



**PERÚ**

Ministerio  
de Trabajo  
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud  
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN – IETSI**



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA  
SANITARIA N. ° 010-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE PALMITATO DE PALIPERIDONA PARA EL  
TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON ESQUIZOFRENIA,  
POBRE ADHERENCIA A ANTIPSICÓTICOS ORALES Y EFECTOS  
EXTRAPIRAMIDALES INTOLERABLES AL USO DE ANTIPSICÓTICOS  
TÍPICOS DE DEPÓSITO**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS Y  
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS**

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN-IETSI**

**SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**

*Abril, 2018*



## EQUIPO REDACTOR

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - ESSALUD.
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Paola Andrea Rivera Ramirez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
5. Paula Alejandra Burela Prado - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI – ESSALUD
6. José Luis Gavilán Villanueva - Médico Psiquiatra, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - ESSALUD.



## CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.

## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

## CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de palmitato de paliperidona para el tratamiento de pacientes adultos con esquizofrenia, pobre adherencia a antipsicóticos orales y efectos extrapiramidales intolerables al uso de antipsicótico típicos de depósito. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 010-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú. 2018.

## LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

AOs	Antipsicóticos orales
CGI-S	Escala de Impresión Clínica Global de Severidad
CGI-C	Escala de Impresión Clínica Global de Cambio
EAET	Tasa de eventos adversos emergentes del tratamiento
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	<i>European Quality of Life-5 Dimensiones</i>
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guía de práctica clínica
ITT	Población de la intención de tratar
LAI	Antipsicóticos inyectables de liberación prolongada
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PANSS	Escala de Síntomas Positivos y Negativos
PP	Palmitato de paliperidona
PSP	Escala de Funcionalidad Personal y Social
RANZCP	Colegio Real de Psiquiatras de Australia y Nueva Zelanda
RS	Revisión sistemática
SF-36	Short Form (36) Health Survey
SWN-S	Escala de Bienestar Subjetivo tras el tratamiento con neurolépticos
TSQM	Escala de Satisfacción del Paciente
YLD	Años de vida sana perdidos por discapacidad



## CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO .....	5
II.	INTRODUCCIÓN.....	8
	A. ANTECEDENTES .....	8
	B. ASPECTOS GENERALES .....	9
	C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: PALMITATO DE PALIPERIDONA ...	11
III.	METODOLOGÍA .....	14
	A. BÚSQUEDA DE LITERATURA .....	14
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	14
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS .....	15
	D. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA .....	16
IV.	RESULTADOS.....	17
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA .....	18
	B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA .....	19
	i. GUÍAS CLÍNICAS.....	19
	ii. ENSAYOS CLÍNICOS .....	22
	iii. LITERATURA SUGERIDA POR LOS ESPECIALISTAS.....	29
V.	DISCUSIÓN .....	33
VI.	CONCLUSIONES.....	39
VII.	RECOMENDACIONES .....	42
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	43
IX.	ANEXOS .....	50



## I. RESUMEN EJECUTIVO

- La esquizofrenia es un trastorno mental grave caracterizado por alteraciones en el pensamiento, la percepción, las emociones y la conducta. La patología conduce a una disminución de la capacidad funcional, y se asocia con una amplia gama de dificultades psicosociales, todo ello afectando sustancialmente la calidad de vida y el bienestar de los pacientes que la padecen.
- El tratamiento de la esquizofrenia tiene como finalidad reducir la severidad de los síntomas, y prevenir la recurrencia de los episodios y el deterioro del estado funcional del paciente. Los antipsicóticos utilizados en el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia incluyen los antipsicóticos típicos o de primera generación y los antipsicóticos atípicos o de segunda generación, los cuales se encuentran disponibles en formulaciones orales o inyectables. Las formulaciones inyectables, a su vez, pueden dividirse en antipsicóticos de depósito (inyectables típicos) y antipsicóticos inyectables de liberación prolongada (LAI, por sus siglas en inglés) (inyectables atípicos), ambas indicadas para mejorar la adherencia a la medicación antipsicótica.
- Actualmente, el Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con una amplia gama de antipsicóticos orales (AOs) típicos y atípicos, y antipsicóticos de depósito. Sin embargo, en los casos de pobre adherencia a los AOs y discontinuación de los antipsicóticos de depósito debido a efectos extrapiramidales intolerables, los médicos especialistas han sugerido el uso del antipsicótico LAI, palmitato de paliperidona (PP).
- En este sentido, el objetivo de la presente evaluación de tecnología sanitaria fue evaluar la eficacia y seguridad de PP, con respecto a los AOs atípicos, en pacientes adultos con esquizofrenia, funcionales, con pobre adherencia a los AOs y efectos extrapiramidales intolerables al uso de antipsicóticos de depósito; en términos de una menor tasa de recaídas, hospitalizaciones, discontinuación de tratamiento, pobre adherencia y efectos adversos.
- Mediante una búsqueda sistemática de documentos y/o estudios publicados hasta febrero del 2018, se identificaron tres guías de práctica clínica para el manejo de la esquizofrenia realizadas por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, el Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia (NICE, por sus siglas en inglés) y el Colegio Real de Psiquiatras de Australia y Nueva Zelanda (RANZCP, por sus siglas en inglés); y un ensayo clínico de fase III (Schreiner et





al., 2015), que si bien no respondió directamente a la pregunta PICO del presente dictamen, por no reclutar pacientes funcionales, con pobre adherencia a los AOs y efectos extrapiramidales intolerables al uso de antipsicóticos de depósito, fue incluido por representar la mejor evidencia disponible en la literatura respecto a la eficacia y seguridad de PP en comparación a los AOs (típicos y atípicos) en pacientes esquizofrénicos adultos con riesgo de recaídas, esto es, pacientes con dos o más hospitalizaciones psiquiátricas en los últimos 24 meses. Asimismo, a sugerencia de los especialistas, se incluyó un estudio observacional retrospectivo (Marcus et al., 2015) que tuvo como finalidad examinar los resultados de no adherencia a la medicación antipsicótica, la discontinuación del tratamiento y las rehospitalizaciones en pacientes adultos esquizofrénicos, con historia reciente de pobre adherencia a AOs, tratados con antipsicóticos LAI, incluyendo PP, versus AOs después del alta hospitalaria.



- Las tres guías de práctica clínica recomiendan el uso de antipsicóticos de depósito o antipsicóticos LAI, sin indicar preferencias entre ellos, para mejorar la adherencia a la medicación antipsicótica de los pacientes adultos esquizofrénicos. Sin embargo, no referencian estudios con PP que permitan responder a la pregunta PICO del presente dictamen.
- El estudio de Schreiner, ensayo clínico de etiqueta abierta, financiado por la compañía farmacéutica elaboradora de PP, mostró que PP ofrecía un beneficio modesto en comparación a los AOs (típicos y atípicos) sobre la prevención de recaídas en pacientes esquizofrénicos con un periodo máximo de seguimiento de 24 meses. Específicamente se reportaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo hasta la recaída (valor de p para la prueba Log-Rank:  $p=0.019$ ) y en la tasa de recaídas entre ambos grupos (valor de p para la prueba de Fisher Exact:  $p=0.032$ ; PP: 14.8 % versus AOs: 20.9 %).
- Sin embargo, estos resultados deben ser interpretados considerando las numerosas limitaciones metodológicas identificadas en el estudio, incluyendo el diseño de etiqueta abierta, el uso de un desenlace primario subjetivo, la alta tasa de retiros prematuros, el uso de un análisis de intención a tratar modificado, la falta de consistencia y/o transparencia en relación a la medida de asociación del desenlace principal y el potencial conflicto de interés. Dichas limitaciones pueden haber conllevado al reporte de resultados sesgados a favor de PP, más aún en vista de valores de p marginalmente significativos, que denotan una falta de solidez en los resultados. Por otro lado, es importante mencionar que los resultados de este estudio pueden no ser extrapolables a nuestra población de interés, ya que



se pudo haber excluido a los pacientes con pobre adherencia a la medicación antipsicótica oral.

- Además, si bien el estudio no evaluó la adherencia a la medicación, la tasa de retiros prematuros, desenlace proxy que ha mostrado estar asociado con la adherencia a la medicación en el tratamiento de pacientes esquizofrénicos adultos, no difirió entre los pacientes tratados con PP y los tratados con AOs.
- Asimismo, no se observaron diferencias clínicamente relevantes con respecto a otros desenlaces de eficacia y seguridad, a excepción de las sub-escalas de hostilidad/excitación incontrolada del Factor Marder de la Escala de Síntomas Positivos y Negativos (PANSS, por sus siglas en inglés), conveniencia reportada por el paciente, y modo de administración y satisfacción general reportada por el médico. No obstante, dichos resultados estuvieron sujetos a un alto riesgo de sesgo debido al diseño de etiqueta abierta del estudio, el carácter subjetivo de las escalas y el uso del análisis por protocolo.
- El estudio observacional de Marcus et al., reportó resultados a favor de PP en comparación a los AOs atípicos con respecto a la no adherencia (OR 0.34 IC 95% 0.22 a 0.54,  $p < 0.001$ ), la discontinuación (OR 0.41 IC 95 % 0.24 a 0.71,  $p = 0.001$ ) y las rehospitalizaciones (OR 0.51 IC 95 % 0.28 a 0.92,  $p = 0.025$ ). Sin embargo, este estudio presentó diversas limitaciones relacionadas con su diseño observacional retrospectivo basado en un registro de datos preexistente, incluyendo el alto riesgo de sesgo de selección, el potencial sesgo de confusión y la falta de corrección por las comparaciones múltiples, todo lo cual puede conducir al reporte de hallazgos erróneos o espurios. Además, es importante enfatizar que la información proporcionada por este estudio, dado su carácter exploratorio, solo permite generar nuevas hipótesis que deben ser confirmadas en futuros ensayos clínicos aleatorizados.
- Con ello, la evidencia científica disponible a la actualidad no permite sustentar un beneficio neto de PP respecto a los AOs atípicos en el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia, funcionales, con pobre adherencia a los AOs y efectos extrapiramidales intolerables al uso de antipsicóticos de depósito.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) no aprueba el uso de palmitato de paliperidona en pacientes adultos con esquizofrenia, pobre adherencia a antipsicóticos orales y efectos extrapiramidales intolerables al uso de antipsicótico típicos de depósito.



## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad del medicamento palmitato de paliperidona, con respecto a los antipsicóticos orales atípicos, para el tratamiento de pacientes adultos con esquizofrenia, funcionales, con pobre adherencia a los antipsicóticos orales y efectos extrapiramidales intolerables al uso de antipsicóticos de depósito. Así, el médico psiquiatra César Víctor Aliaga Vargas del Servicio de Psiquiatría General del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI la solicitud de uso del producto farmacéutico palmitato de paliperidona no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO:

**Tabla 1.** Pregunta PICO inicial propuesta por el Comité Farmacoterapéutico del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

Acrónimo	Descripción
P	Paciente con diagnóstico de esquizofrenia, funcional y no adherente a terapias orales, con reacción adversa seria a antipsicóticos típicos de depósito.
I	Palmitato de paliperidona
C	Ziprasidona Amisulprida Quetiapina Clozapina
O	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Funcionalidad</li> <li>• Adherencia al tratamiento</li> <li>• Seguridad</li> </ul>

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se llevaron reuniones técnicas con los especialistas que formaron parte de la elaboración del presente dictamen, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI. Las diferentes reuniones ayudaron en la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

**Tabla 2.** Pregunta PICO consensuada con especialistas.

Acrónimo	Descripción
P	Pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia, funcionales <sup>a</sup> , con pobre adherencia a antipsicóticos orales y efectos extrapiramidales intolerables <sup>b</sup> al uso de antipsicóticos de depósito
I	Palmitato de paliperidona
C	Antipsicóticos orales atípicos
O	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tasa de recaídas</li> <li>• Tasa de hospitalizaciones</li> <li>• Tasa de visitas a sala de emergencia</li> <li>• Adherencia al tratamiento</li> <li>• Tasa de discontinuación</li> <li>• Eventos adversos</li> </ul>

<sup>a</sup> Sin discapacidad socio laboral; por ejemplo, empleados.

<sup>b</sup> Efectos extrapiramidales persistentes (no controlados a pesar de la reducción de la dosis del antipsicótico de depósito y/o el uso de medicamentos anticolinérgicos), los cuales requieren de la suspensión del tratamiento.

## B. ASPECTOS GENERALES

La esquizofrenia es un trastorno mental grave caracterizado por alteraciones en el pensamiento, la percepción, las emociones y la conducta. Los diversos síntomas se pueden clasificar en dos categorías principales: síntomas "positivos" (como delirios, alucinaciones, lenguaje desorganizado y comportamiento desorganizado) y síntomas "negativos" (aplanamiento afectivo y disminución de la fluidez y del pensamiento) (Fischer and Buchanan 2017; Organización Mundial de la Salud 2016; Schulz 2017). El curso de la enfermedad varía ampliamente y, en la mayoría de los casos, los pacientes experimentan períodos alternos de remisión y recurrencia, con patrones de síntomas impredecibles (Eaton et al., 2009; McGrath et al., 2008).

La patología conduce a una disminución de la capacidad funcional (Świtaj et al., 2012), y se asocia con una amplia gama de dificultades psicosociales, como el desempleo y el aislamiento (Kooyman et al., 2007; Marwaha and Johnson 2004), todo ello afectando sustancialmente la calidad de vida y el bienestar de los pacientes que la padecen. Se estima que la tasa de desempleo debido a la esquizofrenia alcanza el 90 % (Kooyman et al., 2007; Marwaha and Johnson 2004).



Las personas con esquizofrenia enfrentan un riesgo de mortalidad que es más del doble que la población general, lo cual se debe principalmente a una mayor tasa de suicidios y enfermedades cardiovasculares, metabólicas e infecciosas. Según la Organización Mundial de la Salud, la esquizofrenia es una de las patologías más preocupantes del siglo XXI, la cual afecta a más de 21 millones de personas en todo el mundo, y se ubica como la decimocuarta causa de discapacidad a nivel mundial (Organización Mundial de la Salud 2016).



En nuestro país, la esquizofrenia se encuentra entre las 20 primeras causas de años de vida sana perdidos por discapacidad (YLD, por sus siglas en inglés), lo cual corresponde a 128 YLD por cada 100,000 habitantes en el 2016, con un incremento anual del 0.91 %. Adicionalmente, se estima que alrededor de 63,511 peruanos se encuentran viviendo con esquizofrenia, resultando en una tasa de 197 casos prevalentes por cada 100,000 habitantes (Institute for Health Metrics and Evaluation 2017). En el contexto del Seguro Social del Perú (EsSalud), en el 2016 se registraron 12,847 pacientes atendidos por las redes asistenciales con el diagnóstico de esquizofrenia (EsSalud 2017).



El tratamiento de la esquizofrenia tiene como finalidad reducir la severidad de los síntomas, prevenir la recurrencia de los episodios y el deterioro del estado funcional del paciente. Los antipsicóticos utilizados en el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia incluyen los antipsicóticos típicos o de primera generación y los antipsicóticos atípicos o de segunda generación, los cuales se encuentran disponibles en formulaciones orales o inyectables. Las formulaciones inyectables, a su vez, pueden dividirse en antipsicóticos de depósito y antipsicóticos inyectables de liberación prolongada (LAI, por sus siglas en inglés) (Schulz 2017). Los antipsicóticos de depósito son antipsicóticos típicos unidos a una grasa éster como el decanoato, el éter palmítico, el enantato o el undecilenato, los cuales, una vez administrados por vía intramuscular, se depositan en los músculos glúteos y se liberan lentamente hacia el torrente sanguíneo. Por otro lado, los antipsicóticos LAI son antipsicóticos atípicos contenidos en microesferas de polímeros o nanocristales, los cuales no se depositan en los músculos glúteos ni deltoides, sino que utilizan mecanismos de biodegradación que permiten la liberación del fármaco inmediatamente después de su aplicación (Taylor 2009).

Uno de los mayores problemas en el tratamiento de la esquizofrenia es la pobre adherencia a los antipsicóticos orales (AOs), estimándose que aproximadamente el 47 % al 95 % de los pacientes no se adhieren a la medicación antipsicótica oral (Sendt, Kenneth, and Bhattacharyya 2015). La pobre adherencia se asocia con un mayor riesgo de recaídas, hospitalizaciones y visitas a sala de emergencia, generando un aumento en los costes sanitarios (Gilmer et al. 2004; Haywood et al. 1995; Weiden et al. 2004). En este contexto

el uso de antipsicóticos de depósito o antipsicóticos LAI supone un beneficio sobre los AOs en la mejora de la adherencia al tratamiento, al asegurar la administración de la correcta dosis del antipsicótico para un periodo específico de tiempo, eliminando la incertidumbre sobre si la medicación se ha tomado según lo prescrito (Leucht et al. 2011).

En el contexto de EsSalud, el paciente con esquizofrenia es inicialmente tratado con AOs ya sean típicos o atípicos (a excepción de la clozapina). Si el paciente no responde a los antipsicóticos mencionados, a dosis terapéuticas y tiempos adecuados, se indica el uso de clozapina o electroconvulsoterapia. Por otro lado, si la respuesta es inadecuada por una pobre adherencia al tratamiento, se considera el uso de antipsicóticos de depósito (Departamento de Psiquiatría. Hospital Nacional Guillermo Irigoyen - EsSalud 2006).

Actualmente, el petitorio farmacológico de EsSalud cuenta con los siguientes AOs: i) típicos: clorpromazina, tioridazina, trifluoperazina, levomepromazina, sulpirida, periciazina, haloperidol, y ii) atípicos: aripiprazol, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona y amilsuprida; y con los siguientes antipsicóticos de depósito: decanoato o enantato de flufenazina y decanoato de haloperidol. Sin embargo, en los casos de discontinuación del tratamiento con antipsicóticos de depósito debido a efectos extrapiramidales intolerables, los médicos especialistas han sugerido el uso del antipsicótico LAI, palmitato de paliperidona, considerando que este posee un beneficio adicional respecto a los AOs atípicos en el tratamiento de pacientes esquizofrénicos, funcionales, con pobre adherencia al tratamiento.

En este sentido, el objetivo de la presente evaluación de tecnología sanitaria fue evaluar la eficacia y seguridad de palmitato de paliperidona, con respecto a los antipsicóticos orales atípicos, en pacientes adultos con esquizofrenia, funcionales, con pobre adherencia a los AOs y efectos extrapiramidales intolerables al uso de antipsicóticos de depósito; en términos de una menor tasa de recaídas, hospitalizaciones, discontinuación de tratamiento, pobre adherencia y efectos adversos.

### C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: PALMITATO DE PALIPERIDONA

Paliperidona, cuyo principal metabolito es la risperidona, es un agente bloqueante selectivo de los efectos de los neurotransmisores monoaminas, el cual se une firmemente a los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2</sub> y dopaminérgicos D<sub>2</sub> y bloquea los receptores adrenérgicos alfa<sub>1</sub> y, en menor medida, los receptores histaminérgicos H<sub>1</sub> y los adrenérgicos alfa 2. Aunque paliperidona es un antagonista D<sub>2</sub> potente, motivo por el que se cree que alivia los síntomas positivos de la esquizofrenia, produce menos catalepsia y reduce las funciones motrices en menor medida que los neurolepticos tradicionales. La preponderancia del antagonismo central de la serotonina puede reducir la tendencia de

paliperidona a producir efectos secundarios extrapiramidales (European Medicines Agency 2018).



Palmitato de paliperidona es el profármaco en forma éster de paliperidona que se administra vía intramuscular. Debido a su hidrosolubilidad extremadamente baja, palmitato de paliperidona se disuelve lentamente después de la inyección intramuscular antes de ser hidrolizado a paliperidona y se absorbe en la circulación sistémica. Después de una dosis única por vía intramuscular, las concentraciones plasmáticas de paliperidona se elevan gradualmente hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas a una mediana de Tmax de 13 días. La liberación de la sustancia activa se inicia desde el día uno y tiene una duración de al menos cuatro meses (European Medicines Agency 2018).

La dosis inicial recomendada es de 150 mg en el día uno de tratamiento y 100 mg una semana después (día ocho), ambos administrados en el músculo deltoides para alcanzar concentraciones terapéuticas rápidamente. La tercera dosis se administra un mes después de la segunda dosis de inicio. La dosis de mantenimiento mensual recomendada es de 75 mg; algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis inferiores o superiores dentro del rango recomendado de 25 a 150 mg en función de la tolerabilidad y/o eficacia individual del paciente (European Medicines Agency 2018).

Palmitato de paliperidona, en su formulación mensual (nombres comerciales Invenga Sustenna y Xeplion), ha sido aprobada por la Agencia Reguladora de Medicamentos de los EEUU (FDA, por sus siglas en inglés), y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés), para el tratamiento de la esquizofrenia en adultos (U.S. Food and Drug Administration 2018; European Medicines Agency 2018). Específicamente la EMA lo aprueba para las siguientes indicaciones: 1) el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en pacientes adultos estabilizados con los AOs atípicos paliperidona o risperidona, y 2) en algunos pacientes cuyos síntomas no se han estabilizado pero quienes han respondido bien a paliperidona o risperidona en el pasado, si sus síntomas psicóticos son leves o moderados y precisan un tratamiento inyectable de liberación prolongada (European Medicines Agency 2018).

En Perú, este fármaco está aprobado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) bajo las siguientes presentaciones:





**Tabla 3.** Registro Sanitario del producto palmitato de paliperidona  
 (DIGEMID - MINSA 2018)

Registro Sanitario	Nombre	Forma farmacéutica	Fecha de vencimiento
E23197	INVEGA SUSTENNA 100 mg/1.0mL	Suspensión de liberación prolongada inyectable	11/03/2019
E23181	INVEGA SUSTENNA 150 mg/1.5mL	Suspensión inyectable	12/02/2019
E23186	INVEGA SUSTENNA 25 mg	Suspensión de liberación prolongada	14/02/2019
E23184	INVEGA SUSTENNA 50 mg/0.5mL	Suspensión de liberación prolongada	14/02/2019
E23183	INVEGA SUSTENNA 75 mg/0.75mL	Suspensión de liberación prolongada	13/02/2019

### Costos del medicamento

En la tabla 4 se muestra los costos mensuales y anuales del tratamiento con palmitato de paliperidona y el antipsicótico atípico oral, olanzapina; tomando como referencia las dosis indicadas en las etiquetas aprobadas por la FDA.

**Tabla 4.** Costo mensual y anual del tratamiento con palmitato de paliperidona y olanzapina

Medicamento	Costo/unidad S/.	Dosis mensual	Costo/tratamiento mensual S/.	Costo/tratamiento anual S/.
Antipsicótico LAI: Palmitato de paliperidona 75 mg, 100 mg y 150 mg <sup>a</sup>	75 mg: 1,223.05 100 mg: 1,614.42 150 mg: 1,614.42	Dosis de inicio: Día 1: 150 mg Día 8: 100 mg  Dosis de mantenimiento: Día 38: 75 mg	Paciente nuevo: 1er mes: 4,451.89 Mantenimiento mensual: 1,223.05  Paciente continuador: Mantenimiento mensual: 1,223.05	Paciente nuevo: 17,905.44  Paciente continuador: 14,676.60
Antipsicótico oral: Olanzapina 10 mg <sup>b</sup>	1.03	10mg	28.84	375.95

Fuente: <sup>a</sup> Cotización Johnson & Johnson, con fecha 22 de diciembre del 2017

<sup>b</sup> Sistema Informático SAP - EsSalud, 2017. (Sistema SAP - EsSalud 2018)

### III. METODOLOGÍA

#### A. BÚSQUEDA DE LITERATURA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de palmitato de paliperidona (PP), en comparación a los AOs atípicos, en pacientes adultos con esquizofrenia, funcionales, con pobre adherencia a los AOs y efectos extrapiramidales intolerables al uso de antipsicóticos de depósito. Se utilizó las bases de datos MEDLINE y TRIPDATABASE, priorizándose la evidencia proveniente de (revisiones sistemáticas o metaanálisis de ensayos clínicos). Una vez identificados los artículos que respondían a la pregunta PICO, se pasó a revisar la bibliografía incluida en dichos artículos seleccionados, con la finalidad de identificar evidencia adicional.

Asimismo, se realizó una búsqueda dentro de bases de datos pertenecientes a grupos que realizan revisiones sistemáticas, evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, incluyendo *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, *The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, *The Cochrane Collaboration* y la página web del Ministerio de Salud de Colombia. Se hizo una búsqueda adicional en la página web de [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), para poder identificar ensayos clínicos en curso o que no hayan sido publicados.

La búsqueda sistemática se basó en una metodología escalonada, la cual consistió en la búsqueda inicial de estudios secundarios (tipo revisiones sistemáticas de ensayos clínicos) que respondan a la pregunta PICO, seguido de la búsqueda de estudios primarios (tipo ensayos clínicos aleatorizados).

#### B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda en las bases de datos consultadas se utilizaron los siguientes términos:

- Paliperidone palmitate (MeSH<sup>1</sup>)
- Paliperidone palmitate
- Schizophrenia
- Oral antipsychotic(s)
- Esquizofrenia (DeCS<sup>2</sup>)
- Palmitato de paliperidona (DeCS)

<sup>1</sup> Encabezados de Temas Médicos (en inglés, MeSH es el acrónimo de Medical Subject Headings).

<sup>2</sup> Descriptores en Ciencias de la Salud.

### C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Inicialmente, la búsqueda bibliográfica se limitó a guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias y revisiones sistemáticas o metaanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) que hayan evaluado la pregunta PICO en cuestión. Debido a que no se encontraron revisiones sistemáticas ni ECAS que respondieran directamente a la pregunta PICO, la búsqueda bibliográfica se amplió a:

- ECA que hayan evaluado la eficacia y/o seguridad de PP, en comparación a los AOs, en pacientes adultos esquizofrénicos, con o sin historia de pobre adherencia a AOs (Evidencia indirecta, ver tabla 5).

Sólo se incluyeron estudios en pacientes esquizofrénicos quienes recibieron las intervenciones en la fase de estabilización o la fase estable o de mantenimiento de la enfermedad, esto es, en pacientes cuyos síntomas agudos ya habían sido controlados y/o se encontraban sintomáticamente estables. Se excluyeron los estudios realizados en pacientes esquizofrénicos sin tratamiento previo o en el primer episodio psicótico de la enfermedad.

Las revisiones sistemáticas sólo fueron utilizadas para identificar estudios primarios que cumplieran con los nuevos criterios de inclusión.

**Tabla 5.** Pregunta PICO para evidencia indirecta:

	<b>Evidencia directa</b>	<b>Evidencia indirecta</b>
<b>P</b>	Pacientes adultos con esquizofrenia, funcionales, con pobre adherencia a antipsicóticos orales y efectos extrapiramidales intolerables al uso de antipsicóticos de depósito	Pacientes adultos con esquizofrenia con o sin historia de pobre adherencia a antipsicóticos orales.
<b>I</b>	Palmitato de paliperidona	Palmitato de paliperidona
<b>C</b>	Antipsicóticos orales atípicos	Antipsicóticos orales (típicos y atípicos)
<b>O</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tasa de recaídas</li> <li>• Tasa de hospitalizaciones</li> <li>• Tasa de visitas a sala de emergencia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tasa de recaídas</li> <li>• Tasa de hospitalizaciones</li> <li>• Tasa de visitas a sala de emergencia</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adherencia al tratamiento</li> <li>• Tasa de discontinuación</li> <li>• Eventos adversos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adherencia al tratamiento</li> <li>• Tasa de discontinuación</li> <li>• Eventos adversos</li> </ul>
--	--	--

La selección de los estudios fue llevada a cabo por dos evaluadores en dos fases. La primera fase consistió en la revisión de los títulos o los resúmenes, que permitió preseleccionar los estudios a incluir o los que requerían más información para decidir. En la segunda fase se aplicó de nuevo los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron pre-seleccionados (Figura 1).

Con respecto a las GPC, se priorizaron las más actualizadas y las que incluyeran la gradación de las recomendaciones brindadas y el nivel de evidencia en las que se basaron sus recomendaciones.

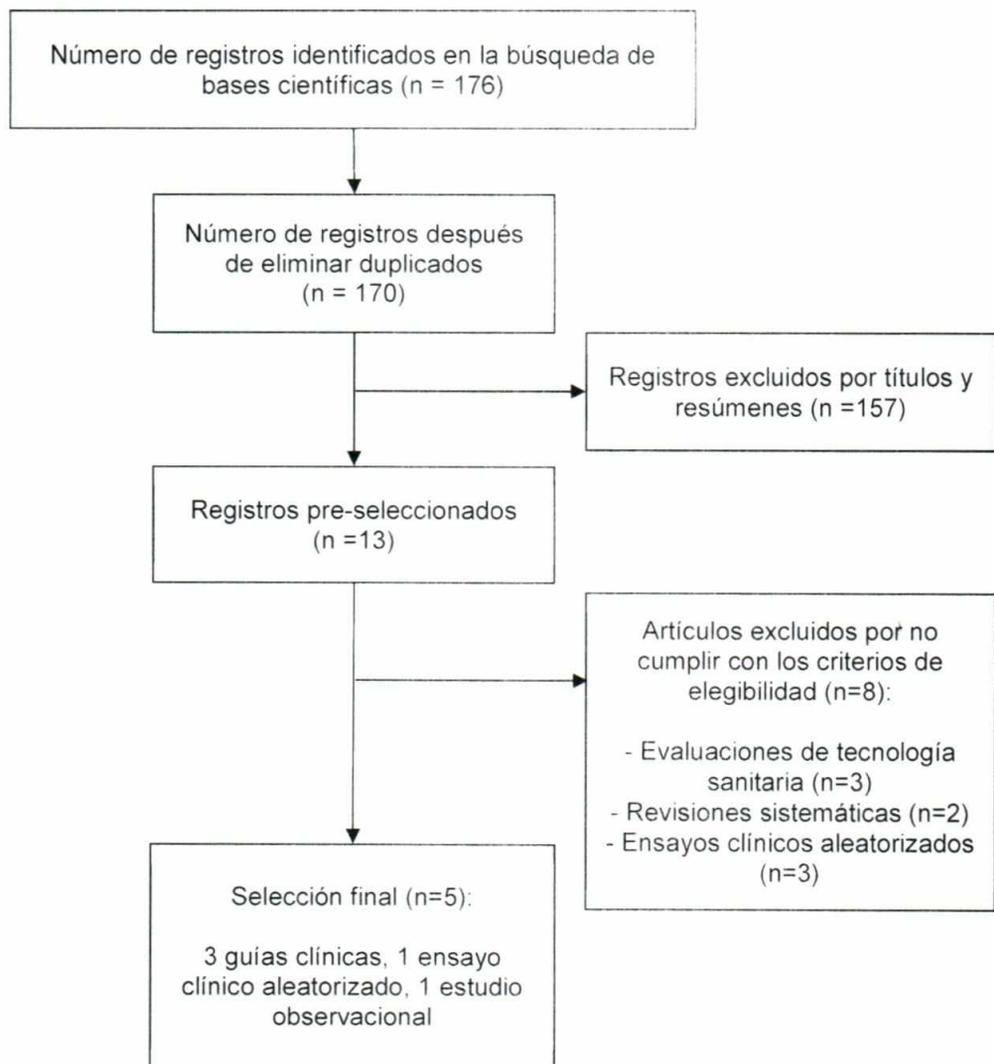
#### D. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA

La evaluación de la calidad de los estudios fue llevada a cabo por un solo evaluador. La calidad metodológica de las revisiones sistemáticas fue evaluada mediante el instrumento AMSTAR ([http://amstar.ca/Amstar\\_Checklist.php](http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php)) (Shea et al. 2007). Para los ECA se utilizó la herramienta de evaluación del sesgo de la Colaboración Cochrane (Higgins and Sterne 2011) que consta de cinco dominios: la generación adecuada de la secuencia, la ocultación adecuada de la secuencia, el cegamiento de los participantes, personal y evaluadores, los datos de desenlace incompletos, y el reporte selectivo de desenlaces.



#### IV. RESULTADOS

Figura 1. FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA





## A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de PP, en comparación a los AOs atípicos, en pacientes adultos con esquizofrenia, funcionales, con pobre adherencia a los AOs y efectos extrapiramidales intolerables al uso de antipsicóticos de depósito. Dado que no se encontraron estudios que respondieran directamente la pregunta PICO formulada, se amplió la búsqueda a ECA que hayan evaluado la eficacia y/o seguridad de PP, en comparación a los AOs, en pacientes adultos esquizofrénicos, con o sin historia de pobre adherencia a AOs. Los documentos y/o estudios excluidos se muestran en la tabla A1 de los Anexos.

**Guías de práctica clínica (GPCs):** Se incluyeron las guías para el manejo de la esquizofrenia realizadas por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, el Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia (NICE, por sus siglas en inglés), y el Colegio Real de Psiquiatras de Australia y Nueva Zelanda (RANZCP, por sus siglas en inglés).

**Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS):** No se encontraron ETS que respondieran a la pregunta PICO de interés.

**Revisiones sistemáticas (RS) o metaanálisis :** Se identificó una RS sin metaanálisis en pacientes esquizofrénicos tratados con PP (Emsley et al., 2018). Debido a que esta RS no cumplió con los criterios de elegibilidad, esta fue utilizada para identificar los estudios primarios que sí cumplieran con estos criterios, como lo fue el ECA de Schreiner (Schreiner, Adamsoo, et al., 2015). Las razones de exclusión del resto de estudios incluidos en la RS de Emsley se muestran en la tabla A1 de los Anexos.

**Ensayos clínicos aleatorizados (ECA):** Se incluyó el ECA de Schreiner et al. (Schreiner, Adamsoo, et al. 2015) que si bien no respondió directamente a la pregunta PICO del presente dictamen, fue incluido por representar la mejor evidencia disponible en la literatura respecto a la eficacia y seguridad de PP en comparación a los AOs (típicos y atípicos) en pacientes esquizofrénicos adultos con riesgo de recaídas, esto es, pacientes con dos o más hospitalización psiquiátricas en los últimos 24 meses. No se identificaron ECA adicionales a los identificados en la RS de Emsley.

**Estudios observacionales:** A sugerencia de los especialistas, se incluyó el estudio observacional retrospectivo de Marcus et al. (Marcus et al., 2015) cuyo objetivo fue evaluar los efectos de PP en comparación a los AOs sobre la adherencia antipsicótica y las



rehospitalizaciones en pacientes adultos esquizofrénicos con historia de pobre adherencia recientemente dados de alta de un hospital psiquiátrico.

**Ensayos clínicos en curso o no publicados registrados en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov):** Tras la búsqueda en la página web [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) se identificaron los siguientes ensayos clínicos:

- Ensayo clínico en curso: NCT01451736, PP vs risperidona oral, fase 4, en pacientes esquizofrénicos recientemente diagnosticados (últimos dos años). Patrocinador: Universidad de California (Los Ángeles), en colaboración con el Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH, por sus siglas en inglés) y la compañía *Janssen Scientific Affairs*. Fecha estimada de término de estudio: diciembre 2020.
- Ensayo clínico en curso: NCT02431702 (estudio DREaM), PP vs AOs, fase 3, en pacientes esquizofrénicos recientemente diagnosticados (últimos dos años). Patrocinador: *Janssen Scientific Affairs*. Fecha estimada de término de estudio: enero 2020.
- Ensayo clínico no publicado: NCT00946985, PP vs risperidona oral, fase 4, en pacientes esquizofrénicos recientemente diagnosticados (últimos cinco años). Patrocinador: *Ortho-McNeil Janssen Scientific Affairs*. Fecha de término de estudio: marzo 2010.
- Ensayo clínico cancelado: NCT01193166, PP vs AOs, fase 4, en pacientes esquizofrénicos recientemente dados de alta de un hospital psiquiátrico (últimos 60 días). Patrocinador: *Ortho-McNeil Janssen Scientific Affairs*. Fecha estimada de término de estudio: setiembre 2012.



## B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

### i. GUÍAS PRACTICA CLÍNICA

**Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia - Colciencias, 2014 – “Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento e inicio de la rehabilitación psicosocial de los adultos con esquizofrenia”** (Ministerio de Salud y de la Protección Social and Colciencias 2014)

Es una guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la esquizofrenia, elaborada por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia – Colciencias. Esta GPC utilizó la metodología GRADE para la evaluación de la calidad del conjunto de la

evidencia y la formulación de sus recomendaciones. La búsqueda de literatura fue realizada hasta junio del 2013.



En la guía se recomienda el uso de antipsicóticos de depósito o antipsicóticos LAI en la fase de mantenimiento (poscrisis o estabilización y estable) de los pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia si no hay adherencia al tratamiento con AOs (recomendación fuerte). Además, se sugiere escoger entre los siguientes antipsicóticos inyectables: paliperidona, risperidona, flufenazina, haloperidol o pipotiazina (recomendación débil). Específicamente para PP, dicha recomendación se basó en la revisión sistemática de Nussbaum et al. (Nussbaum and Stroup 2012), quienes identificaron siete ECAs sobre eficacia y seguridad de PP, cinco versus placebo y dos versus risperidona LAI. En dicha revisión se concluyó que el PP era más eficaz que el placebo y comparable en eficacia y tolerabilidad con respecto a la risperidona LAI.

Con respecto a la evidencia que responde a nuestra pregunta PICO, en la guía se referenció la revisión sistemática de Leucht et al. (Leucht et al., 2011), quienes encontraron una menor tasa de recaídas con el uso de antipsicóticos inyectables en comparación a los AOs (riesgo relativo 0.70; IC 95 %, 0.57 a 0.87). No obstante, es importante señalar que entre los antipsicóticos evaluados no se incluía PP.

En general, esta guía recomienda fuertemente el uso de antipsicóticos de depósito o antipsicóticos LAI, sin diferenciar entre uno u otro, para mejorar la adherencia al tratamiento de los pacientes esquizofrénicos; sin embargo, es importante resaltar que en la guía no se referencian estudios con PP que respondan a la pregunta PICO del presente dictamen.

**National Collaborating Centre for Mental Health, 2014 – “Psychosis and schizophrenia in adults: The NICE guideline on treatment and management. NICE Clinical Guidelines n° 178” (National Collaborating Centre for Mental Health 2014)**

Es una guía de práctica clínica para el tratamiento de la esquizofrenia en adultos, elaborada por el Centro Colaborador Nacional para la Salud Mental por encargo del Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia (NICE, por sus siglas en inglés). La búsqueda de literatura fue realizada hasta junio del 2013.

En esta guía se recomienda considerar el uso de antipsicóticos de depósito o antipsicóticos LAI en pacientes que prefieran este tratamiento después de un episodio agudo o cuando la adherencia a la medicación antipsicótica sea una prioridad clínica dentro del plan de tratamiento.

Dicha recomendación se basó en dos ECA que evaluaron la eficacia y seguridad de la risperidona LAI versus el placebo o la risperidona oral; no obstante, solo se reportaron diferencias estadísticamente significativas a favor de la risperidona LAI, en comparación al placebo, con respecto a una mayor respuesta y reducción de síntomas (Kane et al. 2003; Chue et al. 2005). Dicho de otro modo, no existieron diferencias estadísticamente significativas entre la risperidona LAI y la risperidona oral con respecto a la eficacia y seguridad. No se citaron estudios con antipsicóticos de depósito que sustenten dicha recomendación. Por otro lado, se menciona que una gran proporción de pacientes que reciben regularmente antipsicóticos LAI los prefieren respecto a la terapia oral debido a la conveniencia de la tecnología (Patel and David 2005; Walburn et al., 2001) .

Así, NICE recomienda el uso de antipsicóticos de depósito o antipsicóticos LAI, sin distinción entre uno u otro, para mejorar la adherencia a la medicación antipsicótica; no obstante, dicha recomendación no estuvo basada en evidencia disponible para PP ni tampoco se referenciaron estudios con PP que respondan a la pregunta PICO del presente dictamen.

**Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists, 2016 – “Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders”** (Galletly et al. 2016)

Es una guía de práctica clínica para el tratamiento de la esquizofrenia, elaborada por el Colegio Real de Psiquiatras de Australia y Nueva Zelanda (RANZCP, por sus siglas en inglés). La calidad de la evidencia fue evaluada de acuerdo a los niveles de evidencia propuestos por el Consejo Nacional Australiano de Salud e Investigación, y las recomendaciones fueron formuladas cuando el grupo de trabajo consideró que existía suficiente evidencia sobre un determinado tema.

Los elaboradores de esta guía recomiendan el uso de los antipsicóticos de depósito o antipsicóticos LAI en el tratamiento de la esquizofrenia y en el primer episodio de la psicosis cuando es la preferencia del paciente, como parte del plan de tratamiento cuando la adherencia ha sido pobre o incierta, o como parte del algoritmo de tratamiento cuando ha existido una pobre respuesta a la medicación oral (Calidad de evidencia: II, basado en al menos un ensayo clínico aleatorizado). Asimismo, se recomienda el uso de antipsicóticos de depósito o antipsicóticos LAI en el curso temprano de la enfermedad (Calidad de evidencia: II, basado en al menos un ensayo clínico aleatorizado). Sin embargo, para sustentar dicha recomendación solo se citó la revisión narrativa de Bosanac et al. (Bosanac

and Castle 2015), quienes no referenciaron evidencia científica que permita responder a la pregunta PICO del presente dictamen.

Las recomendaciones de esta guía ayudan a responder a la pregunta PICO ya que se reitera el uso de antipsicóticos de depósito o antipsicóticos LAI, y no de AOs, cuando existen problemas de adherencia a la medicación oral; sin embargo, en el documento no se referencia evidencia disponible para PP que permita responder a la pregunta PICO de interés.

## ii. ENSAYOS CLÍNICOS

**Ensayo clínico de fase III ClinicalTrials.gov ID: NCT01081769**

**Schreiner et al., 2015 – “Paliperidone palmitate versus oral antipsychotics in recently diagnosed schizophrenia”** (Schreiner, Aadamsoo, et al. 2015)

El objetivo de este estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado y etiqueta abierta fue evaluar la eficacia de PP en comparación a los AOs (típicos y atípicos) en la prevención de recaídas. El estudio fue financiado por la compañía farmacéutica Janssen y tuvo una duración de 24 meses.

Fueron elegibles los pacientes adultos (18 a 65 años) con diagnóstico de esquizofrenia reciente (últimos cinco años) quienes estaban experimentando un episodio agudo de la enfermedad con un puntaje total de 70-120 en la Escala de Síntomas Positivos y Negativos (PANSS, por sus siglas en inglés). El diagnóstico se realizó según los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (Cuarta edición). Para ser incluidos, además, los pacientes tenían que tener una historia de dos o más recaídas que hayan requerido hospitalización en los últimos 24 meses. Por otro lado, se excluyeron los pacientes no tratados previamente, los resistentes al tratamiento o los no aptos al tratamiento con AOs atípicos o haloperidol según las consideraciones del investigador, o aquellos que habían recibido clozapina en los últimos tres meses.

Después del tamizaje, los pacientes fueron asignados al azar (1:1) a recibir PP o AOs (aripiprazol, quetiapina, olanzapina, paliperidona de liberación prolongada [ER], risperidona o haloperidol) e ingresaron inmediatamente a la fase inicial de tratamiento oral de dos semanas. Los pacientes aleatorizados a PP recibieron paliperidona oral ER (rango de dosis: 3 - 12 mg una vez al día), mientras que los pacientes aleatorizados a AOs recibieron un antipsicótico oral diferente al que estaban usando cuando fueron enrolados en el estudio, según lo indicado clínicamente por el investigador.

Tras el término de la fase inicial, solo ingresaron a la fase central del tratamiento los pacientes que cumplieron con los siguientes criterios de respuesta predefinidos:

- Un puntaje de  $\leq 4$  para al menos cuatro de los siguientes elementos de la escala PANSS: P1 (delirio), P2 (desorganización conceptual), P3 (comportamiento alucinatorio), P6 (desconfianza / persecución), P7 (hostilidad) y G8 (falta de cooperación), y
- Un puntaje en la escala de Impresión Clínica Global de Severidad (CGI-S, por sus siglas en inglés)  $\leq 4$ , y
- Ausencia de efectos secundarios intolerables de la medicación de estudio.

Los pacientes asignados a PP recibieron PP intramuscular con una dosificación de 150 mg en el día 1 (deltoides), 100 mg en el día ocho (deltoides), 75 mg en el día 38 (deltoides o glúteos), y luego una vez al mes con dosificación flexible de 25 - 150 mg (deltoides o glúteos). Los pacientes asignados al brazo con antipsicótico oral continuaron con el mismo fármaco que se les había prescrito en la fase inicial, a la dosis definida por el investigador. Las evaluaciones se realizaron en los días uno y ocho, luego mensualmente durante los cuatro primeros meses, a los seis meses, y luego trimestralmente hasta el mes 24. Tras una recaída, la medicación del estudio era suspendida y un antipsicótico alternativo podía iniciarse a discreción del investigador.

El desenlace primario fue el tiempo hasta la recaída definido según los criterios descritos por Csernansky et al. (2002), los cuales fueron los siguientes: hospitalización psiquiátrica; aumento en el nivel de atención psiquiátrica (por ejemplo, intervención para evitar la hospitalización, aumentos clínicamente notables en la frecuencia o intensidad del contacto con el paciente para mantener el estado ambulatorio) y aumento de la puntuación PANSS en un 25 % desde la línea de base (o aumento de 10 puntos si el puntaje inicial fue  $\leq 40$ ); autolesión deliberada; ideación suicida u homicida catalogada como clínicamente significativa a juicio del investigador; comportamiento violento que resulta en una lesión clínicamente significativa a otra persona o daño a la propiedad; deterioro clínico importante, definido como un puntaje de 6 o 7 en la escala CGI de cambio (CGI-C, por sus siglas en inglés); o uso de dosis antipsicótica que excede la dosis máxima aprobada.

Los desenlaces secundarios incluyeron las puntuaciones PANSS, puntuaciones del factor Marder PANSS, porcentaje de respondedores al tratamiento (disminución  $\geq 30$  % en la puntuación total PANSS desde el inicio hasta la última observación realizada [*last observation carried forward*] [LOCF], 24 meses o hasta la interrupción), y puntuaciones en los cuestionarios de CGI-S, Funcionalidad Personal y Social (PSP, por sus siglas en inglés), *Short Form-36 Health Survey* (SF-36), *European Quality of Life-5 Dimensiones* (EQ-5D),

Bienestar Subjetivo tras el tratamiento con neurolépticos (SWN-S, por sus siglas en inglés), y Satisfacción del Paciente (TSQM, por sus siglas en inglés) y del médico (escala de 7 puntos en 4 componentes). Otros desenlaces secundarios importantes incluyeron los eventos adversos emergentes del tratamiento, los síntomas extrapiramidales, los cambios en el peso corporal y el índice de masa corporal.



El análisis del desenlace primario y los desenlaces de seguridad se realizó en la población modificada de intención a tratar (ITT modificado), que consistía en todos los pacientes que respondieron al tratamiento oral de la fase inicial, recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio en la fase central de tratamiento y presentaron al menos una evaluación post-basal en dicha fase.

### Descripción de escalas utilizadas

**Escala PANSS.** La escala PANSS consta de 30 ítem; 7 para la escala positiva (PANSS-P), 7 para la escala negativa (PANSS-N) y 16 para la escala de psicopatología general (PANSS-PG). A cada uno de los 30 ítems se le asigna un puntaje en una escala de 7 puntos, en donde 1=ausencia del síntoma y 7=gravedad extrema. El total de la escala PANSS oscila de 30 a 210 puntos, y el puntaje más elevado indica una mayor gravedad del cuadro.

**Factor Marder de la escala PANSS.** Se evalúa a través de los siguientes cinco factores descritos por Marder: síntomas positivos (rango 8 - 56), síntomas negativos (rango 7 - 49), pensamientos desorganizados (rango 7- 49), hostilidad/excitación incontrolada (rango 4 - 28) y ansiedad/depresión (rango 4 - 28); en donde las puntuaciones más altas indican una mayor gravedad de los síntomas.

**Escala CGI.** La escala CGI consta de dos componentes: el CGI-S, que clasifica la gravedad de la enfermedad, y el CGI-C, que evalúa el cambio desde el inicio del tratamiento. Ambos componentes se califican en una escala de 1-7 puntos; en donde las puntuaciones más altas indican una mayor gravedad de los síntomas.

**Escala TSQM.** La escala TSQM evalúa la satisfacción del paciente respecto a un medicamento utilizando una escala de 0 - 100 en cuatro categorías: satisfacción global, eficacia, efectos secundarios y conveniencia. Mientras más alta sea la puntuación del TSQM alcanzada, mayor será la satisfacción notificada por el paciente para esa categoría.

**Escala de satisfacción del médico.** Esta escala evalúa la satisfacción del médico respecto a un medicamento utilizando una escala de 1-7 puntos en 4 componentes: satisfacción global, eficacia, efectos secundarios y modo de administración. Mientras más alta sea la

puntuación alcanzada, mayor será la satisfacción notificada por el médico para esa categoría.

## Resultados

La población total de intención a tratar consistió en 376 pacientes en el brazo de PP y 388 pacientes en el brazo de AOs, de los cuales el 94.1 % (n=354) y el 93.6 % (n=363) respondieron a la medicación después de dos semanas (al término de la fase inicial), respectivamente. Debido a que dos pacientes interrumpieron el tratamiento en el grupo de PP, la población final incluida en el análisis principal (ITT modificado) fue de 352 pacientes en el brazo de PP y 363 pacientes en el brazo de AOs. No se observaron diferencias significativas entre los dos brazos con respecto a las características basales.

La dosis media para PP a partir de la cuarta inyección (es decir, durante el período de dosificación flexible en adelante) fue de  $101.7 \pm 29.3$  mg; mientras que las dosis modales medias (promedio de dosis diaria más frecuente durante el estudio) para los AOs fueron las siguientes: aripiprazol, 19.1 mg (n=81); haloperidol, 8.2 mg (n=34); olanzapina, 12.9 mg (n=49); paliperidona ER, 7.5 mg (n=77); quetiapina, 489.2 mg (n=65); risperidona, 4.3 mg (n=57).

Además, un porcentaje similar de pacientes se retiró prematuramente en cada grupo (23 % en el grupo de PP vs 27 % en el grupo de AOs) debido a las siguientes razones: retiro del consentimiento (14.8 % vs 16.5 %), eventos adversos (4.0 % vs 3.0 %), pérdida de seguimiento (1.1 % vs 1.4 %), falta de eficacia (0.6 % vs 1.7 %), gestación (0.3 % vs 0 %), muerte (0.3 % vs 0.3 %), falta de adherencia (0 % vs 1.4 %) y otros (1.7 % vs 2.5%). De este modo, 272 pacientes en el grupo de PP (el 77.3% de la población ITT) y 266 pacientes en el grupo de AOs (el 73.3 % de la población ITT) completaron el estudio.

## Desenlaces de eficacia

El tiempo hasta la recaída (desenlace primario) difirió significativamente entre los pacientes que recibieron PP en comparación con aquellos que recibieron AOs (valor de p para la prueba Log-Rank:  $p=0.019$ ). Si bien los autores reportaron que el tiempo hasta la recaída fue significativamente más prolongado en los pacientes que recibieron PP en comparación con aquellos que recibieron AOs, este resultado no se ajustó a la medida de asociación reportada en el estudio, esto es, el cociente de riesgo instantáneo [HR] de recaída, el cual fue de 1.5 (IC95% 1.1, 2.2). De hecho, un HR de 1.5 significa que el riesgo de recaídas fue mayor con PP que con los AOs, resultado que favorece a los AOs y no a PP.

Por otro lado, en el estudio se reportó que el 85 % de los pacientes no sufrió una recaída durante al menos 469 días con PP y 249 días con los AOs (no se reportó el valor de p para esta comparación), y que un menor número de pacientes en el brazo de PP cumplió con los criterios de recaída (52 [14.8 %, PP] vs 76 [20.9 %, AOs]; valor de p para la prueba de Fisher Exact:  $p=0.032$ ). El RR calculado por nuestro equipo evaluador para esta última comparación fue de 0.71 (IC 95 % 0.51, 0.97).



No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos brazos respecto a los síntomas psicóticos ni la respuesta al tratamiento medidos mediante la escala PANSS, no obstante, se observaron diferencias significativas a favor de PP en la sub-escala de psicopatología general para la PANSS (cambio promedio en el puntaje de -8.1 [IC 95 % -9.3, -7.0] para el grupo de PP versus -6.7 [IC 95 % -7.8, -5.5] para el grupo de AOs;  $p=0.045$ ) y la sub-escala de hostilidad/excitación incontrolada para el factor Marder PANSS (cambio promedio en el puntaje de -1.5 [IC 95 % -1.9, -1.1] para el grupo de PP versus -0.8 [IC 95% -1.2, -0.4] para el grupo de AOs;  $p=0.008$ ).

Además, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos brazos respecto a la severidad de los síntomas medida mediante la escala CGI-S, la funcionalidad medida con la escala PSP, la calidad de vida medida mediante los cuestionarios SF-36 y 5Q-5D, y el bienestar subjetivo con neurolépticos medido mediante la escala SWN-S.

En relación a las escalas de satisfacción, se reportaron diferencias significativas a favor de PP en la sub-escala de conveniencia (cambio promedio en el puntaje de 7.4 [IC 95 % 5.0, 9.8] para el grupo de PP versus 0.3 [IC 95 % -2.0, 2.7] para el grupo de AOs;  $p<0.0001$ ) según lo reportado por el paciente, y la sub-escala de modo de administración (cambio promedio en el puntaje de -0.5 [IC 95 % -0.6, -0.4] para el grupo de PP versus 0.0 [IC 95 % -0.1, 0.1] para el grupo de AOs;  $p<0.0001$ ) y satisfacción general (cambio promedio en el puntaje de -0.2 [IC 95 % -0.3, -0.1] para el grupo de PP versus 0.1 [IC 95 % -0.0, 0.2] para el grupo de AOs;  $p=0.0023$ ) según lo reportado por el médico.

### Desenlaces de seguridad

En general, los pacientes tratados con PP presentaron una mayor tasa de eventos adversos emergentes del tratamiento (EAET) en comparación a los pacientes tratados con AOs (71.3% vs 62.0 %, respectivamente); no obstante, esta diferencia no se mantuvo al comparar la tasa de uno o más EAET serios (11.6 % vs 12.7 %). El evento adverso emergente del tratamiento (EAET) más frecuente para ambos brazos fue el aumento en el peso corporal (15.9 % y 17.4 %, respectivamente).

Además, no existieron diferencias estadísticamente significativas entre los brazos respecto a la hiperprolactinemia y/o al menos un EAET relacionado con la prolactina, los retiros debido a un EAET, y los síntomas extrapiramidales. Por otro lado, se reportaron dos muertes: la primera debido a un paro cardíaco en el brazo de PP, considerada como no relacionada al antipsicótico; y la segunda una muerte súbita en el brazo de AOs (olanzapina), considerada como dudosamente relacionada al antipsicótico.



De este modo, los autores concluyeron que PP era superior a los AOs respecto al tiempo hasta la recaída.

### Análisis crítico

El presente ensayo clínico no responde directamente a la pregunta PICO del dictamen, por no tratarse de una población funcional, con pobre adherencia a los AOs y efectos extrapiramidales al uso de antipsicóticos de depósito; sin embargo, fue seleccionado por representar la mejor evidencia disponible en la literatura respecto a la eficacia y seguridad de PP en comparación a los AOs (típicos y atípicos) en pacientes esquizofrénicos adultos con riesgo de recaídas (dos o más hospitalización psiquiátricas en los 24 meses previos al estudio). El grupo de comparación incluyó en su mayoría a los AOs atípicos (91 %), los cuales, si bien no fueron igualmente distribuidos, a la fecha no han mostrado claras diferencias respecto a la prevención de recaídas (Zhao et al. 2016).

Con respecto a la validez interna del estudio, se detectaron una serie de limitaciones metodológicas las cuales generaron incertidumbre en torno a los resultados reportados. Entre ellos se destacan: el diseño de etiqueta abierta del estudio, el uso de un desenlace primario subjetivo, la inconsistencia e inestabilidad en relación al desenlace primario, la alta tasa de retiros prematuros, el uso de un análisis de intención a tratar modificado, y el potencial conflicto de interés.

Con respecto a la validez externa del estudio, se advirtió que los resultados podrían no ser extrapolables a la población de nuestro interés ya que se pudo haber excluido a los pacientes no adherentes. En otras palabras, es probable que los pacientes con pobre adherencia hayan sido excluidos del estudio ya que dentro de los criterios de exclusión se listaron los pacientes no aptos para recibir tratamiento con AOs según el juicio del investigador. Además, el monitoreo frecuente y el constante aviso para la toma de la medicación pudo haber favorecido la adherencia a la medicación antipsicótica oral a diferencia de lo que ocurre en la vida cotidiana de los pacientes.



## Evaluación del riesgo de sesgos

El estudio de Schreiner et al., mostró que PP ofrecía un beneficio modesto en comparación a los AOs sobre la prevención de recaídas en pacientes esquizofrénicos; sin embargo, dicho resultado pudo haberse visto afectado por el diseño de etiqueta abierta del estudio, mediante el cual los investigadores y los pacientes conocen bajo qué régimen de tratamiento se encuentran los pacientes durante su participación. Este diseño no solo está sujeto a un mayor riesgo de sesgo de detección (diferencias sistemáticas en la evaluación de los resultados entre los brazos del estudio), especialmente en vista del uso de desenlaces subjetivos, sino que también aumenta el riesgo de sesgo de realización (diferencias sistemáticas en los cuidados entre los brazos del estudio).



Además, el estudio posee una gran limitación al reportar resultados inconsistentes e inestables en relación al desenlace primario. En primer lugar, se observó que la medida de asociación estimada para el desenlace primario (HR de recaída) no se ajustaba a la interpretación de los resultados reportada. Específicamente, el estudio reportó un HR de 1.5, lo cual significa que existe un mayor riesgo instantáneo de recaídas con PP que con los AOs; no obstante, en la interpretación realizada por los autores del estudio se favoreció a PP. En segundo lugar, se observó que los valores de p reportados para comparar el tiempo hasta la recaída y la tasa de recaídas entre PP y los AOs eran marginalmente significativos ( $p=0.019$  y  $p=0.032$ , respectivamente) y que, además, los intervalos de confianza de ambas medidas de asociación incluían valores cercanos a uno (valor de no diferencia). Lo previamente mencionado, supone una falta de solidez y confiabilidad en torno a los resultados del estudio de Schreiner.



Asimismo, se observaron altas tasas de retiros prematuros del estudio en ambos grupos (23 % para PP y 27 % para AOs), notándose entre las principales causas, la decisión de los participantes, los eventos adversos y las pérdidas de seguimiento, propio de un grupo de pacientes que pudo haber diferido sistemáticamente de los pacientes que continuaron en el estudio (sesgo de atrición o desgaste).

Al mismo tiempo, el uso del análisis de intención a tratar modificado, mediante el cual se excluyeron pacientes después de la aleatorización, pudo haber afectado potencialmente el balance entre los grupos aleatorizados inicialmente (sesgo de selección), conllevando al reporte de hallazgos sesgados respecto al efecto del tratamiento (Abraha et al., 2015; Montedori et al. 2011). Esto es de suma importancia, especialmente, en estudios que reportan resultados marginalmente significativos (valores de p cercanos a 0.05 y/o límites inferiores de intervalos de confianza del 95 % cercanos a 1), como ha sido el caso de este estudio.

Por otro lado, este ensayo clínico tiene la limitación de haber sido financiado por la compañía elaboradora de PP, lo cual aumenta el riesgo de sesgo a favor del fármaco de interés (*industry bias*) (Lundh et al. 2017), especialmente si su eficacia se mide a través de desenlaces subjetivos como ha sido el caso de este ensayo.

### iii. LITERATURA SUGERIDA POR LOS ESPECIALISTAS

**Marcus et al., 2015 – “Antipsychotic adherence and rehospitalization in schizophrenia patients receiving oral versus long-acting injectable antipsychotics following hospital discharge”** (Marcus et al. 2015)

Este estudio observacional retrospectivo tuvo como objetivo examinar los resultados de no adherencia a la medicación antipsicótica, la discontinuación del tratamiento y las rehospitalizaciones en pacientes adultos esquizofrénicos, con historia reciente de pobre adherencia a AOs (últimos 6 meses), tratados con antipsicóticos LAI, incluyendo PP, versus AOs, durante un periodo de 6 meses después de un alta hospitalaria. Este estudio se realizó con una base de datos de reclamaciones por medicamentos recetados perteneciente al seguro de salud estadounidense Medicaid, del periodo enero 2010 a julio 2013. El estudio fue financiado por Alkermes, una compañía farmacéutica que comercializa PP.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: pacientes hospitalizados con un diagnóstico primario de esquizofrenia según la Clasificación Internacional de Enfermedades, Novena Revisión, Modificación Clínica (ICD-9-CM), con 18 años de edad o mayores, con una cobertura de Medicaid continua para evitar la falta de información, sin previo uso de clozapina para excluir la esquizofrenia resistente, sin previo uso de antipsicóticos LAI, y que hayan recibido los AOs o los antipsicóticos LAI dentro de los 30 días del alta hospitalaria.

La pobre adherencia fue definida como una proporción de días cubiertos (PDC) menor a 0.80. La PDC se calculó dividiendo la cantidad de días con medicación disponible entre el número de días en un intervalo de tiempo dado (periodo de seis meses). Para todos los AOs, los días cubiertos se calcularon en base a la información tal cual se había registrado, mientras que para los antipsicóticos LAI se calcularon considerando el mínimo de tiempo entre las inyecciones y el marco de tiempo según el esquema de dosificación para cada inyectable. Dicho de otro modo, si un inyectable era indicado mensualmente (30 días) y el intervalo de tiempo entre inyecciones solicitadas era de 40 días, los días cubiertos para los antipsicóticos LAI representaban el periodo de tiempo más corto, esto es, 30 días. Por otro lado, la discontinuación del tratamiento fue definida como una medida dicotómica que reflejaba la presencia o ausencia de un periodo de tiempo continuo de 60 días o más en el que se producía abandono de la medicación, mientras que la rehospitalización relacionada

con la esquizofrenia fue definida como cualquier hospitalización con diagnóstico primario de esquizofrenia durante los seis meses posteriores a la hospitalización índice.

La medida de asociación reportada fue el *odds ratio* (OR). Para controlar por factores de confusión se utilizó un modelo de regresión multivariado. No se utilizaron métodos estadísticos para corregir las comparaciones múltiples. El análisis de sensibilidad reportado en el estudio incluyó los resultados de la comparación de interés para fines del presente dictamen, esto es, PP versus AOs atípicos.

## Resultados

Se incluyeron un total de 3768 pacientes esquizofrénicos, el 91 % (n=3428) tratados con AOs (típicos y atípicos) y el 9 % (n=340) restante con antipsicóticos LAI, incluyendo 102 pacientes tratados con PP. No se reportó la proporción de pacientes tratados con AOs atípicos. Las características basales de los pacientes tratados con AOs (típicos y atípicos) y con PP difirieron significativamente respecto a las variables sexo, tipo de plan Medicaid, número de comorbilidades de Elixhauser, depresión, y duración de la estancia hospitalaria índice.

Dado que el estudio reportó resultados para comparaciones múltiples (un total de 91 comparaciones en el artículo), sólo los resultados de relevancia para nuestra pregunta PICO de interés se describen a continuación:

## Adherencia, discontinuación y rehospitalizaciones

El *odds* de no adherencia fue 0.34 veces menor en pacientes tratados con PP, en comparación a los tratados con AOs atípicos (OR 0.34 IC 95 % 0.22 a 0.54,  $p < 0.001$ ). El *odds* de discontinuación del tratamiento fue 0.41 veces menor en pacientes tratados con PP, en comparación a los tratados con AOs atípicos (OR 0.41 IC 95 % 0.24 a 0.71,  $p = 0.001$ ). El *odds* de rehospitalización fue 0.51 veces menor en pacientes tratados con PP, en comparación a los tratados con AOs atípicos (OR 0.51 IC 95 % 0.28 a 0.92,  $p = 0.025$ ). Todas las asociaciones fueron estadísticamente significativas a favor de PP. Los ORs fueron ajustados por las características basales que mostraron diferir significativamente entre ambos grupos.

## Análisis crítico

Dado su diseño observacional retrospectivo basado en una base de datos preexistente, el riesgo de sesgo de selección del estudio fue considerado como alto. Dicho de otro modo,



los investigadores, con un potencial conflicto de interés y concededores de la medicación utilizada, pudieron haber influenciado sobre la selección de individuos, ocasionando diferencias sistemáticas entre las características de los sujetos seleccionados y los no seleccionados para el estudio, las cuales, a su vez, pudieron estar relacionadas con los desenlaces evaluados en el estudio. Este potencial sesgo de selección podría explicar el gran desbalance de las características basales entre el grupo PP y el grupo AOs, observándose que una mayor proporción de pacientes en el grupo de PP eran hombres, tenían un plan Medicaid con pago por servicios y una mayor estancia hospitalaria índice, y una menor proporción presentaba antecedentes de comorbilidades. Si bien el modelo estadístico multivariado permitió ajustar las medidas de asociación por diversas covariables, incluyendo las mencionadas previamente, es necesario mencionar que este tipo de análisis no elimina por completo los sesgos relacionados a potenciales factores de confusión.

De hecho, en el estudio solo contempló un número limitado de covariables potencialmente confusoras, obviándose muchas otras de gran importancia, como medidas de severidad clínica (e.g. escalas de síntomas) o medidas de auto-reporte (e.g. adherencia), las cuales al no ser controladas pudieron haber conllevado a una sobreestimación de la asociación real, apoyando una conclusión falsa o espuria sobre la hipótesis en evaluación.



Por otro lado, el estudio presenta la gran limitación de haber realizado múltiples comparaciones, lo cual aumenta la probabilidad de cometer errores de tipo I, es decir, de encontrar asociaciones estadísticamente significativas a un alfa ( $\alpha$ ) de 0.05, cuando en realidad son espurias. Cada vez que un estudio aumenta el número de comparaciones, la probabilidad de encontrar resultados significativos a un alfa ( $\alpha$ ) de 0.05 por el azar aumenta, debido a lo cual es necesario que se empleen métodos estadísticos de corrección para comparaciones múltiples que permitan ajustar el nivel de significancia ( $\alpha$ ). En otras palabras, cuanto más comparaciones se realicen, el punto de corte del valor de p deberá ser más estricto, por lo que se esperaría que en un estudio donde se realizaron aproximadamente 100 comparaciones (sin contar las que se realizaron y no fueron publicadas por no ser significativas), el valor del punto de corte del  $\alpha$  no sea 0.05 sino un criterio más bajo y confiable, esto es, un  $\alpha < 0.0005$ , resultado de la división del  $\alpha$  utilizado convencionalmente para evaluar una sola hipótesis entre el número de hipótesis evaluadas en el estudio. Al respecto, los autores del estudio mencionaron que no realizaron dichas correcciones debido a que se optó por explorar y no perder hallazgos potencialmente importantes; no obstante, no fueron transparentes al no mencionar que la falta de corrección de las múltiples comparaciones puede conllevar a la detección de hallazgos errados.

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 010-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE PALMITATO DE PALIPERIDONA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON ESQUIZOFRENIA,  
POBRE ADHERENCIA A ANTIPSICÓTICOS ORALES Y EFECTOS EXTRAPIRAMIDALES INTOLERABLES AL USO DE ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS  
DE DEPÓSITO

Además, es importante recalcar que este estudio observacional tuvo un carácter predominantemente exploratorio debido a lo cual los resultados deben ser confirmados en estudios con diseños de alta calidad metodológica, como ECA, idealmente financiados por instituciones públicas para evitar el potencial conflicto de interés y los resultados sesgados a favor del fármaco. Con ello, se recalca que los hallazgos reportados en este estudio no deben ser considerados como concluyentes, sino que deben generar nuevas hipótesis a ser evaluadas en nuevos ECA realizados en poblaciones similares.



## V. DISCUSIÓN



La esquizofrenia es una enfermedad crónica y discapacitante con implicancias individuales, sociales, clínicas y económicas. Esta enfermedad se encuentra dentro de las 10 primeras causas de discapacidad entre adultos jóvenes de 15 a 39 años quienes representan un grupo de productividad vital para cualquier economía (Vos et al., 2015). La tasa de desempleo debido a la esquizofrenia alcanza el 90 % (Kooyman et al., 2007; Marwaha and Johnson 2004), lo que supone un gasto social mucho mayor al tratamiento directo del trastorno.



El uso continuo de medicación antipsicótica es clave en el manejo efectivo de la esquizofrenia (Porcelli et al., 2016); sin embargo, en el mundo real gran parte de pacientes no se adhieren a los AOs. Al respecto, el estudio de Ensayos Clínicos de Antipsicóticos para determinar la Efectividad de las Intervenciones (CATIE: *Clinical Antipsychotic Trials in Intervention Effectiveness*), patrocinado por el Instituto Nacional de Salud Mental de los Estados Unidos (*National Institute of Mental Health*), encontró que el 74% de los pacientes que recibieron AOs discontinuaron la medicación de estudio dentro de los 18 meses de tratamiento (Lieberman et al. 2005). Por otro lado, la falta de adherencia a la medicación antipsicótica ha sido asociada a un aumento en el riesgo de recaídas (Porcelli et al. 2016; Olivares et al. 2013) y al “síndrome de puerta giratoria”, en el cual los pacientes entran y salen permanentemente de los hospitales (Gilmer et al., 2004; Haywood et al. 1995; Weiden et al. 2004). Estas frecuentes hospitalizaciones no solo afectan a los pacientes sino también a sus familias y a la sociedad, además de ser costosas para los sistemas de salud.



Los antipsicóticos de depósito o antipsicóticos LAI, los cuales son usualmente administrados cada 15 o 30 días, evitan la necesidad de tomar la medicación oral diariamente y suponen un beneficio, en comparación a los AOs, en la mejora de la adherencia al tratamiento y la disminución de recaídas, al asegurar la administración de la correcta dosis del antipsicótico para un periodo específico de tiempo, eliminando la incertidumbre sobre si la medicación se tomó según lo prescrito (Leucht et al. 2011).

En la actualidad, EsSalud cuenta con dos antipsicóticos de depósito, el decanoato de haloperidol y el decanoato o enantato de flufenazina. Sin embargo, en los casos de discontinuación del tratamiento debido a efectos extrapiramidales intolerables, los médicos especialistas han sugerido el uso del antipsicótico LAI, palmitato de paliperidona, por pertenecer al grupo de los nuevos antipsicóticos inyectables de segunda generación.

Así, la presente evaluación de tecnología sanitaria tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de PP, con respecto a los AOs atípicos, en pacientes adultos con esquizofrenia,

funcionales, con pobre adherencia a los AOs y efectos extrapiramidales intolerables al uso de antipsicóticos de depósito; en términos de una menor tasa de recaídas, hospitalizaciones, visitas a sala de emergencia, discontinuación de tratamiento, pobre adherencia y efectos adversos.

Mediante una búsqueda sistemática de documentos y/o estudios publicados hasta febrero del 2018, se identificaron tres guías de práctica clínica para el manejo de la esquizofrenia realizadas por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, el Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia (NICE, por sus siglas en inglés) y el Colegio Real de Psiquiatras de Australia y Nueva Zelanda (RANZCP, por sus siglas en inglés); y un ensayo clínico de fase III (Schreiner, Aadamsoo, et al. 2015), que si bien no respondió directamente a la pregunta PICO del presente dictamen, fue incluido por representar la mejor evidencia identificada en la literatura respecto a la eficacia y seguridad de PP en comparación a los AOs (típicos y atípicos) en pacientes esquizofrénicos adultos con riesgo de recaídas, esto es, pacientes con dos o más hospitalización psiquiátricas en los últimos 24 meses. Asimismo, a sugerencia de los especialistas, se incluyó un estudio observacional retrospectivo (Marcus et al. 2015).

Las tres GPCs recomiendan el uso de antipsicóticos de depósito o antipsicóticos LAI, sin distinción entre uno u otro, y no de AOs, para mejorar la adherencia a la medicación antipsicótica de los pacientes adultos esquizofrénicos. Sin embargo, no se referencian estudios con PP que permitan responder a la pregunta PICO del presente dictamen.

El estudio de Schreiner, un ensayo clínico de fase III, etiqueta abierta y financiado por la compañía farmacéutica elaboradora de PP, mostró que PP ofrecía un beneficio modesto en comparación a los AOs sobre la prevención de recaídas en pacientes esquizofrénicos con un periodo máximo de seguimiento de 24 meses. Específicamente se reportaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo hasta la recaída (valor de p para la prueba Log-Rank:  $p=0.019$ ) y en la tasa de recaídas entre ambos grupos (valor de p para la prueba de Fisher Exact:  $p=0.032$ ; PP: 14.8 % vs AOs: 20.9 %).

Sin embargo, estos resultados deben ser interpretados considerando las numerosas limitaciones metodológicas identificadas en el estudio, incluyendo el diseño de etiqueta abierta del estudio, que conlleva a un mayor riesgo de sesgo en la evaluación de resultados y cuidados entre los brazos del estudio (sesgo de detección y realización), especialmente si se utilizan desenlaces subjetivos, como ha sido el caso del estudio; el uso de un análisis de intención a tratar modificado, mediante el cual se excluyeron pacientes después de la aleatorización, pudiendo haber afectado potencialmente el balance entre los grupos aleatorizados inicialmente (sesgo de selección); la alta tasa de retiros prematuros, que



conlleva a un mayor riesgo de sesgo por diferencias sistemáticas en los abandonos (sesgo de atrición o desgaste); la falta de consistencia en relación al desenlace primario, dado que el HR estimado no se ajustó a la interpretación de los resultados reportada; y el potencial conflicto de interés, lo cual aumenta el riesgo de sesgo a favor del fármaco de interés. Dichas limitaciones pueden haber conllevado al reporte de resultados sesgados a favor de PP, más aún en vista de estimaciones marginalmente significativas (valores de p cercanos a 0.05 y/o límites inferiores de intervalos de confianza del 95 % cercanos a 1), que denotan una falta de solidez y confiabilidad en los resultados. Por otro lado, es importante mencionar que los resultados de este estudio pueden no ser extrapolables a nuestra población de interés, ya que se pudo haber excluido a los pacientes con pobre adherencia a la medicación antipsicótica oral.



Además, si bien el estudio no evaluó la adherencia a la medicación antipsicótica, la tasa de retiros prematuros, desenlace proxy que ha mostrado estar asociado con la adherencia a la medicación en el tratamiento de pacientes esquizofrénicos adultos (Czobor et al. 2015), no difirió entre los pacientes tratados con PP y los tratados con AOs. Asimismo, no se observaron diferencias clínicamente relevantes con respecto a otros desenlaces de eficacia y seguridad, a excepción de las sub-escalas de hostilidad/excitación incontrolada del factor Marder PANSS, conveniencia reportada por el paciente, y modo de administración y satisfacción general reportada por el médico. No obstante, dichos resultados estuvieron sujetos a un alto riesgo de sesgo debido al diseño de etiqueta abierta del estudio, el carácter subjetivo de las escalas y el uso del análisis por protocolo.



Por otro lado, en nuestra búsqueda adicional en la página web de [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), se detectó que los resultados del desenlace primario del ensayo clínico previamente discutido (NCT01081769) no coincidían con los publicados en el artículo de Schreiner et al. De hecho, en la web se publicaron tiempos hasta la recaída de 619 días para PP y 603 días para los AOs, para la totalidad de pacientes del estudio, mientras que en la publicación de Schreiner et al., se reportaron tiempos de 469 días y 249 días, respectivamente, para el 85 % de los pacientes. Sumado a ello, en la página web de [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), se identificaron dos ensayos clínicos de fase IV, patrocinados por la compañía elaboradora de PP, los cuales no fueron concretados (NCT01193166) o cuyos resultados no fueron publicados (NCT00946985). Estos sucesos aumentan el riesgo de sesgo de publicación respecto a la evidencia científica disponible para PP, pues indican una falta de transparencia en el reporte de resultados, lo cual crea desconfianza con respecto a la veracidad de los mismos.

La incertidumbre respecto al supuesto beneficio de los antipsicóticos LAI en comparación a los AOs sobre las recaídas y/o hospitalizaciones ha sido previamente reportada en un meta-análisis de ECAs (Kishimoto et al. 2014). En dicho estudio, el cual no incluyó a PP,

los antipsicóticos LAI, olanzapina y risperidona (principal metabolito activo de paliperidona), a pesar de tener un tamaño de muestra lo suficientemente grande para detectar diferencias, no mostraron ser superiores a los AOs con respecto a la prevención de recaídas y hospitalizaciones en pacientes adultos esquizofrénicos, a diferencia del antipsicótico de depósito de flufenazina, el cual si demostró superioridad respecto a estos dos desenlaces.

Específicamente, para el caso de los ensayos con risperidona LAI, antipsicótico de similar eficacia y seguridad que PP (Nussbaum and Stroup 2012), todos realizados en pacientes con riesgo de recaídas (i.e. hospitalizaciones en los últimos dos años o en riesgo de hospitalización), no se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a los AOs sobre la prevención de recaídas y hospitalizaciones (Keks et al., 2007; Macfadden et al. 2010; Rosenheck et al. 2011; Schooler 2012). Dichos resultados se coinciden con la incertidumbre existente sobre el beneficio que ofrece PP en comparación a los AOs en la prevención de recaídas en pacientes adultos esquizofrénicos, de acuerdo a la valoración crítica del estudio de Schreiner realizada por el equipo técnico del IETSI.

Esta evidencia de alta calidad, por provenir de un metaanálisis de ECA, se contradice con las recomendaciones a favor del uso de antipsicóticos LAI en pacientes esquizofrénicos con pobre adherencia a AOs realizadas por las tres GPC identificadas en la presente revisión, lo cual sugiere que estas recomendaciones no estarían basadas en la mejor y más actualizada evidencia científica disponible.

A solicitud de los especialistas, se incluyó un estudio observacional retrospectivo financiado por una compañía farmacéutica que comercializa PP, que tuvo como finalidad examinar los resultados de no adherencia a la medicación antipsicótica, la discontinuación del tratamiento y las rehospitalizaciones en pacientes adultos esquizofrénicos, con historia reciente de pobre adherencia a AOs, tratados con antipsicóticos LAI, incluyendo PP, versus AOs durante seis meses después del alta hospitalaria. En resumen, en el estudio se reportaron resultados a favor de PP con respecto a los AOs atípicos con respecto a la no adherencia (OR 0.34 IC 95 % 0.22 a 0.54,  $p < 0.001$ ), la discontinuación (OR 0.41 IC 95% 0.24 a 0.71,  $p = 0.001$ ) y las rehospitalizaciones (OR 0.51 IC 95 % 0.28 a 0.92,  $p = 0.025$ ).

En nuestra valoración crítica, las principales limitaciones del estudio se relacionaron con su diseño observacional retrospectivo basado en un registro de datos preexistente. De este modo, los resultados fueron interpretados con cautela debido a las diversas limitaciones identificadas que incluyeron, el alto riesgo de sesgo de selección, donde los investigadores, con un posible conflicto de interés, pudieron haber influido en la selección de individuos del estudio; el potencial sesgo de confusión, ya que existió un gran desbalance en las características basales entre ambos grupos y no se incluyó información sobre otras

covariables potencialmente confusoras; y la falta de corrección por las comparaciones múltiples, lo cual aumenta la probabilidad de cometer errores de tipo I, es decir, de encontrar asociaciones estadísticamente significativas a un alfa ( $\alpha$ ) de 0.05, cuando en realidad son espurias; todo lo cual puede conducir al reporte de hallazgos erróneos o espurios. Además, es importante enfatizar que la información proporcionada por este estudio, dado su carácter exploratorio, solo permite generar nuevas hipótesis que deben ser confirmadas en futuros ensayos clínicos aleatorizados.

Por otro lado, es importante recalcar que, según lo evidenciado en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 021-SDPFyOTS-DETS-IETSI-2017, a la fecha no existe suficiente evidencia que demuestre que PP suponga alguna ventaja sobre los antipsicóticos de depósito disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud con respecto a los efectos extrapiramidales en el tratamiento de la esquizofrenia, argumento sustentado por los médicos especialistas para solicitar el uso de PP. Las conclusiones de dicho dictamen estuvieron basadas principalmente en la evidencia proveniente de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y de fase IV (McEvoy et al., 2014) que comparó la eficacia y seguridad de PP vs decanoato de haloperidol (DH) en pacientes esquizofrénicos con historia de pobre adherencia a AOs. La evidencia proveniente de dicho estudio no respaldó la hipótesis de que PP fuera una mejor opción terapéutica, en términos de eficacia y seguridad, que el DH, antipsicótico de depósito disponible en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Específicamente, no se observaron diferencias clínicas relevantes con respecto a los efectos extrapiramidales entre los antipsicóticos de ambas generaciones. Debido a ello, el IESTI optó por no aprobar el uso de PP en pacientes adultos con esquizofrenia y pobre adherencia a AOs.

Se tomó en cuenta la opinión del especialista clínico, autor del presente dictamen, Dr. José Luis Gavilán Villanueva, quien considera que, si bien la evidencia que sustenta la superioridad de palmitato de paliperidona es limitada, en la práctica clínica el fármaco muestra beneficios en la población de interés. Sin embargo, en el momento de contrastar esta opinión con la evidencia disponible, no fue posible identificar puntos de concordancia, concluyéndose que hasta la fecha no existe evidencia para sustentar dicha opinión. No obstante, se espera que los resultados de estudios aún en progreso ayuden a esclarecer estas divergencias.

De este modo, la evidencia científica disponible a la actualidad no permite sustentar un beneficio neto de PP, respecto a los AOs atípicos, en el tratamiento de pacientes adultos con esquizofrenia, funcionales, con pobre adherencia a los AOs y efectos extrapiramidales intolerables al uso de antipsicóticos de depósito.



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 010-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE PALMITATO DE PALIPERIDONA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON ESQUIZOFRENIA,  
POBRE ADHERENCIA A ANTIPSICÓTICOS ORALES Y EFECTOS EXTRAPIRAMIDALES INTOLERABLES AL USO DE ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS  
DE DEPÓSITO

El equipo técnico evaluador del IETSI estará atento a la publicación de nueva evidencia en relación a la pregunta PICO planteada en el presente dictamen, especialmente la proveniente de los ECA en curso como el estudio NCT01451736, cuya finalidad es evaluar los efectos de PP en comparación a la risperidona oral sobre las exacerbaciones o recaídas de síntomas psicóticos y la funcionalidad de pacientes adultos esquizofrénicos.



## VI. CONCLUSIONES

- Mediante una búsqueda sistemática de documentos y/o estudios publicados hasta febrero del 2018, se identificaron tres guías de práctica clínica para el manejo de la esquizofrenia realizadas por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, el Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia (NICE, por sus siglas en inglés) y el Colegio Real de Psiquiatras de Australia y Nueva Zelanda (RANZCP, por sus siglas en inglés); y un ensayo clínico de fase III (Schreiner et al., 2015), que si bien no respondió directamente a la pregunta PICO del presente dictamen, por no reclutar pacientes funcionales, con pobre adherencia a los AOs y efectos extrapiramidales intolerables al uso de antipsicóticos de depósito, fue incluido por representar la mejor evidencia disponible en la literatura respecto a la eficacia y seguridad de PP en comparación a los AOs (típicos y atípicos) en pacientes esquizofrénicos adultos con riesgo de recaídas, esto es, pacientes con dos o más hospitalización psiquiátricas en los últimos 24 meses. Asimismo, a sugerencia de los especialistas, se incluyó un estudio observacional retrospectivo (Marcus et al., 2015) que tuvo como finalidad examinar los resultados de no adherencia a la medicación antipsicótica, la discontinuación del tratamiento y las rehospitalizaciones en pacientes adultos esquizofrénicos, con historia reciente de pobre adherencia a AOs, tratados con antipsicóticos LAI, incluyendo PP, versus AOs después del alta hospitalaria.
- Las tres guías de práctica clínica recomiendan el uso de antipsicóticos de depósito o antipsicóticos LAI, sin indicar preferencias entre ellos, para mejorar la adherencia a la medicación antipsicótica de los pacientes adultos esquizofrénicos. Sin embargo, no se referencian estudios con PP que permitan responder a la pregunta PICO del presente dictamen.
- El estudio de Schreiner, ensayo clínico de etiqueta abierta, financiado por la compañía farmacéutica elaboradora de PP, mostró que PP ofrecía un beneficio modesto en comparación a los AOs (típicos y atípicos) sobre la prevención de recaídas en pacientes esquizofrénicos con un periodo máximo de seguimiento de 24 meses. Específicamente se reportaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo hasta la recaída (valor de p para la prueba Log-Rank:  $p=0.019$ ) y en la tasa de recaídas entre ambos grupos (valor de p para la prueba de Fisher Exact:  $p=0.032$ ; PP: 14.8 % vs AOs: 20.9 %).
- Sin embargo, estos resultados deben ser interpretados considerando las numerosas limitaciones metodológicas identificadas en el estudio, incluyendo el diseño de etiqueta abierta, el uso de un desenlace primario subjetivo, la alta tasa de retiros



prematuras, el uso de un análisis de intención a tratar modificado, la falta de consistencia y/o transparencia en relación a la medida de asociación del desenlace primario y el potencial conflicto de interés. Dichas limitaciones pueden haber conllevado al reporte de resultados sesgados a favor de PP, más aún en vista de valores de p marginalmente significativos, que denotan una falta de solidez en los resultados. Por otro lado, es importante mencionar que los resultados de este estudio pueden no ser extrapolables a nuestra población de interés, ya que se pudo haber excluido a los pacientes con pobre adherencia a la medicación antipsicótica oral.



- Además, si bien el estudio no evaluó la adherencia a la medicación, la tasa de retiros prematuros, desenlace proxy que ha mostrado estar asociado con la adherencia a la medicación en el tratamiento de pacientes esquizofrénicos adultos, no difirió entre los pacientes tratados con PP y los tratados con AOs.



- Asimismo, no se observaron diferencias clínicamente relevantes con respecto a otros desenlaces de eficacia y seguridad, a excepción de las sub-escalas de hostilidad/excitación incontrolada del Factor Marder de la Escala de Síntomas Positivos y Negativos (PANSS, por sus siglas en inglés), conveniencia reportada por el paciente, y modo de administración y satisfacción general reportada por el médico. No obstante, dichos resultados estuvieron sujetos a un alto riesgo de sesgo debido al diseño de etiqueta abierta del estudio, el carácter subjetivo de las escalas y el uso del análisis por protocolo.



- El estudio observacional de Marcus et al. reportó resultados a favor de PP en comparación a los AOs atípicos con respecto a la no adherencia (OR 0.34 IC95% 0.22 a 0.54,  $p < 0.001$ ), la discontinuación (OR 0.41 IC 95 % 0.24 a 0.71,  $p = 0.001$ ) y las rehospitalizaciones (OR 0.51 IC 95 % 0.28 a 0.92,  $p = 0.025$ ). Sin embargo, este presentó diversas limitaciones relacionadas con diseño observacional retrospectivo basado en una base de datos pre-existente, incluyendo el alto riesgo de sesgo de selección, el potencial sesgo de confusión y la falta de corrección por las comparaciones múltiples, todo lo cual puede conducir al reporte de hallazgos erróneos o espurios. Además, es importante enfatizar que la información proporcionada por este estudio, dado su carácter exploratorio, solo permite generar nuevas hipótesis que deben ser confirmadas en futuros ensayos clínicos aleatorizados.
- Con ello, la evidencia científica disponible a la actualidad no permite sustentar un beneficio neto de PP respecto a los AOs atípicos en el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia, funcionales, con pobre adherencia a los AOs y efectos extrapiramidales intolerables al uso de antipsicóticos de depósito.

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 010-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE PALMITATO DE PALIPERIDONA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON ESQUIZOFRENIA,  
POBRE ADHERENCIA A ANTIPSICÓTICOS ORALES Y EFECTOS EXTRAPIRAMIDALES INTOLERABLES AL USO DE ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS  
DE DEPÓSITO

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) no aprueba el uso de palmitato de paliperidona en pacientes adultos con esquizofrenia, pobre adherencia a antipsicóticos orales y efectos extrapiramidales intolerables al uso de antipsicótico típicos de depósito.



## VII. RECOMENDACIONES

Seguir las recomendaciones de las guías de práctica clínica internacionales respecto a las medidas no farmacológicas para mejorar la adherencia a la medicación antipsicótica en el tratamiento de la esquizofrenia, como las elaboradas por Asociación Británica para la Psicofarmacología (Barnes 2011).



Actualizar el presente dictamen con la evidencia que proceda de ECA de fase IV en curso como el estudio NCT01451736, el cual tiene como finalidad evaluar los efectos de PP en comparación a la risperidona oral sobre las exacerbaciones o recaídas de síntomas psicóticos y la funcionalidad de pacientes adultos esquizofrénicos.



## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abraha, Iosief, Antonio Cherubini, Francesco Cozzolino, Rita De Florio, Maria Laura Luchetta, Joseph M. Rimland, Ilenia Folletti, et al. 2015. "Deviation from Intention to Treat Analysis in Randomised Trials and Treatment Effect Estimates: Meta-Epidemiological Study." *BMJ (Online)* 350: h2445. doi:10.1136/bmj.h2445.



Alphs, Larry, Carmela Benson, Kimberly Cheshire-Kinney, Jean Pierre Lindenmayer, Lian Mao, Stephen C. Rodriguez, and H. Lynn Starr. 2015. "Real-World Outcomes of Paliperidone Palmitate Compared to Daily Oral Antipsychotic Therapy in Schizophrenia: A Randomized, Open-Label, Review Board-Blinded 15-Month Study." *Journal of Clinical Psychiatry* 76 (5): 554–61. doi:10.4088/JCP.14m09584.



Alphs, Larry, Lian Mao, H. Lynn Starr, and Carmela Benson. 2016. "A Pragmatic Analysis Comparing Once-Monthly Paliperidone Palmitate versus Daily Oral Antipsychotic Treatment in Patients with Schizophrenia." *Schizophrenia Research* 170. The Authors: 259–64. doi:10.1016/j.schres.2015.12.012.

Attard, A., O. Olofinjana, V. Cornelius, V. Curtis, and D. Taylor. 2014. "Paliperidone Palmitate Long-Acting Injection - Prospective Year-Long Follow-up of Use in Clinical Practice." *Acta Psychiatrica Scandinavica* 130 (1): 46–51. doi:10.1111/acps.12201.

Barnes, Thomas Re. 2011. "Evidence-Based Guidelines for the Pharmacological Treatment of Schizophrenia: Recommendations from the British Association for Psychopharmacology." *Journal of Psychopharmacology* 25 (5): 567–620. doi:10.1177/0269881110391123.



Baser, Onur, Lin Xie, Jacqueline Pesa, and Mike Durkin. 2015. "Healthcare Utilization and Costs of Veterans Health Administration Patients with Schizophrenia Treated with Paliperidone Palmitate Long-Acting Injection or Oral Atypical Antipsychotics." *Journal of Medical Economics* 18 (5): 357–65. doi:10.3111/13696998.2014.1001514.

Bosanac, P., and D. J. Castle. 2015. "Why Are Long-Acting Injectable Antipsychotics Still Underused?" *BJPscyh Advances* 21 (2): 98–105. doi:10.1192/apt.bp.114.013565.

Bressington, Daniel, Jon Stock, Sabina Hulbert, and Douglas MacInnes. 2015. "A Retrospective Observational Study of the Effectiveness of Paliperidone Palmitate on Acute Inpatient Hospitalization Rates." *International Clinical Psychopharmacology* 30 (4): 230–36. doi:10.1097/YIC.0000000000000077.

CADTH. 2011. "CEDAC Final Recommendation: Paliperidone Palmitate."

Chue, Pierre, Marielle Eerdeken, Ilse Augustyns, Bernard Lachaux, Peter Molčan, Lars Eriksson, H. Pretorius, and Anthony S. David. 2005. "Comparative Efficacy and Safety of Long-Acting Risperidone and Risperidone Oral Tablets." *European Neuropsychopharmacology* 15: 111–17. doi:10.1016/j.euroneuro.2004.07.003.

CONITEC/Ministério da Saúde. 2012. "Palmitato de Paliperidona Para O Tratamento de Esquizofrenia. Relatório de Recomendação N.º 40." Brasília – DF. <http://www.conitec.gov.br/images/Incorporados/PalminatodePaliperidona-final.pdf>.

Czobor, Pál, Richard A. Van Dorn, Leslie Citrome, Rene S. Kahn, W. Wolfgang Fleischhacker, and Jan Volavka. 2015. "Treatment Adherence in Schizophrenia: A Patient-Level Meta-Analysis of Combined CATIE and EUFEST Studies." *Eur Neuropsychopharmacol* 25 (8): 1158–66. doi:10.1038/nature17150. Sequence-dependent.

DIGEMID - MINSA. 2018. "Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos." *DIGEMID Website*. Accessed April 9. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/indexperudis.ASP>.

Doshi, Jalpa A., Amy R. Pettit, Jeffrey J. Stoddard, Jacqueline Zummo, and Steven C. Marcus. 2015. "Concurrent Oral Antipsychotic Drug Use Among Schizophrenia Patients Initiated on Long-Acting Injectable Antipsychotics Post-Hospital Discharge." *Journal of Clinical Psychopharmacology* 35 (4): 1. doi:10.1097/JCP.0000000000000353.

Eaton, William W, Silvia S Martins, Gerald Nestadt, O Joseph Bienvenu, and Pierre Alexandre. 2009. "The Burden of Mental Disorders." *Epidemiologic Reviews* 30: 1–14. doi:10.1093/epirev/mxn011.The.

Emsley, Robin, Eduard Parellada, Miquel Bioque, Berta Herrera, Teresa Hernando, and Marta García-Dorado. 2018. "Real-World Data on Paliperidone Palmitate for the Treatment of Schizophrenia and Other Psychotic Disorders: A Systematic Review of Randomized and Nonrandomized Studies." *International Clinical Psychopharmacology* 33 (1): 15–33. doi:10.1097/YIC.0000000000000195.

EsSalud. 2017. "Boletín Epidemiológico de Enfermedades No Transmisibles. Bol. 01 - OIIS 2017." *Boletín de La Oficina de Inteligencia E Información Sanitaria N°1*.

European Medicines Agency. 2018. "Find Medicines." Accessed April 9. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines\\_landing\\_page.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines_landing_page.jsp).

Fischer, Bernard A, and Robert W Buchanan. 2017. "Schizophrenia: Clinical Manifestations, Course, Assessment, and Diagnosis." In *UpToDate*, edited by Stephen Marder and Richard Hermann. Waltham, MA: UpToDate. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).

Galletly, Cherrie, David Castle, Frances Dark, Verity Humberstone, Assen Jablensky, Eóin Killackey, Jayashri Kulkarni, Patrick McGorry, Olav Nielssen, and Nga Tran. 2016. "Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines for the Management of Schizophrenia and Related Disorders." Australia. doi:10.1177/0004867416641195.

Gilmer, Todd P., Christian R. Dolder, Jonathan P. Lacro, David P. Folsom, Laurie Lindamer, Piedad Garcia, and Dilip V. Jeste. 2004. "Adherence to Treatment with Antipsychotic Medication and Health Care Costs among Medicaid Beneficiaries with Schizophrenia." *American Journal of Psychiatry* 161 (4): 692–99. doi:10.1176/appi.ajp.161.4.692.

Hamer, Jessica, Trevor R. Norman, and Richard A. A. Kanaan. 2014. "One-Year Treatment Continuation in Patients Switched to Paliperidone Palmitate." *The Journal of Clinical Psychiatry* 75 (11): 1267–69. doi:10.4088/JCP.13l08866.

Hargarter, Ludger, Pierre Cherubin, Paul Bergmans, Sofia Keim, Elmars Rancans, Yasin Bez, Eduard Parellada, Bernardo Carpiello, Pierre Vidailhet, and Andreas Schreiner. 2015. "Intramuscular Long-Acting Paliperidone Palmitate in Acute Patients with Schizophrenia Unsuccessfully Treated with Oral Antipsychotics." *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 58 (April): 1–7. doi:10.1016/j.pnpbp.2014.11.006.

Haywood, TW, HM Kravitz, LS Grossman, JL Cavanaugh, JM Davis, and DA Lewis. 1995. "Predicting The 'revolving Door' phenomenon among Patients with Schizophrenic, Schizoaffective, and Affective Disorders." *Am J Psychiatry* 152 (6): 856–61.

Higgins, Julian PT, and Jonathan Sterne. 2011. "Chapter 8: Assessing Risk of Bias in Included Studies." In *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0 (Updated March 2011)*, edited by The Cochrane Collaboration. Chichester, UK.

Huang, Manli, Liang Yu, Fen Pan, Shaojia Lu, Shaohua Hu, Jianbo Hu, Jinkai Chen, Pingbo Jin, Hongli Qi, and Yi Xu. 2018. "A Randomized, 13-Week Study Assessing the Efficacy and Metabolic Effects of Paliperidone Palmitate Injection and Olanzapine in First-Episode Schizophrenia Patients." *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 81: 122–30. doi:10.1016/j.pnpbp.2017.10.021.

Institute for Health Metrics and Evaluation. 2017. "Global Burden of Disease. Data Visualizations." *University of Washington*. <http://www.healthdata.org/results/data-visualizations>.

Kane, John M., Mariëlle Eerdeken, Jean Pierre Lindenmayer, Samuel J. Keith, Michael Lesem, and Keith Karcher. 2003. "Long-Acting Injectable Risperidone: Efficacy and Safety of the First Long-Acting Atypical Antipsychotic." *American Journal of Psychiatry* 160: 1125–32. doi:10.1176/appi.ajp.160.6.1125.

Keks, Nicholas A., Michael Ingham, Akbar Khan, and Keith Karcher. 2007. "Long-Acting Injectable Risperidone v. Olanzapine Tablets for Schizophrenia or Schizoaffective Disorder." *British Journal of Psychiatry* 191 (2): 131–39. doi:10.1192/bjp.bp.105.017020.

Kim, Edward, Christoph U. Correll, Lian Mao, H. Lynn Starr, and Larry Alphas. 2016. "Once-Monthly Paliperidone Palmitate Compared with Conventional and Atypical Daily Oral Antipsychotic Treatment in Patients with Schizophrenia." *CNS Spectrums* 21: 466–77. doi:10.1017/S1092852916000444.

Kishimoto, Taishiro, Alfred Robenzadeh, Claudia Leucht, Stefan Leucht, Koichiro Watanabe, Masaru Mimura, Michael Borenstein, John M. Kane, and Christoph U. Correll. 2014. "Long-Acting Injectable vs Oral Antipsychotics for Relapse Prevention in Schizophrenia: A Meta-Analysis of Randomized Trials." *Schizophrenia Bulletin* 40 (1): 192–213. doi:10.1093/schbul/sbs150.

Kooyman, Iain, Kimberlie Dean, Samuel Harvey, and Elizabeth Walsh. 2007. "Outcomes of Public Concern in Schizophrenia." *British Journal of Psychiatry* 191 (SUPPL. 50): s29–36. doi:10.1192/bjp.191.50.s29.



Kwon, Jun Soo, Sung Nyun Kim, Jaewook Han, Sang Ick Lee, Jae Seung Chang, Jung-Seok Choi, Heon-Jeong Lee, et al. 2015. "Satisfaction of Immediate or Delayed Switch to Paliperidone Palmitate in Patients Unsatisfied with Current Oral Atypical Antipsychotics." *International Clinical Psychopharmacology* 30 (6): 320–28. doi:10.1097/YIC.000000000000093.

Lafeuille, Marie Hélvne, Amanda Melina Grittner, Jonathan Fortier, Erik Muser, John Fasteneau, Mei Sheng Duh, and Patrick Lefebvre. 2015. "Comparison of Rehospitalization Rates and Associated Costs among Patients with Schizophrenia Receiving Paliperidone Palmitate or Oral Antipsychotics." *American Journal of Health-System Pharmacy* 72: 378–89. doi:10.2146/ajhp140219.

Leucht, Claudia, Stephan Heres, John M. Kane, Werner Kissling, John M. Davis, and Stefan Leucht. 2011. "Oral versus Depot Antipsychotic Drugs for Schizophrenia-A Critical Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Long-Term Trials." *Schizophrenia Research* 127. Elsevier B.V.: 83–92. doi:10.1016/j.schres.2010.11.020.

Lieberman, Jeffrey A., Scott Stroup, Joseph P. McEvoy, Marvin S. Swartz, Robert A. Rosenheck, Diana O. Perkins, Richard S.E. Keefe, et al. 2005. "Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia." *N Engl J Med* 353 (12): 1209–23. doi:10.1056/NEJMoa1200303.

Lundh, A, J Lexchin, B Mintzes, Schroll Jb, and L Bero. 2017. "Industry Sponsorship and Research Outcome (Review)." *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 2. doi:10.1002/14651858.MR000033.pub3. www.cochranelibrary.com.

Macfadden, Wayne, Yi-Wen Ma, J Thomas Haskins, Cynthia A Bossie, and Larry Alphas. 2010. "A Prospective Study Comparing the Long-Term Effectiveness of Injectable Risperidone Long-Acting Therapy and Oral Aripiprazole in Patients with Schizophrenia." *Psychiatry (Edgmont (Pa.: Township))* 7 (11): 23–31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21191530>.

Marcus, Steven C., Jacqueline Zummo, Amy R. Pettit, Jeffrey Stoddard, and Jalpa A. Doshi. 2015. "Antipsychotic Adherence and Rehospitalization in Schizophrenia Patients Receiving Oral Versus Long-Acting Injectable Antipsychotics Following Hospital Discharge." *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy* 21 (9): 754–69. doi:10.18553/jmcp.2015.21.9.754.

Marwaha, Steven, and Sonia Johnson. 2004. "Schizophrenia and Employment: A Review." *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 39: 337–49. doi:10.1007/s00127-004-0762-4.

McEvoy, Joseph P., Matthew Byerly, Robert M. Hamer, Rosalie Dominik, Marvin S. Swartz, Robert A. Rosenheck, Neepa Ray, Steven Lamberti, Peter F. Buckley, and Tania M. Wilkins. 2014. "Effectiveness of Paliperidone Palmitate vs. Haloperidol Decanoate for Maintenance Treatment of Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial." *JAMA* 311 (19): 1978–87. doi:10.1001/jama.2014.4310.Effectiveness.

McGrath, John, Sukanta Saha, David Chant, and Joy Welham. 2008. "Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence, and Mortality John." *Epidemiol Rev* 30: 67–76. doi:10.1093/epirev/mxn001.



Ministerio de Salud y de la Protección Social, and Colciencias. 2014. "Guía de Práctica Clínica Para El Diagnóstico, Tratamiento E Inicio de La Rehabilitación Psicosocial de Los Adultos Con Esquizofrenia - 2014 Guía No. 29." Bogotá, Colombia.

Montalvo, Itziar, Laura Ortega, Xavi López, Montse Solé, Rosa Monseny, Joan Franch, Elisabet Vilella, and Javier Labad. 2013. "Changes in Prolactin Levels and Sexual Function in Young Psychotic Patients after Switching from Long-Acting Injectable Risperidone to Paliperidone Palmitate." *International Clinical Psychopharmacology* 28 (1): 46–49. doi:10.1097/YIC.0b013e32835ba832.

Montedori, Alessandro, Maria I. Bonacini, Giovanni Casazza, Maria L. Luchetta, Piergiorgio Duca, Francesco Cozzolino, and Iosief Abraha. 2011. "Modified versus Standard Intention-to-Treat Reporting: Are There Differences in Methodological Quality, Sponsorship, and Findings in Randomized Trials? A Cross-Sectional Study." *Trials* 12. BioMed Central Ltd: 58. doi:10.1186/1745-6215-12-58.

Morrato, Elaine H, Joe Parks, Elizabeth J Campagna, Erik Muser, Deborah SK Thomas, Hai Fang, and Dilesh Doshi. 2015. "Comparative Effectiveness of Injectable Paliperidone Palmitate versus Oral Atypical Antipsychotics: Early Postmarketing Evidence." *Journal of Comparative Effectiveness Research* 4 (2): 89–99. doi:10.2217/ce.14.50.

Naber, Dieter, Karina Hansen, Carlos Forray, Ross A. Baker, Christophe Sapin, Maud Beillat, Timothy Peters-Strickland, et al. 2015. "Qualify: A Randomized Head-to-Head Study of Aripiprazole Once-Monthly and Paliperidone Palmitate in the Treatment of Schizophrenia." *Schizophrenia Research* 168 (1–2): 498–504. doi:10.1016/j.schres.2015.07.007.

National Collaborating Centre for Mental Health. 2014. "Psychosis and Schizophrenia in Adults: The NICE Guideline on Treatment and Management. NICE Clinical Guidelines N° 178." London. doi:10.1002/14651858.CD010823.pub2. Copyright.

Nussbaum, AM, and TS Stroup. 2012. "Paliperidone Palmitate for Schizophrenia ( Review )." *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 6. doi:10.1002/14651858.CD008296.pub2.www.cochranelibrary.com.

Olivares, José M., Jan Sermon, Michiel Hemels, and Andreas Schreiner. 2013. "Definitions and Drivers of Relapse in Patients with Schizophrenia: A Systematic Literature Review." *Annals of General Psychiatry* 12 (1): 32. doi:10.1186/1744-859X-12-32.

Organización Mundial de la Salud. 2016. "Esquizofrenia. Nota Descriptiva N°397." Geneva, Switzerland. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs397/es/>.

Patel, Maxine X., and Anthony S. David. 2005. "Why Aren't Depot Antipsychotics Prescribed More Often and What Can Be Done about It?" *Advances in Psychiatric Treatment* 11: 211–13. doi:10.1192/apt.11.3.211.

Porcelli, Stefano, Oriana Bianchini, Giovanni De Girolamo, Eugenio Aguglia, Luciana Crea, and Alessandro Serretti. 2016. "Clinical Factors Related to Schizophrenia Relapse." *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 20 (2): 54–69.

doi:10.3109/13651501.2016.1149195.

Rosenheck, Robert A., John H. Krystal, Robert Lew, Paul G. Barnett, Louis Fiore, Danielle Valley, Soe Soe Thwin, Julia E. Vertrees, and Matthew H. Liang. 2011. "Long-Acting Risperidone and Oral Antipsychotics in Unstable Schizophrenia." *N Engl J Med* 364 (9): 842–51.

Schooler, Nina R. 2012. "PROACTIVE: Initial Results of an RCT Comparing Long-Acting Injectable Risperidone to 2nd Generation Oral Antipsychotics." *Schizophrenia Research* 136 (April). Elsevier: S5. doi:10.1016/S0920-9964(12)70019-1.

Schreiner, Andreas, Kaire Adamsoo, A. Carlo Altamura, Manuel Franco, Philip Gorwood, Nikolaj G. Neznanov, Juan Schronen, et al. 2015. "Paliperidone Palmitate versus Oral Antipsychotics in Recently Diagnosed Schizophrenia." *Schizophrenia Research* 169. Janssen Pharmaceutica NV: 393–99. doi:10.1016/j.schres.2015.08.015.

Schreiner, Andreas, P Bergmans, P Cherubin, S Keim, P-M Llorca, B Cosar, A Petralia, G Corrivetti, and L Hargarter. 2015. "Paliperidone Palmitate in Non-Acute Patients with Schizophrenia Previously Unsuccessfully Treated with Risperidone Long-Acting Therapy or Frequently Used Conventional Depot Antipsychotics." *Journal of Psychopharmacology* 29 (8): 910–22. doi:10.1177/0269881115586284.

Schreiner, Andreas, Paul Bergmans, Pierre Cherubin, Sofia Keim, Elmars Rancans, Yasin Bez, Eduard Parellada, Bernardo Carpiello, Pierre Vidailhet, and Ludger Hargarter. 2014. "A Prospective Flexible-Dose Study of Paliperidone Palmitate in Nonacute But Symptomatic Patients With Schizophrenia Previously Unsuccessfully Treated With Oral Antipsychotic Agents." *Clinical Therapeutics* 36 (10): 1372–1388.e1. doi:10.1016/j.clinthera.2014.08.014.

Schulz, S. Charles. 2017. "Schizophrenia. MSD Manual Professional Edition." Kenilworth, NJ, USA. <http://www.msmanuals.com/en?gb/professional/psychiatric?disorders/schizophrenia?and?related?disorders/schizophrenia>.

Sendt, Kyra-verena, Derek Kenneth, and Sagnik Bhattacharyya. 2015. "A Systematic Review of Factors Influencing Adherence to Antipsychotic Medication in Schizophrenia-Spectrum Disorders." *Psychiatry Research* 225. Elsevier: 14–30. doi:10.1016/j.psychres.2014.11.002.

Shea, Beverley J., Lex M. Bouter, Joan Peterson, Maarten Boers, Neil Andersson, Zulma Ortiz, Tim Ramsay, Annie Bai, Vijay K. Shukla, and Jeremy M. Grimshaw. 2007. "External Validation of a Measurement Tool to Assess Systematic Reviews (AMSTAR)." *PLoS ONE* 2 (12). doi:10.1371/journal.pone.0001350.

Sistema SAP - EsSalud. 2018. "Sistema Informático SAP - EsSalud."

SMC/NHS Scotland. 2011. "Paliperidone Palmitate 50mg, 75mg, 100mg and 150mg Prolonged Release Suspension for Injection (Xeplion). SMC No. (713/11)."

Świtaj, Piotr, Marta Anczewska, Anna Chrostek, Carla Sabariego, Alarcos Cieza, Jerome

Bickenbach, and Somnath Chatterji. 2012. "Disability and Schizophrenia: A Systematic Review of Experienced Psychosocial Difficulties." *BMC Psychiatry* 12 (193). BMC Psychiatry: 1–12. doi:10.1186/1471-244X-12-193.

Taylor, David. 2009. "Psychopharmacology and Adverse Effects of Antipsychotic Long-Acting Injections: A Review." *British Journal of Psychiatry* 195 (SUPPL. 52): 13–20. doi:10.1192/bjp.195.52.s13.

Taylor, David, and Olubanke Olofinjana. 2014. "Long-Acting Paliperidone Palmitate – Interim Results of an Observational Study of Its Effect on Hospitalization." *International Clinical Psychopharmacology* 29 (4): 229–34. doi:10.1097/YIC.000000000000028.

U.S. Food and Drug Administration. 2018. "FDA Approved Drug Products." Accessed April 9. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>.

Vos, Theo, Ryan M. Barber, Brad Bell, Amelia Bertozzi-Villa, Stan Biryukov, Ian Bolliger, Fiona Charlson, et al. 2015. "Global, Regional, and National Incidence, Prevalence, and Years Lived with Disability for 301 Acute and Chronic Diseases and Injuries in 188 Countries, 1990-2013: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2013." *The Lancet* 386 (9995). Elsevier Ltd: 743–800. doi:10.1016/S0140-6736(15)60692-4.

Voss, Erica A., Patrick B. Ryan, Paul E. Stang, David Hough, and Larry Alphas. 2015. "Switching from Risperidone Long-Acting Injectable to Paliperidone Long-Acting Injectable or Oral Antipsychotics." *International Clinical Psychopharmacology* 30 (3): 151–57. doi:10.1097/YIC.000000000000068.

Walburn, J, R Gray, K Gournay, S Quraishi, and A S David. 2001. "Systematic Review of Patient and Nurse Attitudes to Depot Anti-Psychotic Medication." *British Journal of Psychiatry* 179: 300–307. doi:10.1192/bjp.179.4.300.

Weiden, Peter J., Chris Kozma, Amy Grogg, and Julie Locklear. 2004. "Partial Compliance and Risk of Rehospitalization Among California Medicaid Patients With Schizophrenia." *Psychiatric Services* 55 (8): 886–91. doi:10.1176/appi.ps.55.8.886.

Whale, Richard, Marco Pereira, Sharon Cuthbert, and Renata Fialho. 2015. "Effectiveness and Predictors of Continuation of Paliperidone Palmitate Long-Acting Injection Treatment." *Journal of Clinical Psychopharmacology* 35 (5): 591–95. doi:10.1097/JCP.0000000000000385.

Zhang, Fan, Tianmei Si, Chiun-Fang Chiou, Anthony Wf Harris, Chang Yoon Kim, Padmashree Jahagirdar, and Steve Ascher. 2015. "Efficacy, Safety, and Impact on Hospitalizations of Paliperidone Palmitate in Recent-Onset Schizophrenia." *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 11. Dove Press: 657–68. doi:10.2147/NDT.S77778.

Zhao, Ying Jiao, Liang Lin, Monica Teng, Ai Leng Khoo, Lay Beng Soh, Toshiaki A. Furukawa, Ross J. Baldessarini, Boon Peng Lim, and Kang Sim. 2016. "Long-Term Antipsychotic Treatment in Schizophrenia: Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials." *British Journal of Psychiatry Open* 2 (1): 59–66. doi:10.1192/bjpo.bp.115.002576.



## IX. ANEXOS

Tabla A1. Tabla de estudios o documentos excluidos

Estudio/documento	Razón de exclusión
<b>Evidencia secundaria</b>	
<b>Evaluación de tecnologías sanitarias</b>	
La Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías de Brasil (CONITEC), Brasil 2012 (CONITEC/Ministério da Saúde 2012)	No responde a la pregunta PICO de interés.
La Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías de Salud (CADTH), Canadá 2011 (CADTH 2011)	No responde a la pregunta PICO de interés.
El Consorcio Médico Escocés (SMC), Escocia 2011 (SMC/NHS Scotland 2011)	No responde a la pregunta PICO de interés.
<b>Revisión sistemática o metaanálisis</b>	
Emsley 2018 (Emsley et al. 2018)	No responde a la pregunta PICO de interés. Fue utilizada para identificar los estudios primarios que cumplieran con los criterios de elegibilidad.
Nussbaum 2012 (Nussbaum and Stroup 2012)	No responde a la pregunta PICO de interés.
<b>Estudios <u>no incluidos</u> en la revisión sistemática de Emsley</b>	
<b>Ensayos clínicos aleatorizados (ECA)</b>	
Huang 2018 (Huang et al. 2018)	Pacientes esquizofrénicos con primer episodio psicótico, sin tratamiento previo.
Alphs 2016 (Alphs et al. 2016)	Análisis post-hoc del estudio de Alphs (2015).
Kim 2016 (Kim et al. 2016)	Análisis post-hoc del estudio de Alphs (2015).
<b>Estudios <u>incluidos</u> en la revisión sistemática de Emsley</b>	
<b>Ensayos clínicos aleatorizados (ECA)</b>	
Alphs 2015 (Alphs et al. 2015)	Limitado a pacientes esquizofrénicos con antecedentes de encarcelamiento.
Kwon 2015 (Kwon et al. 2015)	No compara PP con antipsicóticos orales.
McEvoy 2014 (McEvoy et al. 2014)	No compara PP con antipsicóticos orales.
Naber 2015 (Naber et al. 2015)	No compara PP con antipsicóticos orales.



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N ° 010-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018  
 EFICACIA Y SEGURIDAD DE PALMITATO DE PALIPERIDONA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON ESQUIZOFRENIA,  
 POBRE ADHERENCIA A ANTIPSICÓTICOS ORALES Y EFECTOS EXTRAPIRAMIDALES INTOLERABLES AL USO DE ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS  
 DE DEPÓSITO

Estudio/documento	Razón de exclusión
<b>Estudios observacionales y ensayos pragmáticos no controlados</b>	
Lafeuille 2015 (Lafeuille et al. 2015)	Debido al diseño del estudio.
Attard 2014 (Attard et al. 2014)	Debido al diseño del estudio.
Baser 2015 (Baser et al. 2015)	Debido al diseño del estudio.
Bressington 2015 (Bressington et al. 2015)	Debido al diseño del estudio.
Doshi 2015 (Doshi et al. 2015)	Debido al diseño del estudio.
Hamer 2014 (Hamer, Norman, and Kanaan 2014)	Debido al diseño del estudio.
Hargarter 2015 (Hargarter et al. 2015)	Debido al diseño del estudio.
Schreiner 2014 (Schreiner et al. 2014)	Debido al diseño del estudio.
Schreiner 2015 (Schreiner, Bergmans, et al. 2015)	Debido al diseño del estudio.
Montalvo 2013 (Montalvo et al. 2013)	Debido al diseño del estudio.
Morrato 2015 (Morrato et al. 2015)	Debido al diseño del estudio.
Taylor 2014 (Taylor and Olofinjana 2014)	Debido al diseño del estudio.
Voss 2015 (Voss et al. 2015)	Debido al diseño del estudio.
Whale 2015 (Whale et al. 2015)	Debido al diseño del estudio.
Zhang 2015 (Zhang et al. 2015)	Debido al diseño del estudio.

