



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”

No de Folio:

SERVICIO DE PSIQUIATRÍA, PSIQUIATRÍA INFANTIL Y DEL ADOLESCENTE, PSICOLOGÍA Y NEUROPSICOLOGÍA

ESTUDIO RETROSPECTIVO DEL EXPEDIENTE ELECTRÓNICO, DE PACIENTES EN TRATAMIENTO CON PALMITATO DE PALIPERIDONA EN POBLACIÓN DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN PSIQUIATRÍA

PRESENTA:
DR. MIGUEL ANGEL VALENZUELA MARTINEZ

ASESOR DE TESIS:
DRA. MARTA GEORGINA OCHOA MADRIGAL



CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE DE 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**ESTUDIO RETROSPECTIVO DEL EXPEDIENTE ELECTRÓNICO, DE
PACIENTES EN TRATAMIENTO CON PALMITATO DE PALIPERIDONA
EN POBLACIÓN DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE
NOVIEMBRE”**

No de Folio:

CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”

AUTORIZACIONES

DR. JORGE E. ALEJANDRE CRUZ COORDINADOR DE ENSEÑANZA
CMN “20 DE NOVIEMBRE”, ISSSTE

DR. PAUL MONDRAGON TERAN
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN.
CMN “20 DE NOVIEMBRE”, ISSSTE

DRA. MARTA G. OCHOA MADRIGAL ASESORA DE TESIS. TITULAR
DEL CURSO DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PSIQUIATRÍA
“20 DE NOVIEMBRE”, ISSSTE

DR. MIGUEL ANGEL VALENZUELA MARTINEZ
AUTOR DE TESIS
SERVICIO DE PSIQUIATRÍA
CMN “20 DE NOVIEMBRE”, ISSSTE

AGRADECIMIENTOS

A mi madre y a mi padre que me brindaron la oportunidad de cumplir mi sueño, quienes siempre me han apoyado y a quienes debo todo lo que he conseguido. A mi hermano quien siempre ha alegrado mi vida.

A mis profesores, el Dr. Francisco Javier Valencia Granados, la Dra. Marta Georgina Ochoa Madrigal y el Dr. Oscar Meneses Luna, quienes me permitieron aprender de ellos y me guiaron en el hermoso camino que es la Psiquiatría

A mi maestra y amiga la Dra. Martha Edith Camargo Calderón quien me apoyo y presiono para seguir mejorando y me dio pruebas de realidad.

A mis amigos, que me apoyan y me escuchan, con los que me divierto y me permiten seguir disfrutando de la vida.

INDICE

1.- RESUMEN	05
2.- ABREVIATURAS	07
3.- INTRODUCCIÓN	08
4.- ANTECEDENTES	09
5.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
6.- JUSTIFICACIÓN	16
7.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	16
8.- HIPÓTESIS	16
9.- OBJETIVOS	
9.1.- OBJETIVO GENERAL	17
9.2.- OBJETIVOS PARTICULARES	17
10.- METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	18
10.1 DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO	18
10.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO	18
10.3 UNIVERSO DE TRABAJO	18
10.4 ESQUEMA DE SELECCIÓN	18
10.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	18
10.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	18
10.4.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	19
10.5 TIPO DE MUESTREO	19
10.6 DESCRIPCIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES	19
10.8 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS EMPLEADOS	21
10.9 PROCEDIMEINTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO	21
11.- ASPECTOS ÉTICOS	22
12.- CONFLICTO DE INTERESES	23
13.- CONDICIONES DE BIOSEGURIDAD	23
14.- PERSPECTIVAS	23
15.- DIFUSIÓN	23
16. RESULTADOS	24
17.- DISCUSIÓN	29

18.- CONCLUSIONES	29
19.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30

1.- RESUMEN

Introducción: En los últimos tiempos se han generado gran variedad de antipsicóticos, con el ideal de general mejoras en las características de eficacia y tolerabilidad, sin embargo, hasta ahora no se ha podido cumplir satisfactoriamente todas las exigencias. No obstante, queda la pregunta si los beneficios alcanzados por los medicamentos en verdad generan una mejora en la calidad de vida.

Antecedente: En los años 19670 se descubrió que la propiedad antipsicótica de todos los neurolépticos era su habilidad para bloquear receptores D2 de la dopamina.

Paliperidona: El metabolito activo de la Risperidona, la paliperidona, es también conocido como 9-OH-risperidona y es un Antagonista serotoninérgico 2A/dopaminérgico

Los efectos terapéuticos de los antipsicóticos convencionales son debidos al bloqueo de los receptores D2, específicamente en la vía meso límbica de la dopamina. Esto ocasiona una reducción de la hiperactividad de esta vía, lo cual se postula como los síntomas positivos de la esquizofrenia, logrando un control de síntomas como: trastornos del pensamiento, cambios emocionales, trastornos de la percepción, delirios, conducta violenta, etc.

Objetivo: Hacer una revisión retrospectiva de pacientes que utilizan palmitato de paliperidona y hacer un recuento del número de hospitalizaciones un año previo al inicio de palmitato de paliperidona y hacer la comparación estadística del número de hospitalizaciones posterior y durante la administración de palmitato de paliperidona.

Métodos: Revisión de expedientes de pacientes tratados con palmitato de paliperidona para ver efectos terapéuticos en pacientes con diferentes patologías psiquiátricas de 10 años a la fecha.

Resultados: Al realizar una nueva T Pareada en cuanto a la media de los medicamentos, se muestra que si hay una diferencia estadísticamente significativa de que antes los pacientes utilizaban menos fármacos.

Conclusiones: Con lo anterior se puede concluir que el estudio de los nuevos medicamentos cobra

vital importancia para evaluar su desempeño en la población en la que se está trabajando, así mismo ampliar el conocimiento que tenemos de los medicamentos nos permite orientarnos sobre toma de decisiones en el tratamiento farmacológico.

2.- ABREVIATURAS

PALM: Palmitato de Paliperidona

PAL ER: Paliperidona efecto prolongado

ER: Efecto prolongado

D2: Subfamilia de receptor dopaminérgico

5-HT: 5-hidroxi-triptamina, serotonina

5-HT2: Subfamilia de receptores de serotonina

SEP: Síntomas Extra Piramidales

ASD: Antagonista serotoninérgico 2A/dopaminérgico

CYP: Citocromo P450

CYP2D6: Parte de la familia de proteínas del citocromo P450

RIS: Risperidona Inyectable de Larga acción

NS: No Significante

PK: Farmacoquinetico

PP1M: paliperidone palmitate once-monthly

PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale

PSP: Personal and Social Performance Scale

CGI-S: Clinical Global Impression - Severity of illness

3.- INTRODUCCIÓN

El gran avance en el mercado farmacéutico, ha generado una carrera por lograr mejores medicamentos que se adapten mejor a las condiciones de los pacientes, se opta por un medicamento con menos efectos adversos, que no genere dependencia, de fácil acceso, que sea eficaz a menor dosis y que se administre de manera sencilla y en menos periodos. Específicamente se busca la relación costo/beneficio del tratamiento terapéutico que se seleccione en cada caso.

En los últimos tiempos se han generado gran variedad de antipsicóticos, con el ideal de general mejoras en las características de eficacia y tolerabilidad, sin embargo, hasta ahora no se ha podido cumplir satisfactoriamente todas las exigencias. No obstante, queda la pregunta si los beneficios alcanzados por los medicamentos en verdad generan una mejora en la calidad de vida.

Demostrar la eficacia (la capacidad de una intervención para obtener el resultado pretendido en condiciones ideales), la efectividad (el grado en que se obtiene el efecto pretendido en condiciones de la práctica clínica habitual) y la eficiencia (el valor de la intervención con respecto al coste para el individuo o la sociedad) son los grandes retos a los que se enfrentan los medicamentos para generar un cambio en las condiciones de los pacientes y mejorar no solo la condición médica sino también la calidad de vida.

La necesidad de hospitalización de un paciente, en condiciones de psicosis, es una práctica en la que se valora el grado de disfunción de un paciente y el beneficio que se logra por la protección física del mismo paciente y de las personas que los rodean, la hospitalización por otro lado tiene un beneficio particular que es asegurar la administración del medicamento; ya que, en la mayoría de los casos, el apego a antipsicóticos orales es pobre.

Aunque la hospitalización es un procedimiento requerido en muchas ocasiones, lo ideal es que los pacientes no ingresen a los centros hospitalarios, ya que durante los mismos los pacientes son incapaces de realizar sus actividades sociales/laborales y disminuye su interacción con familiares y amigos. Lo que se busca en pacientes psiquiátricos es su adecuada integración a los grupos sociales, su auto funcionamiento y el apego terapéutico.

4.- ANTECEDENTES

En 1952, Henri Laborit, un cirujano naval francés, buscaba medicaciones preoperatorias para reducir el estrés de las intervenciones quirúrgicas. Probó un antihistamínico sintetizado recientemente, la clorpromacina, y se sintió impresionado por su efecto calmante. Deniker y Jean Delay, responsable de departamento en el Hôpital Sainte-Anne de París, experimentaron con la clorpromacina y encontraron unos efectos tranquilizadores notables en sus pacientes psicóticos y más agitados. (1)

En 1955 observaron que la clorpromacina y la reserpina, un agente de depleción de la dopamina, compartían su eficacia antipsicótica y unos efectos secundarios neurológicos que se asemejaban a la enfermedad de Parkinson. Para describir estos efectos acuñaron el término neuroléptico. (1)

En los años 1970 se descubrió que la propiedad antipsicótica de todos los neurolépticos era su habilidad para bloquear receptores D2 de la dopamina. Esta acción no se ha demostrado ser responsable de su eficacia antipsicótica, sino también de la mayoría de sus efectos secundarios incluida la neurolepsia. (2)

Los efectos terapéuticos de los antipsicóticos convencionales son debidos al bloqueo de los receptores D2, específicamente en la vía meso límbica de la dopamina. Esto ocasiona una reducción de la hiperactividad de esta vía, lo cual se postula como los síntomas positivos de la esquizofrenia. (2)

Neurolepsia: Se ha postulado que los receptores D2 de la vía meso límbica no sólo median los síntomas positivos de la psicosis sino también el sistema normal de recompensas del cerebro, en el que el núcleo accumbens es considerado el “centro del placer”. (2)

A mediados de los años ochenta, Paul Janssen et al. Empezaron a experimentar con el antagonismo del 5-HT₂ de serotonina sumado al bloqueo de D2 después de mostrar que esta combinación reducía los efectos secundarios neurológicos del haloperidol en ratas. Cuando se añadió ritanserina, se redujeron los síntomas extra piramidales (SEP) y mejoraron los síntomas negativos. Ello condujo al desarrollo de la Risperidona, un antagonista de D2 y 5-HT_{2A}. (1)

La Risperidona se convirtió en el primer fármaco atípico disponible como una inyección de larga acción en forma de «micro esferas de Risperidona». Recientemente se han puesto a disposición varios fármacos atípicos adicionales, entre ellos un metabolito de la Risperidona (es decir, la paliperidona) (1)

Paliperidona: El metabolito activo de la Risperidona, la paliperidona, es también conocido como 9-OH-risperidona y es un Antagonista serotoninérgico 2A/dopaminérgico (ASD), la eficacia puede relacionarse en parte a sus propiedades antagonistas alfa 2, específicamente en la mejoría de la depresión, especialmente dado que puede tener menor potencia antagonista alfa 1 que alfa 2. (3)

A pesar de las características de unión a receptores similar de la paliperidona y la Risperidona, la paliperidona tiende a ser más tolerable, con menos sedación, menos ortostasis y menos síntomas extra piramidales (SEP), aunque esto se basa en experiencias anecdóticas clínicas y no hay estudios clínicos uno a uno. Paliperidona puede causar aumento de peso, resistencia a la insulina y su uso se asocia a diabetes, así como elevación en plasma de prolactina, en gran medida el mismo riesgo que la Risperidona. (2)

Existe una formulación de palmitato de paliperidona en depósito para la administración a largo plazo cada cuatro semanas y ha ganado un lugar prominente como el antipsicótico atípico en depósito actualmente preferido. (2)

Alrededor de 60% de la dosis es excretada sin cambio en la orina; el metabolismo hepático adicional es mínimo, por lo que puede ser útil en pacientes con daño hepático, metabolismo alto o bajo CYP2D6, e interacciones de fármacos basados en CYP. La biodisponibilidad (28%) es menor que la dosis de risperidona (70%) por lo que una dosis equivalente en términos clínicos duplica aproximadamente la dosis de risperidona. (3)

La formulación en depósito de paliperidona también está libre de los problemas potenciales de la sedación grave y el seguimiento recomendado para la Olanzapina inyectable. Los clínicos de EE. UU. empiezan no solo a utilizarlo más, si no a cambiar su tipo de pacientes objetivo, pasando de solo administrar a los más caóticos y con menor cumplimiento, a usarlos para pacientes poco después de la aparición de la psicosis. (2)

Palmitato de paliperidona es un agente psicotrópico que pertenece a la clase química de derivados del benzisoxazol, el nombre químico es hexadecanoato de (9rs)-3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidin-1-il]etil]-2-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4h-pirido[1,2-a]pirimidin-9-il. Su fórmula molecular es $C_{39}H_{57}FN_4O_4$ y su peso molecular es 664,89. (4)

Se encuentra disponible como una suspensión acuosa, estéril, blanca a blanquecina de liberación prolongada para la inyección intramuscular. El palmitato de paliperidona se hidroliza a paliperidona. La paliperidona es el principal metabolito activo de la risperidona. Se desconoce el mecanismo de acción de la paliperidona. Sin embargo, se ha propuesto que la actividad terapéutica del fármaco en la esquizofrenia es mediada a través de una combinación de antagonismo de los receptores dopaminérgicos de tipo 2 (D2) y serotoninérgicos de tipo 2 (5-HT2a). La paliperidona es un antagonista de la dopamina tipo 2 (D2) centralmente activo con una predominante actividad de la serotonina tipo 2 (5HT2a). (4)

La paliperidona también tiene actividad como antagonista de los receptores adrenérgicos α_1 y α_2 y de los receptores histaminérgicos h1, lo que puede explicar algunos de los otros efectos del fármaco. La paliperidona no tiene afinidad con los receptores muscarínicos colinérgicos, o adrenérgicos β_1 y β_2 . La actividad farmacológica de los enantiómeros de la paliperidona (+) y (-) es cualitativa y cuantitativamente similar in vitro. (4)

En un estudio realizado en 2015 por Alphas et al, se comparó la primera falla a tratamiento, en una comunidad de pacientes con esquizofrenia, que recibían palmitato de paliperidona una vez al mes o antipsicóticos orales diario (n=444). Fue un estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, abierto, con seguimiento de eventos, diseñado para reflejar pacientes, esquizofrenia, tratamientos y resultados del mundo real. (5)

Los pacientes pueden continuar participando hasta 15 meses, independientemente de que alcancen el punto final primario o la suspensión del fármaco del estudio aleatorizado. El punto final correspondía a arresto o encarcelamiento. El tiempo medio para la primera falla a tratamiento fue significativamente más larga para el tratamiento con palmitato de paliperidona que para antipsicóticos orales (416 contra 226 días, respectivamente; $p=0.011$). El riesgo de la falla a tratamiento fue 1.43 veces mayor con antipsicóticos orales, y la falla a tratamiento se presentó solo

en 39.8% en el tratamiento con palmitato de paliperidona en contra del 53.7% con antipsicóticos orales. (5)

Schreiner y colaboradores realizaron en 2015 un estudio internacional, abierto, aleatorizado, ciego y evaluado por 24 meses (PROSIPAL) que comparó los resultados del tratamiento, incluido el tiempo de recaída, entre los pacientes que recibieron antipsicóticos orales versus palmitato de paliperidona por esquizofrenia diagnosticada recientemente (≤ 5 años). El tiempo medio de recaída fue significativamente mayor para el grupo antipsicótico palm versus oral (hr: 1.5, ic 95%: 1.1-2.2; $p = 0.0191$). El percentil 85 para el tiempo hasta la recaída fue de 469 frente a 249 días, respectivamente. Un total de 52 (14.8%) pacientes en el grupo de palm recayeron en comparación con 76 (20.9%) en el grupo de PAO durante la fase de tratamiento de 24 meses ($p = 0.0323$). (6)

Se realizó un metaanálisis de estudios aleatorizados, doble ciego realizado por Gopal en 2013, para determinar la incidencia y el curso de los síntomas extra piramidales relacionados con tratamiento en hospitalización ($n = 2,256$ para pacientes no tratados con placebo). En rango la incidencia de síntomas extra piramidales relacionados a tratamiento fue de 10.7% (138/1293) para palmitato de paliperidona y de 19.8% (191/963) para paliperidona de efecto prolongado. (7)

En 2013 el equipo de Markowitz realizó un análisis comparando los resultados de dos estudios de prevención de recaídas, aleatorizados, doble ciego, controlados por placebo y de diseño similar en pacientes con esquizofrenia. Encontró que el tiempo hasta la recaída (estudios individuales) favoreció el tratamiento activo: palm: hr, 3,75; $p < 0,001$ vs placebo. Pal er: hr, 2,83; $p < 0,001$ vs placebo. En una comparación indirecta, PALM tuvo un riesgo menor de recaída que pal er (hr, 2.52; $p < 0,001$). Los pacientes de PALM y PAL experimentaron un ligero aumento en las puntuaciones totales de PANSS; sin embargo, el cambio promedio fue de 3.5 puntos a favor de PALM (2.5 versus 6, respectivamente; $p = 0.025$). (8)

En otro estudio se comparó PALM contra risperidona inyectable de larga acción (RIS). En el día 4, se observó una diferencia significativa en el cambio desde el inicio en la puntuación total de PANSS entre los grupos PALM y RIS, favoreciendo a PALM. Otras mejoras en las puntuaciones de PANSS total, CGI-S y PSP durante los primeros 36 días de tratamiento fueron similares entre los grupos PALM y RIS. La tasa de respuesta (más del 30% de mejoría en la puntuación total de

panss) en el día 22 fueron 27.6% para PALM y 26.5% para RIS (NS) y en el punto final (día 36) fueron 37.1% para PALM y 32.8% para RIS (NS) (9)

Con respecto a la dosificación de mantenimiento, las simulaciones muestran una terapia de mantenimiento mensual de 25, 75 y 150 mg eq. Paliperidone palmitate once-monthly (PP1M) proporcionó concentraciones plasmáticas sostenidas de paliperidona dentro del rango de exposición para dosis orales diarias de 2, 6 y 12 mg de PAL ER, respectivamente. En todos los niveles de dosis, los picos y depresiones de estado basal para PP1M se incluyeron completamente dentro de la ventana de exposición a PAL ER. (10)

Las simulaciones farmacocinéticas para inyecciones mensuales de mantenimiento de pp1m, administradas en el músculo deltoideo o glúteo (después de las inyecciones deltoides en los días 1 y 8), demostraron que las concentraciones plasmáticas de paliperidona en el día 36 en adelante fueron similares, independientemente del sitio del músculo utilizado para la inyección de mantenimiento. Esto sugiere que las inyecciones en glúteo o deltoides se pueden usar indistintamente durante el tratamiento de mantenimiento. (10)

El autor Samtani y colaboradores proporcionan información adicional sobre las simulaciones de pk basadas en modelos que demuestran que el rango de dosis de mantenimiento mensual de 25-150 mg eq. Se aproxima a la exposición al estado basal alcanzado con paliperidona ER 2-12 mg una vez al día. (11)

En un estudio realizado por Sliwa en 2012, se informó sobre los patrones de uso observados de las dosis de mantenimiento mensuales de PP1M sobre la base de los hallazgos de los ensayos clínicos de dosis flexibles y los datos del mundo real. Los resultados demostraron que las dosis de mantenimiento mensuales de PP1M se distribuyeron a lo largo del rango de dosis disponible, lo que confirma que la dosis debe ser individualizada en función de la respuesta clínica y la seguridad / tolerabilidad. Casi todos los pacientes recibieron una dosis de mantenimiento de 75-150 mg eq (siendo la dosis de 100 mg eq la más utilizada en la mayoría de los estudios). (12)

Recientemente se publicaron los resultados de un estudio prospectivo internacional abierto de 6 meses, en el que los pacientes previamente tratados sin éxito con antipsicóticos orales se cambiaron a PP1M. Los resultados demostraron que para los pacientes con una exacerbación aguda de

esquizofrenia (N = 212), la dosis de mantenimiento modal media (DE) fue de 107,7 (34,0) mg eq. La última dosis recibida fue de 50 mg eq en 9.3%, 75 mg eq en 23.1%, 100 mg eq en 25.8% y 150 mg eq en 41.8% de los pacientes. En comparación, en pacientes sintomáticos no agudos con esquizofrenia (N = 593), la dosis de mantenimiento modal (DE) promedio fue de 101.4 (33.4.) Mg eq. La última dosis recibida fue de 50 mg eq en 9.6%, 75 mg eq in 31.1%, 100 mg eq en 31.8% y 150 mg eq en 27.5% de los pacientes. (13)

Estos resultados son consistentes con la información proporcionada anteriormente, de que puede requerirse una mayor dosis de mantenimiento en pacientes que presentan una exacerbación aguda de la esquizofrenia (en comparación con pacientes no agudos) y pacientes que presentan una falta de eficacia del antipsicótico previo. (13)

5.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El adecuado apego terapéutico condiciona los resultados favorables y positivos de un tratamiento farmacológico, las diferentes disyuntivas que llevan a la falta de la toma del medicamento por parte de los pacientes, condiciona exacerbación de síntomas que con cada brote son más difíciles de tratar, es por esto que la existencia de un fármaco que requería las menos tomas posibles, y seguir siendo efectivo al controlar los síntomas, es necesario para proveer a la población un adecuado funcionamiento, suministrando un apoyo fundamental para continuar con un buen desarrollo personal y una adecuada integración social.

Para lo cual se realizó un estudio de los expedientes de los pacientes que fueron tratados con palmitato de paliperidona, para observar la reacción benéfica o no de este medicamento, en relación a las hospitalizaciones que se presentaron.

La repercusión epidemiológica que se logra con este tipo de estudios es de importancia mayúscula para determinar el adecuado, o no, funcionamiento de los fármacos con mejor perfil que se encuentran disponibles. La gran variedad de fármacos que se pueden utilizar para una misma condición, genera la interrogante entre todos los profesionales de la salud de determinar el mejor fármaco disponible para los pacientes, la importancia radica en evaluar cada uno de estos fármacos para determinar sus beneficios y contras.

El fármaco revisado, muestra en la literatura un perfil más completo en cuanto a tiempo de acción en comparación a los otros medicamentos disponibles en este Centro Médico, relevancia clínica recae en la acción del fármaco para mantener concentraciones plasmáticas más constantes que otros fármacos y subsecuente la estabilidad de signos y síntomas de los pacientes.

6.- JUSTIFICACIÓN

Existen en el mercado numerosos fármacos que se llegan a utilizar para control del mismo síntoma, cada día los médicos se enfrentan a la titánica tarea de encontrar un fármaco adecuado para cada paciente y que se logre obtener una dosificación ideal que logre el correcto control de los síntomas sin generar efectos adversos o siendo estos los mínimos tolerables, se suma una adecuada presentación de fácil dosificación y fácil acceso. Un fármaco que tiene un perfil con lo mencionado anteriormente es el palmitato de paliperidona.

Lamentablemente se pierde valioso tiempo en lo que se espera observar el control que se pueda obtener con un fármaco y en caso de que no se obtengan los resultados obtenidos, es necesario el cambio de dosis y se continua con el cambio a otro medicamento, llegándose a perder el adecuado apego terapéutico.

Por lo tanto, la importancia radica en demostrar la eficacia de un fármaco y generar confiabilidad al momento de tomar la decisión al iniciar un fármaco, asegurar de que los resultados positivos esperados son superiores en promedio a la gran cantidad de medicamentos que se encuentran para la elección.

7.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe una relación entre el tratamiento con palmitato de paliperidona y el porcentaje de hospitalizaciones en un hospital de alta especialidad?

8.- HIPOTESIS

El tratamiento con palmitato de paliperidona está relacionado con cambio en la disminución del porcentaje de hospitalizaciones.

9.- OBJETIVOS

9.1 Objetivo General

Hacer una revisión retrospectiva de pacientes que utilizan palmitato de paliperidona y hacer un recuento del número de hospitalizaciones un año previo al inicio de palmitato de paliperidona y hacer la comparación estadística del número de hospitalizaciones posterior y durante la administración de palmitato de paliperidona.

9.2 Objetivos específicos

- Describir el número de medicamentos utilizados a un año del tratamiento con palmitato de paliperidona.
- Describir los principales diagnósticos en los cuales se utiliza el fármaco de palmitato de paliperidona.
- Describir datos demográficos de los pacientes estudiados.

10.- METODOLOGÍA

10.1 Diseño y tipo de estudio

Estudio retrospectivo, descriptivo, transversal, observacional.

10.2 Población de estudio

Expedientes ELECTRONICOS de los pacientes atendidos en el Centro Médico Nacional “20 de noviembre”, en el servicio de Psiquiatría, con tratamiento con Palmitato de paliperidona de acción prolongada, durante los últimos 10 años 2010-2020.

10.3 Universo de trabajo

Expedientes ELECTRONICOS de los pacientes atendidos en el Centro Médico Nacional “20 de noviembre”, en el servicio de Psiquiatría que recibieron tratamiento con palmitato de paliperidona.

10.4 Esquema de selección

10.4.1 Criterios de inclusión

- Hombres y Mujeres.
- Mayores de 18 años y menores de 70 años.
- En seguimiento por servicio de psiquiatría del CMN “20 de Noviembre”
- Antecedente de uso de antipsicóticos.
- Presenta manifestaciones conductuales y/o psicóticas de difícil control o refractarios.
- Inicio de tratamiento con palmitato de paliperidona inyección de acción prolongada en el CMN “20 de Noviembre”.

10.4.2 Criterios de exclusión

- Menores de 18 años y Mayores de 70 años.
- Expedientes que no cumplan el tiempo de revisión.

10.4.3 Criterios de eliminación

- No regresar a consulta médica y/o suspender el tratamiento.
- Presentar reacciones alérgicas al medicamento.
- Fallecimiento durante el tiempo de estudio.

10.5 Tipo de muestreo

Se realizará un muestreo no probabilístico se incluirán los expedientes de los pacientes que cumplan con los criterios de selección durante el tiempo de ejecución de este protocolo.

10.6 Descripción operacional de las variables

<i>Variable</i>	<i>Escala de Medición</i>	<i>Definición operacional</i>	<i>Tipo de Variable</i>
Edad	Años. Grupos de edad \geq 18 años - \leq 60 años.	Tiempo en que una persona ha vivido desde el nacimiento.	Cuantitativo / Discreto
Sexo	Masculino o femenino u otro.	Condición orgánica que distingue al masculino del femenino.	Cualitativo / Discreto
Estado Civil	Soltero o casado.	Situación legal, en la que se ha adquirido matrimonio civil y no ha iniciado un proceso de divorcio.	Cualitativo / Discreto
Situación laboral	Con empleo, desempleado, jubilado o pensionado.	Situación de una persona económicamente activa en relación a su empleo actual	Cualitativo / Discreto
Consumo de tabaco	Consume tabaco, no consume tabaco.	Persona que ha consumido durante los últimos 6 meses cualquier número de cigarrillos.	Cualitativo / Discreto
Consumo de alcohol	Consume alcohol, no consume alcohol	Persona que ha consumido durante los últimos 6 meses cualquier cantidad de alcohol.	Cualitativo / Discreto

Trastorno mental	Asignación de diagnóstico con base al CIE-10 (Clasificación Internacional y Estadística de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud)	Se caracterizan por una combinación de alteraciones del pensamiento, la percepción, las emociones, la conducta y las relaciones con los demás.	Cualitativo / Discreto
Antipsicóticos	Número de medicamentos utilizados por el paciente.	Es un fármaco que comúnmente se usa para el tratamiento de las psicosis	Cuantitativo / Discreto
Hospitalizaciones	Número de internamientos en el servicio de Admisión Continua en el CMN "20 de Noviembre"	Ingreso de una persona enferma o herida en un hospital para su examen, diagnóstico, tratamiento	Cuantitativo / Discreto

10.8 Técnicas y procedimientos empleados

Se realiza la búsqueda de los expedientes de los pacientes, en los que se ha iniciado el tratamiento con palmitato de paliperidona que pertenecen al área de Psiquiatría del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, se evalúan el número de hospitalizaciones que ha presentado el paciente, un año antes de la toma de palmitato de paliperidona.

Se registra el día cero, el día en que se aplica por primera vez palmitato de paliperidona. A partir del día cero se hace un recuento del número de hospitalizaciones que haya presentado el paciente en un año. Una vez recabados los datos se registran y se comparan con sus símiles previos, realizando una representación gráfica que se pueda evocar si existe o no cambio en el número de hospitalizaciones.

Los datos se vaciarán en una base de datos a la cual solo tendrá acceso el equipo de trabajo, respetado en todo momento la confidencialidad de la información para mejor análisis y representación gráfica.

10.9 Procedimiento y análisis estadístico

El análisis descriptivo se realizará con medidas de tendencia central y de dispersión (Media, mediana, desviación estándar y rangos) de acuerdo con la prueba de normalidad K de Smirnov; las variables cualitativas mediante números absolutos y porcentajes. De igual manera se hará una correlación de variables sociodemográficas y las variables dependientes con prueba de chi cuadrada, así como un comparativo de las medias de prevalencia de los resultados obtenidos y las medias poblacionales.

11.- ASPECTOS ÉTICOS

Este proyecto se hará considerando todos los aspectos de Ética del paciente.

Este estudio se realizó de acuerdo con la ley del Reglamento General de Salud en materia de investigación para la salud. Asimismo, se respetó la confidencialidad de los sujetos utilizados en el estudio considerando el TITULO SEXTO (De la Ejecución de la Investigación en las Instituciones de atención a la salud) CAPITULO UNICO, ARTÍCULO 113, ARTÍCULO 115.- y ARTÍCULO 116.

Aunado, el estudio consideró los lineamientos propuestos por la Declaración de Helsinki, por la Asociación Médica Mundial en lo que respecta a la investigación médica y diseño de proyectos de investigación referente al derecho de los participantes en una investigación y al Código de Núremberg (consentimiento informado) para la aplicación de encuestas.

De acuerdo con la ley general de salud se considera sin riesgo de riesgo mínimo, ya que se trata de una revisión de expedientes.

12.- CONFLICTOS DE INTERESES

No hay conflicto de intereses.

13.- CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

No aplica

14.- PERSPECTIVAS

Por la metodología planteada de este protocolo se espera que sea el punto para una nueva línea de investigación de tipo interdisciplinario que incluya los diferentes campos del conocimiento de las neurociencias, como la psiquiatría y la psicología; con la finalidad de mejorar la valoración, abordaje y sobre todo el manejo de los trastornos mentales y las complicaciones derivadas de ellos en la población derechohabiente de esta institución de salud a través del fortalecimiento de la comunicación y la colaboración.

15.- DIFUSIÓN

Se preparará un manuscrito para someterlo a evaluación para su publicación en revista científica.

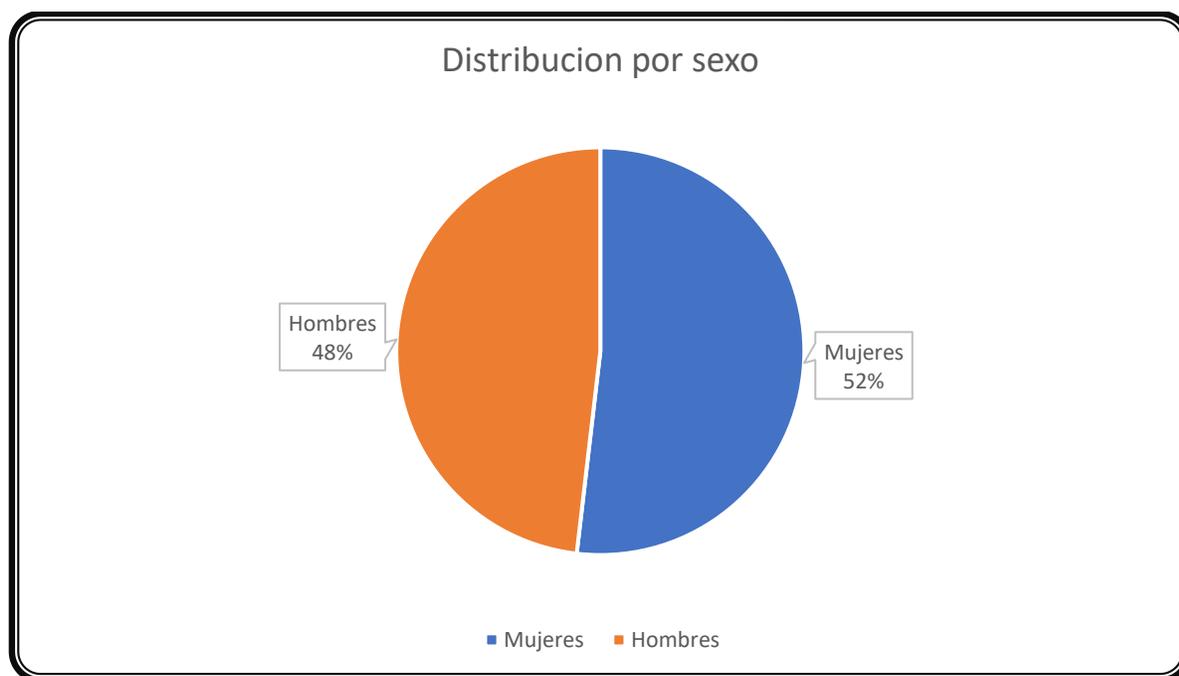
16.- RESULTADOS

Resultados

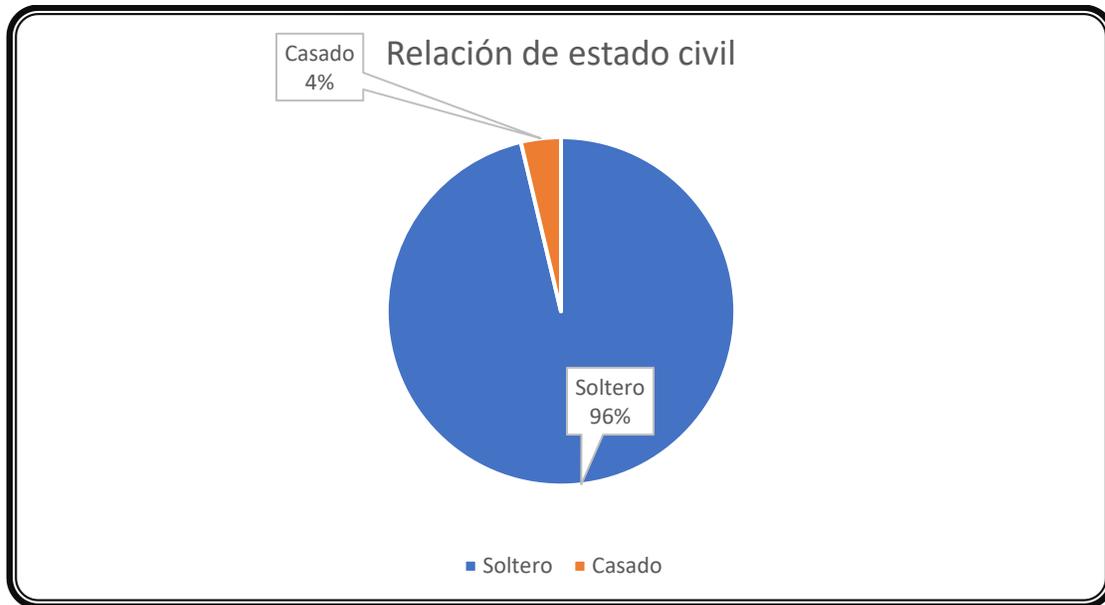
Análisis descriptivo

Se revisaron los expedientes de los 36 pacientes que se tienen en el censo de Palmitato de Paliperidona, de los cuales se excluyeron aquellos que no cumplían con las características para esta revisión, la principal era cumplir tiempo de seguimiento en esta institución al menos un año antes de iniciar tratamiento con Paliperidona y tener al menos un año en seguimiento posterior al inicio de la Paliperidona.

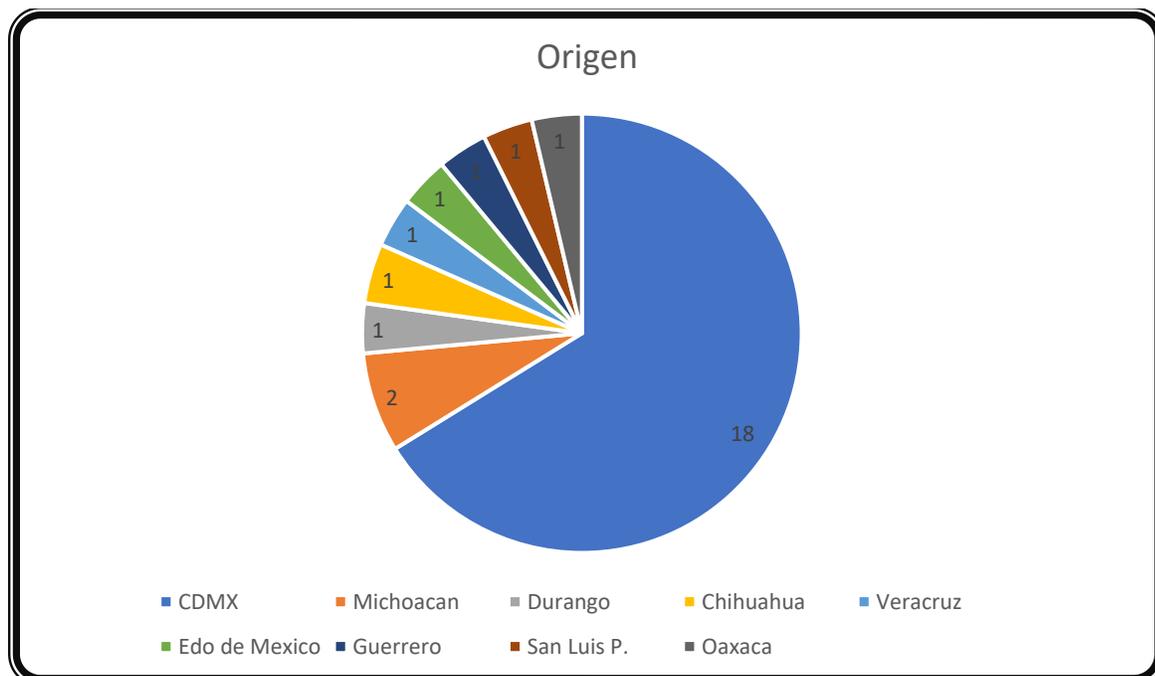
Se obtuvo un total de 27 expedientes ($n=27$) que cumplían las características, de los cuales 52% ($n=14$) correspondían al sexo “femenino” y 48% ($n=13$) al sexo “masculino”. La media de edad de los pacientes que utilizan Palmitato de Paliperidona fue de 34 (± 13.3) años. Se mantiene una relación 1:1 hombre-mujer para esta revisión:



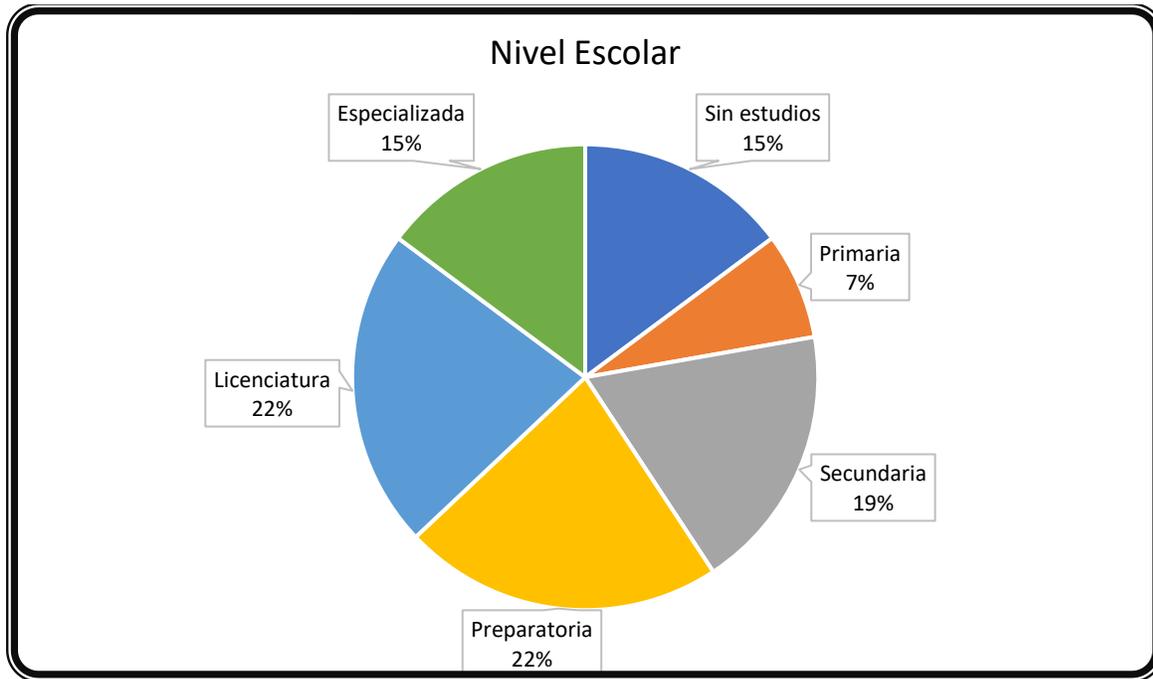
En relación a su estado civil solamente el 3.7 % (n=1) de los expedientes se reportaba “casado”, mientras que en los demás 96.2% (n=26) los pacientes se mantenían solteros.



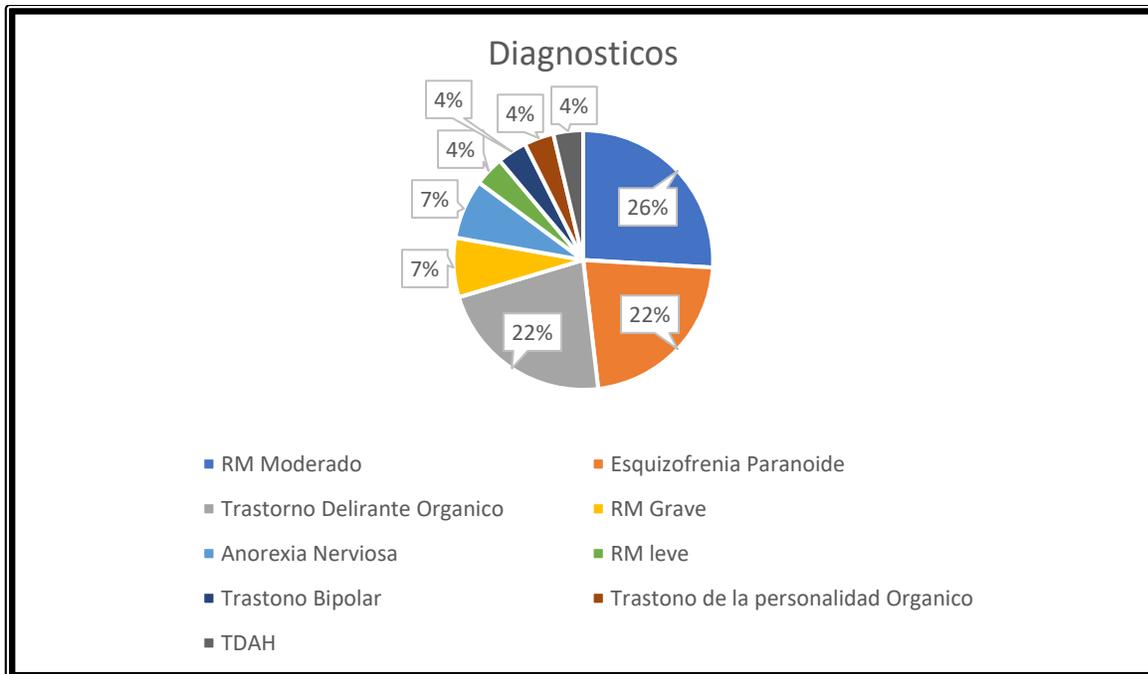
Predominantemente los pacientes correspondían a la CDMX con 66% (n=18), mientras que los demás estados que se mencionan en los expedientes son variados de la República Mexicana: Michoacán 3.7% (n=1), Chihuahua 3.7% (n=1), Durango 3.7% (n=1), Veracruz 3.7% (n=1), Edo de México 3.7% (n=1), Oaxaca 3.7% (n=1), Guerrero (3.7% (n=1), Durango 3.7% (n=1).



En cuanto al nivel de estudios que presentaban los pacientes en esta revisión 22.2% (n=6) tenían nivel licenciatura, 22.2% (n=6) tenían nivel preparatoria, 18.5% (n=5) tenían nivel secundaria, 7.4% (n=2) solamente tenían nivel primaria, mientras que 14.8% (n=4) recibían educación especializada y 14.8% (n=4) no tenían estudios.



Dentro de la revisión los diagnósticos que se encontraron se describen de mayor prevalencia a menor: F71.1 Retraso Mental Moderado con 25.9% (n=7) pacientes, F20 Esquizofrenia Paranoide y Trastorno Delirante Orgánico mantiene un empate cada uno con 22.2% (n=6) pacientes. Siendo parte del Retraso Mental se tiene registro de 7.4% (n=2) expedientes con retraso mental grave y 3.7% (n=1) con leve. Los demás diagnósticos se mencionan sin ser predominantes: F50 Anorexia nerviosa 7.4% (n=2), F31 Trastorno Bipolar 3.7% (n=1), F07 Trastorno de la personalidad Orgánico 3.7% (n=1), F90 Trastorno Hiperactivo de la Conducta 3.7% (n=1).



En la revisión en el apartado de visitas al servicio de Admisión Continua de esta Institución, se encontró que solamente 18.5% (n=5) de los expedientes reportan un aumento en el número de visitas a dicho servicio, mientras que 40.7% (n=11) pacientes reportaron una disminución en el número de visitas. En los expedientes que restan 40.7% (n=11) que se revisaron, no mostraron un cambio en el número de visitas al servicio de admisión continua.

En Relación al número de medicamentos que se registran en los expedientes, se hizo un promedio del número de medicamentos que se reportan por consulta en los pacientes (número de medicamentos por consulta / el número de consultas), misma operación se realizó antes de la aplicación de Palmitato de Paliperidona y después de la aplicación de Palmitato de Paliperidona, posteriormente se hizo la comparación de ambos porcentajes para identificar alguna variación en el porcentaje de medicamentos usados por consulta en los pacientes. Se encontraron los siguientes resultados: Se reportó un aumento en el promedio de medicamentos usados en 59.2% (n=16) de los expedientes revisados, se encontró una disminución en el porcentaje de medicamentos utilizados por paciente por consulta en el 25.9% (n=7) de los expedientes. Y el 14.8% (n=4) de los expedientes mantienen el promedio de fármacos utilizados antes y después de la toma del Palmitato de Paliperidona.

Análisis Estadístico

Dentro de las acciones del análisis estadístico nos enfocamos a medir si existe una diferencia entre las medias reportadas entre las visitas al servicio de Admisión continua antes del uso de Palmitato de Paliperidona y después del uso de Palmitato de Paliperidona, para esto, decidimos realizar una prueba de T pareada, donde no encontramos diferencias significativas entre ambas mediciones ($p > 0.05$).

	Antes de Paliperidona	Después de Paliperidona	Diferencia M (DS)	T	P
Visitas a Admisión Continua	0.66 (0.67)	0.44 (0.69)	0.222 (0.891)	1.295	0.896

Otra de las mediciones que se realizan en el análisis estadístico es determinar si existía una diferencia entre el promedio de medicamentos utilizados antes del uso de Palmitato de Paliperidona y después del uso de Palmitato de Paliperidona, para esto, decidimos realizar una prueba de T pareada, donde si encontramos diferencias significativas entre ambas mediciones ($p > 0.05$).

	Antes de Paliperidona (DS)	Después de Paliperidona (DS)	Diferencia M (DS)	T	P
Media de fármacos	3.53 (0.95)	3.96 (1.16)	0.425 (0.871)	2.539	0.008

17.- DISCUSION

Con los resultados obtenidos se observa que el diagnóstico que más prevalece es Retraso Mental Moderado con 26%, seguido de Esquizofrenia Paranoide 22% y Trastorno Delirante Orgánico 22%. Por lo que podemos decir que no hay un diagnóstico predominante para el uso de Palmitato de Paliperidona en esta revisión.

En el análisis estadístico y la prueba de T Pareada no se mostraron resultados significativos para una variación entre las visitas de los pacientes al servicio de admisión continua antes y después del uso de Palmitato de Paliperidona. Por lo que podemos comentar que el medicamento no mostró un impacto en los episodios de crisis que dirigían a los pacientes al servicio de admisión continua. Sin embargo, al realizar una nueva T Pareada en cuanto a la media de los medicamentos, se muestra que sí hay una diferencia estadísticamente significativa de que antes los pacientes utilizaban menos fármacos. Con esto podemos decir se encontró un hallazgo con el uso de medicamentos. Y en este estudio no se demuestra una disminución del número de medicamentos que los pacientes utilizan después de la aplicación de palmitato de Paliperidona.

18. CONCLUSIONES

Con lo anterior se puede concluir que el estudio de los nuevos medicamentos cobra vital importancia para evaluar su desempeño en la población en la que se está trabajando, así mismo ampliar el conocimiento que tenemos de los medicamentos nos permite orientarnos sobre toma de decisiones en el tratamiento farmacológico. La realización de esta revisión permitió generar una base de datos que puede ser utilizada para ampliar el conocimiento de este medicamento en la población de la institución.

9.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Massachusetts General Hospital. Tratado de psiquiatría clínica 2ª ed. De Theodore A. Stern. Maurizio Fava. Timothy E. Wilens y Jerrold F. Rosenbaum. 2018 Elsevier España S.L.U. ISB: 978-84-9113-212-7
- (2) Stephen M. Stahl. Psicofarmacología Esencial de Stahl. Bases neurocientíficas y aplicaciones practicas. Tercera ed. Cambridge Universiti Press. 2008 ISBN: 978-84-7885-507-0
- (3) Ian M. Anderson, Fundamentos de Psicofarmacología clínica. British Association for Psychopharmacology. Manual Moderno. 2018. ISBN: 978-607-448-683-4
- (4) Georgina Rodriguez, Invega Sustenna Paliperidona, Suspensión inyectable de liberación prolongada. Janssen Pharmaceutica N.V. 2016. Turnhoutseweg 30, B-2340 -Beerse, Bélgica
- (5) Alphs L, Benson C, Cheshire-Kinney K, 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;(on-line ahead of print).
- (6) Schreiner A, Aadamsoo K, Altamura AC, et al. Paliperidone palmitate versus oral antipsychotics in recently diagnosed schizophrenia. *Schizophr Res*. 2015;169(1-3):393-399.
- (7) Gopal S, Liu Y, Alphs L, et al. Incidence and time course of extrapyramidal symptoms with oral and long-acting injectable paliperidone: a posthoc pooled analysis of seven randomized controlled studies. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:1381-1392.
- (8) Markowitz M, Fu DJ, Levitan B, et al. Long-acting injectable paliperidone palmitate versus oral paliperidone extended release: a comparative analysis from two placebo-controlled relapse prevention studies. *Ann Gen Psychiatry*. 2012;12:22. <http://www.annals-general-psychiatry.com/content/pdf/1744-859X-12-22.pdf>. Accessed March 12, 2014.
- (9) Gopal S, Pandina G, Lane R, et al. A post-hoc comparison of paliperidone palmitate to oral risperidone during initiation of long-acting risperidone injection in patients with acute schizophrenia. *Innov Clin Neurosci*. 2011;8(8):26-33.
- (10) Cynthia A. Bossie, et al. Paliperidone Palmitate Once-Monthly Treatment in Recent Onset and Chronic Illness Patients With Schizoaffective Disorder. *J Nerv Ment Dis*. 2017 Apr; 205(4): 324–328. Published online 2016 Dec 21. doi: 10.1097/NMD.0000000000000646
- (11) Samtani et al. Dosing and Switching Strategies for Paliperidone Palmitate Based on Population Pharmacokinetic Modelling and Clinical Trial Data. *CNS Drugs*. 2011;25(10):1-17.
- (12) Sliwa JK, Bossie CA, Fu DJ, Turkoz I, Alphs L (2012) Long-term tolerability of once-monthly injectable paliperidone palmitate in subjects with recently diagnosed schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 8:375–385.
- (13) Schreiner A, et al. A Prospective Flexible-Dose Study of Paliperidone Palmitate in Non-acute But Symptomatic Patients With Schizophrenia Previously Unsuccessfully Treated With Oral Antipsychotic Agents. *Clinical Therapeutics*. 2014;36(10):1372-1388.e1371.