

RESUMEN GRADE DEL ENSAYO CLÍNICO:

Comparación en el fracaso de la eficacia entre Paliperidona palmitato frente a Haloperidol decanoato en pacientes diagnosticados de esquizofrenia.

McEvoy JP, Byerly M, Hamer RM, et al. Effectiveness of paliperidone palmitate vs haloperidol decanoate for maintenance treatment of schizophrenia: a randomized clinical trial. JAMA. 2014 May 21;311(19):1978-87.

ABREVIATURAS: AAR: aumento absoluto del riesgo; DE: desviación estándar; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; IQR: rango intercuartílico entre el percentil 25 y 75; NND: número necesario a tratar para dañar a 1 paciente; NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; RRR: reducción relativa del riesgo.

ESCALAS DE VALORACIÓN Y SUS PUNTUACIONES (de las que al final hacemos una descripción breve): **AIMS:** Abnormal Involuntary Movement Scale (escala de movimientos involuntarios anormales); **ASEX:** Arizona Sexual Experience Scale (escala de experiencia sexual de Arizona); **BAS:** Barnes Akathisia Scale (escala de acatisia de Barnes); **CGI:** Clinical Global Impressions Scale (escala de impresión global clínica); **PANSS:** Positive and Negative Syndrome Scale for schizophrenia (escala de síndromes positivo y negativo para esquizofrenia); **SAS:** Simpson-Angus Scale (escala de síntomas parkinsonismo de Simpson-Angus).

NOTA SOBRE NUESTROS CÁLCULOS: Nosotros calculamos e informamos las medidas del efecto hasta RAR y NNT desde los HR, cuando los proporcionan los investigadores, y por incidencias acumuladas, cuando no los proporcionan. Estimamos las diferencias de las medias de variables continuas mediante el test *t* cuando es posible su aplicación. Salvo que indiquemos otro porcentaje, calculamos los intervalos para una confianza del 95%. Calculadoras disponibles en: <http://evalmed.es/2020/04/28/01-calculadora-variables-dicotomicas/> y <http://evalmed.es/2020/04/27/02-calculadora-variables-continuas/>.

I. INTRODUCCIÓN.

En 2005 el estudio CATIE¹ no encontró diferencias significativas en las variables de medida de la eficacia y los eventos adversos entre perfenazina, un “antipsicótico típico o de primera generación”, y olanzapina, risperidona y quetiapina, “antipsicóticos atípicos o de segunda generación”. Y en 2014 un análisis *post hoc* de este estudio mostró asimismo no inferioridad del primero frente a los segundos en sus puntuaciones de la escala PANSS².

Paliperidona es un metabolito de risperidona que, además de la forma farmacéutica oral para uso diario, se presenta esterificada como palmitato para una administración mensual por vía intramuscular, al igual que haloperidol decanoato, se dirige a pacientes con riesgo de incumplimiento terapéutico diario.

Una comparación en 2002 entre risperidona y haloperidol orales, suscitó la idea de demostrar experimentalmente la hipótesis de que paliperidona palmitato, frente a haloperidol decanoato, podría asociarse con menos recaídas y menos síntomas extrapiramidales, pero con más aumento del peso y de prolactina sérica. Estas dudas, junto a la diferencia de precios, motivan el enfrentamiento directo en un diseño experimental de ensayo clínico.

I. LO PROYECTADO.

A) OBJETIVO: Comparar los fracasos de la eficacia de paliperidona palmitato frente a haloperidol decanoato en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo. **Duración planificada:** 2 años.

A) TIPO DE ESTUDIO.

¹ Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, on behalf of the CATIE Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med 2005 Sep 22;353(12):1209-23.

² Rosenheck R, Lin H. Assessment of non-inferiority of perphenazine and three second generation antipsychotics in chronic schizophrenia. J Nerv Ment Dis. 2014 Jan;202(1):18-24.

El diseño es de un estudio aleatorizado, controlado y multicéntrico, con una significación estadística de 0,05 (para dos colas) y una potencia estadística del 80%, para detectar una reducción desde el 56% de fracasos de la eficacia esperados en el grupo de haloperidol decanoato en 2 años, hasta el 40,1% esperados en el grupo de paliperidona palmitato, lo que equivale a un HR = 0,625. Con estos requisitos el tamaño de muestra es de 312 pacientes (156 por grupo).

Para las diferencias en el fracaso de la eficacia los autores utilizaron el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier, calculando la significación estadística mediante el test de log rank. Y para sintetizar el resultado en un valor, calcularon los HR y sus intervalos de confianza al 95% mediante el modelo de regresión logística de Cox, que sirvió además para ajustar el resultado por puntuación PANSS y por sitio en el inicio. Para las variables secundarias utilizaron ANOVA, ANCOVA y test chi cuadrado de Mantel-Haenszel.

Cálculo del tamaño necesario de la muestra				
Abreviaturas: RA: riesgo absoluto; RA _c : riesgo absoluto del grupo de control; RA _i : riesgo absoluto del grupo de intervención; RR: riesgo relativo; Error alfa: nivel de significación estadística (= 1 - nivel de confianza); Error beta = 1 - potencia estadística (o potencia de contraste); n: número de pacientes de cada grupo.				
$S_i = S_j^{RR} \Rightarrow$	$1 - \%RA_c = (1 - \%RA_i)^{RR} \Rightarrow$	$\%RA_i = 1 - (1 - \%RA_c)^{RR}$		
si se espera un % RA _c /año =	28,0%	durante	2,00 años	=> que se espera un % RA _c =
y se espera un HR =	0,63			56,0%
entonces %RA _i = 1 - (1 - %RA _c) ^{RR} =	40,1%			
CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA PARA UNA DIFERENCIA DE DOS PROPORCIONES				
% RA control	56,0%	qA	0,440	
% RA intervención	40,1%	qB	0,599	
pM (=proporción Media)	0,481	qM	0,519	
Para un error alfa 2 colas	5%	=> z α/2 =	1,960	Según estos cálculos ¿cuándo debería pararse el estudio?
Para un error beta 1 cola	20,00%	=> zβ =	0,842	87 N° eventos esperados en el grupo control
Numerador	3,92			63 N° eventos esperados en el grupo intervención
Denominador	0,03			150 Suma de los eventos
n (cada grupo) =	156			
2n (total) =	312			
Significación estadística = 5%		Si potencia estadística = 90% => error beta = 100% - 80% = 20%		
Si espero pérdidas del	0,00%	=> Total =	156	por grupo

B) POBLACIÓN ESTUDIADA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

1º Criterios de inclusión: Pacientes entre 18 a 65 años con un diagnóstico de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, según la definición de criterios de criterios del Manual Diagnóstico Estadístico de los Trastornos Mentales (4th Edition, Text Revision; DSM-IV-TR) y confirmado por la Entrevista Clínica Estructurada del DSM-IV.

Los pacientes eran elegibles si, tras el estudio psiquiátrico, su médico estimaba que tenía probabilidades de beneficiarse con paliperidona palmitato o haloperidol decanoato, y estaban en riesgo de fracaso de la vía oral por una historia de incumplimiento de la medicación o abuso significativo de sustancias.

2º Criterios de exclusión: Se excluyeron los pacientes con las siguientes características: **a)** estable en el reclutamiento y siguiendo bien un régimen antipsicótico; **b)** no se espera que se beneficien de los medicamentos del estudio porque con risperidona, haloperidol o paliperidona hubieran tenido efectos adversos o ninguna mejoría de los síntomas severos a pesar de un adecuado intento de tratamiento de al menos 6 semanas de duración; **c)** discinesia tardía moderada o grave; **d)** presencia de cualquier condición médica que pudiera impedir la terminación segura del estudio; o **e)** discapacidad intelectual. También fueron excluidas las embarazadas y lactantes.

C) VARIABLES DE MEDIDA.

1º Variable primaria: Fracaso de la eficacia (el cual refleja el inadecuado control psicopatológico de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo).

El "fracaso de la eficacia" lo determinaba para cada participante la votación de un comité de adjudicación de resultados de 3 psiquiatras, desconocedores de la secuencia de aleatorización. Los criterios

considerados para el fracaso de la eficacia incluyen: a) hospitalización por causa psiquiátrica, b) necesidad de estabilización de una crisis; c) incremento clínicamente significativo en la frecuencia de visitas ambulatorias; d) decisión del clínico de que la medicación antipsicótica oral no puede ser eliminada dentro de las 8 semanas consecutivas a la primera inyección; e) decisión del clínico debida al inadecuado beneficio terapéutico de la inyección; f) necesidad de continuar con los antipsicóticos orales adyuvantes a partir de las 8 semanas consecutivas a la primera inyección.

2º Variables secundarias: Las mostramos en la tabla con los resultados.

III. LO CONSEGUIDO.

A) ASIGNACIÓN DE LOS SUJETOS A LOS GRUPOS.

1º ¿Se efectuó la aleatorización?: Sí.

2º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los reclutadores?: Sí (la recibieron a través de internet).

3º Pacientes que fueron al grupo de intervención y de control:

a) Grupo de intervención: Paliperidona palmitato, 145 pacientes.

b) Grupo de control: Haloperidol decanoato, 145 pacientes.

4º ¿Resultaron similares en el inicio los grupos de intervención y control con respecto a los factores pronósticos conocidos?: Sí, en general, y se resumen a continuación.

DEMOGRÁFICAS: Edad 44 años (DE 12,4); Varones 74,5%. **CLÍNICAS:** Hospitalizados 18%; Peso 90 Kg (DE 22); IMC 30 Kg/m²; Hb1Ac 5,9% vs 5,6% ($p=0,01$); Glucemia 104 vs 94 mg/dl ($p < 0,01$); Colesterol total 181 mg/dl; Col-LDL 106 mg/dl; Triglicéridos 122 mg/dl; Prolactina en varones 17,6 mcg/dl, y en mujeres 34 mcg/dl.

PUNTUACIONES EN LAS ESCALAS: **PANSS** (escala de síndromes positivo y negativo para esquizofrenia) 71,5 (DE 15,5); **CGI** (escala de impresión clínica global) 3,9 (DE 0,8); **AIMS** (escala de movimientos involuntarios anormales) mediana 0 [rango 0 a 2]; **SAS** (escala de síntomas de parkinsonismo de Simpson-Angus) medianas 0 [rango 0 a 1,5] vs 1 [rango 0-1,5]; **BAS** (escala de acatisia de Barnes) mediana 0 [rango 0 a 3].

HISTORIA PSIQUIÁTRICA: Edad del primer tratamiento para un problema conductual o emocional 23,5 años (DE 1,01); Edad de la primera medicación antipsicótica 26,5 años (DE 9,6).

DIAGNÓSTICO SEGÚN LA ENTREVISTA CLÍNICA ESTRUCTURADA DEL DSM-IV: **a)** desde el comienzo: Esquizofrenia 72,5%, Trastorno esquizoafectivo 38,7%; y **b)** en los últimos 5 años: Depresión mayor 26%, Dependencia alcohólica 27%, Abuso de alcohol 42%, Drogodependencia 34%, Abuso de sustancias 47%, Trastorno de personalidad antisocial 17%.

5º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los pacientes y los médicos que hacen el seguimiento?: Sí, sí. **¿Y para los investigadores que asignan los eventos?:** Sí.

B) SEGUIMIENTO, ABANDONOS Y PÉRDIDAS.

1º Pauta de tratamientos y cuidados: Tras la asignación aleatoria, se utilizó un período de rodaje de 4-7 días en el que los pacientes recibieron (con un mismo aspecto) 2 mg de risperidona oral o de haloperidol oral los días 1º y 2º, y 4 mg los restantes. A partir de ahí, por medio de un médico que garantizó el enmascaramiento, los de risperidona oral recibieron sus inyectables de liberación retardada de paliperidona palmitato, y los de haloperidol oral los recibieron de haloperidol decanoato. El protocolo de administración intramuscular fue así: 1) La dosis inicial recomendada de palmitato de paliperidona fue 234 mg en el día 1º, seguido de 156 mg el día 8º, y 117 mg mensualmente a partir de aquí³. 2) La dosis inicial recomendada haloperidol decanoato fue de 50 mg en el día 1º, seguido de 50 mg por vía intramuscular el día 8º. En el día

28º, 75 mg por vía intramuscular, y 50 mg mensualmente a partir de aquí. En ambos grupos las dos primeras dosis fueron en el deltoides, y en los glúteos de la tercera en adelante.

En caso necesario, se permitía a los investigadores suplementar con antipsicóticos orales. A todos los pacientes con síntomas extrapiramidales se les administraba 1 mg de benztropina oral.

A los investigadores se les exigía consultar con el oficial de seguridad del proyecto (un médico cegado para la asignación del tratamiento) en los casos en los que, además de querer continuar con el fármaco de estudio, se cumplía alguno de las siguientes condiciones: a) incidencia de diabetes mellitus; b) incremento de $\geq 6,8$ Kg de peso; c) incremento de col-LDL ≥ 20 mg/dl; c) empeoramiento de la disquinesia tardía; d) hospitalización; e) empeoramiento de la puntuación en la CGI (escala de impresión clínica global); o f) cualquier evento adverso grave. La medicación se continuaba si el investigador y el oficial de seguridad concordaban en que era lo mejor en interés del paciente.

Tras la visita de inicio, las siguientes visitas de seguimiento fueron en las semanas 1, 2, 4, 6, 8, 10 y 12, y cada mes a partir de ahí, hasta un máximo de 24 meses. Los síntomas se midieron mediante la PANSS (escala de Síndromes Positivos y Negativos) en el inicio y luego cada 3 meses. La analítica de sangre fue en el inicio y en los meses 3, 6, 12, 18 y 24.

2º Tiempo de seguimiento conseguido: Mediana 16,5 meses (IQR, 7,6 a 21,8).

3º ¿Se detuvo el estudio antes de lo proyectado?: Sí, por restricciones en el presupuesto.

4º Abandonos del tratamiento por efectos adversos: Están incluidos en la variable principal.

5º Se efectuó análisis por (intención de tratar, protocolo...): Por intención de tratar.

C) RESULTADOS.

1º Magnitud y precisión de los resultados de las variables primaria y secundarias: Se muestra en la tabla de resultados al final para verlos con más nitidez.

2º Efectos adversos: Los mostramos en la tabla de resultados.

3º Variables intermedias y/o de laboratorio: Las mostramos en la tabla de resultados.

4º ¿Se hizo análisis de sensibilidad?: Sí.

IV. CONFLICTO DE INTERESES y CALIDAD DEL ESTUDIO.

A) CONFLICTOS DE INTERESES. El estudio fue financiado por el Instituto Nacional de Salud Mental de los Estados Unidos.

B) ESTIMACIÓN MEDIANET EL TEST GRADE DE LA VALIDEZ DE LA EVIDENCIA

¿Pregunta clara y precisa?: Sí.

¿Se efectuó una aleatorización correcta?: Sí.

¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los que hacen el reclutamiento?: Sí.

¿Estaban equilibrados los factores pronósticos entre ambos grupos?: Sí.

¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización para pacientes y los médicos que hacen el seguimiento? Sí, Sí. ¿Y para los que asignan los eventos, y para los que obtienen los datos de laboratorio?: Sí.

¿Fue completo el seguimiento, cumpliendo con no detenerlo antes de lo previsto?: No.

¿Se contabilizaron los abandonos?: Sí. ¿Y las pérdidas?: Sí.

¿Se hicieron los cálculos por "intención de tratar"?: Sí.

Con el test GRADE estimamos un validez de la evidencia ALTA-MODERADA.

Justificamos la rebaja por la parada antes de los 2 años previstos, si bien los investigadores afirman que las tasas de fracaso terapéutico fueron bajas en el segundo año, diciendo que sólo podría haberse afectado la variable peso corporal.

V. COMENTARIOS (DISCUSIÓN Y OPINIÓN DEL EVALUADOR).

A) RESULTADOS EN SALUD.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en:

1) La variable principal “Fracaso de la eficacia” entre el 33,8% en el grupo de paliperidona palmitato y el 32,4% en el grupo de haloperidol decanoato. Y en cuanto a sus causas más frecuentes, tampoco se encontraron en la “Hospitalización por causa psiquiátrica” (30,3% vs 23,4%) ni en el “Abandono de la medicación por inadecuado beneficio terapéutico” (23,4% vs 19,3%).

2) Las variables de efectos adversos graves: “Cualquier efecto adverso grave” (36% vs 30,6%); “Ideación suicida u homicida” (15,6% vs 14,3%); “Abandono de la medicación por efectos adversos inaceptables” (10,2% vs 9,5%).

3) La “incidencia de ginecomastia o galactorrea en grados leve, moderado o grave” (4,7% vs 2,8%).

B) ESCALAS DIAGNÓSTICAS.

1º No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en:

1) El cambio en la escala PANSS global (desde la puntuación media de 71 en el inicio hasta la media a los 6 meses), que fue -6,87 (DE 11,86) en el grupo de paliperidona palmitato frente a -6,4 (DE 11,8) en el grupo de haloperidol decanoato ($p=0,73$)². No obstante, señalamos que los investigadores no mostraron las necesarias puntuaciones en la escala PANSS-positiva y PANSS-negativa, que tienen una mayor capacidad de categorización de la severidad de la enfermedad que la PANSS global.

2) Los individuos que alcanzaron una puntuación ≥ 2 en la escala de movimientos involuntarios anormales AIMS (21,4% vs 23,8%); ≥ 1 en la escala de síntomas parkinsonismo de Simpson-Angus SAS (79% vs 74,8%); los varones con puntuación > 19 en la escala de experiencia sexual de Arizona ASEX (37,8% vs 39,4%); y las mujeres con puntuación > 19 en la escala ASEX (72,7% vs 73,1%).

2º Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de paliperidona palmitato en: Los individuos que alcanzaron una puntuación ≥ 3 en la escala de acatisia de Barnes BAS, pues hubo 4/143 (2,8%) en el grupo de paliperidona palmitato frente a 15/142 (10,6%) en el grupo de haloperidol decanoato; **NNT 13 (7 a 71)**.

C) VARIABLES INTERMEDIAS.

1º No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en: El cambio en la Hb1Ac (%) entre el inicio y los 24 meses, que fue 0,34 (DE 1,04) frente a 0,23 (DE 1,03); el cambio en la Glucemia (mg/dl) entre el inicio y los 24 meses, que fue 21,13 (DE 49,49) frente a 20,96 (DE 49,14); el cambio en el Colesterol total (mg/dl) entre el inicio y los 24 meses, que fue 12,4 (DE 30,2) frente a 16,82 (DE 30,07); el cambio en el Colesterol LDL (mg/dl) entre el inicio y los 24

² Señalamos como defecto el que los investigadores hayan informado sólo la puntuación global de la PANSS, pues es de mucha más utilidad conocer los valores obtenidos en las escalas que lo componen (la del síndrome positivo, la del negativo y la de psicopatología general).

meses, que fue 11,7 (DE 26,89) frente a 13,49 (DE 26,63); el cambio en el Colesterol HDL (mg/dl) entre el inicio y los 24 meses, que fue -5,28 (DE 8,4) frente a -4,52 (DE 8,42); y el cambio en los Triglicéridos (mg/dl) entre el inicio y los 24 meses, que fue 36,91 (DE 84,14) frente a 46,57 (DE 83,84).

2º Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en contra de paliperidona palmitato en: El cambio de en el peso (kg) entre el inicio y los 6, 12, 18 y 24 meses. A los 24 meses al cambio en kg fue de 6,04 (DE 19,41) en el grupo de paliperidona palmitato frente a 3,88 (DE 19,35) en el grupo de haloperidol palmitato, constituyendo **una diferencia entre ambos en Kg de -9,92 (-14,4 a -5,4)**.

VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

Para pacientes de 44 años (DE 12) con diagnóstico (según DSM-IV) de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo hace 20 años, y con una puntuación de 71 (DE 15) en escala PANSS, según la calidad de la evidencia y la magnitud y precisión de los resultados de este ensayo clínico, hacemos una **recomendación débil en contra** para utilizar paliperidona palmitato en lugar de haloperidol decanoato, cuando la opción terapéutica sea la medicación con neurolépticos (antipsicóticos) mensuales, y que la elección del árbol de decisión recaiga sobre paliperidona o haloperidol.

Justificación:

BENEFICIOS Y RIESGOS AÑADIDOS: No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el “Fracaso en la eficacia” (33,8% vs en el grupo de paliperidona palmitato vs 32,4% en el grupo de haloperidol decanoato), ni en sus causas más frecuentes (“Hospitalización por causa psiquiátrica” y “Abandono de la medicación por inadecuado beneficio terapéutico”). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los efectos adversos: “Cualquier efecto adverso grave” (36% vs 30,6%), “Ideación suicida u homicida” (15,6% vs 14,3%), “Abandono de la medicación por efectos adversos inaceptables” (10,2% vs 9,5%), ni “Incidencia de ginecomastia o galactorrea en grados leve, moderado o grave” (4,7% vs 2,8%). En las escalas diagnósticas no se encontraron diferencias en: a) la escala PANSS global (aunque no se informó de las puntuaciones PANSS positiva y negativa); b) los individuos que alcanzaron una puntuación ≥ 2 en la escala de movimientos involuntarios anormales AIMS; c) los individuos con una puntuación ≥ 1 en la escala de síntomas parkinsonismo de Simpson-Angus SAS; d) los varones y mujeres con puntuación > 19 en la escala de experiencia sexual de Arizona ASEX; y e) los cambios de valores de las variables intermedias: Hb1Ac, Glucemia, Colesterol, LDL, HDL y TG.

Hubo diferencias estadísticamente significativas a favor de paliperidona palmitato en el porcentaje de individuos que alcanzaron una puntuación ≥ 3 en la escala de acatisia de Barnes BAS [2,8% vs 10,6%; NNT 13 (7 a 71)]. Y hubo diferencias estadísticamente significativas en contra de paliperidona palmitato en el cambio de en el peso (kg) entre el inicio y los 24 meses [6,04 (DE 19,41) vs -3,88 (DE 19,35), diferencia entre ambos en kg de -9,92 (-14,4 a -5,44)].

INCONVENIENTES: Son similares en ambos, recibir una inyección mensual.

COSTES: El coste de paliperidona palmitato es entre 5,8 a 8 veces superior que el de haloperidol decanoato. El PVP+IVA de paliperidona palmitato de 150 mg y 100 mg es de 520 € y 412 € respectivamente, y el de haloperidol decanoato 100 mg y 50 mg es de 90 € y 47 € respectivamente. El haloperidol decanoato no está comercializado en España, por lo que debe obtenerse por el procedimiento de medicación extranjera.

Tabla nnt-2: Pacientes de 44 años (DE 12) con diagnóstico (según DSM-IV) de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo hace 20 años, y con una puntuación de 71 (DE 15) en escala PANSS.

McEvoy JP. JAMA. 2014;311(19):1978-87. Dice que mediana de seguimiento 16,5 meses	Paliperidona palmitato; n° eventos (%)	Haloperidol decanoato; n° eventos (%)	Cálculo por incidencias acumuladas en una mediana de 16,5 años de seguimiento			
	n = en cada línea	n = en cada línea	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia

Hoja información al usuario que no se maneja con los IC	
% de pacientes con evento, dice que en una mediana de 16,5 meses, por cada 100 tratados con:	
Intervención	Control

Valor de p para la diferencia

VALORACIÓN DE LA EFICACIA POR INCIDENCIAS ACUMULADAS

Fracaso de la eficacia (*) por incidencias acumuladas	49/145 (33,79%)	47/145 (32,41%)	1,04 (0,75-1,45)	-1,38% (-12,13% a 9,32%)	-72 (11 a -8)	4,36%
Causas más frecuentes de "fracaso de la eficacia"						
Hospitalización por causa psiquiátrica	44/145 (30,34%)	34/145 (23,45%)	1,29 (0,88-1,9)	-6,9% (-17,1% a 3,13%)	-15 (32 a -6)	26,25%
Abandono de la medicación por inadecuado beneficio terapéutico	34/145 (23,45%)	28/145 (19,31%)	1,21 (0,78-1,89)	-4,14% (-13,6% a 5,24%)	-24 (19 a -7)	13,55%

0,803	33%	33%
0,185	27%	27%
0,390	21%	21%

ESCALAS DE VALORACIÓN DE LOS EFECTOS ADVERSOS NEUROLÓGICOS

Discinesia: Puntuación ≥ 2 en la escala de movimientos involuntarios anormales AIMS (**), que va de 0 a 4	28/131 (21,4%)	30/126 (23,8%)	0,9 (0,57-1,41)	2,4% (-7,81% a 12,6%)	42 (8 a -13)	6,74%
Acatisia: Puntuación = 3 en la escala de acatisia de Barnes BAS (**), que va de 0 a 3	4/143 (2,8%)	15/142 (10,6%)	0,26 (0,09-0,78)	7,8% (1,41% a 13,63%)	13 (7 a 71)	75,18%
Parkinsonismo: Puntuación ≥ 1 en la escala de síntomas parkinsonismo de Simpson-Angus SAS (**), que va de 0 a 4	109/138 (79%)	101/135 (74,8%)	1,06 (0,93-1,2)	-4,2% (-14,2% a 5,73%)	-24 (17 a -7)	12,88%

0,641	23%	23%
0,009	3%	11%
0,329	74%	74%

ESCALA DE VALORACIÓN DE LOS EFECTOS ADVERSOS SOBRE FUNCIÓN SEXUAL

Varones, Puntuación > 19 en la escala de experiencia sexual de Arizona ASEX (**), que va de 6 a 30	34/90 (37,8%)	37/94 (39,4%)	0,96 (0,67-1,38)	1,6% (-12,16% a 15,48%)	63 (6 a -8)	4,10%
Mujeres, Puntuación > 19 en la escala de experiencia sexual de Arizona ASEX (**), que va de 6 a 30	24/33 (72,7%)	19/26 (73,1%)	0,99 (0,73-1,36)	0,4% (-21,09% a 23,12%)	250 (4 a -5)	2,72%

0,825	39%	39%
0,976	73%	73%

VALORACIÓN DE LA GINECOMASTIA O GALACTORREA COMO EFECTOS ADVERSOS

Incidencia de ginecomastia o galactorrea en grados leve, moderado o grave	5/106 (4,7%)	3/107 (2,8%)	1,68 (0,41-6,85)	-1,9% (-7,67% a 4,22%)	-53 (24 a -13)	10,93%
---	--------------	--------------	------------------	------------------------	----------------	--------

0,463	4%	4%
-------	----	----

GANANCIA DE PESO MAYOR DE 6,8 Kg Y GANANCIA DE PESO QUE MOTIVA EL ABANDONO DEL FÁRMACO DE ESTUDIO

Alguna vez ganaron más de 6,8 Kg de peso	48/147 (32,65%)	32/147 (21,77%)	1,5 (1,02-2,2)	-10,88% (-21,07% a -0,99%)	-9 (-101 a -5)	55,44%
Abandono de la medicación por ganancia de peso	7/145 (4,83%)	2/145 (1,38%)	3,5 (0,74-16,56)	-3,45% (-7,74% a 1,46%)	-29 (69 a -13)	39,48%

0,036	33%	22%
0,090	3%	3%

RECOGIDOS COMO EVENTOS ADVERSOS

Cualquier efecto adverso grave	53/147 (36,05%)	45/147 (30,61%)	1,18 (0,85-1,63)	-5,44% (-16,18% a 5,13%)	-18 (20 a -6)	16,6%
Ideación suicida u homicida	23/147 (15,65%)	21/147 (14,29%)	1,1 (0,63-1,89)	-1,36% (-9,61% a 6,88%)	-73 (15 a -10)	5,12%
Abandono de la medicación por efectos adversos inaceptables	15/147 (10,2%)	14/147 (9,52%)	1,07 (0,54-2,14)	-0,68% (-7,7% a 6,36%)	-147 (16 a -13)	3,88%

0,322	33%	33%
0,744	15%	15%
0,845	10%	10%

(*) Los criterios considerados para el fracaso de la eficacia incluyen: a) hospitalización por causa psiquiátrica, b) necesidad de estabilización de una crisis; c) incremento clínicamente significativo en la frecuencia de visitas ambulatorias; d) decisión del clínico de que la medicación antipsicótica oral no puede ser eliminada dentro de las 8 semanas consecutivas a la primera inyección; e) decisión del clínico debida al inadecuado beneficio terapéutico de la inyección; f) necesidad de continuar con los antipsicóticos orales adyuvantes a partir de las 8 semanas consecutivas a la primera inyección.

(**) Puntuación a partir del cual se considera disfuncionalidad severa.

Tabla DifMed-1: Pacientes de 44 años (DE 12) con diagnóstico (según DSM-IV) de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo hace 20 años, y con una puntuación de 71 (DE 15) en escala PANSS.

McEvoy JP. JAMA. 2014;311(19):1978-87. Dice que mediana de seguimiento 16,5 meses	Paliperidona palmitato; Media (DE)	Haloperidol decanoato; Media (DE)	Diferencia de medias (IC 95%)	Valor de p para la diferencia	Potencia resultante
--	---	--	--	--	----------------------------

VARIABLES INTERMEDIAS

Cambio en escala PANSS, desde la puntuación media de 71 en el inicio hasta la media a los 6 meses	n= 145	n= 145	0,47 (-2,26 a 3,2)	0,735	6,6%
	-6,87 (DE 11,86)	-6,4 (DE 11,8)			
Cambio en el peso (kg) entre el inicio y los 6 meses	n= 145	n= 145	-3,13 (-4,44 a -1,82)	0,000	98,6%
	2,17 (DE 5,65)	-0,96 (DE 5,65)			
Cambio en el peso (kg) entre el inicio y los 12 meses	n= 145	n= 145	-5,39 (-7,9 a -2,88)	0,000	100,0%
	3,46 (DE 10,01)	-1,93 (DE 11,61)			
Cambio en el peso (kg) entre el inicio y los 18 meses	n= 145	n= 145	-7,66 (-11,05 a -4,27)	0,000	100,0%
	4,75 (DE 14,68)	-2,91 (DE 14,62)			
Cambio en el peso (kg) entre el inicio y los 24 meses	n= 145	n= 145	-9,92 (-14,4 a -5,44)	0,000	100,0%
	6,04 (DE 19,41)	-3,88 (DE 19,35)			
Cambio en la Hb1Ac (%) entre el inicio y los 24 meses	n= 129	n= 126	-0,11 (-0,37 a 0,15)	0,397	47,2%
	0,34 (DE 1,04)	0,23 (DE 1,03)			
Cambio en la Glucemia (mg/dl) entre el inicio y los 24 meses	n= 129	n= 126	-0,17 (-12,33 a 11,99)	0,978	0,0%
	21,13 (DE 49,49)	20,96 (DE 49,14)			
Cambio en el Colesterol total (mg/dl) entre el inicio y los 24 meses	n= 129	n= 126	4,4 (-3,03 a 11,83)	0,245	37,4%
	12,42 (DE 30,19)	16,82 (DE 30,07)			
Cambio en el Colesterol LDL (mg/dl) entre el inicio y los 24 meses	n= 129	n= 126	1,79 (-4,81 a 8,39)	0,594	11,1%
	11,7 (DE 26,89)	13,49 (DE 26,63)			
Cambio en el Colesterol HDL (mg/dl) entre el inicio y los 24 meses	n= 129	n= 126	0,76 (-1,31 a 2,83)	0,474	16,8%
	-5,28 (DE 8,4)	-4,52 (DE 8,42)			
Cambio en los Triglicéridos (mg/dl) entre el inicio y los 24 meses	n= 129	n= 126	9,66 (-11,06 a 30,38)	0,359	25,2% ⁸
	36,91 (DE 84,14)	46,57 (DE 83,84)			

Abreviaturas: **DifMed**: diferencia de medias; **DE**: Desviación Estándar; **IC**: intervalo de confianza; **n**: número de pacientes de cada grupo.

DESCRIPCIÓN BREVE DE LAS ESCALAS DIAGNÓSTICAS UTILIZADAS EN ESTE ESTUDIO (las puntuaciones más altas reflejan mayor gravedad)

PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale for schizophrenia): Escala de Síndromes Positivo y Negativo para esquizofrenia. Evalúa el síndrome esquizofrénico desde el punto de vista dimensional (evalúa la gravedad del síndrome positivo, del negativo y la psicopatología general de dicho trastorno) y desde el categorial (clasifica el trastorno esquizofrénico en positivo, negativo o mixto, pudiendo así servir como indicador de pronóstico, ya que el predominio de los síntomas negativos supone tener una peor evolución). También sirve para evaluar cómo va actuando la medicación en cada paciente; mejora, empeora o se mantienen los síntomas.

Consta de tres escalas, la escala positiva (PANSS-P) con 7 ítems, la escala negativa (PANSS-N) con 7 ítems y la escala de psicopatología general (PANSS-PG) con 16 ítems. En total son 30 ítems, cada uno de los cuales puntúa en una escala de Likert de 1 (ausencia de síntomas) a 7 (gravedad extrema), por lo que la puntuación total va desde 30 a 210, y aunque se suele usar la puntuación total, su utilidad radica en la evaluación de las tres escalas individualmente para obtener 4 resultados:

1) Escala positiva (PANSS-P): evalúa los síntomas sobreañadidos a un estado mental normal; estos son delirios, desorganización conceptual, conducta alucinatoria, excitación, grandiosidad, suspicacia/perjuicio y hostilidad. La puntuación oscila entre 7 y 49.

2) Escala negativa (PANSS-N): evalúa los déficits respecto a un estado mental normal; estos son embotamiento afectivo, retracción emocional, pobre relación, retracción social/apatía pasiva, dificultad de pensamiento abstracto, falta de espontaneidad/fluidez de la conversación y pensamiento estereotipado. La puntuación oscila entre 7 y 49.

3) Escala de psicopatología general (PANSS-PG): evalúa la presencia de otro tipo de síntomas en el paciente esquizofrénico; estos son preocupaciones somáticas, ansiedad, sentimientos de culpa, tensión motora, manierismos y posturas, depresión, retardo motor, falta de colaboración, inusuales contenidos del pensamiento, desorientación, atención deficiente, ausencia de juicio e introspección, trastorno de la volición, control deficiente de impulsos, preocupación y evitación social activa. La puntuación oscila entre 16 y 112.

4) Escala compuesta (PANSS-C): evalúa la predominancia de la escala positiva sobre la negativa o viceversa. La puntuación oscila entre -42 y +42 y se obtiene restando la puntuación de la escala negativa a la positiva.

CGI: Clinical Global Impressions Scale (escala de impresión global clínica), va de 1 a 7. El clínico evalúa desde su experiencia la gravedad de la enfermedad. La puntuación oscila entre 1 y 7, puntuándose así: 1. Normal, no enfermo; 2. Dudosamente enfermo; 3. Levemente enfermo; 4. Moderadamente enfermo; 5. Marcadamente enfermo; 6. Gravemente enfermo; y 7. Entre los pacientes más extremadamente enfermos.

AIMS: Abnormal Involuntary Movement Scale (escala de movimientos involuntarios anormales). Valora la discinesia en pacientes que reciben tratamiento con neurolépticos en siete regiones del cuerpo. Consta de 9 ítems que exploran la existencia de movimientos anormales en distintas áreas corporales. También se han desarrollado versiones de 12 ítems. Cada uno se valora mediante una escala de severidad creciente, que se puntúa de 0 a 4 (0 = sin movimientos, 1 = mínimo/límite con la normalidad, 2 = leve, 3 = moderado, 4 = grave). La puntuación total es la suma de las obtenidas en cada uno de los ítems.

Movimientos faciales y orales

1. Músculos de la expresión facial (por ejemplo, movimientos de la frente, cejas, área periorbitaria, mejillas, fruncir el entrecejo, sonreír o gesticular)
2. Labios y región perioral (por ejemplo, fruncir o protruir los labios, hinchar los carrillos, chupetear)
3. Mandíbula (por ejemplo, morder, apretar la mandíbula, abrir la boca, movimientos laterales)
4. Lengua (puntuar solamente un aumento de los movimientos, tanto con la lengua fuera como dentro de la boca)

Movimientos de las extremidades

5. Miembros superiores (brazos, muñecas, manos, dedos). No incluir temblor
6. Miembros inferiores (muslos, rodillas, piernas, dedos de los pies). No incluir acatisia

Movimientos del tronco

7. Cuello, hombros, caderas (por ejemplo, balanceo, torsión, giros de la pelvis)

Valoración global (que va de 0 a 4)

8. Gravedad de los movimientos involuntarios
9. Incapacidad debido a los movimientos involuntarios

BAS: Barnes Akathisia Scale (escala de acatisia de Barnes). Escala de 4 ítems que evalúa la presencia y gravedad de la acatisia inducida por fármacos. Las puntuaciones para cada uno de los 3 primeros ítems oscilan de 0 (ausente) a 3 (acatisia grave). El cuarto ítem es para calificar la gravedad global.

SAS: Simpson-Angus Scale (escala de síntomas de parkinsonismo de Simpson-Angus). Escala de 10 ítems que se utiliza para evaluar la presencia de síntomas parkinsonianos, enfocados a la rigidez y la bradicinesia, sin evaluar la rigidez subjetiva o enlentecimiento. Los ítems son evaluados con una escala de gravedad que va de 0 a 4. Los diez ítems son: 1. Marcha; 2. Caída de los brazos; 3. Rigidez de hombros; 4. Rigidez del codo; 5. Fijación de posición o rigidez de la muñeca; 6. Movimientos pendulares de las piernas; Caída de la cabeza; 8. Signo de la glabella; 9. Temblor; y 10. Salivación. Como suma la puntuación de todos los ítems y se divide por 10, la puntuación global va de 0 a 4.

ASEX: Arizona Sexual Experience Scale (escala de experiencia sexual de Arizona). Es una escala autoaplicada que pretende cuantificar la disfunción sexual inducida por psicofármacos. Consta de cinco ítems: 1. El deseo sexual, 2. Excitación, 3a. La erección del pene, 3b. La lubricación vaginal, 4. Capacidad para alcanzar el orgasmo, 5. Satisfacción del orgasmo. Cada ítem es contestado por el sujeto con una puntuación que va desde 1 (no disfunción) hasta 6 (disfunción en grado extremo), proporcionando una puntuación total que oscila entre 6 y 30. A mayor puntuación, mayor disfunción sexual.