsicóticos típicos, pero con menor incidencia de reacciones adversas (RAM) extrapiramidales. No obstante, los antipsicóticos atípicos se asocian con elevada frecuencia a RAM endocrinas/metabólicas y su coste es superior. La elección del antipsicótico se debería realizar valorando el perfil de toxicidad e implicando al paciente en la toma final de decisiones (3,4).

En los pacientes en los que las RAM limitan el uso de los antipsicóticos típicos o cuando la mejoría sintomática no es la esperable, se recomienda cambiar a un antipsicótico atípico. Por el contrario, si el antipsicótico típico es eficaz y bien tolerado, no es preciso cambiarlo. En opinión del NICE, la eficiencia es un factor decisivo para la elección de antipsicótico atípico. En el caso de esquizofrenias resistentes a antipsicóticos el tratamiento de elección sería la clozapina (3,4).

Comparador/es: Haloperidol, antipsicóticos atípicos.

Eficacia: La eficacia de PA ha sido valorada mediante cinco ensayos clínicos. En los cuales la variable de eficacia principal utilizada fue los cambios en la puntuación de la escala PANSS, que valora los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia. Se trata de una escala validada, empleada en la evaluación de tratamientos para esta enfermedad. Consta de 30 ítems para la psicopatología de la esquizofrenia y trastornos relacionados e incluye una escala positiva, una escala negativa y una escala general de psicopatología. Esta escala tiene un rango de 30-210; pudiendo tener cada ítem un valor de 1 (ausencia de síntoma) a 7 (síntoma extremo). Una disminución de la puntuación de la escala PANSS denota mejoría. Adicionalmente, en los ensayos clínicos se han utilizado otras variables secundarias, como: las variaciones en la puntuación de las escalas CGI-S (escala de impresión clínica global-intensidad) y PSP (escala de rendimiento personal y social) (2,5-8).

Se dispone de los resultados de tres ensayos clínicos pivotaes en los que se comparó PA frente a placebo, utilizándose la olanzapina como control activo; no obstante, los ensayos no fueron diseñados para establecer diferencias entre PA y olanzapina. Se trata de ensayos multicéntricos, realizados a doble ciego, de 6 semanas de duración, en un total de 1.692 pacientes, de los que 972 completaron los estudios. Los pacientes fueron asignados para recibir placebo, olanzapina (10 mg) o dosis fijas de PA (3, 6, 9, 12, 15 mg). PA fue más eficaz que placebo en la reducción -respecto a la situación basal- de la puntuación en la escala PANSS, con una diferencia entre PA y placebo de un rango de -7 a -19 puntos; siendo la magnitud del efecto de PA similar a la de olanzapina (5-7).

Con el objetivo de demostrar la eficacia de PA en la prevención de recurrencias de síntomas de esquizofrenia, se ha realizado un ensayo clínico a doble ciego en fase III en pacientes con episodios agudos que se estabilizaron con PA, durante 14 semanas. El 39% de los pacientes que iniciaron el estudio fueron aleatorizados para recibir, placebo (n=102) o PA (n=105). La variable principal empleada fue el tiempo transcurrido hasta sufrir la primera recurrencia. Tras realizar un análisis intermedio preespecificado del ensayo y mostrarse una mayor eficacia de PA frente a placebo, el ensayo fue interrumpido. Los

datos del estudio mostraron que las recaídas fueron estadísticamente menos frecuentes (25% vs 53%, $p < 0,001$) y más tardías con PA ($p = 0,005$) (8). Según indica el informe de la EMEA, la mayor parte de la separación entre las curvas de tiempo sin recurrencia se produjo durante las primeras semanas tras la aleatorización, lo cual indicaría que se ha demostrado la prevención de recaídas del episodio agudo más que de recurrencias, que era el objetivo del estudio; si bien, en opinión de la EMEA, los resultados de este estudio apoyan el efecto mantenido de PA en los pacientes que respondían inicialmente (2).

Finalmente, se dispone de un ensayo clínico aleatorizado realizado a doble ciego en 114 pacientes mayores de 65 años con esquizofrenia, para evaluar la seguridad y eficacia de dosis flexibles de PA (3-12 mg, administradas una vez al día, durante 6 semanas) comparada frente a placebo. El resultado de la variable principal de eficacia mostró una diferencia de -5,5 (IC 95%: -9,9 a -1,1) entre PA y placebo en la puntuación de la escala PANSS, respecto al valor basal; no detectándose diferencias significativas en la mayor parte de las variables secundarias entre los tratamientos. Considerándose cuestionable la relevancia clínica de estos resultados (2).

Seguridad: En los ensayos clínicos pivotaes, el índice de abandonos como consecuencia de las RAM fue similar en los pacientes tratados con PA (5%), placebo (5%) y olanzapina (5%); pareciendo el perfil de RAM de PA similar al de risperidona (5-7). Las RAM notificadas con mayor frecuencia ($>2\%$), fueron: cefalea (13,2%), taquicardia (6,6%), acatisia (6,5%), taquicardia sinusal (5,5%) y trastorno extrapiramidal (5,4%). Asimismo, también se han descrito otras RAM, como: hipotensión ortostática, sequedad de boca, mareo, sedación, temblor, hipertensión, distonía y somnolencia. La somnolencia fue más frecuente con olanzapina, mientras que los síntomas extrapiramidales lo fueron con PA. Por otra parte, el aumento de peso observado con PA (3-12 mg) fue de 0,6-1,1 kg y con olanzapina 2 kg (2,5-7). Algunas de las RAM descritas fueron dosis dependientes, como: síntomas extrapiramidales, aumento de peso, hipotensión ortostática, hiperprolactinemia, cefalea, hipersecreción salival y vómitos. En un ensayo realizado en pacientes ancianos, las RAM notificadas con mayor frecuencia, fueron: somnolencia (9%), mareo (7%), hipotensión (5%), taquicardia (16%) y prolongación del intervalo QT (7%) (2).

Se dispone de un estudio en el que se comparan los efectos sobre el intervalo QT de PA de liberación prolongada (12 y 18 mg) (dosis supratrapéutica) frente a quetiapina (400 mg/dos veces al día) -antipsicótico con un perfil de seguridad cardiovascular aceptable-, observándose que la prolongación del intervalo QT fue menor con PA que con quetiapina. No observándose prolongaciones clínicamente relevantes del intervalo QT en pacientes tratados con PA de liberación prolongada con respecto a los tratados con placebo o con quetiapina. Así, a la luz de estos resultados -en opinión de la EMEA- el riesgo de prolongación del intervalo QT en pacientes tratados con PA de liberación prolongada parece similar al presentado en los tratados con PA de liberación inmediata y risperidona (2).

Contraindicaciones: PA está contraindicada en caso de intolerancias hereditarias poco frecuentes a galactosa; insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa; e, hipersensibilidad a risperidona. Asimismo, debe tenerse en cuenta que la forma farmacéutica utilizada en este medicamento está contraindicada en pacientes con estenosis esofágica grave o disfagia, ya que se han descrito casos raros de síntomas obstructivos en dichos pacientes (1).

Análisis comparativo:

Fármaco comparador: haloperidol, antipsicóticos atípicos.

- Eficacia: SUPERIOR A PLACEBO Y SIMILAR A OLANZAPINA

La PA presenta una eficacia a corto plazo superior a placebo y similar a olanzapina, aunque los ensayos clínicos realizados no estaban diseñados para establecer comparaciones entre ambos fármacos. Por el momento no se dispone de estudios específicamente diseñados para evaluar la eficacia de PA frente a ningún antipsicótico.

- Seguridad: SIMILAR A OLANZAPINA Y RISPERIDONA

El perfil de seguridad de la PA es similar al de otros antipsicóticos atípicos como olanzapina o risperidona. En los ensayos clínicos PA ha producido menos somnolencia que olanzapina. Sin embargo, los síntomas extrapiramidales fueron más frecuentes con PA que con olanzapina. Frente a risperidona, presenta la ventaja de no metabolizarse en el hígado, por lo que podría ser una alternativa a la risperidona en determinados pacientes, incluyendo aquellos que no pueden utilizar risperidona por fallo hepático leve-moderado o por interacciones debidas al metabolismo hepático. Sin embargo, al igual que la risperidona, PA requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal.

- Pauta: SIMILAR A OLANZAPINA

- Coste: SUPERIOR A OLANZAPINA

Lugar en terapéutica: La PA ha mostrado en ensayos clínicos -a corto plazo- una eficacia superior a placebo y similar a olanzapina. En la actualidad no se dispone de estudios específicamente diseñados para evaluar la eficacia de PA frente a otros antipsicóticos. Con relación al perfil de seguridad, PA parece similar al de risperidona, presentando la ventaja de que PA no se metaboliza a nivel hepático. En los ensayos clínicos PA ha ocasionado RAM dosis-dependientes, como: síntomas extrapiramidales, aumento de peso, hipotensión ortostática, hiperprolactinemia, cefalea, hipersecreción salival y vómitos. Por otra parte PA ha producido menor somnolencia que olanzapina; mientras que esta última produjo menos síntomas extrapiramidales y mayor ganancia de peso. Por el momento, al no disponerse de estudios comparativos en los que PA haya mostrado ser más eficaz que risperidona o que cualquier otro antipsicótico, parece más adecuado utilizar otros antipsicóticos de mayor experiencia que hayan mostrado su eficacia y presenten un perfil de seguridad conocido, cuyo lugar en la terapéutica de la esquizofrenia está bien establecido y tengan un coste inferior.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Ficha técnica de Invega® (Janssen-Cilag). Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/invega/H-746-PI-es.pdf>. [consultado el 24/01/08].
- 2- European Public Assessment Report: Scientific discussion for Invega. EMEA, London. 10/07/07. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/invega/H-746-en6.pdf>. [consultado el 24/01/08].
- 3- Alberdi J et al. Esquizofrenia. Guías Clínicas 2005; 5(28). Disponible en:

<http://www.fisterra.com/guias2/esquizofrenia.asp#episodio>. [consultado el 24/01/08].

4- National Institute for Health and Clinical Excellence. Guidance on the use of newer (atypical) antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. Technology Appraisal Guidance 43, June 2002 (Reviewed May 2005). Disponible en: <http://www.nice.org.uk> [consultado el 24/01/08].

5- Kane J et al. Treatment of schizophrenia with paliperidone extended-release tablets: A 6 week placebo-controlled trial. *Schizophrenia Research* 2007; 90: 147-161.

6- Davidson M et al. Efficacy, safety and early response of paliperidone extended-release tablets (paliperidone ER): Results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study. *Schizophrenia Research* 2007; 93: 117-130.

7- Marder SR et al. Efficacy and safety of paliperidone extended-release tablets: results of a 6-week, randomized, placebo controlled study. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 1363-70.

8- Kramer M et al. Paliperidone extended-release tablets for prevention of symptom recurrence in patients with schizophrenia. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27(1): 6-14.

(*)CALIFICACIÓN	DEFINICIÓN
No valorable: información insuficiente	La bibliografía disponible sobre la novedad es insuficiente, poco concluyente o no se dispone de ensayos clínicos de calidad frente a comparadores adecuados, lo que no permite identificar su grado de aportación terapéutica
No supone avance terapéutico	La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizado
Aporta en situaciones concretas	La novedad puede ser de utilidad en alguna situación clínica y/o en un grupo determinado de pacientes
Modesta mejora terapéutica	La novedad aporta ventajas relacionadas con la comodidad posológica y/o el coste del tratamiento
Importante mejora terapéutica	La novedad representa una clara ventaja en términos de eficacia y/o seguridad frente a las alternativas terapéuticas disponibles para la misma indicación o condición clínica

. Este informe ha sido realizado de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Navarra y País Vasco; y revisado por el Grupo Multidisciplinar de Expertos en Uso Racional de Medicamentos del Servicio Andaluz de Salud.

. La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

. Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.



INFORME DE PALIPERIDONA: TABLA RESUMEN DE ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS (ECR)

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad) (^a)
Kane J et al. Schizophr Res 2007; 90:147- 161	<p>EC dosis- respuesta, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, de grupos paralelos, PBO y control activo.</p> <p><u>Objetivo:</u> Evaluar eficacia y seguridad de 3 dosis fijas de PA comparadas con PBO en pacientes con exacerbación aguda de esquizofrenia.</p>	<p>Adultos con episodio agudo de esquizofrenia según puntuación escala PANSS: 70-120.</p> <p>n=630 (población ITT = 628) Análisis ITT modificado</p> <p>PANSS media situación basal (SD) = 93,9 (11,0)</p> <p><u>C. exclusión:</u> falta de respuesta previa a risperidona.</p>	<p>PBO (n=126) PA 6mg (n=123) PA 9mg (n=122) PA 12mg (n=129) [olanzapina 10mg (n=128)]</p> <p>Se utilizó olanzapina como validador interno.</p> <p>Duración: 6 semanas</p> <p>66% completaron el estudio: 46% PBO vs 65-78% TTO activo.</p>	<p><u>Eficacia:</u> - <u>Variable primaria:</u> cambio medio (SD) en la puntuación total PANSS respecto a la situación basal</p> <p><u>Seguridad:</u> RAM, desórdenes de movimiento, ECG, variación de peso.</p>	<p>PBO = -4,1 (23,2) PA 6mg = -17,9 (22,2)* PA 9mg = -17,2 (20,2)* PA 12mg = -23,3 (20,1)* *p<0,001 vs PBO</p> <p>[olanzapina = -19,9 (19,0)]</p> <p>Abandono por RAM: comparable entre grupos (3%-7%). Diferencia en taquicardia que provocó abandono (PA 12mg 2% vs resto grupos 1%). RAM graves: PBO 2%. PA: 1-5%, olanzapina 2%.</p> <p>Abandonos por trastornos de movimiento: 3 con PA Reac. extrapiramidales: PBO 1%, PA 7% olanzapina 2%. Hipercinesia: PBO 3%, PA 7%, olanzapina 4%.</p> <p>Aumento de peso > 7%: PBO 2%, PA 3- 7%, olanzapina 13%.</p>	<p>Total: 4 puntos</p> <p>Aleatorización: 1+1 Ciego: 1 Pérdidas: 1</p>

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad) (a)
Davidson M et al. Schizophr Res 2007; 93:117-30.	<p>EC dosis-respuesta, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, de grupos paralelos, PBO y control activo.</p> <p>Evaluar eficacia y seguridad de 3 dosis fijas de PA comparadas con PBO en pacientes con exacerbación aguda de esquizofrenia.</p>	<p>Adultos con episodio agudo de esquizofrenia según puntuación escala PANSS: 70-120.</p> <p>n=618 (población ITT = 605). Análisis ITT modificado</p> <p>PANSS media situación basal (SD)= 93,0 (12,5)</p> <p><u>C. de exclusión:</u> falta de respuesta previa a risperidona.</p>	<p>PBO (n=123) PA 3mg (n=127) PA 9mg (n=125) PA 15mg(n=115) [olanzapina 10mg (n=128)] Se utilizó olanzapina como validador interno.</p> <p>Duración: 6 semanas</p> <p>59% completaron el estudio: 38% PBO vs 55-71% TTO activo.</p>	<p><u>Eficacia:</u> - <u>Variable primaria:</u> cambio medio (SD) en la puntuación total PANSS respecto a la situación basal</p> <p><u>Seguridad:</u> RAM, desórdenes de movimiento, ECG, variación de peso.</p>	<p>PBO = -2,8 (20,9) PA 3mg = -15,0 (19,6)* PA 9mg = -16,3 (21,8)* PA 15mg = -19,9 (18,4)* *p<0,001 vs PBO [olanzapina = -18,1 (20,3)]</p> <p>Abandonos por RAM similar entre los grupos (2-5%) RAM graves: PBO 7%; PA: 6-10%; olanzapina 6%. Reac. extrapiramidales: 2% con PBO, 3% con olanzapina y, 8 % con PA. Hipercinesia: PBO 4%, PA 8%, olanzapina 2%. Aumento de peso >7%: PBO 6%, PA 7-18%, olanzapina 22%.</p>	<p>Total: 4 puntos</p> <p>Aleatorización: 1+1 Ciego: 1 Pérdidas: 1</p>

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad) (a)
Marder SR et al. Biol Psychiatry 2007;62:1363-70.	<p>EC dosis-respuesta, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, de grupos paralelos, PBO y control activo.</p> <p><u>Objetivo:</u> Evaluar eficacia y seguridad de 2 dosis fijas de PA comparadas con PBO en pacientes con exacerbación aguda de esquizofrenia.</p>	<p>Adultos con episodio agudo de esquizofrenia según puntuación escala PANSS: 70-120.</p> <p>n=444 (población ITT = 432) Análisis ITT modificado</p> <p>PANSS media situación basal = 92,3 – 94,9</p> <p><u>C de exclusión:</u> falta de respuesta previa a risperidona.</p>	<p>PBO (n=110) PA 6mg (n=112) PA 12mg(n=112) [olanzapina 10mg (n=110)] Se utilizó olanzapina como validador interno.</p> <p>Duración: 6 semanas</p> <p>43% completaron el estudio: 34% PBO vs 45-48% TTO activo</p>	<p><u>Eficacia:</u> - <u>Variable primaria:</u> cambio medio (SD) en la puntuación total PANSS respecto a la situación basal</p> <p><u>Seguridad:</u> RAM, desórdenes de movimiento, ECG, variación de peso.</p>	<p>PBO = -8,0 (21,5) PA 6mg = -15,7 (18,9)* PA 12mg = -17,5 (19,8)** *p=0,006 vs PBO ** p<0,001 vs PBO</p> <p>[olanzapina = -18,4 (19,9)]</p> <p>Abandono por RAM: comparable entre grupos (<7%). Reac. extrapiramidales: PBO 4%, PA 4% olanzapina 2%. Hipercinesia: PBO 5%, PA 6%, olanzapina 1%. Aumento de peso >7%: PBO 6%, PA 7-18%, olanzapina 21%.</p>	<p>Total: 4 puntos</p> <p>Aleatorización: 1+1 Ciego: 1 Pérdidas: 1</p>

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza) (c)	Calidad del estudio (escala Jadad) (a)
Kramer M et al. J Clin Psychopharmacol 2007; 27:6-14.	EC multicéntrico, aleatorizado, doble ciego controlado frente a PBO. <u>Objetivo:</u> Evaluar eficacia y seguridad de PA en el retraso de recurrencia en pacientes estabilizados tras un episodio agudo de esquizofrenia.	Adultos con episodio agudo de esquizofrenia. Puntuación escala PANSS: 70-120. Análisis intermedio (n=113) (población ITT n=111) Análisis final (n=207) (población ITT n=205) <u>C. de exclusión:</u> falta de respuesta previa a risperidona.	Fase de preinclusión: 8 semanas, dosis flexibles PA 3-15 mg/día (n=530). Fase estabilización: 6 semanas a dosis fijas (n=312). Fase Doble-cego: (n=207) PA (n=105) PBO (n=102) Análisis preespecificado intermedio: a las 43 recurrencias si el resultado de eficacia era significativo se interrumpía el ensayo.	<u>Eficacia:</u> <u>- Variable primaria:</u> Tiempo hasta recurrencia	Análisis intermedio: Mediana de tiempo hasta recurrencia PBO: 62 días (IC 95% 42-119) PA: no valorable (<50% de pacientes experimentaron 1 recurrencia) (p=0,005) 53% de PBO y 25% de PA experimentaron recurrencia. Tiempo que tardan en tener una recurrencia el 25% de los pacientes: PBO: 23 días (IC95% 14-42) PA: 83 días (IC95% 32 - no valorable) RAM graves: 16% PBO y 8% PA. RAM extrapiramidales, fase pre-inclusión y estabilización 31%. Fase doble ciego: 7% PA, 3% PBO. Hipotensión ortostática: 5% PA y 2% PBO. Aumento prolactina: 4% PA, 0% PBO. Taquicardia: 7% PA, 2% PBO. Aumento peso: 1,8 kg PA, 0,2 kg PBO.	Total: 4 puntos Aleatorización: 1+1 Ciego: 1 Pérdidas: 1

PA: paliperidona de liberación prolongada; PBO: placebo; TTO: tratamiento; RAM: reacciones adversas; PANSS: Escala que valora los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia.

(a) Rango de puntuación: 0-5. Estudio de baja calidad: puntuación < 3