

Efecto de lurasidona sobre la hostilidad en adultos con exacerbación aguda de la esquizofrenia

leslie Citrome¹, Irene Gabarda Inat², Elena Alvarez-Baron², Maria Teresa Rosignoli², Yongcai Mao³, Michael Tocco³

¹New York Medical College, Psychiatry and Behavioral Sciences, Valhalla- NY, Estados Unidos; ²Angelini Pharma S.p.a, Global Medical Department, Roma, Italia; ³Sumitomo Pharma America, Teaneck, NJ y Marl

INTRODUCCIÓN

- Algunos pacientes presentan síntomas de hostilidad durante las exacerbaciones agudas de la esquizofrenia y se han asociado con un comportamiento agresivo o violento posterior, así como con un aumento de la estigmatización y la carga de morbilidad
- El control de la hostilidad/agresividad en pacientes con esquizofrenia puede suponer un importante reto terapéutico
- Hay datos que sugieren que algunos antipsicóticos de segunda generación tienen efectos específicos contra la hostilidad (es decir, con independencia de los efectos sobre los síntomas positivos en general, así como de los efectos sedantes)
- Lurasidona es un antipsicótico atípico con eficacia demostrada en el tratamiento de la esquizofrenia

OBJETIVO

- Este análisis *post-hoc* evaluó la eficacia de lurasidona en comparación con el placebo para reducir la hostilidad en adultos hospitalizados por una exacerbación aguda de la esquizofrenia

MÉTODOS

- Se agruparon los datos de pacientes individuales de cinco estudios aleatorizados, doblemente enmascarados, comparativos con placebo y de 6 semanas de duración en los que participaron adultos (edad ≥18 años) con esquizofrenia aguda que recibieron dosis orales fijas de lurasidona una vez al día (37 mg, 74 mg, 111 mg, 148 mg)
- El criterio de valoración principal de este análisis *post-hoc* fue el cambio global entre el inicio y la semana 6 en el ítem de hostilidad (P7) de la Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS) en el subgrupo de pacientes con indicios de hostilidad basal, definidos por una puntuación ≥2 en el ítem de hostilidad de la PANSS. La hostilidad se califica en una escala de 1 (ausente) a 7 (extrema)
- Las diferencias entre los grupos de tratamiento se analizaron mediante un modelo mixto de medidas repetidas (MMR) con el grupo de tratamiento y el tiempo como efectos fijos
- Para evaluar en qué medida la mejoría de la hostilidad estaba correlacionada con la mejoría de los síntomas positivos de la esquizofrenia o con los efectos sedantes, el análisis se realizó con y sin ajustes de las siguientes covariables en el modelo:
 - Puntuación del factor de síntomas positivos en la PANSS
 - La presencia de acontecimientos adversos (AA) relacionados con la somnolencia, definidos como hipersomnolia, hipersomnolencia, sedación o somnolencia

RESULTADOS

Tabla 1. Características basales del subgrupo de hostilidad en pacientes con esquizofrenia (puntuación basal del ítem de hostilidad [P7] ≥2*)

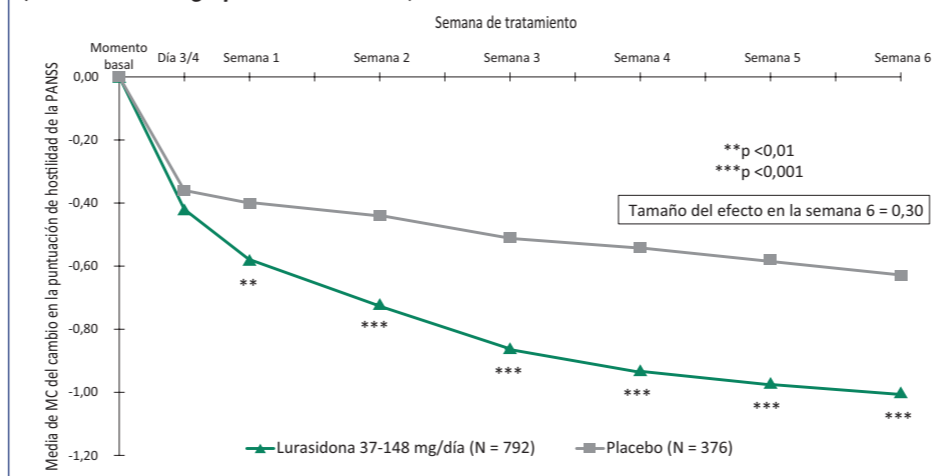
Pacientes adultos	Lurasidona (N = 792)	Placebo (N = 376)
Edad, años, media (DE)	38,0 (10,7)	38,1 (10,4)
Sexo, varones, n (%)	574 (72,5)	275 (73,1)
Raza, n (%)		
Blanca	346 (43,7)	154 (41,0)
Negra	266 (33,6)	135 (35,9)
Asiática	151 (19,1)	66 (17,6)
Otras	29 (3,7)	21 (5,6)
Puntuación total en la PANSS, media (DE)	97,6 (11,2)	97,4 (12,0)
Puntuación del ítem de hostilidad de la PANSS, media (DE)	3,1 (0,9)	3,1 (1,0)

* La población por intención de tratar (IT) fue de 1035 para lurasidona y 497 para el placebo

* La proporción total de pacientes que cumplían el criterio de hostilidad basal y no tenían datos post-basales omitidos fue de 1168/1532 (76,2 %)

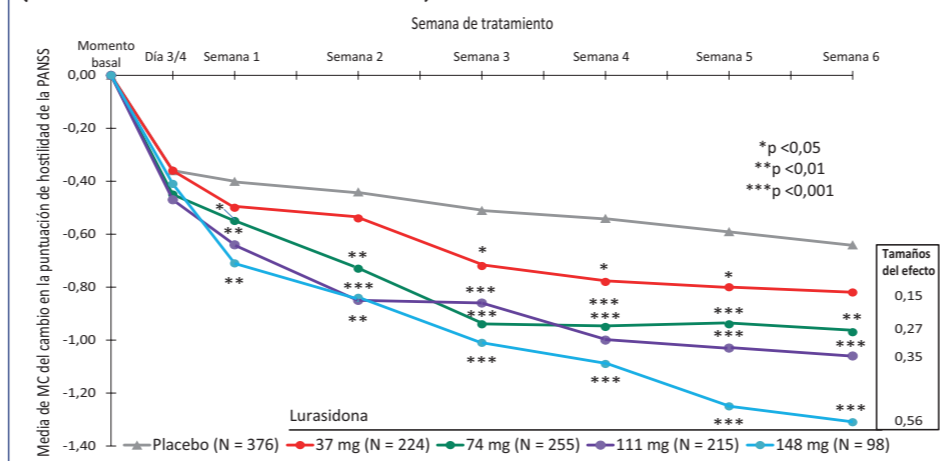
DECLARACIÓN DE INTERESES: El Dr. Citrome ha recibido honorarios de asesoría de AbbVie/Allergan, Acadia, Adamas, Alkermes, Angelini, Astellas, Avani, Axsome, BioXcel, Boehringer Ingelheim, Cadent Therapeutics, Cerevel, Clinilabs, COMPASS, Eisai, Enteris BioPharma, HLS Therapeutics, Idorsia, INmune Bio, Impel, Intra-Cellular Therapies, Janssen, Karuna, Lundbeck, Lyndra, Medavante-ProPhase, Marvin, Merck, Mitsubishi-Tanabe Pharma, Neurocrine, Neurelis, Novartis, Noven, Otsuka, Ovid, Praxis, Recordati, Relmada, Reviva, Sage, Sunovion, Supernus, Teva, University of Arizona y Vanda, y ha actuado puntualmente como asesor para individuos o entidades que llevan a cabo investigaciones de marketing, comerciales o científicas; ha recibido honorarios de conferenciante y docente de AbbVie/Allergan, Acadia, Alkermes, Angelini, Axsome, BioXcel, Eisai, Idorsia, Intra-Cellular Therapies, Janssen, Lundbeck, Neurocrine, Noven, Otsuka, Recordati, Sage, Sunovion, Takeda y Teva, y actividades de FMC organizadas por empresas de formación médica como Medscape, NACCME, NEI y Vindico y por universidades y organizaciones/sociedades profesionales; es accionista de Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, J & J, Merck y Pfizer desde hace

Figura 1. Cambio en la puntuación de hostilidad de la PANSS respecto al momento basal (MMMR de dosis agrupadas de lurasidona)



- Lurasidona fue significativamente superior al placebo en la reducción del ítem de hostilidad de la PANSS durante el periodo de estudio de 6 semanas a partir de la semana 1 ($p = 0,002$) y en todas las visitas posteriores del estudio ($p < 0,001$). MC=Mínimos cuadrados

Figura 2. Cambio en la puntuación de hostilidad de la PANSS respecto al momento basal (MMMR de dosis individuales de lurasidona)



- La mejoría de la hostilidad con lurasidona mostró un notable efecto dosis-respuesta. Los tamaños del efecto en la semana 6 mostraron un aumento gradual que no parecía alcanzar una asintota con la dosis de 111 mg
- Para evaluar hasta qué punto la mejoría de la hostilidad era independiente de una mejoría más general de la sintomatología PANSS-positiva, se incluyó la puntuación PANSS-positiva modificada como covariable temporal. El tratamiento con lurasidona siguió asociándose a una mejoría significativa de la hostilidad, pero el efecto se redujo (véase la **Figura 3**)
- Se realizó un análisis adicional con el MMMR (véase la **Figura 4**) que incluyó los acontecimientos adversos relacionados con la somnolencia y la acatisia, además de la sintomatología PANSS-positiva.
- La proporción de pacientes que mostraron una mejoría ≥1 punto en el ítem de hostilidad de la PANSS en la semana 6 fue del 50 % para el placebo, 54,5 % para la dosis de 37 mg de lurasidona (n.s.), 60,0 % para la dosis de 74 mg de lurasidona ($p = 0,013$), 62,3 % para la dosis de 111 mg de lurasidona ($p = 0,038$) y 72,4 % para la dosis de 148 mg de lurasidona ($p = 0,0001$) (véase la **Figura 5**)

más de 10 años; tiene participaciones accionarias de Reviva, y ha recibido ingresos por derechos de autor/publicación de Taylor & Francis (redactor jefe, Current Medical Research and Opinion, 2022-actualidad), Wiley (redactor jefe, International Journal of Clinical Practice, hasta el final de 2019), UpToDate (revisor), Springer Healthcare (libro) y Elsevier (editor temático, psiquiatría, terapéutica clínica). Los Dres. Gabarda Inat, Alvarez-Baron y Rosignoli son empleados de Angelini Pharma SpA. Los Dres. Mao y Tocco son empleados de Sumitomo Pharma America, Inc. Edward Schweizer colaboró en la producción del póster, financiado por Sumitomo Pharma America, Inc.

Financiado por Sumitomo Pharma America, Inc. y Angelini Pharma SpA

Figura 3. Cambio en la puntuación de hostilidad de la PANSS respecto al inicio (MMMR ajustado en función de la puntuación del factor de síntomas positivos de la PANSS como covariable)

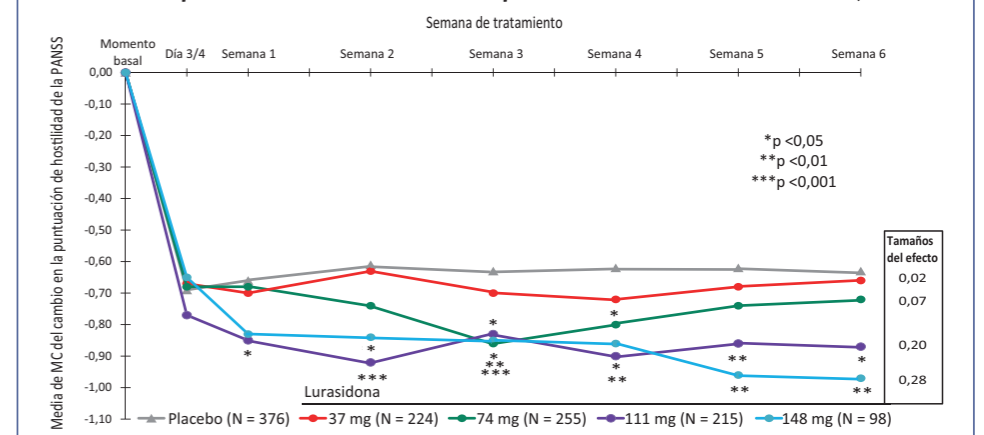


Figura 4. Cambio en la puntuación de hostilidad de la PANSS respecto al inicio (MMMR ajustado en función de la puntuación del factor de síntomas positivos, la somnolencia y la acatisia como covariable)

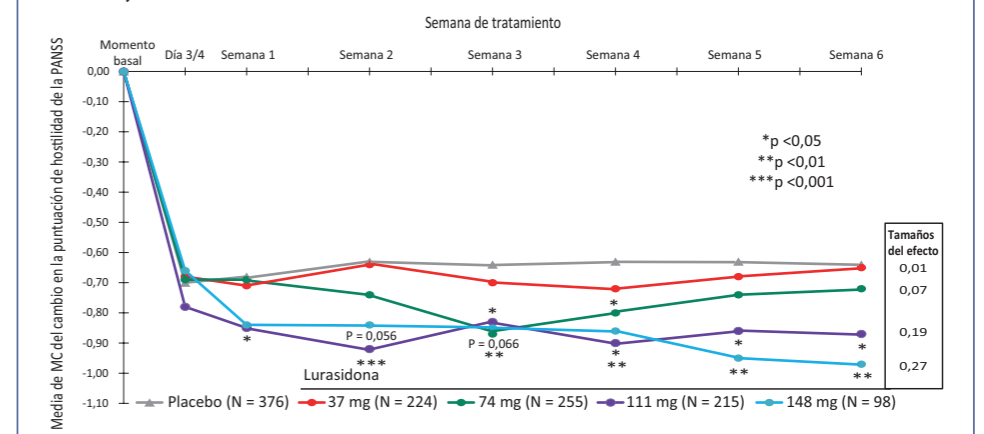
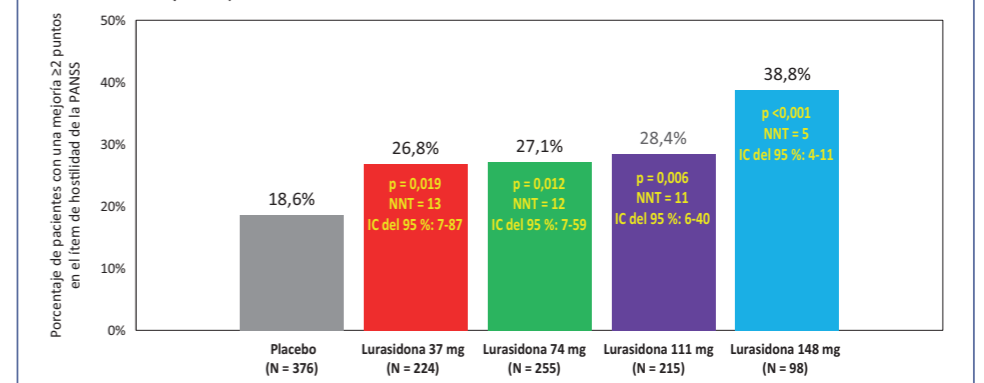


Figura 5. Porcentaje de pacientes con una mejoría ≥2 puntos en el ítem de hostilidad de la PANSS en la semana 6 (LOCF)



CONCLUSIONES

Los resultados de este análisis *post-hoc* sugieren que lurasidona puede ser un tratamiento eficaz para la hostilidad en pacientes con esquizofrenia, especialmente a dosis más altas. Lurasidona demostró una mejoría de los síntomas de hostilidad con independencia del cambio en otros síntomas positivos de la esquizofrenia y de la presencia de somnolencia y acatisia.