



# Compassia<sup>®</sup>

(como PALMITATO DE PALIPERIDONA) Paliperidona

**TRAE TU VIDA  
DE VUELTA**

**MONOGRAFÍA  
DE PRODUCTO**



Material para uso exclusivo de profesionales de la Salud  
Abbott, Av. Carrascal 5670, Quinta Normal. Santiago - Chile  
CHL2331247



# Introducción

Los trastornos psicóticos, como la esquizofrenia y el trastorno esquizoafectivo, tienen un impacto significativo durante los años de mayor productividad en la vida de las personas.<sup>1-6,8</sup>

Estas enfermedades pueden reducir hasta un 73% del tiempo de vida saludable (DALY) cada año. A lo largo de los cinco años posteriores al diagnóstico, ocho de cada diez personas con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo experimentan recaídas, lo que conduce a un deterioro progresivo y convierte a estos trastornos en uno de los problemas de salud mental más discapacitantes.<sup>1-5,12</sup>

La prevención de las recaídas es, por lo tanto, un objetivo prioritario en el tratamiento de estos pacientes, y la adherencia al tratamiento se presenta como una medida efectiva para lograrlo. Las formulaciones de larga acción inyectables (LAI) de antipsicóticos atípicos, se destacan como una alternativa viable para mejorar la adherencia y prevenir las recaídas.<sup>23</sup>

COMPASSIA<sup>®</sup>, palmitato de paliperidona LAI de aplicación mensual, es una nueva alternativa en este contexto, diseñado para el control sintomático y la prevención de recaídas en esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo.<sup>33</sup>

Avalada por el Instituto de Salud Pública de Chile (ISP), COMPASSIA<sup>®</sup> está indicada tanto para la esquizofrenia en adultos como para el trastorno esquizoafectivo, ya sea como monoterapia o en combinación con estabilizadores del ánimo o antidepresivos.<sup>33</sup>

En esta monografía, encontrará la información y evidencias necesarias para el uso adecuado de COMPASSIA<sup>®</sup>, facilitando así el tratamiento de sus pacientes con estas patologías .



# Contenidos

<b>1- Generalidades sobre Esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo.....</b>	<b>3</b>
1.1 El alto impacto de la enfermedad.....	4
1.2 Posibles causas y factores de riesgo.....	7
1.3 Fundamentos neurobiológicos implicados en la fisiopatología.....	8
1.4 Manifestaciones clínicas.....	10
1.5 Criterios diagnósticos.....	11
1.6 El curso de la enfermedad.....	14
<b>2- Tratamiento.....</b>	<b>16</b>
2.1 El abordaje del paciente con esquizofrenia.....	16
2.2 Antipsicóticos de Segunda Generación (ASG).....	19
2.3 Trastorno esquizoafectivo.....	20
2.4 Adherencia al tratamiento y prevención de recaídas.....	21
2.5 Antipsicóticos de Larga Acción Inyectables (LAI).....	23
<b>3- COMPASSIA®: Farmacología.....</b>	<b>28</b>
3.1 Mecanismo de Acción.....	29
3.2 Propiedades farmacocinéticas.....	30
<b>4- COMPASSIA®: Eficacia y seguridad.....</b>	<b>32</b>
4.1 Eficacia y tolerabilidad en esquizofrenia.....	33
4.1.1 Fase aguda: Control de los síntomas.....	33
4.1.2 Fase de mantención: Prevención de recaídas.....	36
4.1.3 Eficacia, adherencia y prevención de recaídas.....	41
4.2 Eficacia y tolerabilidad en trastorno esquizoafectivo.....	42
4.3 Beneficios de paliperidona LAI mensual.....	45
4.4 Seguridad.....	46
<b>5- COMPASSIA®: Consideraciones para su indicación y uso.....</b>	<b>50</b>
5.1 Indicaciones para el uso de COMPASSIA®.....	51
5.2 Presentaciones disponibles.....	51
5.3 ¿Cómo actúa COMPASSIA®?.....	52
5.4 Posología.....	53
5.5 Administración.....	54
5.6 Cambio de otros antipsicóticos orales o ILA a COMPASSIA®.....	56
5.7 Omisión de dosis.....	57
5.8 Uso en poblaciones especiales.....	59
5.9 Contraindicaciones.....	60
5.10 Advertencias y precauciones.....	60
5.11 Interacciones.....	63
<b>Resumen.....</b>	<b>65</b>
<b>Referencias.....</b>	<b>67</b>



1

# GENERALIDADES

Sobre Esquizofrenia y  
Trastorno Esquizoafectivo



# 1

## GENERALIDADES

### Sobre Esquizofrenia y Trastorno Esquizoafectivo

#### 1.1 EL ALTO IMPACTO DE LA ENFERMEDAD

La **esquizofrenia (EQZ)** y el **trastorno esquizoafectivo (TEQZ)** son entidades psiquiátricas complejas, severas, y crónicas, que afectan significativamente la capacidad de percibir, sentir y actuar, así como el funcionamiento social y cognitivo de las personas afectadas.<sup>1,2</sup> Aunque se diferencian en los sistemas diagnósticos, son muy similares en muchos aspectos, por eso las abordaremos de forma conjunta.<sup>1</sup>

La esquizofrenia se manifiesta comúnmente durante la adolescencia tardía y principios de la edad adulta. La mayor carga de la enfermedad recae en las personas entre 25 y 54 años, impactando notablemente el período de la vida de mayor productividad.<sup>2</sup>

Si bien afecta aproximadamente al 1% de la población mundial, la prevalencia más baja que la de otros trastornos mentales, la esquizofrenia es el trastorno mental que ocasiona mayor discapacidad según el resultado del último estudio de carga global de las enfermedades (GBD), dada principalmente por los estados de psicosis. (**Figura 1**).<sup>1-3</sup>

Un análisis del registro nacional danés de trastornos psiquiátricos corroboró que la esquizofrenia resultó ser la principal causa de discapacidad debido a enfermedades mentales, en ambos sexos, asociada a 273 años vividos con discapacidad por cada 100.000 personas-año (**Figura 2**).<sup>5</sup>

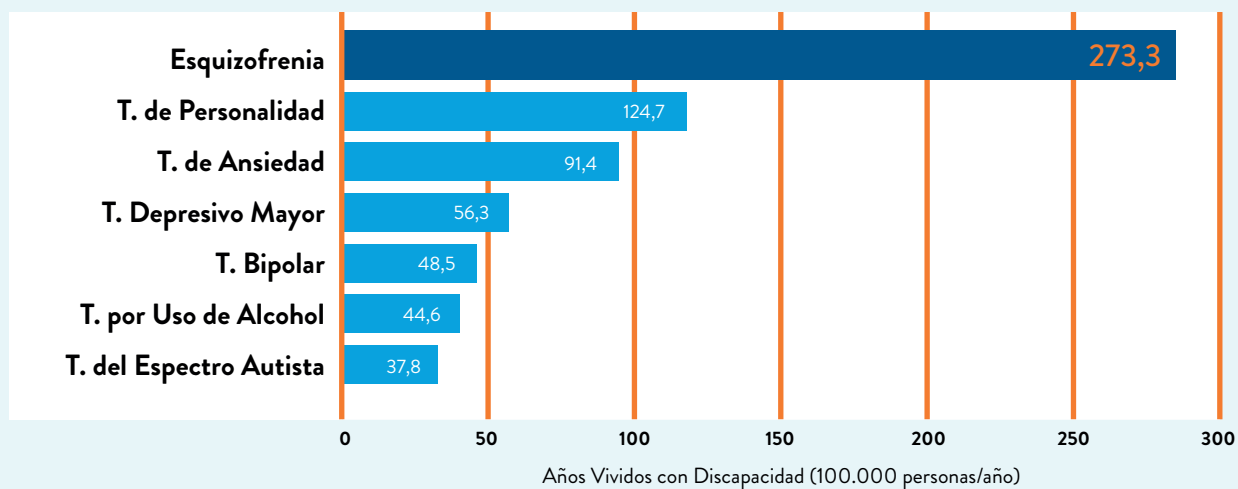
En promedio, una persona con esquizofrenia puede perder el 73% de su vida sana por año a causa de esta enfermedad.<sup>5</sup>

Por su parte, la prevalencia del T. esquizoafectivo es de aproximadamente 0,32%.<sup>4</sup>

**Figura 1.** Esquizofrenia y T. Esquizoafectivo en cifras<sup>1-6</sup>



**Figura 2.** Trastornos mentales y años de vida vividos con discapacidad (DALY). Registro nacional danés de enfermedades mentales.



Adaptado de: Zagorski N.2021

El Chile, la prevalencia de vida de la esquizofrenia es de 9 por mil habitantes, 59% en hombres y 41% en mujeres. En marzo 2024, 56.362 personas se registraron como parte del programa GES de esquizofrenia, incluyendo casos activos y cerrados de pacientes tratados en el sistema público y privado de salud.<sup>6,7</sup>

Es costo de tratamiento de la esquizofrenia es uno de los más altos entre los trastornos mentales y se debe principalmente al alto índice de recaídas: hasta el 81,9% de las personas con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo experimentan una recaída en los 5 años posteriores al diagnóstico.<sup>1</sup>

Este grupo de pacientes tiene 2 a 3 veces mayor probabilidad de muerte prematura, debido al riesgo incrementado de enfermedades cardiovasculares, accidentes cerebrovasculares, diabetes tipo II, enfermedades respiratorias y ciertos tipos de cáncer. Menos del 15% de las muertes son por causas no naturales, como el suicidio.<sup>8,9</sup>



**EL ALTO IMPACTO DE LA ESQUIZOFRENIA  
RADICA EN SU POTENCIAL DE ALTERAR  
LA PERCEPCIÓN DEL MUNDO Y LIMITAR  
EL FUNCIONAMIENTO EN TODAS LAS  
ÁREAS DE LA VIDA.<sup>8</sup>**



LOS TRASTORNOS PSICÓTICOS COMO LA ESQUIZOFRENIA Y EL TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO IMPACTAN NOTABLEMENTE EL PERÍODO DE LA VIDA DE MAYOR PRODUCTIVIDAD, RESTANDO HASTA EL 73% DEL TIEMPO DE VIDA SANA POR AÑO, DE LAS PERSONAS QUE VIVEN CON ESTAS ENFERMEDADES.<sup>2,4,5</sup>



## 1.2 POSIBLES CAUSAS Y FACTORES DE RIESGO

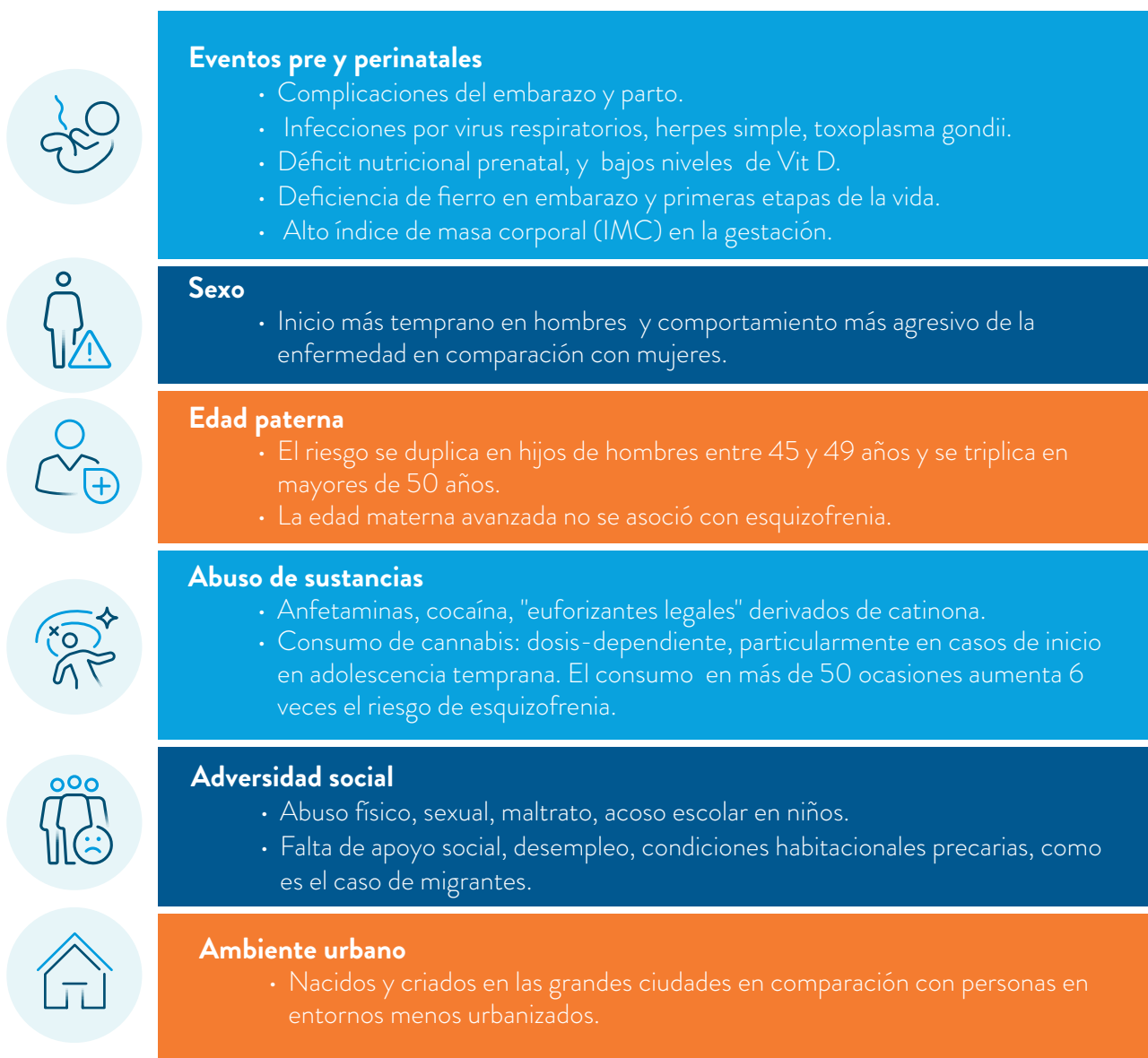
La esquizofrenia y el trastorno esquizoafectivo son producto de una compleja interacción entre factores biológicos y ambientales que afectan el desarrollo temprano del cerebro y su adaptación a las experiencias de vida.<sup>10,11</sup>

El **modelo de diátesis-estrés** explica cómo la vulnerabilidad o predisposición biológica (diátesis) en presencia de ciertos factores de estrés personales, familiares y sociales, desencadenan la aparición de los síntomas, asociados a la alteración en el procesamiento de la información parte del cerebro.<sup>11,12</sup>

Estudios en gemelos han demostrado heredabilidad estimada en aproximadamente 80% de los casos.<sup>2</sup>

No obstante, múltiples factores de riesgo tanto biológicos como ambientales, se asocian con el desarrollo de la esquizofrenia y el trastorno esquizoafectivo, tal como se representa en la **Figura 3**.<sup>8,11,13</sup>

**Figura 3.** Factores que facilitan el desarrollo de esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo.



Adaptado de: Kahn R et al, 2015 y Brown F et al, 2016



### 1.3 FUNDAMENTOS NEUROBIOLÓGICOS IMPLICADOS EN LA FISIOPATOLOGÍA



La esquizofrenia y el trastorno esquizoafectivo comparten bases neurobiológicas que explican sus manifestaciones y constituyen el racional del tratamiento farmacológico.<sup>10</sup>

Varios sistemas neurotransmisores están implicados en la fisiopatología de estos trastornos, siendo la **Dopamina (DA)** el neurotransmisor protagonista, dando origen a la tradicional “**Hipótesis Dopaminérgica**”.<sup>12</sup>

Dicha hipótesis establece que existe una desregulación dopaminérgica cerebral caracterizada por la disminución de la función dopaminérgica en la región prefrontal del cerebro acompañada de un aumento de la actividad dopaminérgica en las regiones límbicas y subcorticales.<sup>12</sup>

La **hipofunción dopaminérgica** en la zona **prefrontal (vía mesocortical)**, se asocia con la presencia de **síntomas negativos y cognitivos**, manifestaciones de las cuales hablaremos más adelante.<sup>12</sup>

La **hiperactividad dopaminérgica** en regiones subcorticales y límbicas (**vía mesolímbica**) se relaciona con los síntomas positivos.<sup>12</sup>

Otras vías dopaminérgicas como la **nigroestriada y tuberoinfundibular** se asocian con efectos adversos causados por fármacos bloqueadores de receptores de dopamina.<sup>12</sup>

Otro neurotransmisor implicado en la fisiopatología de estos trastornos es la **Serotonina (5HT)**. Un desequilibrio en la proporción de los receptores de serotonina 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>2A</sub> se asocia con las primeras manifestaciones de la esquizofrenia o pródromos.<sup>14</sup>

Se ha descrito un **aumento** de la densidad de receptores **5-HT<sub>1A</sub>** y disminución de la densidad de receptores **5-HT<sub>2A</sub>** principalmente en la corteza prefrontal dorsolateral, asociada tanto con **síntomas positivos como negativos**.<sup>12,14</sup>

Por otra parte, la reducción de la actividad serotoninérgica incrementa la neurotransmisión dopaminérgica, exacerbando los síntomas positivos y negativos de esta enfermedad.<sup>14</sup>



La **Figura 4** representa la asociación entre las vías dopaminérgicas y serotoninérgicas y las alteraciones descritas en la esquizofrenia, implicadas en sus manifestaciones clínicas.

Aunque la **neurotransmisión noradrenérgica** ha sido menos estudiada en la esquizofrenia, podría jugar un papel importante debido a su relación con el estrés.<sup>12</sup>

La disminución de receptores muscarínicos y nicotínicos involucrados en la regulación de sistemas neurotransmisores relacionados con la cognición en áreas como los núcleos caudado y putamen, el hipocampo y ciertas áreas de la corteza prefrontal, podría explicar algunas de las alteraciones cognitivas observadas en personas con esquizofrenia.<sup>12</sup>

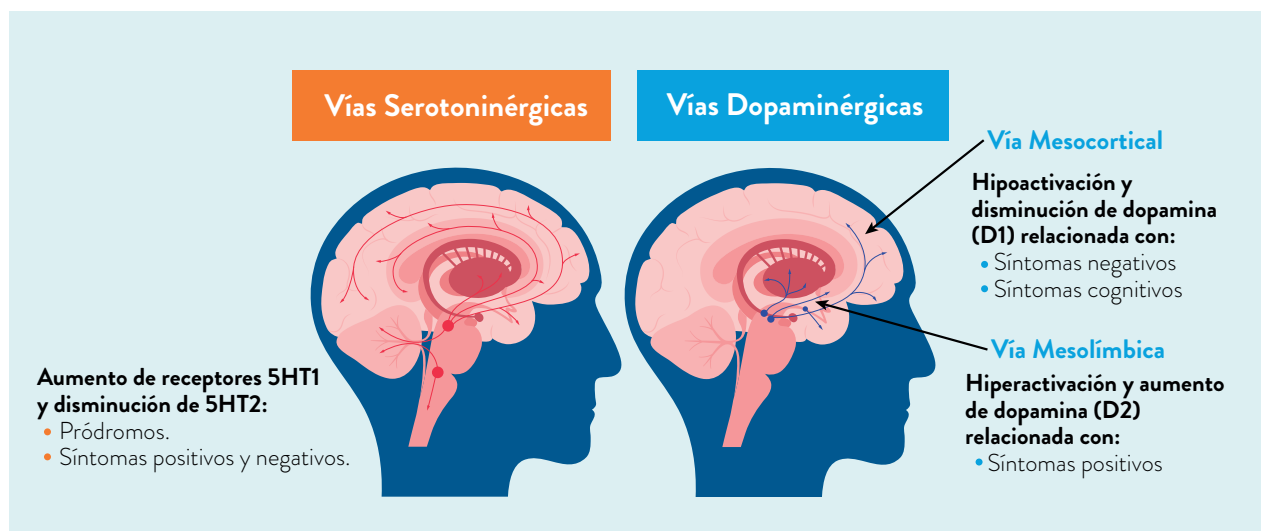
Otros dos neurotransmisores implicados en la fisiopatología de la esquizofrenia son el

glutamato y el ácido gamma-aminobutírico o GABA.<sup>12</sup>

La pérdida de neuronas gabaérgicas en el hipocampo podría ocasionar la hiperactividad indirecta de las neuronas dopaminérgicas y noradrenérgicas involucradas en estos trastornos.<sup>12</sup>

La hipofunción de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) del glutamato puede explicar los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia. Los antagonistas de NMDA, como la ketamina, imitan estos síntomas, mientras que los agonistas, como la glicina, los atenúan. Esta hipofunción afecta el balance inhibitorio-excitatorio del sistema nervioso central y puede tener efectos neurotóxicos.<sup>12</sup>

**Figura 4.** Alteraciones dopaminérgicas y serotoninérgicas en la esquizofrenia y sus implicaciones clínicas.



Elaborado a partir de: Rodríguez-Jiménez R & García Fernández L, 2023 y Kim et al, 2021a, 2016



**LA DESREGULACIÓN DE LOS SISTEMAS NEUROTRANSMISORES DE DOPAMINA, SEROTONINA Y NORADRENALINA, ENTRE OTROS, EXPLICAN LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ESQUIZOFRENIA Y DEL TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO.**<sup>8,12,14</sup>



## 1.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Si bien la esquizofrenia y el trastorno esquizoafectivo comparten sus bases neurobiológicas, a nivel clínico se consideran entidades diferentes con manifestaciones clínicas particulares, como veremos a continuación:<sup>4</sup>

### Esquizofrenia

Las manifestaciones clínicas centrales de la esquizofrenia se agrupan fundamentalmente en 3 grandes categorías de síntomas:<sup>12</sup>

#### SÍNTOMAS POSITIVOS



Son manifestaciones no esperadas que afectan la **sensopercepción, el pensamiento y la conducta** y que caracterizan el episodio psicótico agudo:

- **Alucinaciones:** Alteraciones de la percepción, pueden ser auditivas, visuales, cenestésicas, táctiles, olfativas, gustativas.
- **Ideas delirantes:** Alteración del curso y del contenido del pensamiento como ideas de persecución, grandeza, celotípicas, somáticas, incoherencia o bloqueo del pensamiento.
- **Conducta desorganizada:** aspecto descuidado, extravagante, agitación psicomotora, catatonía, estereotipias, bradiquinesia.

#### SÍNTOMAS NEGATIVOS



Representan una pérdida del funcionamiento normal del cerebro que se manifiesta en 2 áreas:

- **Expresión disminuida:** Incluye alogia y embotamiento afectivo.
- **Motivación-apatía:** Déficits experienciales, asociabilidad, abulia y anhedonia.

#### SÍNTOMAS COGNITIVOS



- **Neurocognición:** Afecta la atención, concentración, memoria y funciones ejecutivas.
- **Cognición social:** Se refiere a las operaciones mentales vinculadas a las interacciones sociales y que incluyen la habilidad humana de percibir las intenciones y las inclinaciones de los demás.

Adicional a estas 3 categorías de síntomas los pacientes pueden cursar con **manifestaciones afectivas**, tales como ansiedad, depresión, miedo, incertidumbre, angustia, ambivalencia, indiferencia.<sup>12</sup>



## Trastorno Esquizoafectivo

El trastorno esquizoafectivo se manifiesta como una combinación de síntomas anímicos y psicóticos. Su característica distintiva es la presencia de síntomas de un episodio anímico importante (ya sea un episodio depresivo o maníaco) concurrente con síntomas característicos de la esquizofrenia, como delirios, alucinaciones o discurso desorganizado.<sup>4</sup>

Los pacientes con trastorno esquizoafectivo presentan un patrón de deterioro cognitivo similar al de la esquizofrenia y diferente al de la depresión mayor o del trastorno bipolar. Su identidad como un trastorno diferente a la esquizofrenia es aún controversial.<sup>10</sup>

### 1.5 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS



El diagnóstico de esquizofrenia es fundamentalmente clínico, hasta el momento no contamos con marcadores biológicos complementarios a la clínica para confirmarlo.<sup>12</sup>

Las actuales clasificaciones internacionales (CIE-11 y DSM-5-TR)\* han establecido una serie de criterios consensuados para el **diagnóstico de la esquizofrenia**, que resumimos a continuación (**Tabla 1**).<sup>12</sup>

En Chile, el sistema de clasificación utilizado actualmente para hacer el diagnóstico de esquizofrenia es del CIE-10, versión previa del CIE-11.<sup>6</sup>

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos de esquizofrenia. Comparación CIE-11 y DSM-5-TR.

Criterios diagnósticos	CIE-11	DSM-5-TR
<b>Ideas delirantes</b>	Incluye ideas delirantes y desorganización en la forma del pensamiento	No distingue entre diferentes tipos de ideas delirantes
<b>Alucinaciones</b>	No distingue entre diferentes tipos de alteraciones de la percepción	No distingue entre diferentes tipos de alteraciones de la percepción
<b>Alteraciones del lenguaje</b>	Incluye el lenguaje desorganizado	Incluye el lenguaje desorganizado
<b>Alteraciones psicomotoras</b>	Incluye la catatonía	Incluye la catatonía
<b>Síntomas negativos</b>	Incluye apatía, empobrecimiento del lenguaje y bloqueo o incongruencia emocional	Incluye aplanamiento afectivo, alogia, abulia, aislamiento social y anhedonia
<b>Duración de los síntomas</b>	Mayor de 1 mes	Mayor de 6 meses

\*CIE-11: Clasificación Internacional de las Enfermedades, 11ª edición; DSM-5-TR: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales - 5ª edición - Texto Revisado

El CIE-11 establece los siguientes criterios para el diagnóstico de trastorno esquizoafectivo (Tabla 2):<sup>15</sup>

**Tabla 2.** Criterios diagnósticos de trastorno esquizoafectivo. CIE-11<sup>15</sup>

Cumple con los requisitos de diagnóstico de la esquizofrenia y un episodio depresivo maníaco, mixto o moderado o severo dentro del mismo episodio de enfermedad, ya sea de forma simultánea o con unos días de diferencia.

Los síntomas prominentes de la esquizofrenia (delirios, alucinaciones, desorganización en la forma de pensamiento, experiencias de influencia, pasividad y control) se acompañan de síntomas típicos de un episodio depresivo moderado, severo o de un episodio maníaco o un episodio mixto.

Pueden presentarse alteraciones psicomotoras, incluida catatonia.

Los síntomas deben haber persistido durante al menos un mes.

Los síntomas no son una manifestación de otra afección médica (por ejemplo, un tumor cerebral) y no se deben al efecto de una sustancia o medicamento en el sistema nervioso central (por ejemplo, corticosteroides), incluida la abstinencia (por ejemplo, abstinencia de alcohol).



## Escalas para el diagnóstico y seguimiento del paciente con esquizofrenia

Para evaluar de manera objetiva la presencia de síntomas de la esquizofrenia y el efecto de su tratamiento, existen escalas psicométricas de uso frecuente en la práctica clínica y de aplicación habitual en los estudios clínicos. A continuación, resumimos las escalas más utilizadas **(Tabla 3)**.<sup>13-21</sup>

**Tabla 3.** Escalas de evaluación clínica en esquizofrenia.

Nombre de la escala	Acrónimo	Dominio evaluado
Escala de Síndrome Positivo y Negativo para la Esquizofrenia	PANSS	Síntomas positivos y negativos
Escala Breve de Valoración Psiquiátrica	BPRS	Síntomas positivos y algunos síntomas negativos
Escala para Evaluación de Síntomas Negativos	SANS	Síntomas negativos
Escala para Evaluación de Síntomas Positivos	SAPS	Síntomas positivos
Investigación en la Medición y Tratamiento para Mejorar la Cognición en la Esquizofrenia	MATRICES Consensus Cognitive Battery	Síntomas cognitivos
Escala de Funcionamiento Global	GAF	Funcionamiento psicosocial
Impresión Clínica Global, médico y paciente	ICG	Evaluación del tratamiento y percepción de enfermedad
Escala de Calidad de Vida en la Esquizofrenia	QLS	Calidad de vida
Escala Simpson Angus	SAS	Síntomas extrapiramidales
Escala de Acatisia de Barnes	BARS	Efectos adversos de la medicación (acatisia)
Escala de Movimientos Anormales Involuntarios	AIMS	Efectos adversos de la medicación

Adaptado de: Rajachandrasekar B et al, 2023



## 1.6 EL CURSO DE LA ENFERMEDAD

En la mayor parte de los pacientes con esquizofrenia se identifican tres fases, con diferente grado de funcionalidad, representadas en la **Figura 5**.<sup>12,17</sup>

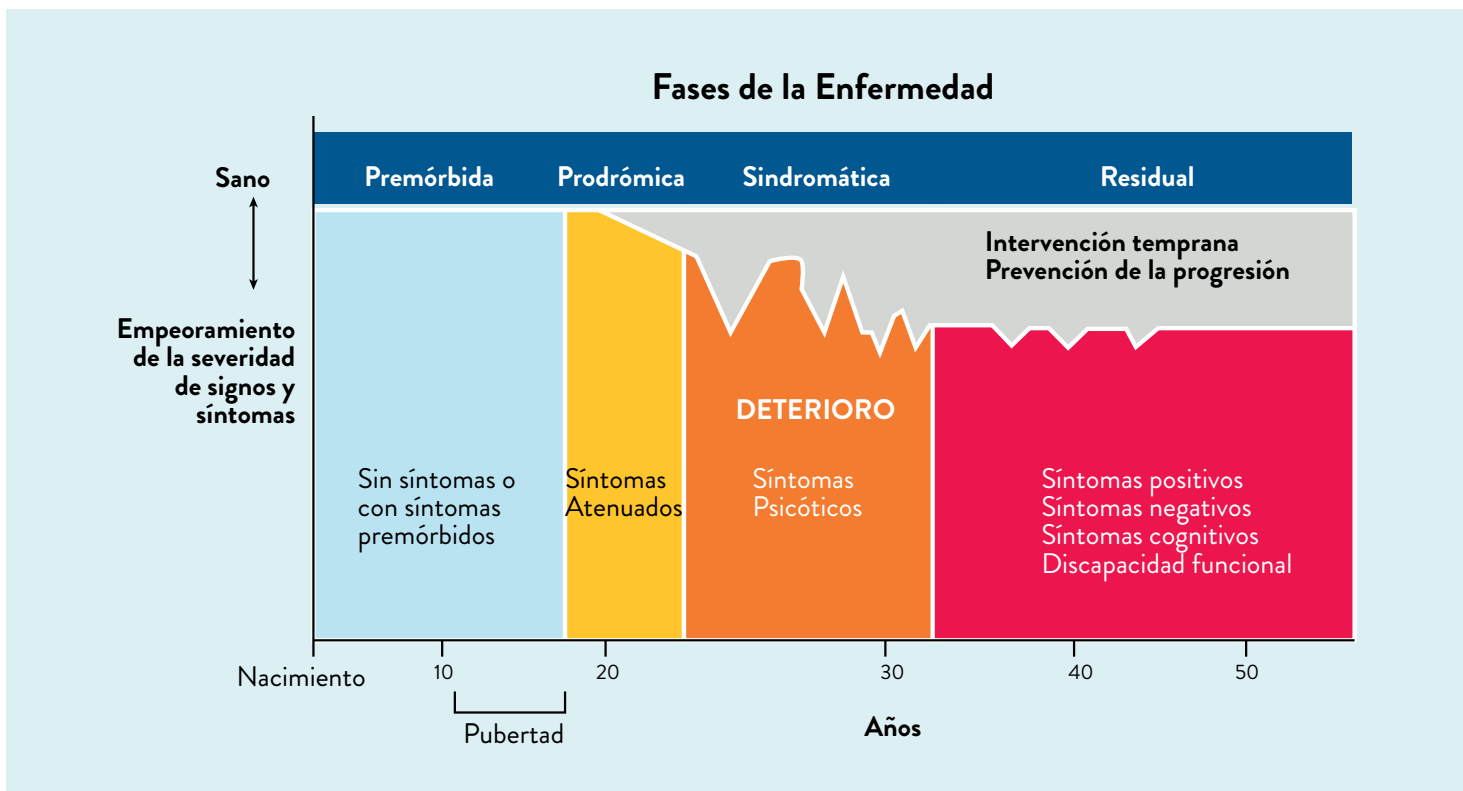
- Fase prodrómica
- Fase de actividad clínica o sindromática
- Fase residual o crónica

La fase prodrómica marca su comienzo insidioso con síntomas inespecíficos, que en ocasiones pasan desapercibidos, incluso meses antes de la aparición del episodio psicótico. La detección y el tratamiento idealmente cerca del inicio del primer episodio de psicosis, acorta la duración de los siguientes episodios, reducen las recurrencias y limitan el deterioro progresivo del funcionamiento.<sup>17</sup>

A partir del primer episodio psicótico (fase sindromática), la enfermedad se caracteriza por exacerbaciones y remisiones de los síntomas. La recuperación se alcanza de manera gradual y la persona continúa con un funcionamiento subóptimo.<sup>12</sup>

Las recaídas son frecuentes, especialmente en pacientes sin tratamiento antipsicótico de mantención. Sin una buena adherencia farmacológica, se ha llegado a describir hasta un 80 % de pacientes con nuevas recaídas, con tan solo un 20 % sin nuevos episodios 5 años después del inicio del trastorno.<sup>12</sup>

**Figura 5.** Curso natural de la esquizofrenia.



Adaptado de: Lieberman J, 2018



LA PREVENCIÓN DE LAS RECAÍDAS  
ES UNO DE LOS OBJETIVOS PRIORITARIOS  
EN EL TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON  
ESQUIZOFRENIA Y TRASTORNO  
ESQUIZOAFECTIVO.<sup>1</sup>

LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO  
ES UNA MEDIDA EFECTIVA  
PARA LOGRARLO.<sup>11</sup>



# 2 TRATAMIENTO



## 2.1 EL ABORDAJE DEL PACIENTE CON ESQUIZOFRENIA

La guía clínica GES: *Tratamiento de personas desde el primer episodio de Esquizofrenia*, publicada en 2017, establece los siguientes objetivos al momento de tratar al paciente esquizofrenia:<sup>6</sup>

- Mejorar los síntomas positivos, cognitivos, afectivos y negativos.
- Prevenir la hospitalización.
- Potenciar la capacidad de vivir en forma independiente.
- Potenciar la capacidad de establecer y perseguir objetivos educacionales y ocupacionales.
- Minimizar los posibles efectos no deseados relacionados con los medicamentos.
- Lograr una adecuada calidad de vida e integración social.

Para lograrlos plantea un enfoque de tratamiento integral que incluya farmacoterapia, apoyo psicológico, intervenciones psicosociales y rehabilitación neurocognitiva, adaptados a las necesidades específicas de cada paciente.<sup>6</sup>

El tratamiento farmacológico de la esquizofrenia consiste en dos fases continuas que comienza con el **manejo agudo** de los síntomas, cuyo fin es el control de las manifestaciones y el retorno del paciente a su nivel inicial de funcionamiento, seguido de la terapia de **mantención**, enfocada

en prevenir la recurrencia de los síntomas y las recaídas, optimizar el funcionamiento del paciente y mejorar su calidad de vida.<sup>18,19</sup>

Los fármacos antipsicóticos constituyen la base del tratamiento para los pacientes con esquizofrenia. Entre ellos, los **antipsicóticos de segunda generación (ASG)** o atípicos han sido recomendados como tratamiento de primera línea.<sup>12,18</sup>

Debido a la heterogeneidad de los diseños de los estudios clínicos y la falta de comparaciones directas, las guías clínicas vigentes como la de la Asociación Psiquiátrica Americana (APA), no ofrecen una lista basada en evidencia ni un enfoque algorítmico para la selección de antipsicóticos. No obstante, reconocen que puede haber distinciones clínicamente significativas en la respuesta y la tolerabilidad entre los diversos medicamentos antipsicóticos; sin embargo, no existe evidencia definitiva de una eficacia superior consistente, con la excepción de la clozapina para la esquizofrenia resistente al tratamiento.<sup>19</sup>

Los criterios para la selección del tratamiento antipsicótico se resumen en la **Figura 6**.<sup>18,19</sup>





**LAS TASAS DE RECAÍDAS EN LA ESQUIZOFRENIA DISMINUYEN SIGNIFICATIVAMENTE EN LOS PACIENTES QUE RECIBEN TERAPIA DE MANTENCIÓN.<sup>18</sup>**

**60%-80%**



**18%-32%**





**Figura 6.** Criterios para la selección del tratamiento antipsicótico.

- Perfil de unión a receptores
- Farmacocinética e interacciones
- Perfil de eventos adversos
- Perfil de síntomas del paciente
- Respuesta previa al tratamiento
- Comorbilidades
- Adherencia
- Fórmula farmacéutica disponible
- Preferencia del paciente



Elaborado a partir de: Maroney . 2020L, 2023

## 2.2 ANTIPICÓTICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN (ASG)

### UNA ELECCIÓN INDIVIDUALIZADA

Los ASG en general actúan mediante el antagonismo de los receptores de dopamina  $D_2$  y de serotonina  $5HT_2$ , lo que le confiere eficacia sobre los síntomas positivos y en diferente medida sobre los síntomas negativos, cognitivos y afectivos, dependiendo de su perfil de unión a otros receptores. La **Tabla 4** resume los principales ASG y su perfil de unión a receptores.<sup>18-20</sup>

**Tabla 4.** Perfil de unión a receptores de los antipsicóticos de segunda generación.

Molécula	D1	D2	D3	D4	D5	5-HT1A	5-HT2A	5-HT2C	5-HT7	H1	M1	$\alpha 1$	$\alpha 2$
Aripiprazol	+	◆◆◆◆	+++	+	◇	◆◆◆	+++	++	++	++	◇	++	+
Asenapina	+++	+++	++++	+++	◆	+++	++++	++++	++++	+++	◇	+++	+++
Brexipiprazol	+	◆◆◆	+++	++++		◆◆◆◆	++++	++	+++	++	◇	+++	++++
Clozapina	+	+	+	++	+	◆	+++	++	++	+++	◆◆◆	+++	+
Lurasidona	+	+	++	++		◆	++++	+	++++	◇	◇	++	++
Olanzapina	++	++	++	++	++	◇	+++	++	+	+++	+++	++	+
Paliperidona	+	+++	+++	++	++	+	+++	++	+++	+++	◇	+++	++
Quetiapina	◇	+	+	◇	◇	◆	+	◇	+	+++	+	++	◇
Risperidona	+	+++	+++	+++	+	+	+++	++	+++	++	◇	+++	+++
Ziprasidona	+	+++	+++	++	+	◆◆◆	++++	++++	+++	++	◇	+++	+

++++=unión muy fuerte    +++=unión fuerte    ++ = unión moderada    + = unión débil    ◇ = unión muy débil o nula  
 Para agonistas parciales se utiliza el símbolo ◆ en lugar de + para denotar valores de unión relativos.

Adaptado de: American Psychiatric Association, 2021

Los estudios han demostrado que entre el 75% y el 87 % de los pacientes que presentan un primer episodio de psicosis responden a la terapia antipsicótica primaria en un plazo de cuatro semanas a un año.<sup>21</sup>



Por otra parte, los ASG se prefieren a los de primera generación (APG) porque se asocian con menos frecuencia a efectos adversos extrapiramidales (EP) como tremor, rigidez, acatisia y disquinesia tardía entre otros.

No obstante, los ASG ocasionan con mayor frecuencia efectos adversos metabólicos como aumento de peso, hiperlipidemia y diabetes, con una variabilidad sustancial entre los diferentes fármacos, como se muestra en la **Tabla 5**.<sup>18,20</sup>

**Tabla 5.** Perfil de eventos adversos de los ASG.

Molécula	Acatisia	Parkinsonismo	Distonía	Disquinesia tardía	Hiperprolactinemia	Efecto anticolinérgico	Sedación	Convulsiones	Ortostasis	Prolongación QT	Aumento de peso	Hiperlipidemia	Glucosa alterada
Aripiprazol	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Asenapina	++	+	++	++	+	++	+	++	++	++	++	++	++
Brexipiprazol	++	+	+	+	+	++	+	+	++	+	++	+	+
Clozapina	+	+	+	+	+	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++
Lurasidona	++	++	++	++	+	++	+	+	+	+	++	++	++
Olanzapina	++	++	+	+	++	++	+++	++	++	++	+++	+++	+++
Paliperidona	++	++	++	++	+++	+	+	+	++	++	++	++	+
Quetiapina	+	+	+	+	+	++	+++	++	++	++	++	+++	++
Risperidona	++	++	++	++	+++	+	++	+	++	++	++	+	++
Ziprasidona	++	+	+	+	++	+	++	+	++	+++	+	+	+

+ =Rara vez      ++ =Ocasionalmente      +++ =Frecuentemente

Adaptado de: American Psychiatric Association, 2021

### 2.3 TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO EL MANEJO DE LOS SÍNTOMAS PSICÓTICOS

Los estudios de eficacia de tratamiento en trastorno esquizoafectivo son limitados y heterogéneos debido a las controversias existentes acerca del diagnóstico de esta entidad. Asimismo, los metaanálisis formales son limitados y no disponemos de directrices de consenso para su manejo.<sup>21-23</sup>

El tratamiento antipsicótico es considerado el pilar de la farmacoterapia para el trastorno esquizoafectivo, tanto para el subtipo depresivo como el bipolar, en combinación con antidepresivos o estabilizadores del ánimo según el caso.<sup>23</sup>

Actualmente, solo las formulaciones de liberación prolongada (ER) y de Larga Acción Inyectables (LAI) de paliperidona, junto con risperidona, han demostrado ser efectivas en el tratamiento del trastorno esquizoafectivo.<sup>20</sup>

Otra evidencia disponible deriva indirectamente de estudios en pacientes con esquizofrenia.

**PALIPERIDONA ES EL ÚNICO ANTIPSICÓTICO APROBADO POR FDA Y EMA PARA EL TRATAMIENTO DEL TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO.**<sup>21,22</sup>



## 2.4 ADHERENCIA AL TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE RECAÍDAS

### UNA NECESIDAD NO RESUELTA

La recaída en la esquizofrenia o en el trastorno esquizoafectivo puede considerarse como el regreso de la enfermedad después de una recuperación parcial.<sup>24</sup> Hasta el 81,9 % de las personas con estas patologías experimentan una recaída dentro de los cinco años posteriores al diagnóstico.<sup>1</sup>

La hospitalización es un criterio comúnmente aceptado para definir la recaída en la esquizofrenia y el trastorno esquizoafectivo.<sup>1,24</sup>

Las recaídas en estos pacientes pueden manifestarse inicialmente con la exacerbación aguda de los síntomas, asociándose a la larga con el incumplimiento de la medicación, alteraciones en el funcionamiento, problemas legales y autolesiones.<sup>1</sup>

Pero la recaída, como período de psicosis activa, también puede estar asociada con la progresión de la enfermedad. Estudios de seguimiento han demostrado que una mayor frecuencia de recaídas puede estar asociada con peores resultados y reducción de la respuesta a la medicación antipsicótica.<sup>24</sup>

La mantención de la terapia antipsicótica puede reducir de 2 a 3 veces el riesgo de recaída.<sup>24</sup> Por lo tanto, la interrupción de la medicación representa una barrera crucial para el tratamiento efectivo de la esquizofrenia y el trastorno esquizoafectivo.<sup>12,24</sup>

Los pacientes que abandonan su tratamiento farmacológico tienen una tasa de recaídas superior al 70 %, en contraste con el 20-40 % de aquellos que mantienen una buena adherencia a la medicación.<sup>12</sup>

A pesar de que esta relación entre cumplimiento del tratamiento y prevención de recaídas ha sido bien estudiada, la falta de adherencia a la medicación sigue siendo un enorme desafío en el tratamiento de personas con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo.<sup>24,25</sup>



**LA FALTA DE ADHERENCIA A LA MEDICACIÓN ES UN PREDICTOR DE RECAÍDAS, PARTICULARMENTE DE LA PRIMERA RECAÍDA.<sup>1</sup>**

Muchos factores contribuyen a la falta de adherencia parcial o total al tratamiento, entre ellos:

- Falta de concientización.
- Actitud negativa hacia la medicación.
- Cronicidad de la enfermedad.
- Regímenes de tratamiento complejos.
- Efectos secundarios de los medicamentos.
- Acceso y costo de los medicamentos.
- Funcionamiento social alterado del paciente.

Además, la falta de adherencia entre pacientes con esquizofrenia y trastornos esquizoafectivos se ha asociado con deterioro cognitivo, depresión, abuso de sustancias, atención inadecuada o fragmentada, falta de apoyo familiar, influencias culturales y un nivel socioeconómico más bajo.<sup>25</sup>

Las tasas de discontinuación de antipsicóticos orales oscila entre 26%-44%, hasta dos tercios de los casos corresponde a falta de adherencia.<sup>26</sup>



LOS REGISTROS REALIZADOS EN  
FINLANDIA PONEN EN EVIDENCIA  
QUE EL TRATAMIENTO CONTINUO CON  
FORMULACIONES DE ANTIPSICÓTICOS DE  
LARGA ACCIÓN INYECTABLES (LAI) EN LA  
PRÁCTICA CLÍNICA, **SUPERA A LA  
MEDICACIÓN ORAL EN LA PREVENCIÓN  
DE RECAÍDAS Y REHOSPITALIZACIONES.**<sup>24</sup>





## 2.5 ANTIPSICÓTICOS DE LARGA ACCIÓN INYECTABLES (LAI)

### BENEFICIOS ASOCIADOS

Los **antipsicóticos de Larga Acción Inyectables (LAI)**, originalmente llamados antipsicóticos de depósito, se desarrollaron con el propósito de **mantener las concentraciones plasmáticas estables del fármaco** y de esta forma poder reducir el riesgo de recaída y eventos adversos.<sup>26</sup>

### Comportamiento farmacocinético de los antipsicóticos LAI

La tasa de absorción puede verse profundamente afectada por la formulación del fármaco y la vía de administración, lo que tiene implicaciones para el inicio y la duración de la acción de los antipsicóticos orales y de los LAI.<sup>25</sup>

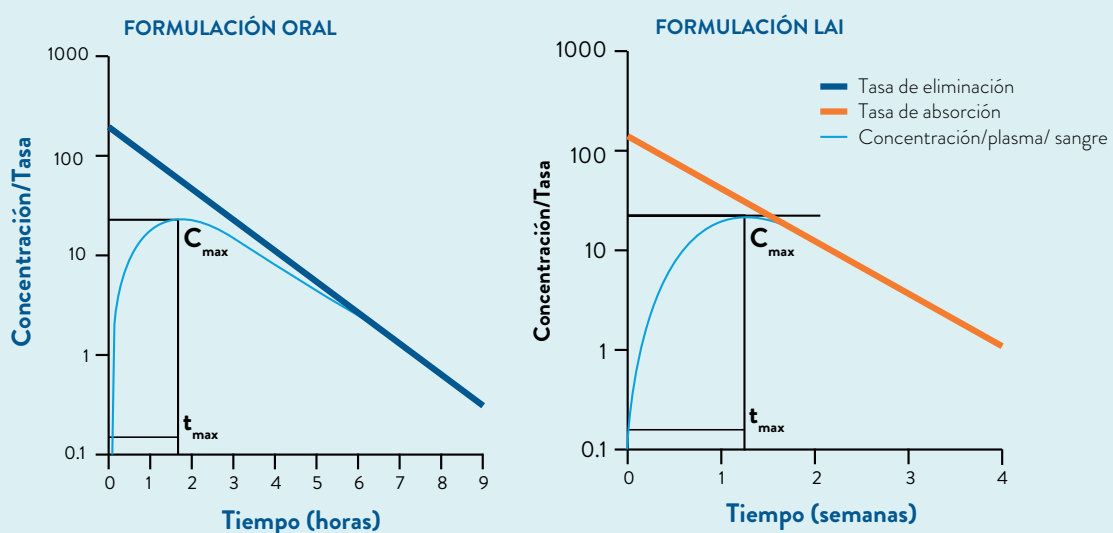
Los antipsicóticos de larga acción inyectables (LAI) tienen perfiles farmacocinéticos muy diferentes a los de los antipsicóticos orales.<sup>26</sup>

Los antipsicóticos LAI se administran por inyección intramuscular o subcutánea y el fármaco se absorbe lentamente desde el sitio de la inyección hacia la circulación.<sup>26</sup>

La absorción puede verse afectada por las propiedades del medicamento, como la solubilidad en agua y el vehículo de administración, así como por factores del paciente como el peso corporal, la grasa subcutánea y la vascularización del área de inyección.<sup>26</sup>

En la mayoría de las preparaciones de antipsicóticos LAI, un gran porcentaje del producto inyectado permanece inicialmente en el área de la inyección. Por lo tanto, la tasa de absorción de los antipsicóticos LAI es más lenta que la tasa de eliminación, resultando en una cinética "flip-flop", donde el tiempo para alcanzar el estado estable depende de la absorción y la concentración en el estado estable depende de la eliminación, como se muestra en la **Figura 7**.<sup>26</sup>

**Figura 7.** Concentración plasmática máxima vs tiempo para formulaciones orales y de larga acción inyectables (LAI).




C<sub>max</sub>: Concentración plasmática máxima; t<sub>max</sub>: Tiempo hasta la Concentración plasmática máxima

La "vida media aparente" de los antipsicóticos LAI refleja su absorción lenta y gradual desde el sitio de inyección, lo que contribuye a una duración prolongada de su concentración plasmática. Una vez absorbido en el torrente sanguíneo, la distribución y eliminación de los LAI son similares a las de los antipsicóticos orales. Algunas formas de administración no oral evitan el metabolismo inicial en el hígado, lo que aumenta su biodisponibilidad en comparación con la administración oral.<sup>26</sup>

La tasa de absorción más lenta de los LAI en comparación con los antipsicóticos orales puede llevar a menores diferencias entre las concentraciones máximas y mínimas en plasma, lo que podría estar asociado con menos efectos adversos y mejor tolerabilidad.<sup>26</sup>

Las fluctuaciones en estas concentraciones pueden variar ampliamente según el antipsicótico y la formulación, y fluctuaciones mayores pueden afectar negativamente la respuesta clínica y la tolerabilidad. En general, las formulaciones y los intervalos de dosificación que resultan en una relación entre concentración plasmática máxima y mínima  $\leq 2$ , como es el caso de paliperidona mensual,

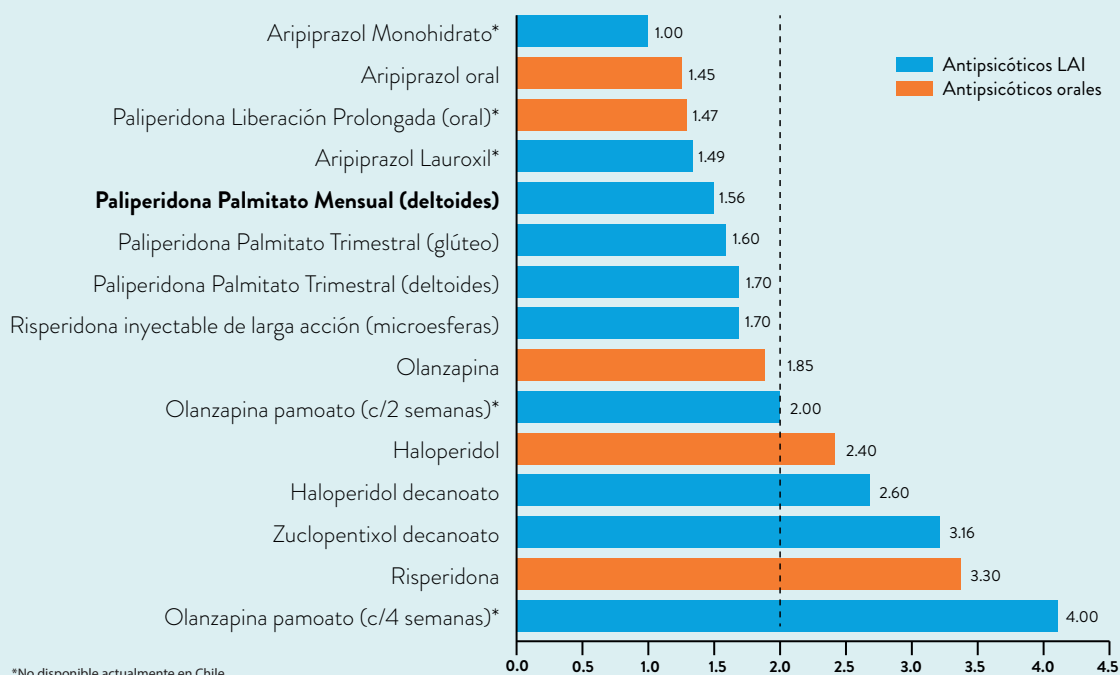


**LAS FORMULACIONES Y LOS INTERVALOS DE DOSIFICACIÓN ASOCIADOS A RELACIÓN ENTRE CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA MÁXIMA Y MÍNIMA  $\leq 2$ , COMO PALIPERIDONA MENSUAL, PUEDEN OFRECER UN BUEN EQUILIBRIO ENTRE EFICACIA Y TOLERABILIDAD.<sup>26</sup>**

pueden ofrecer un buen equilibrio entre eficacia y tolerabilidad.<sup>26</sup>

La **Figura 8** representa la relación entre concentración plasmática máxima y mínima de antipsicóticos orales y diferentes LAI.

**Figura 8.** Relación entre concentración plasmática máxima y mínima de los antipsicóticos orales y diferentes LAI.



## Beneficios clínicos asociados al uso de antipsicóticos LAI

Los beneficios clínicos asociados al uso de antipsicóticos LAI en comparación con las formulaciones orales incluyen:<sup>19,24,26,28,29</sup>

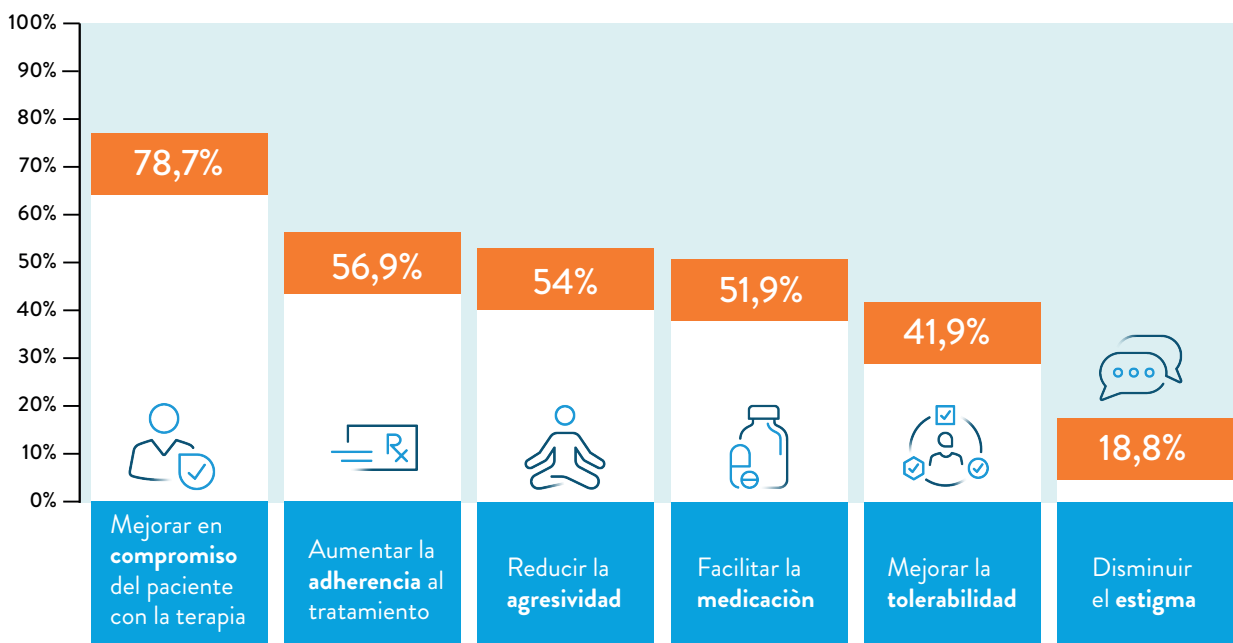
- Mayor efectividad debido a:
  - Reducción del riesgo de hospitalización hasta 30% vs. antipsicóticos orales.
  - Menor tasa de recaídas.
  - Menor tasa de interrupción de tratamiento por ineficacia.
  - Mayor adherencia tratamiento.
  - Mayor precisión de dosis con disponibilidad confiable del fármaco.
- Menor riesgo de mortalidad  
Eliminación de la necesidad de recordar la toma de comprimidos diariamente.
- Contacto regular con el profesional de la salud para administrar la inyección.

- Sensación subjetiva de mejor control de los síntomas.
- Perfil de efectos adversos más favorable.
- Disminución de los costos médicos asociados a menos ingresos hospitalarios y recaídas con mejores resultados clínicos.

Un análisis del estudio observacional STAR Network Depot Study llevado a cabo en Italia, nos muestra las razones para usar un LAI por primera vez en la consulta psiquiátrica habitual en una muestra de 451 pacientes, resumidas en la **Figura 9**.<sup>28</sup>

**CERCA DEL 80% DE LOS PSIQUIATRAS SEÑALARON QUE LA PRINCIPAL RAZÓN PARA USAR UN LAI FUE MEJORAR EL COMPROMISO DEL PACIENTE CON EL TRATAMIENTO EN EL AMBIENTE DE LA CONSULTA AMBULATORIA, SEGUIDA DE LA NECESIDAD DE MEJORAR LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO.**<sup>28</sup>

**Figura 9.** Razones para iniciar el uso de antipsicóticos LAI en la práctica psiquiátrica habitual.



Adaptado de: Barbui C et al, 2020

# LOS EXPERTOS RECOMIENDAN CONSIDERAR EL USO DE ANTIPSICÓTICOS LAI DE SEGUNDA GENERACIÓN PARA:<sup>26</sup>

- PACIENTES CON BAJA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO.
- PACIENTES EN ETAPAS TEMPRANAS DE LA ENFERMEDAD.





## El lugar de los antipsicóticos LAI en el tratamiento de la esquizofrenia y del trastorno esquizoafectivo

Los antipsicóticos LAI se utilizaban clásicamente en pacientes con baja adherencia al tratamiento, en fases avanzadas de la enfermedad.

No obstante, una vez disponibles los antipsicóticos LAI de segunda generación, las recomendaciones clínicas actuales proponen valorar su uso en cualquier fase de la enfermedad, incluyendo los estadios iniciales, en los que asegurar que el adecuado cumplimiento terapéutico se asocia a una reducción en el número de recaídas y hospitalizaciones y, como consecuencia, a un mejor pronóstico a largo plazo.<sup>12</sup>

### Recomendaciones de las guías clínicas internacionales de referencia

La guía de práctica clínica de la Asociación Psiquiátrica Americana (APA) recomienda el uso de antipsicóticos LAI en pacientes que prefieren este tratamiento o tienen antecedentes de adherencia baja o incierta.<sup>19</sup>

Si se planea un tratamiento con un antipsicótico LAI, generalmente se realiza una prueba con la formulación oral del mismo medicamento para asegurar la eficacia y la tolerabilidad. La conversión de una dosis oral de medicamento a la dosis correspondiente de la formulación LAI varía de acuerdo con cada medicamento y recomendación del fabricante.<sup>19</sup>

Ante respuesta insuficiente a un antipsicótico oral, puede justificarse una prueba con un LAI.<sup>19</sup>

El uso de un antipsicótico LAI es recomendable en pacientes en transición de ambientes de tratamiento, cuando la adherencia futura es incierta y existe riesgo de baja adherencia como, por ejemplo, al momento del alta hospitalaria o de salida de un centro penitenciario.<sup>19</sup>

Otro grupo de pacientes que se pueden beneficiar de los antipsicóticos LAI son aquellos con conciencia limitada de la necesidad de tratamiento o con trastorno por consumo de sustancias coexistente debido a la alta probabilidad de baja adherencia.<sup>19</sup>

La guía de la Asociación Británica de Psiquiatría establece que se debe ofrecer a los pacientes la opción de antipsicóticos LAI para el tratamiento de mantención, dada la evidencia de un menor riesgo de recaídas. Se debe considerar una formulación LAI cuando el paciente lo prefiera, cuando la falta de adherencia previa ha provocado recaídas frecuentes o cuando evitar la falta de adherencia sea una prioridad clínica.<sup>24</sup>

El cambio de una formulación oral a una LAI puede ser beneficiosa en caso de respuesta insuficiente.<sup>24</sup>

La selección del antipsicótico LAI debe tener en cuenta su perfil farmacológico y de efectos adversos.<sup>24</sup>





**COMPASSIA®**

Farmacología



Paliperidona, el principio activo de COMPASSIA®, es un antipsicótico de segunda generación (ASG), pertenece a la clase química de los derivados de benzisoxazol y es el principal metabolito activo de risperidona (**Figura 10**).<sup>21</sup>

Desde el año 2006 ha sido registrado en Estados Unidos, Europa y diferentes países del mundo en su formulación oral de liberación prolongada (ER) y en formulación de larga acción inyectable (LAI) como palmitato de paliperidona, para ser aplicada cada 1,3 y 6 meses respectivamente.<sup>21, 31-35</sup>

Las opciones de 3 y 6 meses deben ser utilizadas solamente después de haber utilizado la opción mensual.<sup>21</sup>

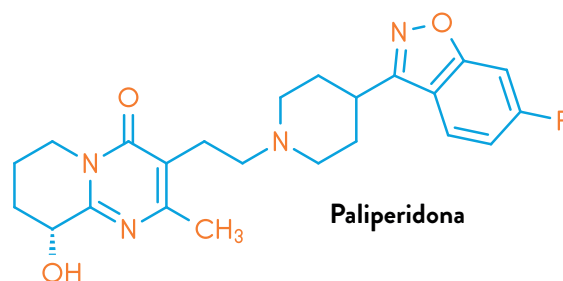
A continuación, revisaremos el perfil farmacológico y clínico de la **formulación LAI mensual de paliperidona**, a partir de la evidencia disponible.

### 3.1 MECANISMO DE ACCIÓN

Al igual que con otros ASG, si bien no se conoce el mecanismo de acción exacto de paliperidona se ha postulado que su eficacia terapéutica deriva de la acción central combinada sobre los dos principales sistemas neurotransmisores involucrados en la esquizofrenia y el trastorno esquizoafectivo: dopaminérgico y serotoninérgico.<sup>36,37</sup>

La **Figura 11** representa el mecanismo de acción de paliperidona que podemos resumir de la siguiente forma:<sup>36,37</sup>

**Figura 10.** Paliperidona: Estructura química.



#### MECANISMO PRINCIPAL.<sup>36,37</sup>

- A-** Antagonismo de los receptores de dopamina  $D_2$  en la vía mesolímbica, relacionado con el control de los síntomas positivos.
- B-** Antagonismo de los receptores de serotonina  $5-HT_{2A}$  en la corteza prefrontal, relacionado con el control de los síntomas positivos y negativos.

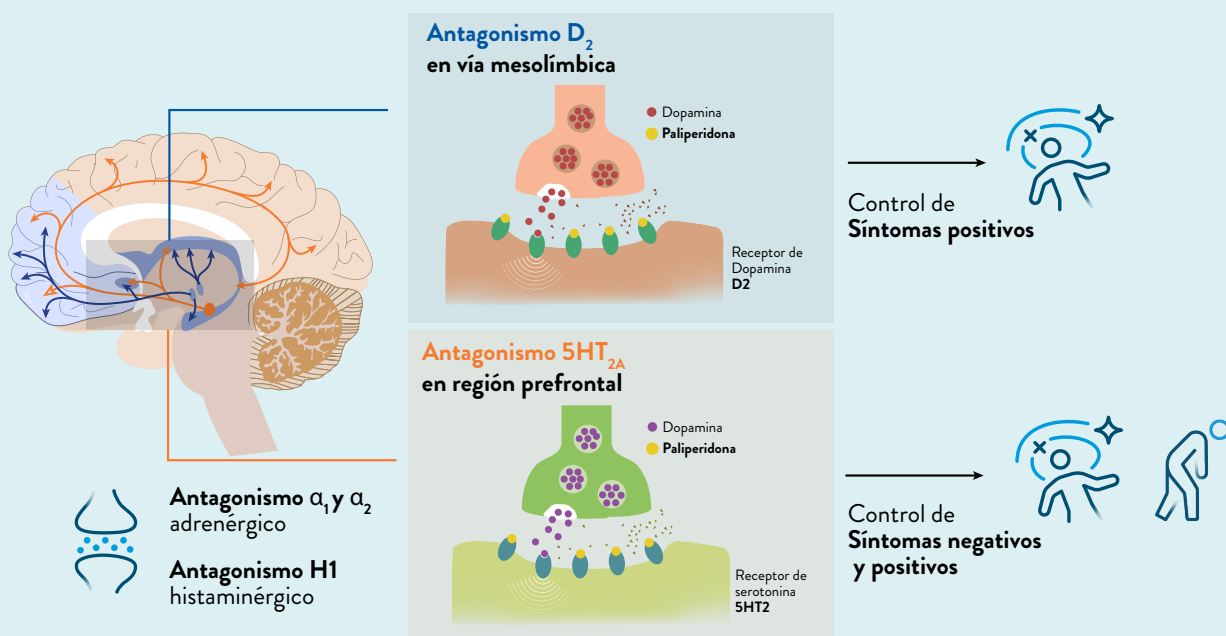
#### ADICIONALMENTE:

- C-** Antagonismo de los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ .
- D-** Antagonismo del receptor de histamina  $H_1$ .

#### NO TIENE AFINIDAD POR:

- Receptores colinérgicos  $M_1$ .
- Receptores adrenérgicos  $\beta_1$  y  $\beta_2$ .

**Figura 11.** Mecanismo de acción de paliperidona.



Elaborado a partir de: Gilday E. Nasrallah H. 2012 y Gopal S. et al. 2010

## 3.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

### Absorción

El palmitato de paliperidona es un éster casi insoluble en agua, creado para aumentar su superficie generando nanopartículas que penetran en el tejido muscular al momento de la inyección.<sup>37</sup>

Allí las partículas se agrupan en el sitio de inyección y se disuelven muy lentamente.<sup>37</sup>

El palmitato de paliperidona se hidroliza a paliperidona y de esta forma ingresa a la circulación sistémica durante un período prolongado de 125 a 245 días.<sup>37</sup>

In vitro, se encontró que la actividad farmacológica de los enantiómeros (+) y (-) de paliperidona era cualitativa y cuantitativamente similar.<sup>37</sup>

El tiempo hasta la concentración plasmática máxima (**Tmax**) fue 13 días.<sup>37</sup>

La liberación de paliperidona comienza tan pronto como el día 1 y dura hasta 126 días.<sup>35</sup> El **estado estable** se alcanza a los 8 meses aproximadamente.<sup>38</sup>

Hay una liberación inicial de 17% de la dosis aproximadamente y el resto se libera de manera más lenta, lo que permite una vida media prolongada. Este proceso de disolución lenta permite la dosificación una vez al mes.<sup>37</sup>

Es recomendable iniciar el tratamiento con paliperidona LAI en 2 tiempos, ambas inyecciones en el músculo deltoides, para una respuesta más rápida:

- Día 1: 150 mg.
- Día 8: 100 mg



Para obtener una respuesta antipsicótica satisfactoria, la ocupación del receptor  $D_2$  debe estar entre el 60 y el 80%. La concentración plasmática de 7.5 ng/mL se asoció con una ocupación del receptor  $D_2$  del 60%.

Después de iniciar el tratamiento con 150 mg, el 84% de los pacientes alcanzarán la concentración de 7.5 ng/mL en una semana.

Este esquema de administración permite obtener la respuesta terapéutica 3 meses antes que otros esquemas alternativos (inyección en glúteo, no administrar la dosis del día 8) tanto en paciente sintomáticos agudos como estables.<sup>37</sup>

### Biotransformación y excreción

Paliperidona se metaboliza mínimamente por las enzimas citocromo P450 2D6 y P450 3A4, aunque su papel clínico es considerado irrelevante.<sup>37</sup>

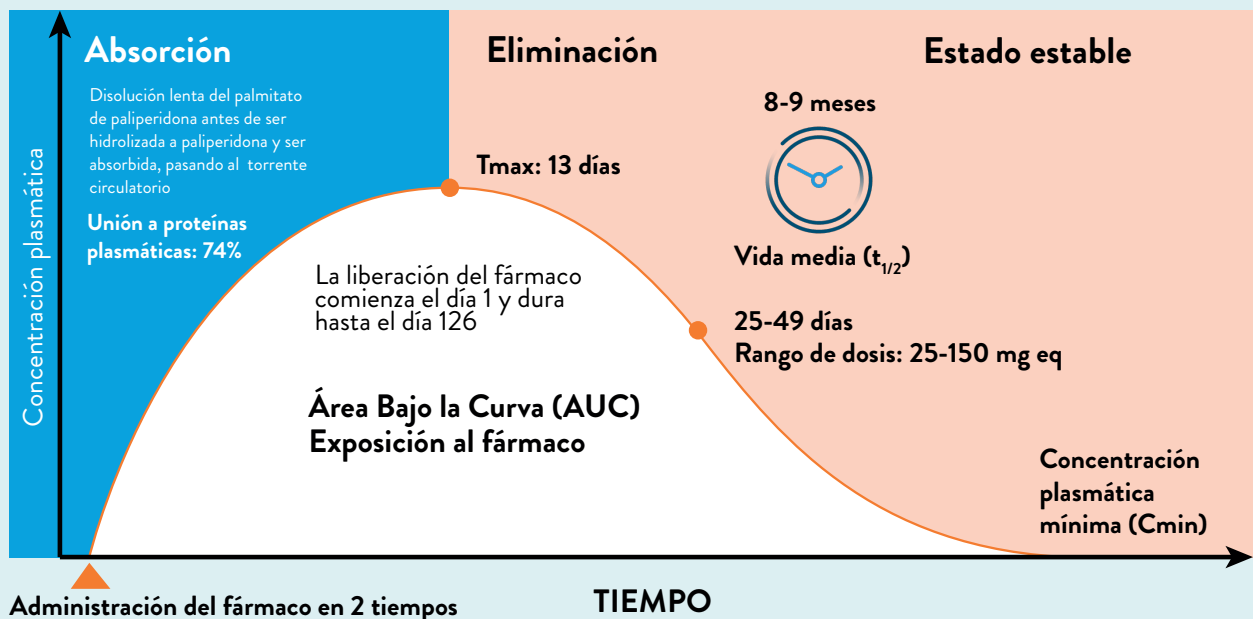
Su metabolismo hepático es mínimo, se excreta 59% en orina y 11% en heces de forma no metabolizada. No se recomienda el tratamiento con paliperidona LAI en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa.<sup>37,38</sup>

La vida media de paliperidona tras la administración de una dosis única de 25 a 150mg equivalentes (mg eq), osciló entre 25 y 49 días.<sup>37</sup>

El índice de masa corporal (IMC), depuración de creatinina, lugar de inyección (deltoides vs. glúteo), volumen de inyección y longitud de la aguja son variables que intervienen en el comportamiento farmacocinético de paliperidona LAI, aspectos que profundizaremos en la sección COMPASSIA®.<sup>37,38</sup>

La **Figura 12** resume el comportamiento farmacocinético de paliperidona LAI mensual.<sup>36-38</sup>

**Figura 12.** Comportamiento farmacocinético de paliperidona LAI mensual.



Elaborado a partir de: Gilday E. Nasrallah H. 2012; Gopal S. et al. 2010 ; Toja-Camba, F.J et al,2021

4

**COMPASSIA®**

Eficacia y Seguridad

# 4

## COMPASSIA® Eficacia y Seguridad

Paliperidona LAI mensual (principio activo de COMPASSIA®) cuenta con un considerable número de estudios clínicos controlado, observacionales y del mundo real que constituyen un sólido respaldo de su eficacia, efectividad y seguridad.<sup>37-51</sup>

Los estudios abarcan las diferentes etapas de la esquizofrenia y las posibles situaciones clínicas que ameritan una toma de decisiones con respecto al tratamiento antipsicótico, así como también del trastorno esquizoafectivo.<sup>39-53</sup>

### 4.1 EFICACIA Y TOLERABILIDAD EN ESQUIZOFRENIA

#### 4.1.1 FASE AGUDA

##### CONTROL DE LOS SÍNTOMAS

#### Estudio de 3 dosis en esquizofrenia aguda<sup>40</sup>



Estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de dosis fija, de **13 semanas** de duración.



En 652 pacientes adultos con exacerbación aguda de esquizofrenia.



- Día 1: 150 mg eq de paliperidona LAI, en el músculo deltoides.
- Días 8, 16 y 64: 25, 100 y 150 mg eq de palmitato de paliperidona respectivamente y placebo.
- Niveles plasmáticos terapéuticos desde el día 8 en todos los grupos de paliperidona LAI.



#### Resultados

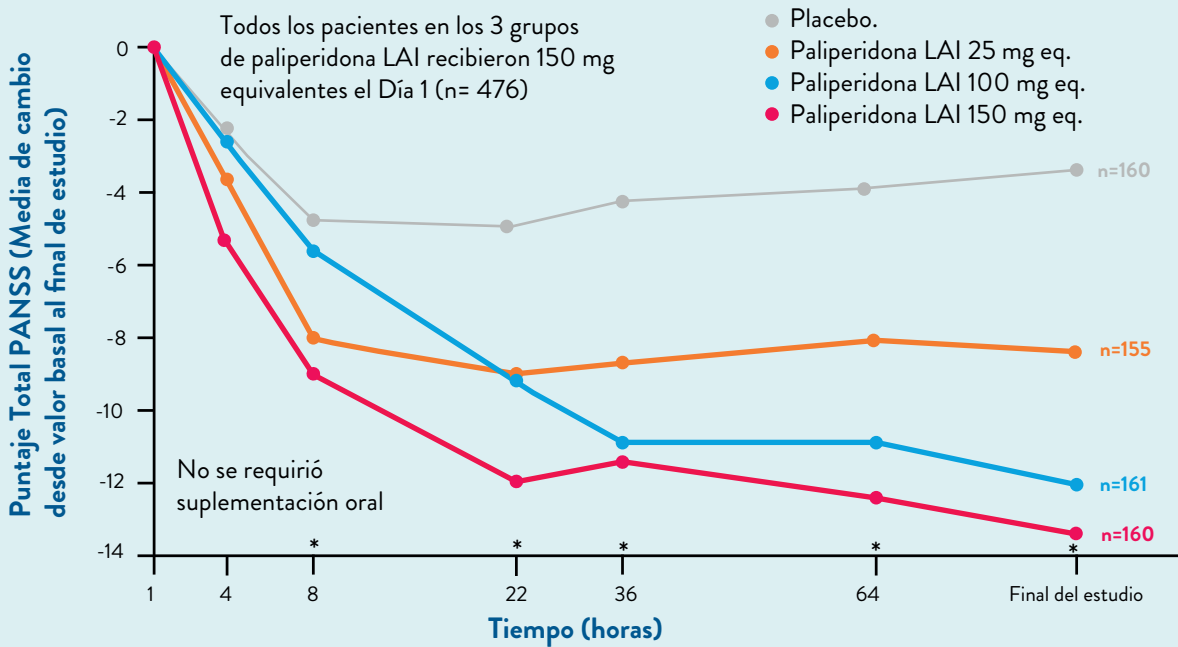
- Mejoría significativa en puntuación PANSS total en los 3 grupos de paliperidona vs. placebo desde el día 8 para 125 y 150 mg eq. y en el día 22 para 100 mg eq.  $p = 0,001$  (**Figura 13**).
- Mejoría significativa en Escala de Impresión Global (ICG) y subescalas PANSS con 100 y 150 mg eq.,  $p \leq 0,02$ . (**Figura 14**).
- Los eventos adversos más comunes fueron dolor en el sitio de inyección y sedación.



EL TRATAMIENTO CON PALIPERIDONA LAI DEMOSTRÓ SER EFICAZ Y BIEN TOLERADO EN EL RANGO DE DOSIS ENTRE 25 Y 150 MG EQUIVALENTES, EN PACIENTES ADULTOS CON EXACERBACIÓN AGUDA DE ESQUIZOFRENIA.<sup>40</sup>



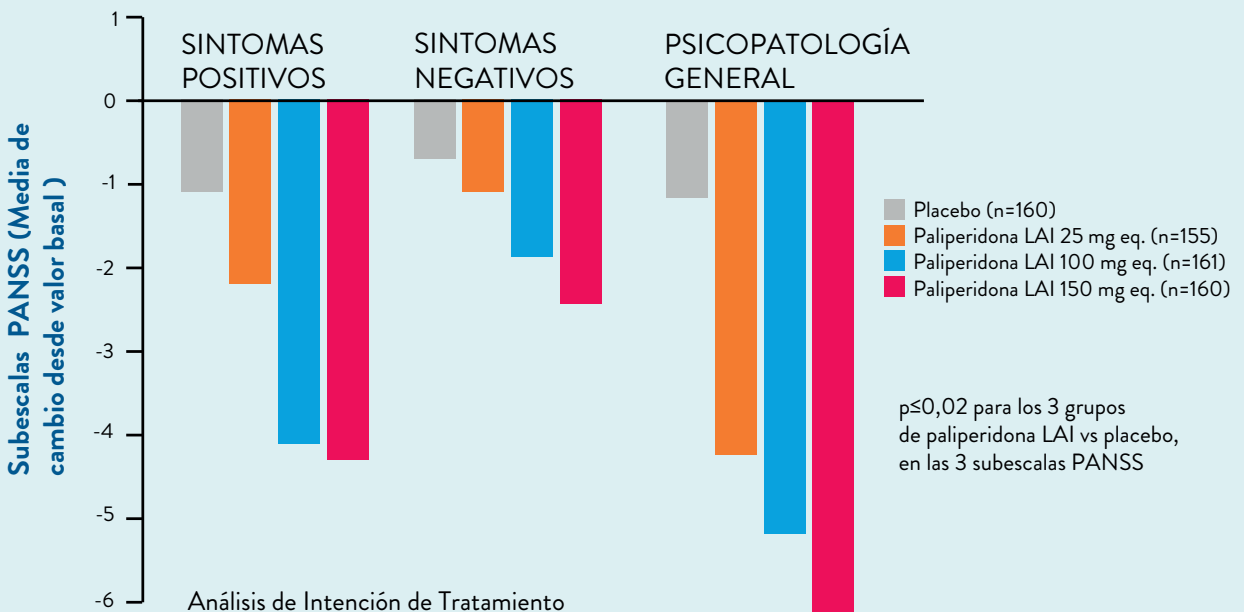
**Figura 13.** Paliperidona LAI en esquizofrenia aguda. Cambios en puntaje de Escala PANSS total a 13 semanas de tratamiento.



\*Valores no ajustados de  $p < 0,05$  en el día 8 para los grupos asignados a palmitato de paliperidona 25 y 150 mg eq. vs. placebo y en el día 22 para el grupo de 100 mg eq. Los hallazgos del día 8 reflejan la dosis inicial de 150 mg eq. en el día 1

Adaptado de: Pandina et al. 2010

**Figura 14.** Paliperidona LAI en esquizofrenia aguda. Cambios en puntaje de las 3 subescalas PANSS.



Adaptado de: Pandina et al. 2010



## Estudio de 3 dosis en esquizofrenia aguda <sup>40</sup>



652 adultos con esquizofrenia.



Doble ciego de **13 semanas**.

Paliperidona LAI mensual: 50, 100 y 150 mg eq. vs. placebo.



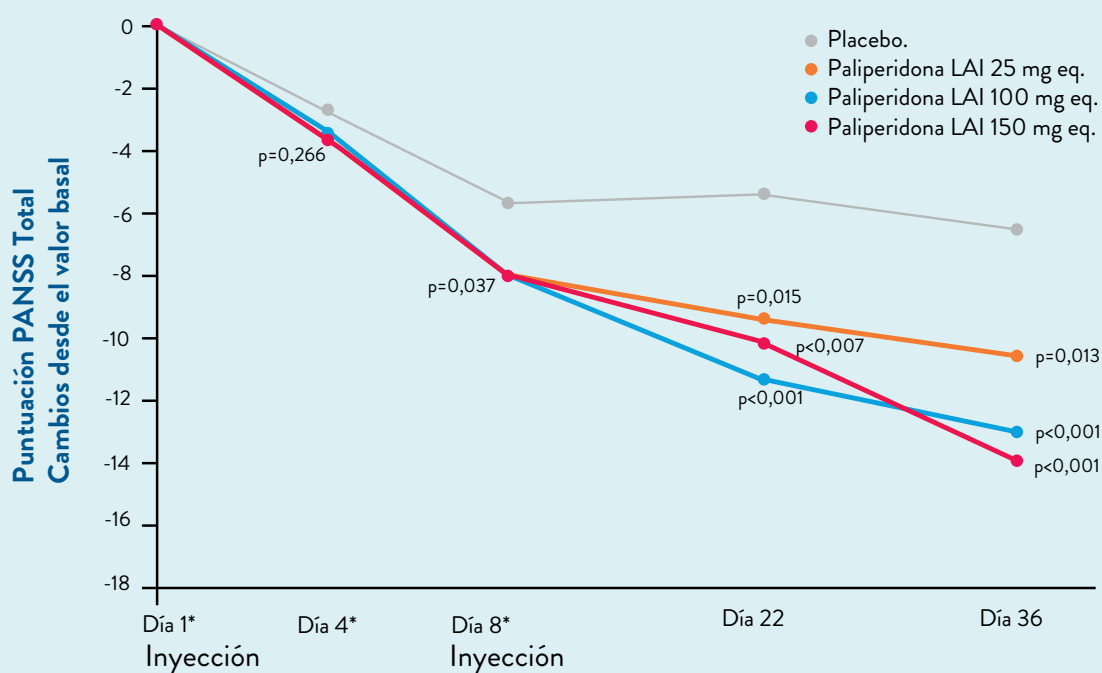
- Día 1: 150 mg eq.
- Día 8 y luego mensual: dosis fija aleatoria.



## Resultados

- Mejoría significativa con paliperidona LAI mensual vs. placebo en PANSS total en el día 8 ( $p = 0,037$ ).
- Mejoría continua en PANSS al día 22 ( $p \leq 0,007$  y día 36 ( $p < 0,001$ ) vs. Placebo. **(Figura 15)**.
- Los eventos adversos mayormente reportados con paliperidona LAI agitación, dolor de cabeza y dolor en el sitio de la inyección y ansiedad.

**Figura 15.** Paliperidona LAI vs placebo en esquizofrenia aguda. Cambios en la Escala PANSS total desde el valor basal.



\* Todos los grupos de paliperidona ILA mensual recibieron 150 mg eq. el Día 1

Adaptado de: Pandina et al. 2010

**PALIPERIDONA LAI MENSUAL DEMOSTRÓ UNA MEJORÍA SIGNIFICATIVA TEMPRANA DE LOS SÍNTOMAS DE LA ESQUIZOFRENIA A PARTIR DEL DÍA 8 DE TRATAMIENTO, MANTENIENDO ESTA RESPUESTA HASTA EL FINAL DEL ESTUDIO, CON UNA TENDENCIA DEPENDIENTE DE LA DOSIS Y UN PERFIL DE TOLERABILIDAD DE ACUERDO CON LO ESPERADO.<sup>41</sup>**



## 4.1.2 FASE DE MANTENCIÓN

### PREVENCIÓN DE RECAÍDAS

#### Retraso del tiempo de recaída<sup>45</sup>



Diseño en 5 fases, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo (Figura 16).



410 pacientes adultos con esquizofrenia estables sintomatológicamente.



3 dosis de palmitato de paliperidona: 25, 50 y 100 mg eq. o placebo.



#### Resultados

EL ANÁLISIS INTERINO REALIZADO TRAS 68 EVENTOS DE RECAÍDA INDICÓ LA SUPERIORIDAD DE LA EFICACIA DE PALIPERIDONA LAI ( $P < 0,0001$ ), POR LO QUE EL COMITÉ INDEPENDIENTE DE MONITOREO DE DATOS RECOMENDÓ LA FINALIZACIÓN TEMPRANA DEL ESTUDIO.<sup>44</sup>

Figura 16. Prevención de recaídas. Diseño en 5 fases.

### UN ESTUDIO DISEÑADO EN 5 FASES

1



SELECCIÓN Y PRUEBA DE TOLERABILIDAD ORAL  
7 DÍAS



2



TRANSICIÓN ABIERTA A PALIPERIDONA LAI (PANSS  $< 120p$ )  
Días 1 y 8: 50 mg eq  
Mensual. 25, 50 o 100 mg eq.  
9 SEMANAS



3



MANTENCIÓN ABIERTA (PANSS  $\leq 75p$ )  
Dosis ajustadas según necesidades clínicas  
24 SEMANAS



4



FASE DOBLE CIEGO  
Aleatorizados 1:1 paliperidona LAI o placebo  
DURACIÓN VARIABLE



5



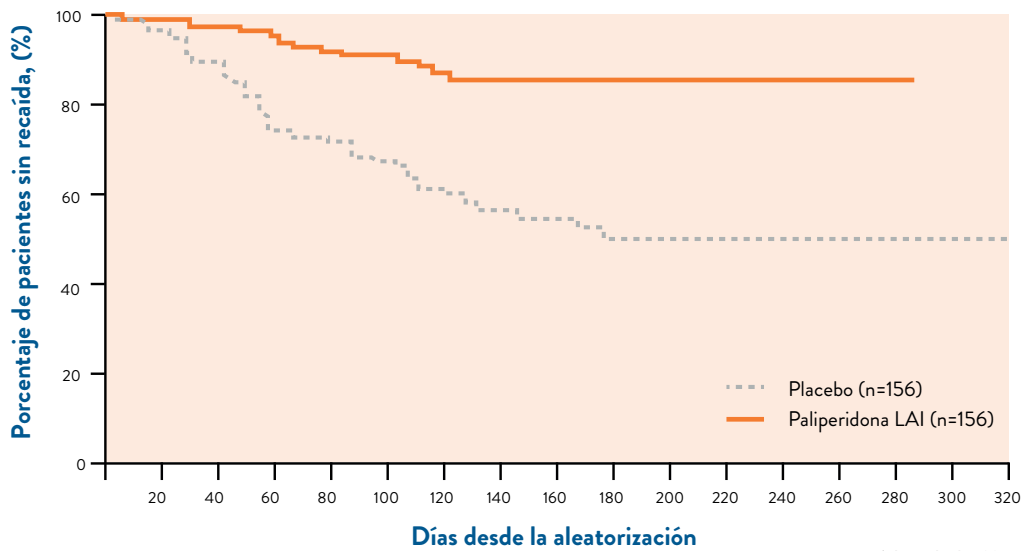
FASE DE EXTENSIÓN ABIERTA  
Opcional  
52 SEMANAS

Adaptado de: Hough et al. 2010

Paliperidona LAI en fase doble ciego, retrasó significativamente el tiempo hasta la recaída vs. placebo ( $p < 0,0001$ ). **(Figura 17)**

La razón de riesgo (placebo/ paliperidona LAI) : 3,60 (IC 95%: 2,45-5,28).

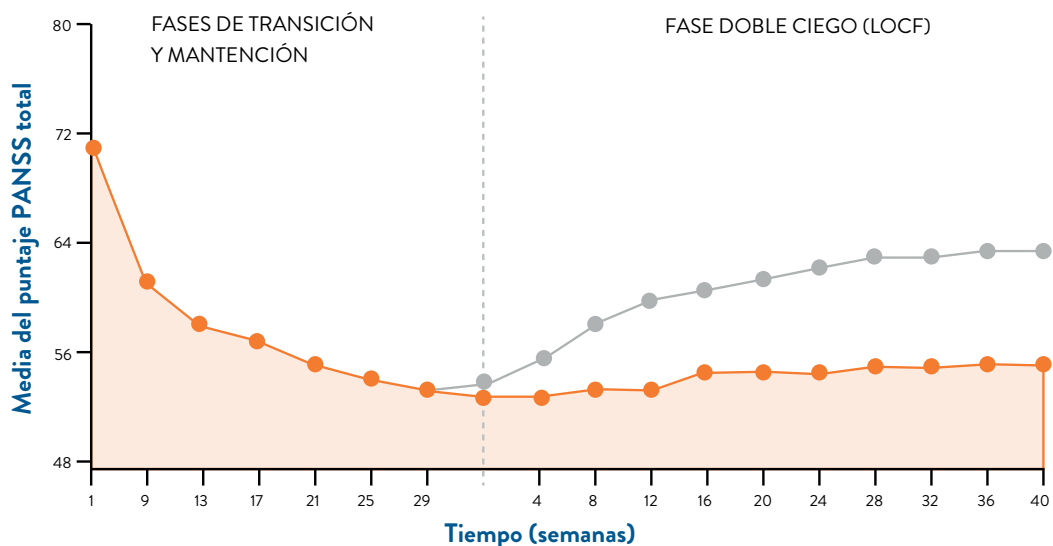
**Figura 17.** Tiempo hasta la recaída. Análisis interino-Curvas de Kaplan Meier.



Adaptado de: Hough et al. 2010

Paliperidona LAI redujo ~20 puntos en la puntuación PANSS total, manteniéndose estable, lo que indica un control adecuado de los síntomas, al contrario de lo evidenciado en el grupo placebo, donde la puntuación PANSS total aumentó. **(Figura 18)**

**Figura 18.** Cambios en la puntuación PANSS total, en el tiempo: mantención.



LOCF: Last Observation Carried Forward

● Paliperidona LAI (n=205, doble ciego)

● Placebo (n=203, doble ciego)



**PALIPERIDONA LAI RETRASÓ SIGNIFICATIVAMENTE EL TIEMPO HASTA LA RECAÍDA, REDUCIENDO EL RIESGO 36% VS. PLACEBO, CON BUENA TOLERABILIDAD.<sup>45</sup>**

## Estudio PRIDE

(Paliperidone Palmitate Research in Demonstrating Effectiveness)

### Riego de recaída comparativo con antipsicóticos orales<sup>46</sup>



Objetivo: comparar la eficacia de paliperidona LAI vs. antipsicóticos orales diarios (AOD), como tratamiento de mantención en pacientes con esquizofrenia en riesgo de recaída.<sup>44</sup>



Aleatorizado, abierto, de 15 meses de duración.



450 adultos con diagnóstico de esquizofrenia y antecedentes de encarcelamiento.



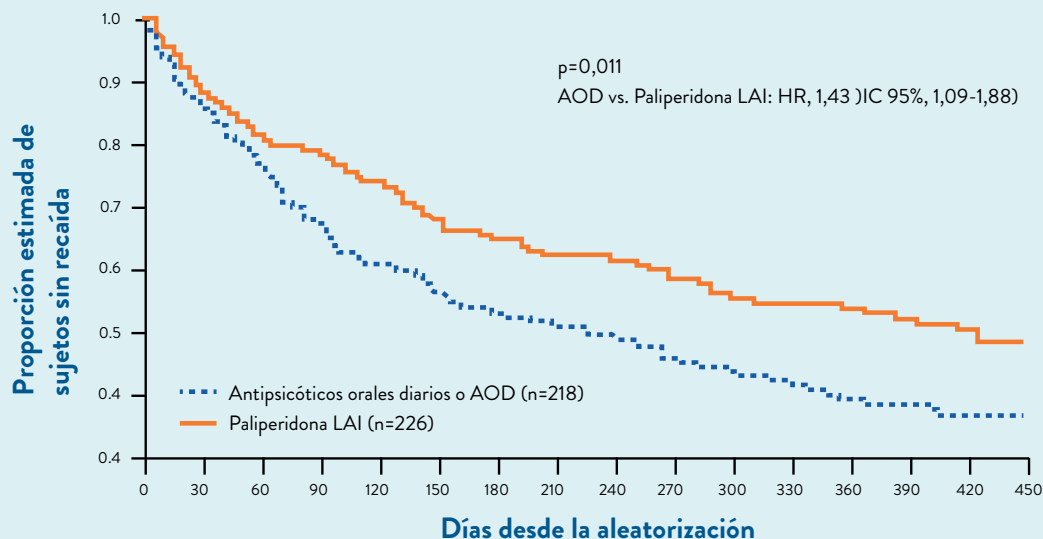
Paliperidona LAI mensual (dosis flexibles de 50 a 150 mg) o un AOD de una lista predefinida (aripiprazol, haloperidol, olanzapina).



## Resultados

- Tasas de recaída: 39,8% con paliperidona LAI vs. 53,7% con AOD (n=444, ITT).
- Retraso significativo en el tiempo hasta la primera recaída con paliperidona LAI: HR 1,43 vs. AOD (p=0,011). Diferencia media entre los grupos de 190 días (**Figura 19**).
- Efectos adversos más frecuentes con paliperidona LAI: dolor en el sitio de inyección, insomnio, aumento de peso, acatisia y ansiedad, todos considerados manejables.

Figura 19. Tiempo hasta la primera recaída. Curvas de Kaplan Meier.



Adaptado de: Alphs et al. 2015



**PALIPERIDONA LAI MENSUAL DEMOSTRÓ SUPERIORIDAD ANTE A LOS ANTIPSICÓTICOS ORALES EN LA PREVENCIÓN DE RECAÍDAS, EN EL ENTORNO DEL MUNDO REAL DE LA ESQUIZOFRENIA.<sup>46</sup>**



## Estudio PROSIPAL

(Paliperidone Palmitate Research in Demonstrating Effectiveness)

### Riesgo de recaída vs antipsicóticos orales en pacientes recientemente diagnosticados<sup>47</sup>



769 pacientes con esquizofrenia (1-5 años) con episodio agudo.



Estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado, abierto y con evaluadores cegados, de 24 meses de duración, diseñado en fases, como se indica en la **Figura 20**.



#### Resultados

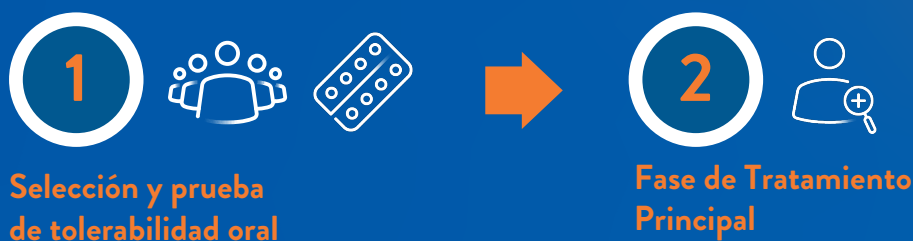
- El tiempo hasta la recaída significativamente más largo con paliperidona LAI (469 días) vs. antipsicóticos orales (249 días), es  $p=0,019$ , HR 1,5; IC 95% 1,1-2,2. **Figura 21**.
- Tasas de recaída: 14,8% con paliperidona LAI vs. 20,9% con antipsicóticos orales, con reducción del riesgo relativo de 29,4% ( $p=0,032$ ).
- Mejoría significativa en PANSS total con paliperidona LAI en el día 8 (-4,8 vs. -3,7 en antipsicóticos orales;  $p=0,021$ ), manteniendo la mejoría al final del estudio ( $p=0,075$ ).
- Los eventos adversos más comunes fueron aumento de peso y síntomas extrapiramidales, sin diferencias significativas en cuanto a la incidencia de eventos adversos serios.



LA SUPERIORIDAD DE PALIPERIDONA LAI MENSUAL SOBRE LOS ANTIPSICÓTICOS ORALES PARA RETRASAR EL TIEMPO HASTA LA RECAÍDA DEMOSTRADA EN ESTE ESTUDIO, PROPORCIONA MÁS EVIDENCIA DEL VALOR DE ESTA TERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA, INCLUSO DURANTE LAS PRIMERAS ETAPAS DE LA ENFERMEDAD.<sup>47</sup>

Figura 20. Estudio PROSIPAL. Diseño en 2 fases.

## UN ESTUDIO DISEÑADO EN 2 FASES



Asignación aleatoria (1:1)

**1- Paliperidona:** Formulación de liberación prolongada (ER) oral.

**2- Otro antipsicótico oral** diferente al que estaban usando al momento de la recaída (aripiprazol, quetiapina, olanzapina, risperidona o haloperidol).

**2 SEMANAS**

Pacientes con criterios de respuesta continuaron con el tratamiento asignado



**1- Paliperidona LAI:**

- Día 1: 150 mg eq. (deltoides)
- Día 8: 100 mg eq. (deltoides),
- Día 38: 75 mg eq. (deltoides o glúteo)
- Mensual: dosis flexibles de 25 a 150 mg eq. (deltoides o glúteo).

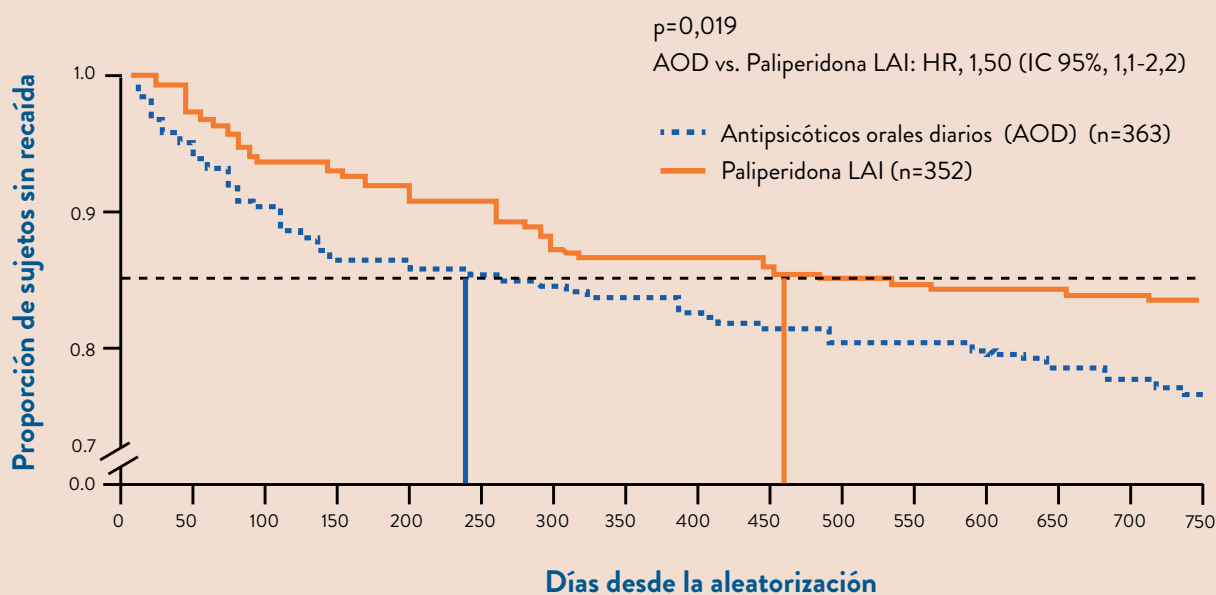


**2. Antipsicóticos orales:** igual tratamiento oral que en la fase inicial a dosis ajustada según criterio de investigadores.

**24 SEMANAS**

Adaptado de: Schreiner et al. 2015

Figura 21. Tiempo hasta la primera recaída. Curvas de Kaplan Meier.



Adaptado de: Schreiner et al. 2015

### 4.1.3. EFICACIA, ADHERENCIA Y PREVENCIÓN DE RECAÍDAS

#### Paliperidona LAI mensual posterior a respuesta insatisfactoria a antipsicóticos orales en esquizofrenia de inicio reciente<sup>48</sup>



521 pacientes de 18 a 50 años con esquizofrenia de  $\leq 5$  años tratados con antipsicóticos orales diarios (AOD) con repuesta insatisfactoria.



Estudio no aleatorizado, de un solo brazo, abierto y multicéntrico, de 18 meses de duración.



#### Resultados

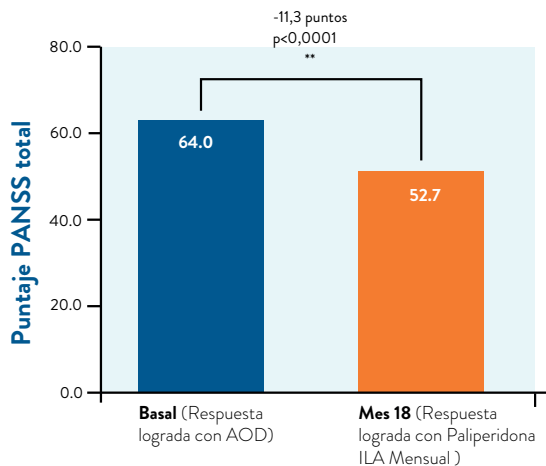
- Mejoría significativa ( $p < 0,0001$ ) en puntuación PANSS total y subescalas con paliperidona LAI hasta el final del estudio. **(Figura 22)**

- Remisión de síntomas: 33.3%.
- Reducción significativa en días de hospitalización por persona/año, de 74.3 con tratamiento con AOD a 19 con paliperidona LAI, ( $p < 0,0001$ ) **(Figura 23)**.
- Adherencia al tratamiento: 95,7 %.
- Los eventos adversos más comunes fueron síntomas extrapiramidales dolor en el sitio de inyección e insomnio

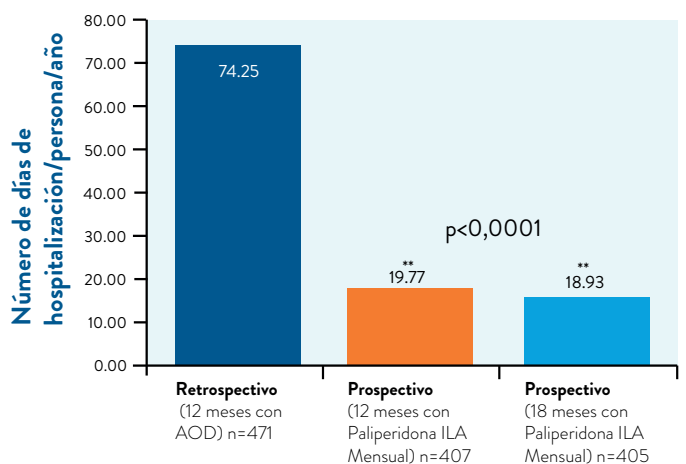
**PALIPERIDONA LAI MENSUAL DEMOSTRANDO MEJORÍA SIGNIFICATIVA EN LA SINTOMATOLOGÍA Y REDUCCIÓN DE LAS HOSPITALIZACIONES, REPRESENTANDO UNA OPCIÓN VALIOSA PARA EL TRATAMIENTO TEMPRANO DE LA ESQUIZOFRENIA DE INICIO RECIENTE, ESPECIALMENTE EN PACIENTES QUE NO HAN RESPONDIDO ADECUADAMENTE A TRATAMIENTOS ORALES PREVIOS.<sup>48</sup>**



**Figura 22.** Cambios en puntaje PANSS total desde el valor basal.



**Figura 23.** Hospitalizaciones antes y después del inicio de Paliperidona LAI Mensual.



Adaptado de: Zhang et al. 2015

## 4.2 EFICACIA Y TOLERABILIDAD EN TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO

### Prevención de recaídas (estudio pivotal)<sup>49</sup>



- 667 pacientes con trastorno esquizoafectivo y exacerbación aguda de síntomas psicóticos
- 334 estabilizados y aleatorizados.



- Doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, en 3 fases según **Figura 24**.



### Resultados

Paliperidona LAI mensual vs placebo demostró:

- Retraso significativo del tiempo hasta la recaída ( $p < 0,001$ ) (**Figura 25**).
- Disminución del 60% en el riesgo de recaída. ( $p < 0,001$ ).
- Mejora significativa en el funcionamiento social y personal ( $p = 0,014$ ).
- Mejor adherencia al tratamiento.
- Satisfacción con el tratamiento: 85,7% vs. 69,6% ( $p < 0,001$ )
- Los efectos adversos más frecuentes fueron el aumento de peso, insomnio y dolor de cabeza.

**EL TRATAMIENTO CON PALIPERIDONA LAI MENSUAL ES EFICAZ EN LA REDUCCIÓN DEL RIESGO DE RECAÍDAS EN PACIENTES CON TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO.**



**LA ADMINISTRACIÓN MENSUAL CONTRIBUYE A UNA MEJOR ADHERENCIA AL TRATAMIENTO, CRUCIAL EN EL MANEJO A LARGO PLAZO.**

**ESTOS HALLAZGOS SUGIEREN QUE LA PALIPERIDONA PALMITATO PUEDE SER UNA OPCIÓN VALIOSA TANTO EN MONOTERAPIA COMO EN COMBINACIÓN CON OTROS TRATAMIENTOS PARA EL TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO.<sup>49</sup>**



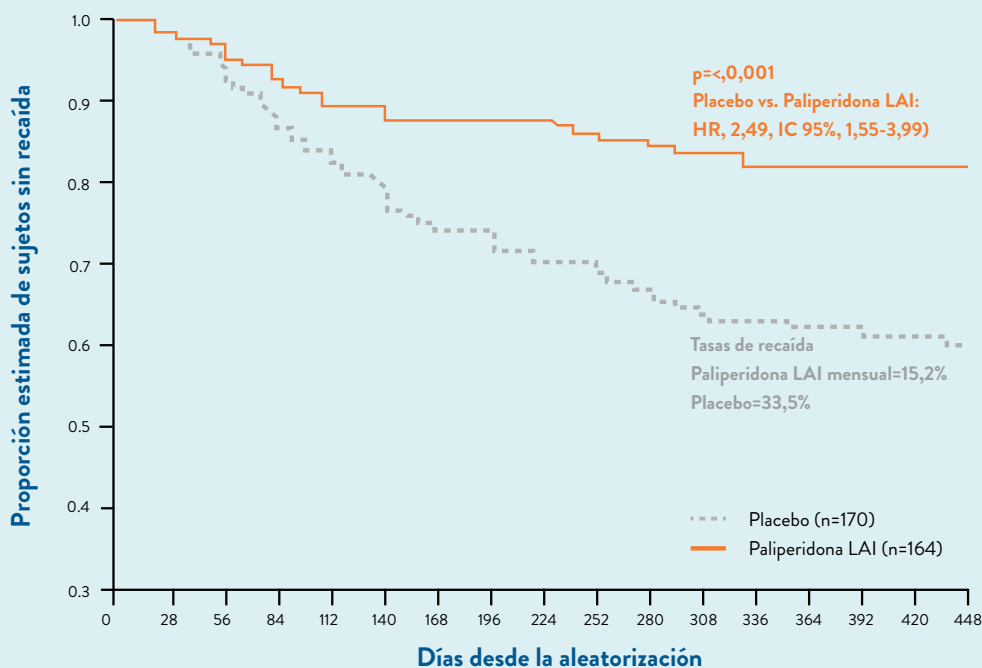
Figura 24. Diseño en 3 fases: Prevención de recaídas,



PANSS: Escala de Síntomas Positivos y Negativos de la Esquizofrenia; YMRS: Escala de Young de Manía, HAM-D 21: Escala de Depresión de Hamilton de 21 ítems


Adaptado de: Fuet al. 2015


Figura 25. Tiempo hasta la recaída. Curvas de Kaplan Meier.



Adaptado de: Fuet al. 2015

## Exacerbación aguda del trastorno esquizoafectivo<sup>50</sup>

 Este estudio analiza los resultados de las fases abiertas 1 y 2 de 25 semanas del estudio de Fu et al<sup>49</sup> descrito anteriormente.

 667 pacientes con trastorno esquizoafectivo y exacerbación aguda de síntomas psicóticos.

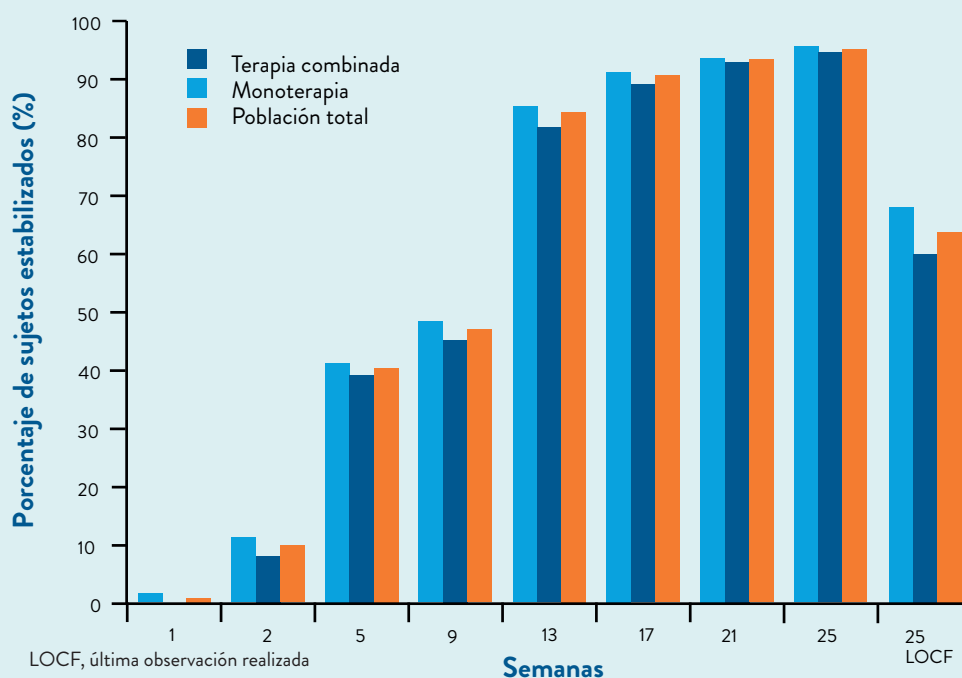


### Resultados

- Mejoría significativa en los síntomas psicóticos, depresivos y maníacos, así como en el funcionamiento personal y social.

- El 63,2 % de la población general, 67,2 % del grupo de terapia combinada y 59,0 % del grupo de monoterapia, se estabilizaron en los 3 dominios de síntomas desde el inicio del tratamiento, con resultados similares en todos los grupos. **(Figura 26)**
- Los efectos adversos más frecuentes con paliperidona LAI fueron: acatisia, dolor en el sitio de inyección e insomnio.

**Figura 26.** Porcentaje de sujetos clínicamente estabilizados con paliperidona LAI mensual.



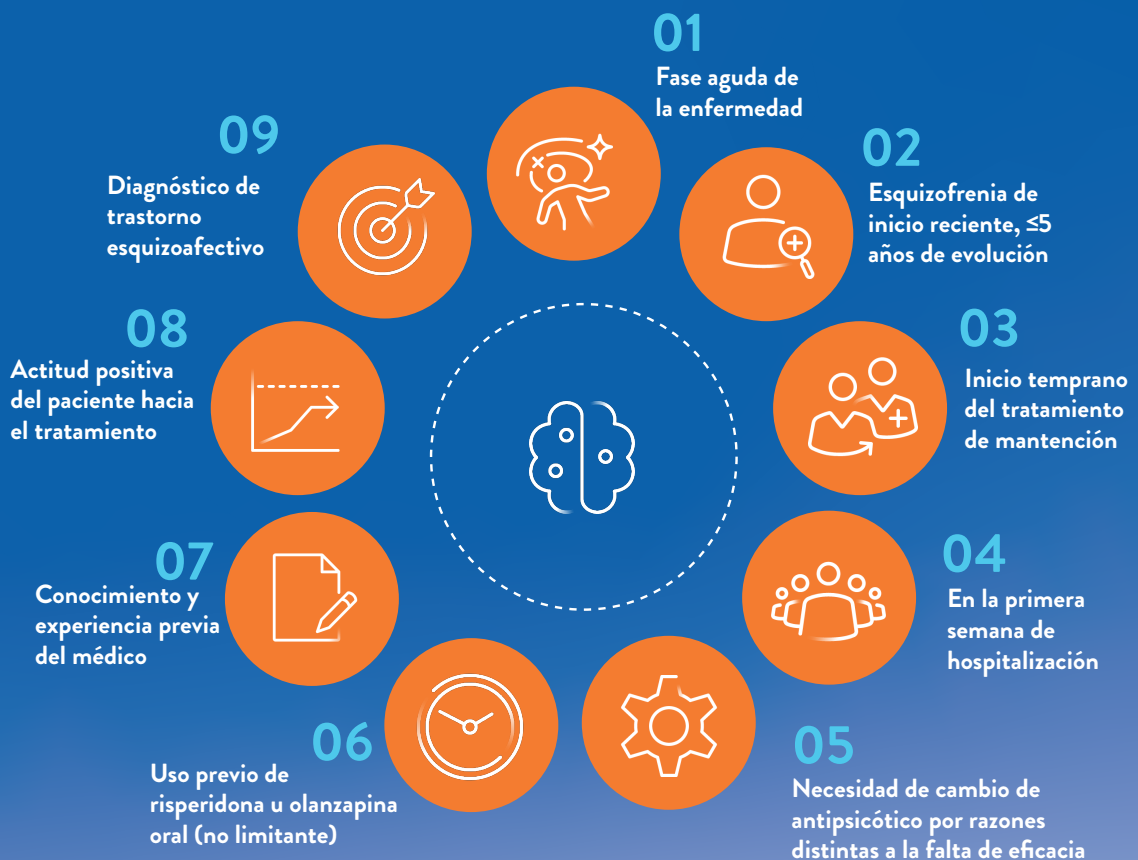
**EL TRATAMIENTO CON PALIPERIDONA LAI MENSUAL CON O SIN TERAPIA CONCOMITANTE, DEMOSTRÓ SER UNA OPCIÓN EFECTIVA Y SEGURA PARA CONTROLAR LOS SÍNTOMAS AGUDOS PSICÓTICOS, MANÍACOS Y DEPRESIVOS DEL TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO.<sup>50</sup>**

## 4.3 BENEFICIOS DE PALIPERIDONA LAI MENSUAL

### Características del paciente y situaciones favorables

Una revisión sistemática de Li et al publicada en 2024, identificó **nueve características y situaciones potenciales** que pueden tener influencia en los resultados del tratamiento en pacientes con esquizofrenia que cambian de un antipsicótico oral diario a paliperidona LAI mensual (**Figura 27**):<sup>51</sup>

**Figura 27.** Características del paciente y situaciones favorables para el uso de paliperidona LAI mensual.



Adaptado de: Li et al. 2024

## 4.4 SEGURIDAD

Una revisión sistemática y metaanálisis de Li et al, 2023 evaluó la tolerabilidad y seguridad de paliperidona LAI mensual en pacientes con esquizofrenia, a partir de la evidencia generada por <sup>15</sup> estudios publicados y 4.740 pacientes tratados.<sup>52</sup>

La tasa de discontinuación fue de 24% a 31% a mediano y corto plazo respectivamente, solo 4% y 7% debido a evento adversos.

Entre las **Reacciones Adversas al Medicamento (RAM)** más reportados en pacientes tratados con paliperidona LAI mensual se incluyen:



Dolor en el sitio de inyección: Uno de los efectos más comúnmente experimentados debido a la naturaleza del tratamiento inyectable.



Incremento de Peso.



Estreñimiento.



Infección de las Vías Respiratorias Superiores y Nasofaringitis.



Mareo y Somnolencia.



Síntomas Extrapiramidales: Incluyen acatisia (inquietud) y temblores, asociados con la función motora.

Estos efectos adversos, aunque frecuentes, fueron generalmente manejables y no resultaron en tasas significativas de discontinuación del tratamiento. De estos, la acatisia y la sedación/somnolencia parecieron estar relacionadas con la dosis.

Los autores concluyeron que el perfil de seguridad de paliperidona LAI mensual es comparable al de los antipsicóticos orales. Con la posibilidad de mejorar la adherencia al tratamiento.<sup>50</sup>

La **Tabla 6** resume todas las RAM notificadas con paliperidona por categoría de frecuencia estimada a partir de estudios clínicos con palmitato de paliperidona.<sup>33</sup>

Se aplican los siguientes términos y frecuencias:



**MUY FRECUENTES**

( $\geq 1/10$ )



**FRECUENTES**

( $\geq 1/100$  A  $< 1/10$ )



**POCO FRECUENTES**

( $\geq 1/1.000$  A  $< 1/100$ )



**RARAS**

( $\geq 1/10.000$  A  $< 1/1.000$ )



**MUY RARAS**

( $< 1/10.000$ )















**DESCONOCIDAS**















(no pueden ser estimadas a partir de los datos disponibles).













**Tabla 6.** Reacciones Adversas al Medicamento (RAM) reportadas en los estudios clínicos de paliperidona LAI mensual y post comercialización.

Reacción Adversa a Medicamento (RAM)					
Frecuencia					
Clasificación de órganos y sistemas	Muy Frecuente 	Frecuente 	Poco Frecuente 	Rara 	Desconocida* 
<b>Infecciones e infestaciones</b> 		Infección del tracto respiratorio superior, Infección del tracto urinario, Influenza	Neumonía, Bronquitis Infección del tracto respiratorio, Sinusitis, Cistitis, Infección del oído, Amigdalitis, Onicomycosis, Celulitis	Infección ocular, Acaro-dermatitis, Absceso subcutáneo	
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b> 			Disminución del recuento de glóbulos blancos, Trombocitopenia, Anemia	Neutropenia, Eosinofilia	Agranulocitosis
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b> 			Hipersensibilidad		Reacción anafiláctica
<b>Trastornos endocrinos</b> 		Hiperprolactinemia		Secreción inadecuada de hormona antidiurética, Glucosa en orina presente	
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b> 		Hiperglucemia Aumento de peso, Disminución de peso, Disminución del apetito	Diabetes mellitus, Hiperinsulinemia, Aumento del apetito, Anorexia, Hipertrigliceridemia, Hipercolesterolemia	Cetoacidosis diabética, Hipoglucemia, Polidipsia	Intoxicación por agua
<b>Trastornos psiquiátricos</b> 	Insomnio	Agitación, Depresión, Ansiedad	Trastorno del sueño Manía, Disminución del libido, Nerviosismo, Pesadillas	Catatonía, Estado de confusión, Sonambulismo, Afecto embotado, Anorgasmia	Trastorno alimentario relacionado con el sueño
<b>Trastornos del sistema nervioso</b> 		Parkinsonismo, Acatisia, Sedación/somnolencia, Distonía, Mareos, Discinesia, Temblor, Dolor de cabeza	Discinesia tardía, Síncope, Hiperactividad psicomotora, Mareos posturales, Alteración de la atención, Disartria, Disgeusia Hipoestesia, Parestesia	Síndrome neuroléptico maligno, Isquemia cerebral, Falta de respuesta a estímulos, Pérdida de conciencia, Nivel deprimido de conciencia, Convulsiones, Trastorno del equilibrio, Coordinación anormal	Coma diabético, Titubeo de la cabeza

**Tabla 6.** Reacciones Adversas al Medicamento (RAM) reportadas en los estudios clínicos de paliperidona LAI mensual y post comercialización. (Continuación)

		Reacción Adversa a Medicamento (RAM)				
		Frecuencia				
Clasificación de órganos y sistemas	 Muy Frecuente	 Frecuente	 Poco Frecuente	 Rara	 Desconocida*	
 Trastornos oculares			Visión borrosa, Conjuntivitis, Ojo seco	Glaucoma Trastorno del movimiento ocular, Giro de los ojos, Fotofobia Aumento del lagrimeo, Hiperemia ocular	Síndrome del iris flácido (intraoperatorio)	
 Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo, Tinnitus, Dolor de oído			
 Trastornos cardíacos		Taquicardia	Bloqueo aurículo-ventricular Trastorno de la conducción, Prolongación QT, Taquicardia ortostática postural, Bradicardia Palpitaciones, ECG anormal	Fibrilación auricular, Arritmia sinusal		
 Trastornos vasculares		Hipertensión	Hipotensión, Hipotensión ortostática	Trombosis venosa, Enrojecimiento	Embolia pulmonar, Isquemia	
 Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, Congestión nasal	Disnea, Congestión de tracto respiratorio, Sibilancias Dolor faringo-laríngeo, Epistaxis	Síndrome de apnea del sueño, Congestión pulmonar, Estertores	Hiperventilación, Aspiración de neumonía, Disfonía	
 Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, Vómitos, Náuseas Estreñimiento, Diarrea Dispepsia, Dolor de muelas	Malestar abdominal, Gastroenteritis, Disfagia, Boca seca, Aerofagia	Pancreatitis, Glositis Incontinencia fecal, Fecaloma, Queilitis	Obstrucción intestinal	
 Trastornos hepatobiliares		Aumento de las transaminasas	Aumento de enzimas hepáticas		Ictericia	
 Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Urticaria, Prurito Erupción, Eczema, Acné, Piel seca, Eritema, Alopecia	Erupción farmacológica, Hiperqueratosis, Caspa	Síndrome de Stevens-Johnson necrólisis epidérmica tóxica, Angioedema, Decoloración de la piel, Dermatitis seborreica	
 Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor músculo esquelético, Lumbalgia, Artralgia	Aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre, Espasmos musculares, Rigidez articular, Debilidad muscular, Dolor de cuello	Rabdomiólisis, Artritis	Postura anormal	

**Tabla 6.** Reacciones Adversas al Medicamento (RAM) reportadas en los estudios clínicos de paliperidona LAI mensual y post comercialización. (Continuación)

Reacción Adversa a Medicamento (RAM)					
Frecuencia					
Clasificación de órganos y sistemas	Muy Frecuente 	Frecuente 	Poco Frecuente 	Rara 	Desconocida* 
Trastornos renales y urinarios 			Incontinencia urinaria, Polaquiuria, Disuria	Retención urinaria	
Embarazo, puerperio y condiciones perinatales 					Síndrome de abstinencia neonatal
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas 		Amenorrea, Galactorrea	Disfunción eréctil, Trastorno de la eyaculación. Trastornos menstruales, Ginecomastia, Disfunción sexual, Mastalgia	Malestar mamario, Congestión mamaria, Agrandamiento mamario, Flujo vaginal	Priapismo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración 		Fatiga, Pirexia, Astenia, Reacción/dolor en sitio de inyección	Edema facial, Edema Aumento de la temperatura corporal, Marcha anormal, Dolor torácico, Malestar torácico, Malestar general Induración	Hipotermia, Escalofríos Sed, Síndrome de abstinencia de drogas En el lugar de la inyección: Absceso, Celulitis, Quiste Hematoma	Necrosis y úlcera en el lugar de la inyección
Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento 			Caída		

La frecuencia de estas reacciones adversas se califica como "desconocida" porque no se observaron en los ensayos clínicos de palmitato de paliperidona. Derivaron ya sea de informes espontáneos posteriores a la comercialización.

Adaptado de: Folleto de Información al Profesional-Compassia®

5

## COMPASSIA®

Consideraciones para  
su indicación y uso



## 5

**COMPASSIA®**

## Consideraciones para su indicación y uso

**COMPASSIA®** contiene paliperidona (como palmitato) en una suspensión inyectable de larga acción, de aplicación mensual. Es un nuevo LAI disponible en Chile para el tratamiento de pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo, de acuerdo con las indicaciones autorizadas por el Instituto de Salud Pública (ISP).<sup>33</sup>

### 5.1 INDICACIONES PARA EL USO DE COMPASSIA®

El uso de **COMPASSIA®** ha sido autorizado en Chile para el tratamiento de pacientes con las siguientes condiciones:<sup>33</sup>

- Esquizofrenia en adultos.
- Trastorno esquizoafectivo como monoterapia y como un adyuvante a estabilizadores del ánimo o antidepresivos.

### 5.2 PRESENTACIONES DISPONIBLES

**COMPASSIA®** se presenta como una suspensión de liberación prolongada blanca o blanquecina, en una jeringa prellenada. Está disponible en las siguientes 5 concentraciones:<sup>33</sup>

- **25 mg:** contiene 25 mg de paliperidona (como palmitato) en una jeringa de 0,5 ml.
- **50 mg:** contiene 50 mg de paliperidona (como palmitato) en una jeringa de 0,5 ml.
- **75 mg:** contiene 75 mg de paliperidona (como palmitato) en una jeringa de 1 ml.
- **100 mg:** contiene 100 mg de paliperidona (como palmitato) en una jeringa de 1 ml.
- **150 mg:** contiene 150 mg de paliperidona (como palmitato). en una jeringa de 2,25 ml.

El envase contiene 2 agujas : una de calibre 22 de 1/2 pulgadas y otra de calibre 23 de 1 pulgada, ambas para inyección intramuscular.



### 5.3 ¿CÓMO ACTÚA COMPASSIA®?

Paliperidona, el principio activo de COMPASSIA®, es un antipsicótico de segunda generación cuyo perfil farmacológico y clínico que ha sido descrito previamente.<sup>31-53</sup>

Ejerce su acción a través del siguiente mecanismo, graficado en la **Figura 28**.<sup>31,39</sup>

- Se une fuertemente a los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2A</sub> y dopaminérgicos D<sub>2</sub>, antagonizando su efecto.
- Bloquea los receptores  $\alpha$ 1-adrenérgicos y un poco menos, los receptores H1-histaminérgicos y  $\alpha$ 2-adrenérgicos.

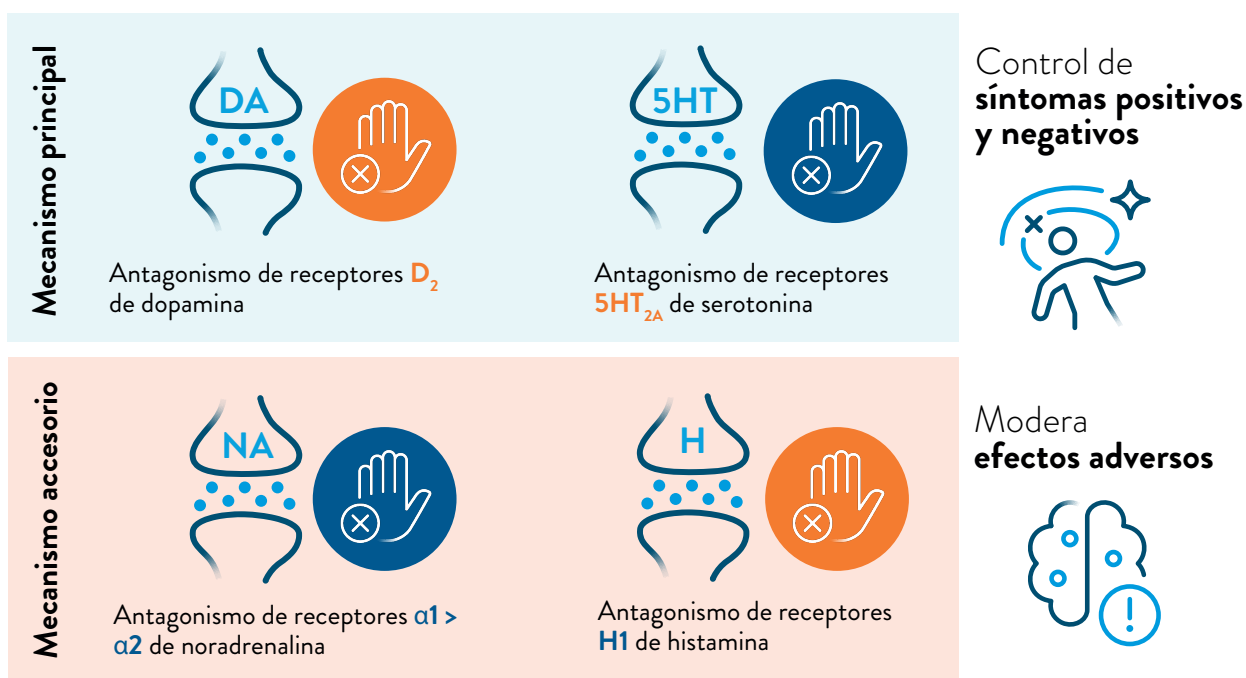
- La actividad farmacológica de los enantiómeros (+) y (-)-paliperidona es cualitativa y cuantitativamente similar.

- No se une a los receptores colinérgicos.

Aunque es un fuerte antagonista D<sub>2</sub>, controlando los síntomas positivos de la esquizofrenia, causa menos catalepsia y disminución de las funciones motoras que los neurolépticos tradicionales.

El antagonismo serotoninérgico central dominante puede contribuir también a reducir la tendencia de causar efectos secundarios extrapiramidales.<sup>33,39</sup>

**Figura 28.** Mecanismo de acción de COMPASSIA®.



Elaborado a partir de: Folleto de Información al Profesional-Compassia®

## 5.4 POSOLOGÍA

La posología recomendada para cada indicación aprobada se muestra en la **Figura 29**.<sup>2,37</sup>

Es recomendable iniciar el tratamiento con una dosis de 150 mg de COMPASSIA® el día 1 y otra dosis de 100 mg una semana más tarde (día 8), ambas administradas en el músculo deltoides.

Después de la segunda dosis de inicio, las dosis mensuales de mantenimiento pueden ser administradas ya sea en el músculo deltoides o en el glúteo.

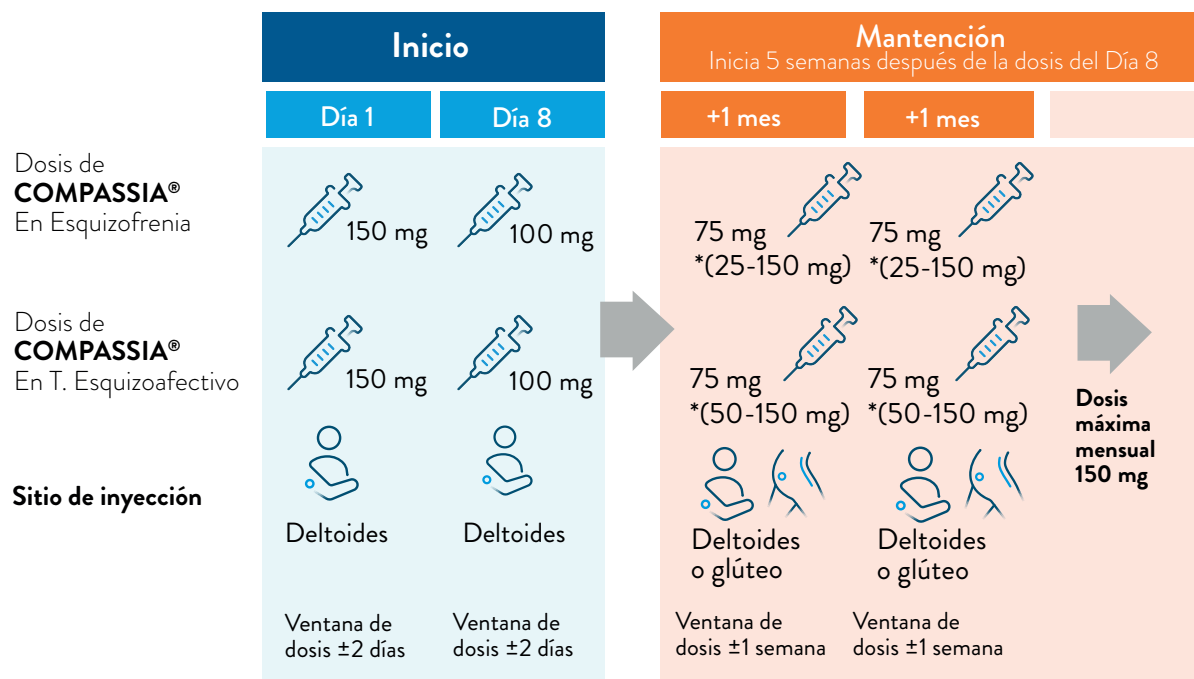
### ¿Por qué se recomiendan las dosis del Día 1 y Día 8?

El objetivo del régimen de inicio de dos dosis dentro de la primera semana es alcanzar los

niveles plasmáticos de paliperidona que se observan en estado estacionario (6 a 12 ng/mL para ocupación de receptores D<sub>2</sub> entre 60-80%) con la dosis de mantención mensual recomendada sugerida de 75 mg eq. de palmitato de paliperidona o similares a los observados con la administración de la dosis diaria de paliperidona ER 6 mg en estado estacionario, como podemos ver en la **Figura 30**.<sup>37</sup>

Si no se cumple el esquema de inicio de 2 dosis, podría demorar 3 meses en alcanzar los niveles plasmáticos requeridos para obtener la eficacia esperada.<sup>37</sup>

**Figura 29.** Esquema posológico recomendado para la administración de COMPASSIA® en adultos con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo.



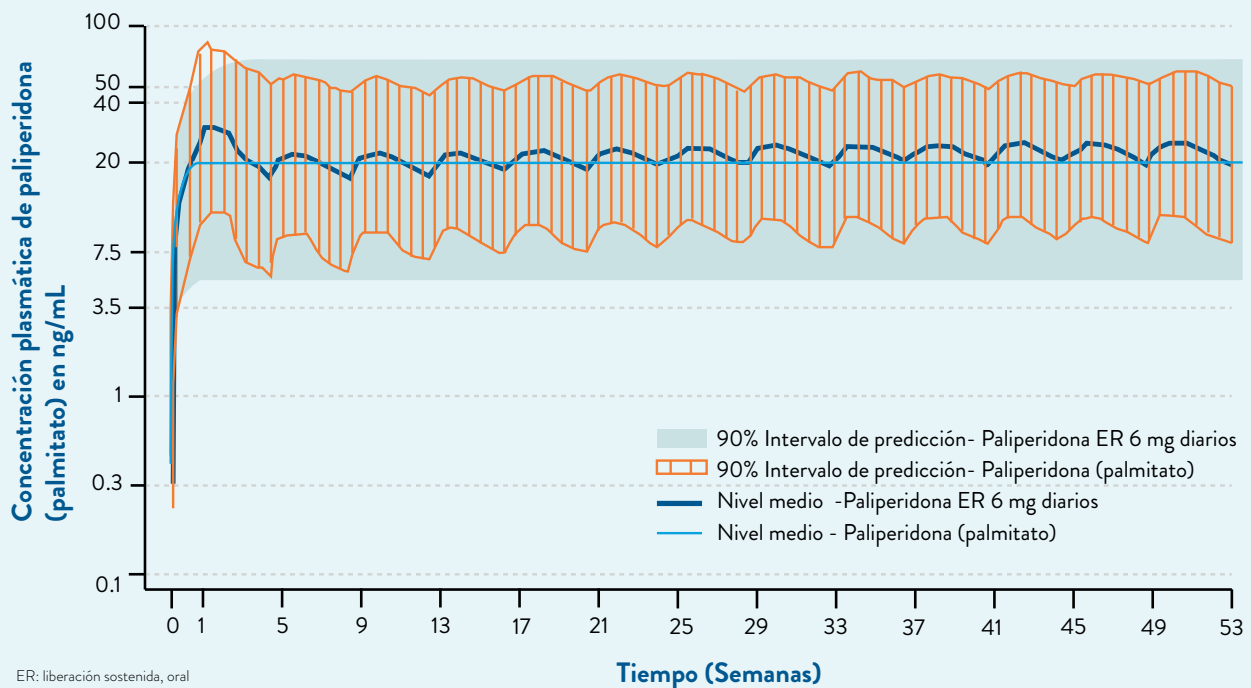
\* La dosis de mantención recomendada para el tratamiento de la esquizofrenia es 75 mg. Algunos pacientes pueden beneficiarse con dosis de inferiores o superiores dentro de las otras concentraciones disponibles.

\*\* Ajustar la dosis en base a la tolerabilidad y/o eficacia usando las concentraciones disponibles. La concentración de 25 mg no se estudió en el estudio a largo plazo de trastorno esquizoafectivo. Se puede realizar el ajuste de la dosis de mantención en forma mensual.

\*\*\* En el caso del trastorno esquizoafectivo se indica 50 mg -150 mg.

Elaborado a partir de: Gopal et al, 2019 y Folleto de Información al Profesional -Compassia®

**Figura 30.** Proyección farmacocinética con el régimen de inicio recomendado para COMPASSIA®.



Adaptado de: Gopal et al, 2019

## 5.5 ADMINISTRACIÓN

La administración de COMPASSIA® debe ser realizada por un profesional de la salud. La suspensión inyectable es para un solo uso, por lo que no se debe administrar la dosis fraccionada.<sup>33</sup>

### ¿Por qué se recomienda la inyección en deltoides para las dosis de inicio?

La secuencia de dosificación inicial utilizando el músculo deltoides como sitio de inyección (en lugar del músculo glúteo) es importante para lograr una respuesta de eficacia adecuada en el menor tiempo posible.

Administrando las dos primeras inyecciones en el músculo glúteo en lugar del músculo deltoides se retrasa el tiempo hasta alcanzar niveles óptimos de estado estacionario.<sup>37</sup>

Debe inspeccionarse visualmente en busca de materias extrañas antes de la administración. Si la jeringa no está visualmente libre de materias extrañas, no debe administrarse.<sup>33</sup>

Para su correcta administración, siga los pasos señalados en la **Figura 31**.

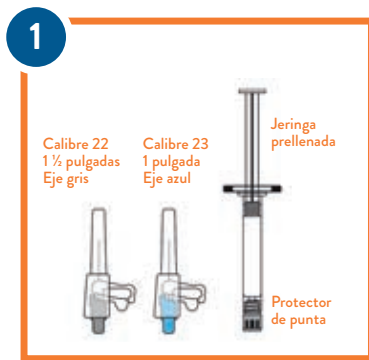
### ¿Qué aguja utilizar?

Para la inyección en el músculo deltoides, si el paciente pesa < 90 kg, se recomienda usar la aguja de calibre 23 de 1 pulgada; si el paciente pesa ≥ 90 kg, se debe usar la aguja de calibre 22 de 1,5 pulgadas.

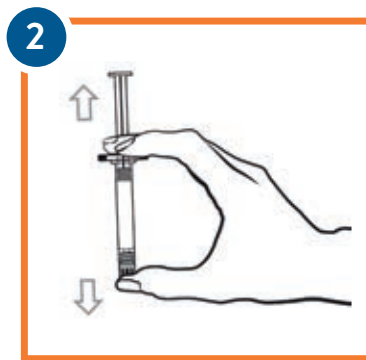
Para la inyección glútea, se recomienda utilizar la aguja de calibre 22 de 1,5 pulgadas, independientemente el peso del paciente.<sup>33</sup>



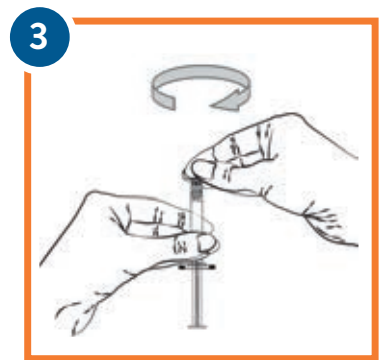
**Figura 31.** Administración de COMPASSIA®: Paso a Paso.



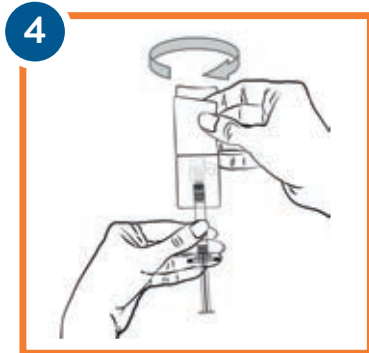
- Seleccione la Aguja adecuada según las condiciones del paciente.



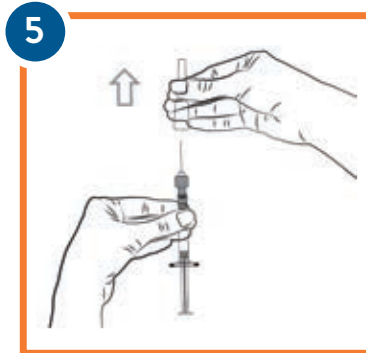
- Agite la jeringa vigorosamente durante un mínimo de 10 segundos para asegurar una suspensión homogénea.



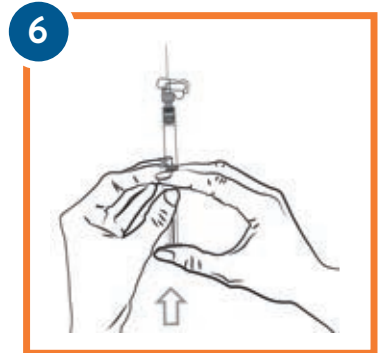
- Mientras sostiene la jeringa en posición vertical, retire la tapa de la punta de goma con un movimiento de torsión.



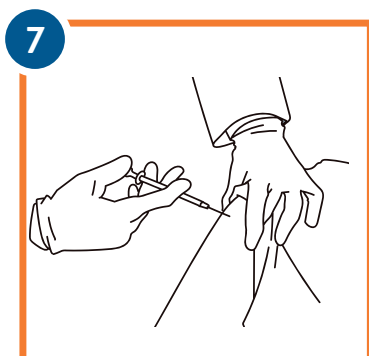
- Despegue la bolsa del blíster de la aguja de seguridad hasta la mitad.
- Tome la vaina de la aguja con la bolsa de plástico.
- Fije la aguja de seguridad a la conexión luer de la jeringa con un movimiento de torsión fácil en el sentido de las agujas del reloj.



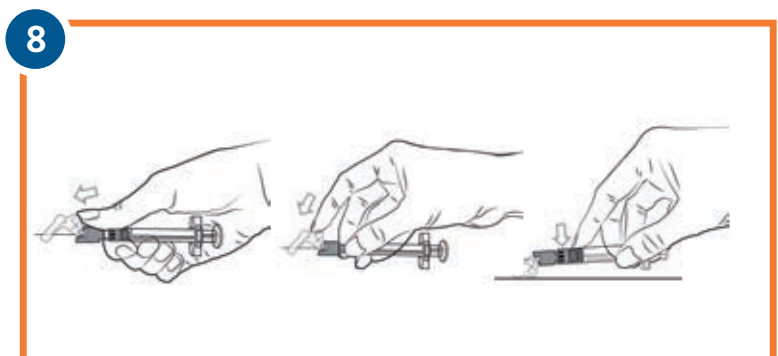
- Separe la vaina de la aguja de la aguja con un tirón recto.
- No tuerza la vaina ya que la aguja puede aflojarse de la jeringa.



- Coloque la jeringa con la aguja ubicada en posición vertical para retirar el aire.
- Remueva el aire de la jeringa moviendo la varilla del émbolo con cuidado, hacia adelante.



- Inyecte todo el contenido por vía intramuscular lentamente, profundamente en el músculo deltoides o glúteo seleccionado del paciente.
- No administrar por vía intravascular o subcutánea



- Una vez completada la inyección, use el pulgar o el dedo de una mano (8a, 8b) o una superficie plana (8c) para activar el sistema de protección de la aguja.
- El sistema se activa completamente cuando se escucha un "clic". Deseche la jeringa con la aguja apropiadamente.

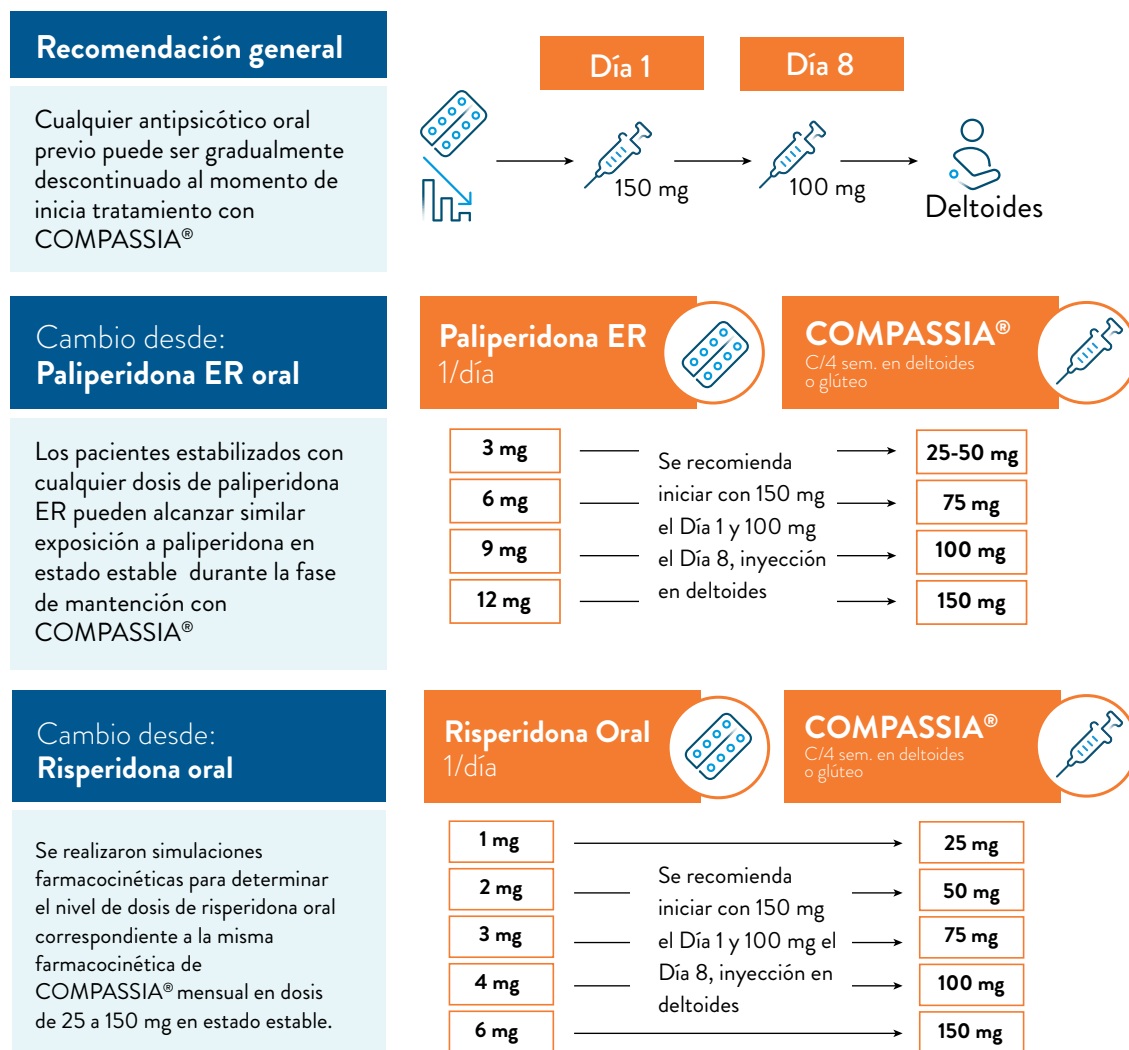
Adaptado de: Folleto de Información al Profesional-Compassia®

## 5.6 CAMBIO DE ANTIPSICÓTICOS ORALES U OTROS LAI A COMPASSIA®

Hasta el momento no se dispone de datos recolectados sistemáticamente acerca del cambio de otros antipsicóticos a paliperidona LAI mensual, así como tampoco sobre la administración concomitante con otros antipsicóticos.<sup>33,53</sup>

A continuación, se describen las recomendaciones para iniciar el tratamiento con paliperidona LAI mensual en pacientes en tratamiento actual con otros antipsicóticos.

**Figura 32.** Recomendaciones para el cambio de otros antipsicóticos orales o LAI a COMPASSIA®.



A partir de la data de un estudio abierto y de post comercialización, las tasas de recaída fueron comparadas después del cambio de risperidona LAI a paliperidona LAI mensual vs. cambio desde otros antipsicóticos orales o LAI a paliperidona LAI mensual.

- La incidencia de empeoramiento de síntomas o recaídas fue similar en ambos casos.
- En la revisión post mercadeo no se identificó un período preciso de vulnerabilidad después de cambio a paliperidona LAI mensual.
- Los autores recomendaron monitorear los síntomas de recaída por varias semanas después de cambio

Al realizar el cambio de tratamiento de pacientes que se encuentran en estado estacionario con un antipsicótico inyectable de acción prolongada, se debe iniciar el tratamiento con Compassia® en lugar de la siguiente inyección programada. Luego, se debe continuar con Compassia® en intervalos mensuales. No es necesario seguir la pauta posológica de inicio.

Adaptado de: Folleto de Información al Profesional-Compassia®, Janssen Scientific Affairs. 2023



## 5.7 OMISIÓN DE DOSIS

Se recomienda administrar la segunda dosis inicial de COMPASSIA® una semana después de la primera dosis.<sup>33</sup>




Para evitar la omisión de una dosis, los pacientes pueden recibir la segunda dosis 4 días antes o después del punto temporal de una semana (día 8).<sup>33</sup>

Del mismo modo, se recomienda administrar mensualmente la tercera inyección y las subsiguientes después del régimen de inicio.<sup>33</sup>

Para evitar la omisión de una dosis mensual, los pacientes pueden recibir la inyección hasta 7 días antes o después del punto de tiempo mensual.<sup>33</sup>

Si no se alcanza la fecha objetivo para la segunda dosis de inicio de COMPASSIA® (día 8 ± 4 días), el reinicio recomendado depende del tiempo transcurrido desde la primera inyección del paciente, según se establece en la **Tabla 7**.

**Tabla 7.** Manejo de omisión de la segunda dosis de inicio.

Momento de omisión de la segunda dosis de inicio	Dosis
 <b>Menos de 4 semanas</b> desde la primera inyección	<b>Administre la segunda dosis de iniciación de 100 mg en el músculo deltoides lo antes posible.</b> 1- Se recomienda administrar una tercera inyección de 75mg en el músculo deltoides o glúteo 5 semanas después de la primera inyección (independientemente del momento de administración de la segunda inyección). 2- De allí en más, retome la dosis mensual normal en el músculo deltoides o glúteo, de 25 mg a 150 mg en base a la 3- tolerabilidad y/o eficacia individual en el paciente.
 <b>4 a 7 semanas</b> desde la primera inyección	<b>Retome la administración de la dosis con dos inyecciones de 100 mg de la siguiente manera:</b> 1- Administre una inyección en el músculo deltoides lo antes posible. 2- Administre una segunda inyección en el músculo deltoides 1 semana después. 3- De allí en más, retome la dosis mensual normal en el músculo deltoides o glúteo.
 <b>Más de 7 semanas</b> desde la primera inyección	<b>Vuelva a comenzar con la dosis de inicio recomendada:</b> 1- Administre una inyección de 150 mg en el músculo deltoides el día. 2- Administre una inyección de 100 mg en el músculo deltoides 1 semana después. 3- De allí en más, retome la dosis mensual normal en el músculo deltoides o glúteo.

Adaptado de: Folleto de Información al Profesional-Compassia®




En caso de omisión de la **dosis de mantención**, siga las indicaciones de dosificación establecidas en la **Tabla 8**.<sup>33</sup>

## Uso con paliperidona oral o risperidona

Debido a que paliperidona es el principal metabolito activo de risperidona, se debe tener precaución cuando COMPASSIA® se administra concomitantemente con risperidona o con paliperidona oral durante periodos prolongados de tiempo.

Los datos de seguridad relacionados con el uso concomitante de COMPASSIA® con otros antipsicóticos son limitados.<sup>33</sup>

**Tabla 8.** Manejo de omisión de la dosis de mantención.

Momento de omisión de la dosis de mantención	Dosis
 <p><b>4 a 6 semanas</b> desde la última inyección</p>	<p>1- Retome la dosis mensual normal en cuanto sea posible, en la dosis de estabilización previa del paciente. 2- Continúe con inyecciones a intervalos mensuales.</p>
 <p><b>Más de 6 semanas a 6 meses</b> desde la última inyección</p>	<p><b>Para pacientes estabilizados con dosis de 25 a 100 mg:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1- Una inyección deltoidea tan pronto como sea posible, a la misma dosis con la que el paciente fue estabilizado previamente.</li> <li>2- Otra inyección deltoidea (misma dosis) una semana después (día 8).</li> <li>3- Reanudación del ciclo mensual normal de inyecciones en el músculo deltoideo o glúteo de 25 mg a 150 mg basado en la tolerabilidad y/o eficacia individual en el paciente.</li> </ol> <p><b>Para pacientes estabilizados con 150 mg:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1- Una inyección deltoidea tan pronto como sea posible, a dosis de 100 mg.</li> <li>2- Otra inyección deltoidea una semana después (día 8) a dosis de 100 mg.</li> <li>3- Reanudación del ciclo mensual normal de inyecciones en el músculo deltoideo o glúteo de 25 mg a 150 mg basado en la tolerabilidad y/o eficacia individual en el paciente.</li> </ol>
 <p><b>Más de 6 meses</b> desde la última inyección</p>	<p>Si han transcurrido más de 6 meses desde la última inyección de Compassia®, se debe iniciar la dosificación desde el inicio.</p>

Adaptado de: Folleto de Información al Profesional - Compassia®



## 5.8 USO EN POBLACIONES ESPECIALES<sup>T</sup>



### PACIENTES DE EDAD AVANZADA

No se ha establecido la eficacia y la seguridad en pacientes de edad avanzada > 65 años.

En general, la dosis recomendada de COMPASSIA<sup>®</sup> para pacientes de edad avanzada con función renal normal es la misma que para pacientes adultos más jóvenes con función renal normal.

Sin embargo, debido a que los pacientes de edad avanzada pueden tener una función renal disminuida, puede ser necesario ajustar la dosis.<sup>3</sup>

En pacientes con edad avanzada y psicosis por demencia, se debe seguir las precauciones establecidas en la sección correspondiente.<sup>7</sup>



### INSUFICIENCIA RENAL

COMPASSIA<sup>®</sup> no ha sido sistemáticamente estudiado en pacientes con insuficiencia renal.

Para pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina  $\geq$  de 50 a < 80 ml/min), se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis de 100 mg el día 1 y 75 mg una semana después (Día 8), ambas administradas en el músculo deltoides.

La dosis de mantención mensual recomendada es de 50 mg con un rango de 25 a 100 mg en base a la tolerabilidad y/o eficacia en el paciente.

COMPASSIA<sup>®</sup> no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa. (depuración de creatinina < 50 ml/min).



### INSUFICIENCIA HEPÁTICA

Sobre la base de la experiencia con paliperidona oral, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Dado que paliperidona no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática severa, se recomienda precaución al indicar COMPASSIA<sup>®</sup> a esta población de pacientes.



### POBLACIÓN PEDIÁTRICA

No se ha establecido la seguridad y eficacia de COMPASSIA<sup>®</sup> en niños y adolescentes < 18 años.



### EMBARAZO Y FERTILIDAD

COMPASSIA<sup>®</sup> no debe ser utilizado durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

No hay datos suficientes sobre el uso de paliperidona durante el embarazo. Paliperidona (oral e intramuscular) no demostró efectos teratogénicos en estudios con animales, pero se observaron otros tipos de toxicidad en el área reproductiva.

Los recién nacidos expuestos a paliperidona durante el tercer trimestre del embarazo están en riesgo de reacciones adversas incluyendo síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia que pueden variar en severidad y duración después del parto. Se ha reportado agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o trastorno de la alimentación. En consecuencia, los recién nacidos deben ser monitoreados cuidadosamente.

No se observaron efectos relevantes sobre la fertilidad en los estudios pre-clínicos.



### LACTANCIA

Paliperidona es excretada en la leche materna, es probable observar efectos en el lactante cuando las madres en lactancia reciben dosis terapéuticas del fármaco.

COMPASSIA® no debe ser utilizado durante la lactancia. Se debe decidir si continuar amamantando o suspender el fármaco teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

## 5.9 CONTRAINDICACIONES<sup>33</sup>



Hipersensibilidad conocida al principio activo, a la risperidona o a alguno de los excipientes incluidos en la formulación.

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas y angioedema en pacientes tratados con risperidona y en pacientes tratados con paliperidona.

## 5.10 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES<sup>33</sup>



### PACIENTES MUY AGITADOS O EN ESTADO DE PSICOSIS SEVERA

COMPASSIA® no debe utilizarse para controlar estados de agitación aguda o psicóticos severos, cuando se requiera el control inmediato de los síntomas.



### INTERVALO QT

COMPASSIA® debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o antecedentes familiares de prolongación del intervalo QT, y en uso concomitante con otros medicamentos que prolongan dicho intervalo.



### SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO (SNM)

Si un paciente tratado con COMPASSIA® desarrolla signos o síntomas indicativos de SNM, se debe interrumpir el tratamiento.



### DISCINESIA TARDÍA/SÍNTOMAS EXTRAPIRAMIDALES

Ante la presencia de signos y síntomas de discinesia tardía, se debe considerar la interrupción de COMPASSIA®.

Se debe tener precaución en pacientes que reciben psicoestimulantes (por ej., metilfenidato) y paliperidona de manera concomitante, ya que podrían surgir síntomas extrapiramidales al ajustar uno o ambos medicamentos. Se recomienda la retirada gradual del tratamiento estimulante.



### LEUCOPENIA, NEUTROPENIA Y AGRANULOCITOSIS

Se han notificado eventos de leucopenia, neutropenia y agranulocitosis (< 1/10.000 pacientes con agranulocitosis) con COMPASSIA®.

Los pacientes con antecedentes de un recuento bajo de glóbulos blancos clínicamente significativo o leucopenia/neutropenia inducida por fármacos deben ser monitorizados durante los primeros meses de tratamiento y se debe considerar la interrupción de COMPASSIA® al primer signo de leucopenia clínicamente significativa en ausencia de otros factores causales.

Los pacientes con neutropenia clínicamente significativa deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar fiebre u otros síntomas o signos de infección y tratados de inmediato si se presentan tales síntomas o signos.

Los pacientes con neutropenia severa (recuento absoluto de neutrófilos < 1 x 10<sup>9</sup>/L) deben interrumpir el tratamiento con COMPASSIA® y seguir su conteo de leucocitos hasta la recuperación.



## REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

En raras ocasiones se han notificado reacciones anafilácticas en pacientes que han tolerado previamente risperidona oral o paliperidona oral durante la experiencia posterior a la comercialización.

En caso de que se produzcan reacciones de hipersensibilidad, se debe suspender el uso de COMPASSIA®; iniciar medidas generales de soporte según sea clínicamente apropiado y monitorear al paciente hasta que los signos y síntomas se resuelvan.



## HIPERGLUCEMIA Y DIABETES MELLITUS

Se han notificado casos de hiperglucemia, diabetes mellitus y exacerbación de la diabetes preexistente, incluyendo coma diabético y cetoacidosis, durante el tratamiento con paliperidona.

Se recomienda una monitorización clínica adecuada de acuerdo con las guías de tratamiento utilizadas.

Los pacientes tratados con COMPASSIA® deben ser monitoreados para detectar síntomas de hiperglucemia.

Los pacientes con diabetes mellitus deben ser monitoreados de manera regular para detectar el empeoramiento del control de la glucosa.



## AUMENTO DE PESO

Se ha reportado aumento de peso con el uso de COMPASSIA® por lo que se recomienda controlar este parámetro regularmente.



## USO EN PACIENTES CON TUMORES DEPENDIENTES DE PROLACTINA

COMPASSIA® debe utilizarse con precaución en pacientes con un tumor preexistente que pueda ser prolactina-dependiente.



## HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA

Paliperidona puede inducir hipotensión ortostática en algunos pacientes en función de su actividad alfa bloqueante.

Los estudios con paliperidona oral reportaron hipotensión ortostática en 2,5% de los sujetos vs. 0,8% del grupo placebo.

COMPASSIA® debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida enfermedad cerebrovascular o afecciones que predisponen al paciente a hipotensión (por ej., deshidratación e hipovolemia).



## CONVULSIONES

COMPASSIA® debe ser utilizado con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones u otras afecciones que potencialmente reduzcan el umbral convulsivo.



## INSUFICIENCIA RENAL

La concentración plasmática de paliperidona aumenta en pacientes con insuficiencia renal y, por lo tanto, se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve.

El uso de COMPASSIA® no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa (depuración de creatinina < 50 ml/min).

## INSUFICIENCIA HEPÁTICA

No hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh clase C). Se recomienda precaución en caso de administrar COMPASSIA® a dichos pacientes.

## PACIENTES DE EDAD AVANZADA CON DEMENCIA

COMPASSIA® no se ha estudiado en pacientes de edad avanzada con demencia, por lo que no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada a demencia.

La experiencia de risperidona citada a continuación se considera válida también para paliperidona.

### Mortalidad global

En un metanálisis de 17 estudios clínicos controlados, los pacientes de edad avanzada con demencia tratados con otros antipsicóticos atípicos, como risperidona, aripiprazol, olanzapina y quetiapina tuvieron un mayor riesgo de mortalidad en comparación con aquellos tratados con placebo.

Entre los tratados con risperidona, la mortalidad fue del 4% en comparación con el 3,1% para placebo.

### Reacciones cerebrovasculares adversas

Se ha observado un riesgo ~3 veces mayor de reacciones adversas cerebrovasculares en estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo en la población con demencia con algunos antipsicóticos atípicos, como risperidona, aripiprazol y olanzapina. Se desconoce el mecanismo de este aumento del riesgo.

## ENFERMEDAD DE PARKINSON Y DEMENCIA CON CUERPOS DE LEWY

Se debe sopesar el riesgo vs beneficio al indicar COMPASSIA® a pacientes con enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy (DCL), ya que ambos grupos pueden tener un mayor riesgo de síndrome neuroléptico maligno, así como mayor sensibilidad a los antipsicóticos.

## PRIAPISMO

Se ha notificado que los medicamentos antipsicóticos (incluida la risperidona) con efectos bloqueadores alfa-adrenérgicos inducen priapismo. Durante la vigilancia posterior a la comercialización, también se ha notificado priapismo con paliperidona oral, que es el metabolito activo de la risperidona.

Se debe informar a los pacientes buscar atención médica urgente en caso de que el priapismo no se haya resuelto en 4 horas.

## REGULACIÓN DE LA TEMPERATURA CORPORAL

Se recomienda la precaución adecuada al indicar COMPASSIA® a pacientes con afecciones que pueden contribuir a elevación de la temperatura corporal central: ejercicio vigoroso, exposición a calor extremo, medicamentos concomitantes con actividad anticolinérgica o deshidratación.



## TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo adquiridos de TEV, se deben identificar todos los posibles factores de riesgo antes y durante el tratamiento con COMPASSIA® y se deben tomar medidas preventivas.



## EFFECTO ANTIEMÉTICO

Se observó un efecto antiemético en estudios preclínicos con paliperidona. Este efecto, si se produce en humanos, puede enmascarar los signos y síntomas de sobredosis con ciertos medicamentos o de afecciones tales como la obstrucción intestinal, el síndrome de Reye y tumor cerebral.



## SÍNDROME DE IRIS FLÁCIDO INTRAOPERATORIO

Se ha observado síndrome intraoperatorio del iris flácido (IFIS) durante la cirugía de cataratas en pacientes tratados con medicamentos con efecto antagonista adrenérgico alfa 1a, como COMPASSIA®.

El uso de este medicamento debe ser informado al cirujano oftalmológico antes de la cirugía.

No se ha establecido el beneficio potencial de suspender el tratamiento antes de la cirugía de cataratas y debe ser ponderado con respecto al riesgo de suspender el tratamiento antipsicótico.



## ADMINISTRACIÓN

Se debe tener precaución para evitar la inyección inadvertida de COMPASSIA® en un vaso Sanguíneo.

## 5.11 INTERACCIONES<sup>33</sup>

Se recomienda precaución al prescribir COMPASSIA® con medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT, como antiarrítmicos clase 1A (quinidina, disopiramida) y antiarrítmicos de clase III (amiodarona, sotalol), ciertos antihistamínicos, algunos otros antipsicóticos y ciertos antipalúdicos (mefloquina).

### Posibilidad de que COMPASSIA® afecte a otros medicamentos

No se espera que paliperidona cause interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes con medicamentos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P-450.

Dados los efectos primarios de paliperidona sobre el sistema nervioso central (SNC) COMPASSIA® debe ser utilizados con precaución en combinación con otros medicamentos de acción central, p. ej., ansiolíticos, la mayoría de los antipsicóticos, hipnóticos, opiáceos, etc. o alcohol.

Paliperidona puede antagonizar el efecto de la levodopa y otros agonistas dopaminérgicos. Si esta combinación se considera necesaria, particularmente en la enfermedad de Parkinson en etapa terminal, se debe prescribir la dosis efectiva más baja de cada tratamiento.

Debido a su potencial para inducir hipotensión ortostática, se puede observar un efecto aditivo cuando COMPASSIA® es administrado con otros agentes terapéuticos que tienen este potencial, por ej., otros antipsicóticos, tricíclicos.

Se recomienda precaución si se paliperidona combina con otros medicamentos conocidos por reducir el umbral convulsivo (fenotiazinas o butirofenonas, tricíclicos o ISRS, tramadol, mefloquina, etc.).



La administración concomitante de paliperidona oral divalproato sódico, ambas de liberación prolongada. No afectó la farmacocinética en estado estacionario de valproato.

No se ha realizado ningún estudio de interacción entre COMPASSIA® y litio, sin embargo, no es probable que ocurra una interacción farmacocinética.

### **Posibilidad de que otros medicamentos afecten a COMPASSIA®**

Los estudios in vitro indican que CYP2D6 y CYP3A4 pueden estar mínimamente involucrados en el metabolismo de paliperidona.

La administración concomitante de paliperidona oral con paroxetina, un potente inhibidor del CYP2D6, no mostró ningún efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de paliperidona.

La administración concomitante de paliperidona oral de liberación prolongada con carbamazepina provocó una disminución de aproximadamente el 37% en la  $C_{máx}$  y AUC media en estado estacionario de paliperidona.

Al iniciar el tratamiento con carbamazepina, la dosis de COMPASSIA® debe ser reevaluada y, si es necesario, incrementada.

Por el contrario, tras la interrupción de la carbamazepina, la dosis de COMPASSIA® debe ser reevaluada y reducida si es necesario.

### **Uso concomitante de COMPASSIA® con risperidona o con paliperidona oral**

Dado que paliperidona es el principal metabolito activo de risperidona, se debe tener precaución al coadministrar COMPASSIA® con risperidona o con paliperidona oral durante períodos de tiempo prolongados.

Los datos de seguridad que implican el uso concomitante de COMPASSIA® con otros antipsicóticos son limitados.

### **Uso concomitante de Compassia® con psicoestimulantes**

El uso combinado de psicoestimulantes (p. ej., metilfenidato) con paliperidona puede dar lugar a síntomas extrapiramidales tras el cambio de uno o ambos tratamientos.

# Resumen

Ocho de cada diez personas con diagnóstico de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo experimentan recaídas a lo largo de los cinco años posteriores a su diagnóstico, lo que conduce a un deterioro progresivo y convierte a estos trastornos en uno de los problemas de salud mental más discapacitantes.<sup>1-7</sup>

La mantención de la terapia antipsicótica puede reducir de 2 a 3 veces el riesgo de recaída.<sup>23</sup> Por lo tanto, la interrupción de la medicación representa una barrera crucial para el tratamiento efectivo de la esquizofrenia y el trastorno esquizoafectivo.<sup>12,24</sup>

Las formulaciones inyectables de larga acción (LAI) de ASG, como COMPASSIA<sup>®</sup>, se destacan como una alternativa viable para mejorar la adherencia y prevenir las recaídas.<sup>19,24,26,28,29</sup>

El tratamiento continuo con formulaciones de antipsicóticos inyectables de larga acción (LAI) en la práctica clínica, supera a la medicación oral en la prevención de recaídas y rehospitalización.<sup>24</sup>

Los expertos recomiendan el uso de ASG LAI tanto para la fase de mantención como para aquellos pacientes en etapas tempranas de la enfermedad.<sup>26</sup>

Paliperidona, el principio activo de COMPASSIA<sup>®</sup>, es un antipsicótico de segunda generación que ejerce su acción a través de la unión a los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2A</sub> y dopaminérgicos D<sub>2</sub>. Este mecanismo contribuye a su eficacia en el tratamiento de los síntomas positivos y negativos.<sup>36,37</sup>

COMPASSIA<sup>®</sup> es un LAI de paliperidona (palmitato) de uso mensual desarrollado para el control sintomático y la prevención de recaídas en esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo.<sup>33</sup>

COMPASSIA<sup>®</sup> cuenta con la aprobación del Instituto de Salud Pública de Chile (ISP) para esquizofrenia en adultos y trastorno esquizoafectivo, ya sea como monoterapia o en combinación con estabilizadores del ánimo o antidepresivos. Esta aprobación respalda su uso en el contexto clínico, proporcionando a los profesionales de la salud una herramienta eficaz para el manejo de estas condiciones.<sup>33</sup>

Las propiedades farmacocinéticas de la paliperidona LAI incluyen una absorción lenta y gradual desde el sitio de inyección, lo que resulta en una duración prolongada de su concentración plasmática. Esta característica minimiza las fluctuaciones entre las concentraciones máximas y mínimas en plasma, lo que podría estar asociado con menos efectos adversos y mejor tolerabilidad.<sup>36-38</sup>

Paliperidona, el principio activo de COMPASSIA<sup>®</sup>, ha demostrado su eficacia y seguridad a través de numerosos estudios clínicos controlados, observacionales y del mundo real. Estos estudios abarcan las diferentes etapas de la esquizofrenia y las posibles situaciones clínicas que ameritan una toma de decisiones con respecto al tratamiento antipsicótico, así como también del trastorno esquizoafectivo.<sup>39-53</sup>

COMPASSIA<sup>®</sup> se presenta como una suspensión de liberación prolongada blanca o blanquecina, en una jeringa prellenada, disponible en cinco concentraciones diferentes.<sup>33</sup>

La posología inicial sugiere una dosis de 150 mg el primer día, seguida de una dosis de 100 mg el octavo día, para alcanzar niveles plasmáticos estables. La terapia de mantención oscila entre 25 y 150 mg/mes en esquizofrenia y entre 50 y 150 mg/mes para trastorno esquizoafectivo, con dosis media recomendada de 75 mg/mes.<sup>33</sup>

COMPASSIA<sup>®</sup> representa una opción valiosa para el tratamiento de la esquizofrenia y el trastorno esquizoafectivo. Su formulación de larga acción mejora la adherencia al tratamiento y reduce las hospitalizaciones, ofreciendo un equilibrio entre eficacia y tolerabilidad.<sup>39-53</sup>

# Referencias

1. Rivelli A et al. Real-world predictors of relapse in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder in a large health system. *Schizophrenia*. 2024; 10:28.
2. Velligan D, Rao S. The Epidemiology and Global Burden of Schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2023;84(1):MS21078COM5.
3. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry* 2022;9: 137–50.
4. Miller J, Black D. Schizoaffective disorder: A challenging diagnosis. *Current Psychiatry*. 2020;19(8):30–37.
5. Zagorski N. Study Calculates Disability Caused by Schizophrenia. *American Psychiatric Association. Psychiatric News*. 2021. <https://doi.org/10.1176/appi.pn.2021.9.31> Disponible online: <https://psychnews.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.pn.2021.9.31>. Accesado en agosto 2024.
6. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. Guía Clínica: Para el tratamiento de personas desde el primer episodio de esquizofrenia. 2016. Disponible en: [https://diprece.minsal.cl/wrdprss\\_minsal/wp-content/uploads/2017/07/GPC\\_EQZ.pdf](https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2017/07/GPC_EQZ.pdf) . Accesado en agosto 2024
7. Superintendencia de salud. Estadística Trimestral de Casos GES (AUGE) de Fonasa y Sistema Isapre – a marzo 2024 Disponible en: <https://www.superdesalud.gob.cl/biblioteca-digital/estadistica-trimestral-de-casos-ges-auge-de-fonasa-y-sistema-isapre-a-marzo-2024/> . Accesado en agosto 2024.
8. OMS. Schizophrenia: Key Facts. Disponible online: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia?gad\\_source=1&gclid=CjwKCAjwkBhALEiwAc8MHidaje9Yi4T-tOtOikLKfICETnLrIOCxxWJ9APEneBfnN5Y-Nva7kthoCr\\_0QAvD\\_BwE](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia?gad_source=1&gclid=CjwKCAjwkBhALEiwAc8MHidaje9Yi4T-tOtOikLKfICETnLrIOCxxWJ9APEneBfnN5Y-Nva7kthoCr_0QAvD_BwE). Accesado en agosto 2024.
9. Charlson F et al. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophrenia Bulletin*. 2018; 44 (6 ):1195–1203.
10. Hartman L et al. The continuing story of schizophrenia and schizoaffective disorder: One condition or two? *Schizophrenia Research: Cognition*. 2019; 16: 36–42.
11. Kahn R et al. Schizophrenia. *Nature Reviews*. 2015;1:15067.
12. Rodríguez-Jiménez R & García Fernández L. Trastornos del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. (2023) Editorial Médica Panamericana. Máster de Formación Permanente en Psiquiatría Clínica. Disponible online en: [https://aula.campuspanamericana.com/\\_Cursos/Curso01417/Temario/MFP\\_Psiquiatria/M2T6.1\\_Texto.pdf](https://aula.campuspanamericana.com/_Cursos/Curso01417/Temario/MFP_Psiquiatria/M2T6.1_Texto.pdf) . Accesado en agosto 2024.
13. Brown A, Lau F. A Review of the Epidemiology of Schizophrenia. *Handbook of Behavioral Neuroscience*. 2016 (23): 17–30.
14. Kim et al. 5-HT1A and 5-HT2A Signaling, Desensitization, and Downregulation: Serotonergic Dysfunction and Abnormal Receptor Density in Schizophrenia and the Prodrome. *Cureus*. 2021; 13(6): e15811.
15. CIE-11. Trastorno esquizoafectivo. Disponible online: <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/es#106339515>. Accesado en Agosto 2024.
16. Rajachandrasekar B et al. Rating scales in psychiatric disorders-why? *Int J Community Med Public Health*. 2023;10(11):4502–4511.
17. Lieberman J & First, M. Psychotic Disorders. *N Engl J Med*. 2018;379:270–80.
18. Maroney M. An Update on Current Treatment Strategies and Emerging Agents for the Management of Schizophrenia. *Am J Manag Care*. 2020;26(3 Suppl):S55–S61.
19. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia.



- Tercera edición, 2021. Disponible online:  
<https://psychiatryonline.org/doi/pdf/10.1176/appi.books.9780890424841>. Accesada en agosto 2024.
20. Faden J. How do we select an antipsychotic for those with schizophrenia?. *Expert Opinion Pharmacotherapy*. 2019; 20 (18,): 2195–2199.
  21. Minwalla, H.D et al. Paliperidone to Treat Psychotic Disorders. *Neurol. Int.* 2021, 13, 343–358.
  22. Lintunen J et al. Long-Term Real-World Effectiveness of Pharmacotherapies for Schizoaffective Disorder. *Schizophrenia Bulletin*. 2021; 47 (4 ):1099–1107.
  23. Lindenmayer, J.P., & Kaur, A. Antipsychotic Management of Schizoaffective Disorder: A Review. *Drugs*. 2016; 76(5), 589–604.
  24. Barnes T et I. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: Updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*. 2019; 1–76.
  25. Cahaya N et al. Interventions to Improve Medication Adherence in People with Schizophrenia: A Systematic Review. *Patient Preference and Adherence*. 2022;16 2431–2449.
  26. Correll Ch et al. Pharmacokinetic Characteristics of Long-Acting Injectable Antipsychotics for Schizophrenia: An Overview. *CNS Drugs*. 2021; 35:39–59.
  27. Bramante S et al. Paliperidone Palmitate: A Breakthrough Treatment for Schizophrenia? A Review on Patient Adherence Levels, Healthcare Resource Utilization and Costs. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2023;19 519–530.
  28. Barbui C et al. Reasons for initiating long-acting antipsychotics in psychiatric practice: findings from the STAR Network Depot Study. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2020; 10: 1–12.
  29. De Filippis R et al. Current and emerging long-acting antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Expert Opinion on Drug Safety*, 2021; <https://doi.org/10.1080/14740338.2021.1910674>. Accesado en agosto 2024.
  30. Hu a: A Practical Review of Long-Acting Injectable Antipsychotics. *US Pharm*. 2024;49(5):HS1-HS6.
  31. ISP. Risperdal Consta. Registro sanitario. Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/>. Accesado en agosto 2024.
  32. ISP. Invega Sustenna. Registro sanitario. . Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/>. Accesado en agosto 2024.
  33. ISP Chile. Folleto de Información al Profesional Compassia®. REG. ISP N° F-28272/24.
  34. ISP. Invega Trinza. Registro sanitario. . Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/>. Accesado en agosto 2024.
  35. ISP. Invega Hafyera. Registro sanitario. . Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/>. Accesado en agosto 2024.
  36. Gilday E. Nasrallah H. Clinical pharmacology of paliperidone palmitate a parenteral long-acting formulation for the treatment of schizophrenia. *Rev Recent Clin Trials*. 2012;7(1):2-9.
  37. Gopal S et al. Practical guidance for dosing and switching paliperidone palmitate treatment in patients with schizophrenia. *Current Medical Research and Opinion*. 2010, 26:2, 377-387.
  38. Toja-Camba, F.J. et al. Review of Pharmacokinetics and Pharmacogenetics in Atypical Long-Acting Injectable Antipsychotics. *Pharmaceutics* 2021, 13, 935.
  39. Morris M, Tarpada S. Long-Acting Injectable Paliperidone Palmitate: A Review of Efficacy and Safety. *Psychopharmacol Bull*. 2017 May 15; 47(2): 42–52.
  40. Pandina, G. J. et al. A Randomized, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of 3 Doses of Paliperidone Palmitate in Adults With Acutely Exacerbated Schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2010; 30(3), 235–244.
  41. Bossie CA. et al. Onset of efficacy and tolerability following the initiation dosing of long-acting paliperidone palmitate: post hoc analyses of a randomized, double-blind clinical trial. *BMC Psychiatry*. 2011;10(11):79.
  42. Nasrallah HA. et al. A controlled, evidence-based trial of paliperidone palmitate, a long-acting injectable antipsychotic, in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2010; 35(10):2072–2082.
  43. Gopal S. et al. Efficacy and safety of paliperidone palmitate in adult patients with acutely symptomatic schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study. *International Clinical*



- Psychopharmacology. 2010;25(5):247–256.
44. Sliwa JK, et al. Effects of acute paliperidone palmitate treatment in subjects with schizophrenia recently treated with oral risperidone. *Schizophrenia Research*. 2011;132(1):28–34.
  45. Hough, D. et al. Paliperidone palmitate maintenance treatment in delaying the time-to-relapse in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Schizophrenia Research*, 2010; 116(2-3), 107–117.
  46. Alphs L et al. 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):554-561.
  47. Schreiner A et al. Paliperidone palmitate versus oral antipsychotics in recently diagnosed schizophrenia. *Schizophr Res*. 2015;169(1-3):393-399.
  48. Zhang F et al. Efficacy, safety, and impact on hospitalizations of paliperidone palmitate in recent-onset schizophrenia. *Neuropsychiatry Dis Treat*. 2015; 11;11:657-68.
  49. Fu D-J et al. Paliperidone palmitate once-monthly reduces risk of relapse of psychotic, depressive, and manic symptoms and maintains functioning in a double-blind, randomized study of schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry*. 2015;76(3):253-262. 3. Data on file. Janssen Pharmaceuticals, Inc., Titusville, NJ.
  50. Fu DJ et al. Paliperidone Palmitate Once-Monthly Injectable Treatment for Acute Exacerbations of Schizoaffective Disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2016;36: 372–376.
  51. Li Q et al. Characteristics of patients with schizophrenia switching from oral antipsychotics to once-monthly paliperidone palmitate (PP1M): a systematic review. *BMC Psychiatry*. 2024; 24:57
  52. Li Q et al. Effectiveness and Safety of Switching from Oral Antipsychotics to Once-Monthly Paliperidone Palmitate (PP1M) in the Management of Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis *CNS Drugs* (2023) 37:695–713.
  53. Janssen Scientific Affairs. Invega Sustenna. Dosis Conversion. Disponible online: <https://www.janssencience.com/products/invega-sustenna/medical-content/dosing-conversion-to-invega-sustenna-from-oral-antipsychotics>. Accesado en agosto 2024.



Para mayor información  
de nuestra marca Compassia®  
visite nuestra plataforma  
**Abbott Medicines Pro**

Material para uso exclusivo de profesionales de la Salud  
Abbott, Av. Carrascal 5670, Quinta Normal. Santiago - Chile  
CHL2331247

