

Palmitato de paliperidona para el tratamiento de pacientes con esquizofrenia



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02



PERÚ

Ministerio de Salud

Instituto Nacional de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA – RÁPIDA

Palmitato de paliperidona para el tratamiento de pacientes con esquizofrenia

Ciudad de Lima / Perú / diciembre de 2018

*Palmitato de paliperidona para el tratamiento de pacientes con esquizofrenia
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 26-2018*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición Nº 02

Dr. Hans Vásquez Soplopucó
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dra. María Luz Miraval Toledo
Directora General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Dra. Patricia Caballero Ñopo
Responsable
**UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD
PÚBLICA**

*Palmitato de paliperidona para el tratamiento de pacientes con esquizofrenia
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 26-2018*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública
Centro Nacional de Salud Pública
Instituto Nacional de Salud
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María
Lima 11, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria fue generado en respuesta a la solicitud de Instituto Nacional de Salud Mental Honorio Delgado - Hideyo Noguchi a través de la Gerencia Macro Regional Centro Medio del Seguro Integral de Salud.

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Las evaluaciones de tecnologías sanitarias son elaboradas aplicando el Manual Metodológico para Elaborar Documentos Técnicos de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS) Rápidas – MAN-CNSP-004- aprobado con R.D. N°84-2018-DG-CNSP/INS.

**Palmitato de paliperidona para el tratamiento de pacientes con esquizofrenia
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 26-2018**

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Autor

María Calderón¹

Revisores

Romina Tejada¹

Patricia Caballero¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gov.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/evaluaciones-de-tecnologías-sanitarias>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Palmitato de paliperidona para el tratamiento de pacientes con esquizofrenia. Elaborado por María Calderón. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, diciembre de 2018. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 26-2018.

Para la elaboración del presente informe de ETS-R se siguió el Manual Metodológico para elaborar documentos técnicos de evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) rápidas. MAN-CNSP-004 aprobado con RD N° 84-2018-DG-CNSP/INS del 01 de julio de 2018.

***Palmitato de paliperidona para el tratamiento de pacientes con esquizofrenia
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 26-2018***

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

TABLA DE CONTENIDO

MENSAJES CLAVE	7
RESUMEN EJECUTIVO	8
I. INTRODUCCIÓN	11
II. OBJETIVO	13
III. MÉTODO	13
IV. RESULTADOS.....	15
V. CONCLUSIONES	21
VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES.....	22
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS	22
VIII. FINANCIAMIENTO	22
IX. REFERENCIAS.....	23
X. ANEXOS	25

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

MENSAJES CLAVE

- Este documento técnico se realiza a solicitud del Instituto Nacional de Salud Mental Honorio Delgado - Hideyo Noguchi a través de la Gerencia Macro Regional Centro Medio del Seguro Integral de Salud.
- La esquizofrenia es una enfermedad de salud mental crónica. Su tratamiento busca disminuir la sintomatología, prevenir recaídas y aumentar el funcionamiento adaptativo del paciente para que pueda integrarse a la sociedad. Junto con psicoterapia, los antipsicóticos de segunda generación son los fármacos de elección; sin embargo, muchas veces se observa la poca adherencia a este tratamiento. Una alternativa son los antipsicóticos de larga duración.
- El palmitato de paliperidona (PP) es un antipsicótico atípico de larga duración que es administrado intramuscularmente. El PP se hidroliza a paliperidona, que es el principal metabolito activo de la risperidona. Se desconoce el mecanismo de acción de la paliperidona; sin embargo, se ha propuesto que la actividad antipsicótica es mediada a través de la combinación de antagonismo de los receptores dopaminérgicos (D2) y serotoninérgicos (5HT2A).
- El objetivo de la presente evaluación de tecnología sanitaria (ETS) rápida fue describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de PP en el tratamiento de esquizofrenia.
- Una revisión sistemática (RS), de cinco ensayos clínicos aleatorizados, encontró que los pacientes que recibieron PP tuvieron menos abandono del tratamiento. Además, tuvieron significativamente menos probabilidades de no mostrar mejoría en estado global y tuvieron menos probabilidades de experimentar una recurrencia de psicosis; sin embargo, no hubo diferencias entre el PP y el comparador en el abandono temprano de la medicación por cualquier motivo, ni en la probabilidad de tener una recurrencia de los síntomas psicóticos frente a risperidona de acción prolongada.
- Otra RS compara PP versus monoterapia con diferentes antipsicóticos orales (aripiprazol, haloperidol, olanzapina, paliperidona, quetiapina y risperidona). El tiempo hasta la recaída fue significativamente mayor en el grupo que recibió PP, sin diferencias en el perfil de seguridad.
- Las GPC recabadas coinciden en recomendar antipsicóticos de acción prolongada en pacientes que no presentan buena tolerancia a antipsicóticos; tres de ellas mencionan al PP como una alternativa de estos, sin preferirlo sobre otros.
- Por otro lado, tres ETS y un informe no recomiendan la inclusión del PP dentro de sus políticas de cobertura para pacientes con esquizofrenia.
- Una RS recibió una calificación de nivel de confianza alta, y la otra críticamente baja.

***Palmitato de paliperidona para el tratamiento de pacientes con esquizofrenia
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 26-2018***

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

a. Cuadro clínico

La esquizofrenia es un trastorno mental grave caracterizado por la distorsión del pensamiento, la percepción y el afecto. Tiene una variedad de síntomas, entre los más comunes están las alucinaciones, delirios, conducta extravagante, discurso desorganizado y alteraciones de las emociones entre otros. El objetivo del tratamiento de la esquizofrenia es disminuir la sintomatología, prevenir recaídas y aumentar el funcionamiento adaptativo del paciente para que pueda integrarse a la sociedad. Junto con psicoterapia, los antipsicóticos de segunda generación son los fármacos de elección para esquizofrenia, pero muchas veces se observa la poca adherencia a este tratamiento. Una alternativa a este problema, son los antipsicóticos de larga duración.

b. Tecnología sanitaria

El palmitato de paliperidona (PP) es un antipsicótico atípico que está indicado para el tratamiento agudo y de mantenimiento de esquizofrenia en adultos. El PP se hidroliza a paliperidona que es el principal metabolito activo de la risperidona. Se desconoce el mecanismo de acción de la paliperidona. Sin embargo, se ha propuesto que la actividad antipsicótica es mediada a través de la combinación de antagonismo de los receptores dopaminérgicos (D2) y serotoninérgicos (5HT2A). Se trata de un inyectable intramuscular que se podría administrar mensualmente.

OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados a la decisión de cobertura de palmitato de paliperidona para el tratamiento de pacientes con esquizofrenia.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas: MEDLINE (PubMed), LILACS, COCHRANE, así como en buscadores genéricos de Internet incluyendo Google Scholar y TRIPDATABASE. Se seleccionaron ensayos clínicos aleatorizados (ECAs), revisiones sistemáticas (RS) y evaluaciones económicas (EE) de la región. Adicionalmente, se hizo una búsqueda en las principales instituciones internacionales de psiquiatría y agencias de tecnologías sanitarias que realizan RS, evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC).

*Palmitato de paliperidona para el tratamiento de pacientes con esquizofrenia
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 26-2018*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

RESULTADOS

Se seleccionaron dos RS, tres GPC y cuatro ETS. Los resultados de las RS recabadas se describen de acuerdo con el comparador (placebo, risperidona o antipsicóticos orales). No se encontraron EE de la región.

PP versus placebo

Una RS Cochrane incluyó cinco ECAs (n = 2 215) publicados hasta 2011, que compararon PP versus placebo. En el meta-análisis se evidenció que menos personas abandonaban de forma temprana el tratamiento con PP comparado con placebo (riesgo relativo combinado [RRc]: 0,76; intervalo de confianza al 95% [IC95%]: 0,70 a 0,84); y tenían menos probabilidades de experimentar una recurrencia de psicosis (RRc: 0,28; IC95%: 0,17 a 0,48). Además, los pacientes que recibieron cualquier dosis del PP tuvieron significativamente menos probabilidades de no mostrar mejoría en estado global (RRc: 0,79; IC95%: 0,74 a 0,85) que las asignadas a placebo. El PP se asoció con menos frecuencia de agitación o agresión (RRc: 0,65; IC95%: 0,46 a 0,91; número necesario para beneficio (NNB): 39; IC95%: 25 a 150) y uso de medicamentos ansiolíticos (RRc: 0,89; IC95%: 0,83 a 0,96). Finalmente, las personas que recibieron PP tuvieron un aumento de peso significativamente mayor (diferencia de medias: 1,34; IC95%: 0,97 a 1,70) en comparación con las personas que recibieron placebo.

PP versus risperidona inyectable de acción prolongada

En la misma RS previamente descrita, se seleccionaron dos ECAs que compararon PP de dosis flexible con inyecciones de acción prolongada de risperidona de dosis flexible (n = 1 969). Los autores no encontraron diferencias entre el PP y risperidona en el abandono temprano de la medicación por cualquier motivo (RRc: 1,12; IC95%: 1,00 a 1,25), ni en la probabilidad de tener una recurrencia de los síntomas psicóticos (RRc: 1,23; IC95%: 0,98 a 1,53).

PP versus antipsicóticos orales

Kishi et al., (18) publicaron una RS de ECAs para comparar antipsicóticos inyectables de acción prolongada comparado con los antipsicóticos orales con respecto a la eficacia y la seguridad para pacientes con trastornos psicóticos de reciente aparición. La búsqueda finalizó en mayo del 2016, y se seleccionaron cinco estudios, de los cuales sólo un ECA analizaba PP versus antipsicóticos orales. Este único ECA aleatorizó pacientes a PP (n = 376) versus monoterapia con diferentes antipsicóticos orales como aripiprazol, haloperidol, olanzapina, paliperidona, quetiapina y risperidona (n = 388). El tiempo hasta la recaída fue significativamente mayor en el PP en comparación con el brazo de antipsicóticos

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

orales (el 85% de los pacientes no tuvo recaídas a los 469 días en PP frente a 249 días en el control ($p = 0,019$). No se encontraron diferencias entre los dos grupos en los desenlaces de seguridad.

Se seleccionaron cuatro GPC (dos de Estados Unidos de América 2009, una de Perú 2018 y una del Reino Unido 2014) que coinciden en recomendar antipsicóticos de acción prolongada en pacientes con esquizofrenia. Tres GPC recomiendan antipsicóticos de acción prolongada, entre ellos PP, en pacientes con esquizofrenia y con pobre adherencia al tratamiento antipsicótico. Se menciona al PP como una alternativa entre otros medicamentos de acción prolongada, dependiendo de la decisión del paciente y sin hacer una preferencia de un tratamiento por sobre otro.

Tres ETS y un informe (Brasil 2013, Canadá 2010, y Perú 2016 y 2018) no recomiendan PP para pacientes con esquizofrenia. Entre las justificaciones se encuentra que la calidad metodológica de los ECAs recabados no es suficiente para justificar su incorporación a los respectivos listados de cobertura de medicamentos. La ETS de Brasil, además, incluye un consenso de expertos que soportan la decisión de no recomendación. Mientras que la ETS de Canadá afirma que existe una equivalencia entre PP y risperidona de acción prolongada y que, si se tiene que tomar una decisión de tratamiento antipsicótico con este tipo de administración, se preferiría la risperidona que es menos costosa que la PP. El costo de la ampolla del PP (150mg) es de 2 304,54 soles.

CONCLUSIONES

Existe consenso con respecto a la eficacia y seguridad de PP contra placebo. Sin embargo, no se encontró diferencia del PP frente a risperidona de acción prolongada con respecto a la frecuencia de recaídas de síntomas psicóticos. Existe evidencia disponible con respecto al PP versus antipsicóticos orales de segunda generación en los que se determina que PP presenta mayor tiempo a recaída y los dos grupos serían igual de seguros. Las GPC recabadas coinciden en recomendar antipsicóticos de acción prolongada en pacientes con esquizofrenia; tres de ellas recomiendan antipsicóticos de acción prolongada, entre ellos PP, en pacientes con esquizofrenia y con pobre adherencia al tratamiento antipsicótico, sin preferir alguno sobre otro. Todas la ETS seleccionadas no recomiendan PP en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia.

PALABRAS CLAVES: Esquizofrenia, Palmitato de paliperidona, Evaluación de Tecnología Sanitaria

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

I. INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud del Instituto Nacional de Salud Mental HD-HN a través de la Gerencia Macro Regional Centro Medio del Seguro Integral de Salud. La Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) del Instituto Nacional de Salud, en el marco de sus competencias, analizó el pedido y tras la coordinación con los responsables asignados de las instituciones solicitantes se establecieron y consensuaron los alcances de la evaluación, tales como la población de estudio, intervención, comparadores y desenlaces.

1.1 Contexto clínico

La esquizofrenia es un trastorno mental grave caracterizado por la distorsión del pensamiento, la percepción y el afecto. Tiene una variedad de síntomas, entre los más comunes están las alucinaciones, delirios, conducta extravagante, discurso desorganizado y alteraciones de las emociones, entre otros (1). En el Perú no se disponen de datos acerca de la prevalencia de esquizofrenia específicamente, pero se sabe que la prevalencia general de trastornos de salud mental es de 13,5% (2). En Estados Unidos de América, la prevalencia de esquizofrenia se encuentra entre el 0,6% y 1,9%, con una prevalencia anual de 5,1 por cada 1 000 personas vivas (1).

El diagnóstico de esquizofrenia se basa en la presentación de los síntomas. Éstos se clasifican como positivos, negativos o cognitivos. Los síntomas positivos incluyen delirios, alucinaciones y comportamiento motor anormal en diversos grados de severidad. Los síntomas negativos se asocian a las emociones y el comportamiento del paciente, siendo los más comunes la disminución de la expresión, apatía y anhedonia, entre otros. Los síntomas cognitivos son inespecíficos e incluyen alteraciones en el habla, el pensamiento y/o la atención desorganizados, lo que en última instancia afecta la capacidad del individuo para comunicarse (3).

El objetivo del tratamiento de la esquizofrenia es disminuir la sintomatología, prevenir recaídas y aumentar el funcionamiento adaptativo del paciente, para que pueda integrarse a la sociedad (1). De acuerdo con la Asociación Americana de Psiquiatría, la psicoterapia y los antipsicóticos de segunda generación son la terapia de elección para esquizofrenia (4). Los fármacos de primera generación no se suelen utilizar debido a que se han asociado en mayor frecuencia de síntomas extrapiramidales. Sin embargo, los antipsicóticos de segunda generación (clorpromazina,

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

clozapina, olanzapina, quetiapina, y risperidona, entre otros) tienden a provocar eventos adversos metabólicos como aumento de peso, hiperlipidemia y diabetes; siendo esto un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular (5).

Cuando las personas con esquizofrenia se adhieren a un régimen antipsicótico prescrito, a menudo experimentan una mejora clínicamente significativa de sus síntomas psicóticos y presentan un mayor tiempo hasta la recurrencia de los síntomas (6). Sin embargo, muchas personas con esquizofrenia no se adhieren, o se adhieren de manera incompleta, al tratamiento (7). Es por esta razón, que en casos de pobre adherencia se recomiendan inyecciones intramusculares de acción prolongada dado que la administración de estos podría reducir la posibilidad de recaída y rehospitalización (8,9).

1.2 Descripción de la tecnología

El palmitato de paliperidona (PP) (Invega Sustenna®, Invega Trinza®, Janssen Pharamceutica. Bélgica) es un antipsicótico atípico que está indicado para el tratamiento agudo y de mantenimiento de la esquizofrenia en adultos (8). El PP se hidroliza a paliperidona, que es el principal metabolito activo de la risperidona. Se desconoce el mecanismo de acción de la paliperidona; sin embargo, se ha propuesto que la actividad antipsicótica es mediada a través de la combinación de antagonismo de los receptores dopaminérgicos (D2) y serotoninérgicos (5HT2A) (10).

El PP se administra por vía intramuscular, usualmente en el músculo deltoides, y su presentación en ampollas es de 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg y 150 mg (10). En pacientes que nunca han recibido paliperidona oral ni risperidona oral o inyectable, se recomienda establecer la tolerabilidad de paliperidona por vía oral antes de empezar el tratamiento con PP intramuscular. El PP se recomienda a dosis de 150 mg en el día 1 y 100 mg en el día 8; luego, se debe administrar mensualmente 75 mg del PP como dosis de mantenimiento. Los ajustes de dosis se pueden dar por criterio del médico tratante, de acuerdo con la respuesta clínica del paciente (10).

En el Perú, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) aprobó la autorización de todas las presentaciones del PP desde el año 2015 (11). En el año 2010, la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos de América aprobó el uso de PP en esquizofrenia (12). De la misma forma, la *European Medicine Academy* (EMA) aprobó el medicamento en el año 2007 (13).

*Palmitato de paliperidona para el tratamiento de pacientes con esquizofrenia
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 26-2018*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

II. OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados a la decisión de cobertura de palmitato de paliperidona en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia.

III. MÉTODO

3.1 Formulación de pregunta PICO

¿Cuál es el nivel de eficacia y seguridad del uso de palmitato de paliperidona para el tratamiento de esquizofrenia? (**Tabla 1**). La pregunta PICO y estrategia de búsqueda derivada de ésta fue consensuada por el equipo elaborador y el equipo técnico de la UNAGESP.

3.2 Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas: MEDLINE (PubMed), LILACS, COCHRANE, así como en buscadores genéricos de Internet incluyendo Google Scholar y TRIPDATABASE. Se seleccionaron ensayos clínicos aleatorizados (ECAs), revisiones sistemáticas (RS), y evaluaciones económicas de la región. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales instituciones internacionales de psiquiatría y agencias de tecnologías sanitarias que realizan RS, evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC). La fecha de búsqueda se realizó hasta noviembre del 2018 y sólo se recabaron estudios en español e inglés. Las estrategias de búsqueda detalladas se describen en el **Anexo 01**.

Las instituciones consultadas, independientemente de ser encontradas con la estrategia de búsqueda o no, fueron las siguientes:

- Guidelines International Network (GIN)
- National Guideline Clearinghouse (NGC)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS)
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

- Canadian agency for drugs and technologies in health (CADTH)
- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)
- RedETSA – OPS

Tabla 1. Pregunta PICO.

Población	Pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia con poca adherencia a tratamiento
Intervención	Palmitato de paliperidona intramuscular
Comparador	Antipsicóticos de depósito de primera generación: decanoato de flufenazina y decanoato de haloperidol. Antipsicóticos orales: trifluoperazina, clorpromazina, sulpirida, risperidona, quetiapina, olanzapina y clozapina. Otros antipsicóticos que no incluyan Palmitato de paliperidona y placebo.
Outcome (Desenlace)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Mortalidad ➤ Recurrencia de síntomas psicóticos ➤ Calidad de vida ➤ Adherencia al tratamiento ➤ Tasa de hospitalizaciones ➤ Calidad de vida ➤ Agitación/agresión ➤ Uso de fármacos ansiolíticos ➤ Eventos adversos asociados: trastornos extrapiramidales, disfunción sexual, aumento de peso, taquicardia, entre otros.
Diseño de estudio	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Ensayos Clínicos Aleatorizados ❖ Revisiones Sistemáticas ❖ Estudios de calidad de vida comparativos ❖ Guías de Práctica Clínica ❖ Evaluaciones de Tecnología Sanitaria ❖ Evaluaciones económicas de la región

3.3 Selección de evidencia y extracción de datos

Debido a que se trata de evaluar la eficacia y seguridad de un dispositivo se dio prioridad a RS de ensayos clínicos y ensayos clínicos aleatorizados (ECAs). Se seleccionaron sólo revisiones sistemáticas que cumplieran con los criterios metodológicos establecidos por *Database of Abstracts*

*Palmitato de paliperidona para el tratamiento de pacientes con esquizofrenia
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 26-2018*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

of *Reviews of Effects* (DARE) (14). Si bien la búsqueda de ETS y GPC no tuvo restricción de fecha de búsqueda, se dio prioridad a documentos publicados en los últimos 10 años, aunque si fuera conveniente se incluirían años anteriores. Sólo se incluyeron evaluaciones económicas (EE) de la región latinoamericana.

La pregunta PICO y estrategia de búsqueda fue consensuada por el equipo elaborador y el equipo técnico de la UNAGESP. En una primera etapa se seleccionaron los documentos por título y resumen, para posteriormente ser analizados en formato de texto completo por un solo revisor. Los resultados de esta selección fueron divididos de acuerdo con el tipo de documento y condición clínica relevante. El flujograma de la búsqueda se reporta de acuerdo a la Declaración PRISMA (del inglés, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement) para el reporte de revisiones sistemáticas y metaanálisis (15,16).

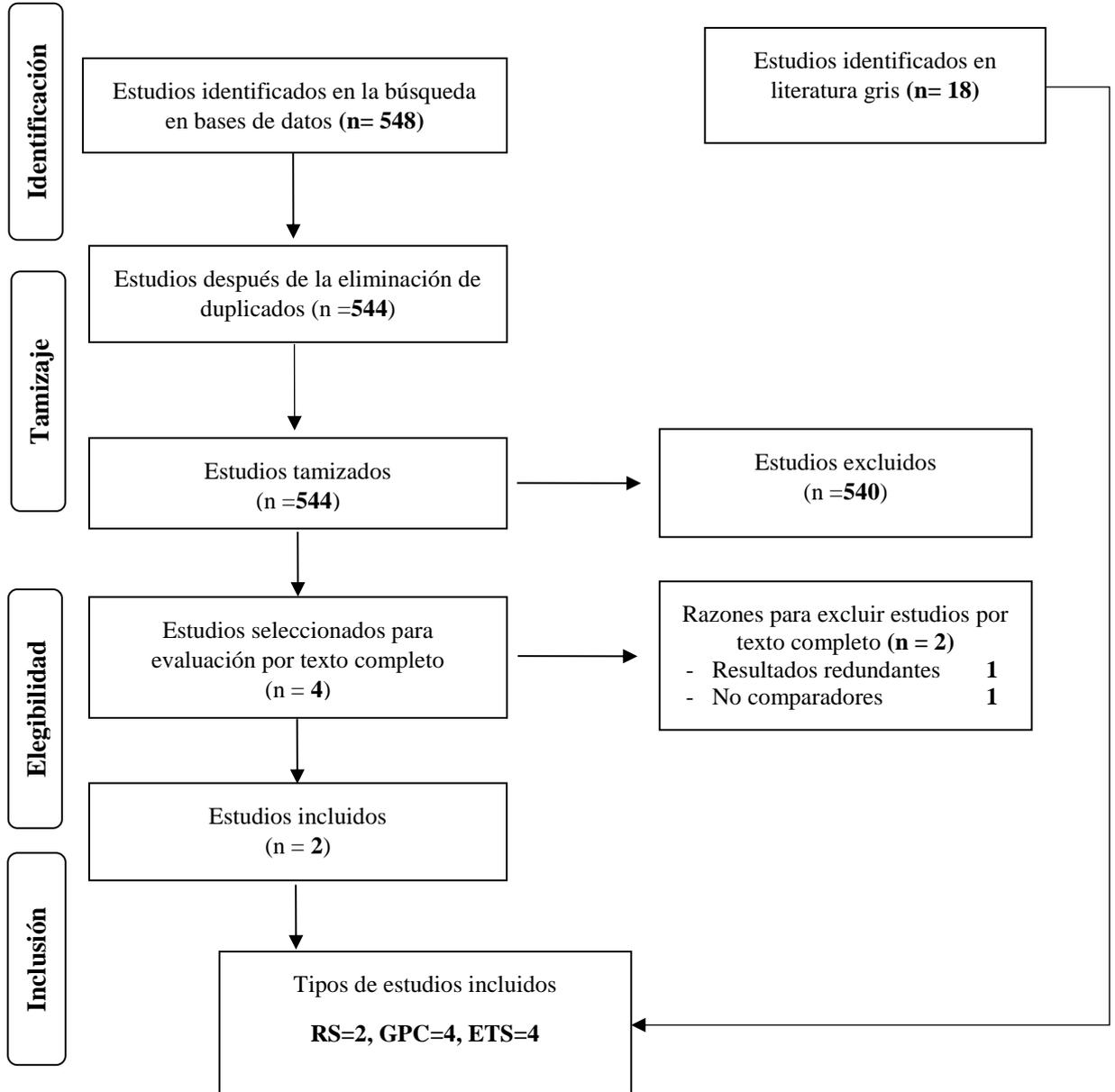
3.4 Evaluación de la calidad metodológica

La calidad metodológica de las revisiones sistemáticas incluidas se evaluó, si fuera el caso, por un solo revisor usando la herramienta AMSTAR (Measurement Tool to Assess Reviews) (17). Esta herramienta consta de 16 ítems, de los cuales siete son considerados críticos, para evaluar los métodos usados en las RS. Cada ítem es respondido como: sí (claramente hecho), no (claramente no hecho), si parcial (parcialmente hecho), no se puede contestar o no aplicable. En base a ello, la confianza en una RS puede ser considerada alta (ninguna debilidad crítica y hasta una no crítica), media (ninguna debilidad crítica y más de una debilidad no crítica), baja (hasta una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas) o críticamente baja (más de una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas).

IV. RESULTADOS

Se seleccionaron dos RS, tres GPC y cuatro ETS. Las RS recabadas se describen de acuerdo con el comparador de nuestra tecnología de interés. No se encontraron EE peruanas. El flujograma de selección de estudios se presenta en la **Figura 1**.

Figura 1: Flujograma PRISMA de selección



Tomado de: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

4.1 Resultados de eficacia

Identificamos dos RS, en las cuales se comparaban PP frente a placebo o risperidona (18) y frente a otros antipsicóticos orales (19). A continuación presentamos los resultados en base al comparador.

PP versus placebo

Nussbaum et al., (18) realizaron una RS Cochrane que incluyó cinco ECAs (n = 2 215) comparando PP frente a placebo, publicados antes del año 2011. En el meta-análisis se evidenció que pacientes que recibieron PP comparado con placebo, presentaban menos abandono del tratamiento de forma temprana (n = 2 183; riesgo relativo combinado [RRc]: 0,76; intervalo de confianza al 95% [IC95%]: 0,70 a 0,84), menos frecuencia de agitación o agresión (n = 2 180, RRc: 0,65; IC95%: 0,46 a 0,91; número necesario para beneficio [NNB]: 39; IC95%: 25 a 150), y uso de medicamentos ansiolíticos (n = 2 170; RRc: 0,89; IC95%: 0,83 a 0,96). Además, los pacientes que recibieron cualquier dosis del PP tuvieron significativamente menos probabilidades de no mostrar mejoría en estado global (n = 1 696; RRc: 0,79; IC95%: 0,74 a 0,85). Finalmente, las personas asignadas al PP tuvieron menos probabilidades de experimentar una recurrencia de psicosis (n = 312; RRc: 0,28; IC95%: 0,17 a 0,48) que las asignadas a placebo, en un ECA único diseñado específicamente para estudiar la recurrencia.

PP versus risperidona inyectable de acción prolongada

En la RS previamente descrita (18), se seleccionaron dos ECAs (n = 1 969) que compararon PP de dosis flexible (dosis medias de 73,3 y 104,6 mg cada cuatro semanas) con inyecciones de acción prolongada de risperidona de dosis flexible (dosis medias de 35,3 y 31,7 mg cada dos semanas). Los autores no encontraron diferencias entre los tratamientos en el abandono temprano de la medicación por cualquier motivo (n = 1969; RRc: 1,12; IC95%: 1,00 a 1,25), ni en las probabilidades de tener una recurrencia de los síntomas psicóticos (n = 1 961; RRc: 1,23; IC95%: 0,98 a 1,53). Se encontró que los participantes asignados al azar a PP tenían una probabilidad significativamente menor de usar medicamentos anticolinérgicos (n = 1 587; RRc: 0,67; IC95%: 0,55 a 0,82) comparados con los pacientes que recibieron risperidona de acción prolongada.

PP versus antipsicóticos orales

Kishi et al., (19) publicaron una RS de ECAs para comparar antipsicóticos inyectables de acción prolongada comparado con los antipsicóticos orales con respecto a la eficacia y la seguridad para pacientes con trastornos psicóticos de reciente aparición. La búsqueda finalizó en mayo del 2016.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Se seleccionaron cinco estudios, de los cuales sólo uno comparaba PP frente a antipsicóticos orales. Este único estudio (20) comparó PP versus monoterapia con diferentes antipsicóticos orales que los participantes ya tenían recetado de antemano (aripiprazol, haloperidol, olanzapina, paliperidona, quetiapina y risperidona). Los participantes tenían un diagnóstico reciente de esquizofrenia (dentro de 1 a 5 años) y fueron asignados al azar 1:1 a PP (n = 376) o monoterapia antipsicótica oral (n = 388) y entraron en una fase de tratamiento oral agudo inicial de dos semanas. Los pacientes fueron evaluados por recaída, síntomas, funcionamiento, calidad de vida, satisfacción con el tratamiento y tolerabilidad. En la fase de tratamiento central, el tiempo hasta la recaída fue significativamente mayor en PP en comparación con el brazo de antipsicóticos orales, es así que el 85% de los pacientes no tuvo recaídas a los 469 versus 249 días respectivamente ($p = 0,019$). Significativamente menos pacientes que recibieron PP presentaron criterios de recaída con 52 casos (14,8%) frente a 76 (20,9%) con antipsicóticos orales (reducción del riesgo relativo: 29,4%; $p = 0,032$). También se observó una mejora significativamente mayor en la puntuación total de la Escala de Síndrome Positivo y Negativo en el Día 8 en el grupo que recibió PP ($p = 0,021$), persistiendo esta tendencia hasta el final del estudio aunque ay no de manera significativa ($p = 0,075$).

4.2 Resultados de seguridad

Nussbaum et al., (18) incluyeron también estudios en los que la recurrencia se registró sólo como un evento adverso, encontrando que las personas que recibieron PP tuvieron menos probabilidades de experimentar una recurrencia de síntomas psicóticos (n = 1 837; RRc: 0,55; IC95%: 0,44 a 0,68) que los que recibieron placebo. Los autores encontraron también una elevación consistente y significativa en la prolactina sérica tanto para hombres como para mujeres que recibieron PP, pero no se pudo realizar un meta-análisis por la heterogeneidad de los estudios. Las personas que recibieron PP tuvieron un aumento de peso significativamente mayor (n = 2 052; diferencia de medias: 1,34; IC95%: 0,97 a 1,70) en comparación con las personas que recibieron placebo. No se encontró evidencia de disfunción sexual en los ECAs seleccionados. Si bien no encontró diferencias significativas en las ocurrencias de muertes en los ensayos agrupados que comparaban PP y risperidona de acción prolongada (n = 1 967; RRc: 3,62; IC95%: 0,60 a 21,89), no es posible sacar una conclusión debido a que no hubieron muchos casos (6 muertes en el grupo de PP y una en el grupo de risperidona). Kishi et al., (19) no encontraron diferencias en desenlaces de seguridad entre los pacientes que recibieron PP en comparación con antipsicóticos orales.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

4.3 Guías de práctica clínica

Se seleccionaron cuatro GPC, de las cuales tres mencionan al PP como una opción de tratamiento en pacientes con esquizofrenia, sin hacer una preferencia de éste tratamiento por sobre otro. Una GPC peruana no incluye A continuación se describe cada una de ellas.

El *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) del Reino Unido elaboró una GPC de manejo de esquizofrenia en el año 2014 (21). En este documento se menciona que se debe considerar antipsicóticos inyectables de larga duración en pacientes con psicosis o esquizofrenia que: a) prefieren el tratamiento después de un episodio agudo o; b) cuando el tratamiento antipsicótico es una prioridad clínica en el manejo del paciente y se quiere evitar la falta de adherencia, ya sea intencional o no. Además, se refiere que, si se decide por este tipo de tratamiento, se debe tener en cuenta las preferencias y actitudes del usuario del servicio hacia el modo de administración (inyecciones intramusculares regulares), así mismo se debe explicar todos los riesgos del tratamiento.

La Asociación Americana de Psiquiatría publica en el año 2009 la última versión de la GPC para tratamiento de pacientes con esquizofrenia (22). En este documento se menciona al PP como una opción de tratamiento especialmente en paciente con pobre adherencia al tratamiento.

El equipo de investigación de resultados de pacientes con esquizofrenia de la *Agency for Health Research and Quality* (AHRQ) elaboraron recomendaciones de tratamiento actualizadas para esquizofrenia en el año 2009 (23). De la misma forma que la GPC previamente descrita, se menciona al PP como una opción de tratamiento, dependiendo de la decisión del paciente sin hacer una preferencia de un tratamiento por sobre otro.

El Hospital Víctor Larco Herrera, con la asesoría de la UNAGESP, desarrolla en el 2018 una GPC para el abordaje temprano y manejo de esquizofrenia en su institución (24). En dicha GPC se recomienda que la selección del antipsicótico oral o de depósito se realice en función a las características clínicas del paciente, incluidas sus preferencias y actitudes, las características del fármaco, y la evaluación del médico tratante. Indican que existe similar eficacia entre los antipsicóticos de primera y segunda generación, y entre los orales y de depósito, sin hacer preferencia por alguno. El panel de expertos señaló que los antipsicóticos de depósito pueden emplearse en algunas situaciones de emergencia. La GPC no menciona específicamente a PP ni lo incluye en su

*Palmitato de paliperidona para el tratamiento de pacientes con esquizofrenia
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 26-2018*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

estrategia de búsqueda; sin embargo, sí incluyen términos de búsqueda de antipsicóticos inyectables, entre los que se encuentra PP.

4.4 Evaluación de tecnologías sanitarias

Se seleccionaron tres ETS y un informe (uno de Brasil, uno de Canadá y dos de Perú) los cuales no recomiendan la inclusión de PP en las coberturas de tratamiento de pacientes con esquizofrenia. A continuación se describe cada una de ellas. El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) del Seguro Social del Perú elaboró una ETS en el año 2018 para evaluar la eficacia y seguridad del PP en adultos con esquizofrenia, pobre adherencia a antipsicóticos orales y efectos extrapiramidales intolerables al uso de antipsicóticos típicos de depósito. Basada en la información recabada, no recomiendan el uso del PP debido a que la calidad del único ECA recabado es metodológicamente baja. Además, menciona que, si bien se encontraron GPC que recomiendan el uso del PP, no se encuentran las referencias para estas indicaciones, por lo que no se puede tener una justificación clara. Por todo lo anterior se decide no recomendar la cobertura del PP en estos pacientes (25).

En el año 2016, el Sistema Integral de Salud (SIS) del Perú elaboró un informe para evaluar PP para el tratamiento de esquizofrenia. En este documento se recaban tres GPC que recomiendan el uso de la tecnología de interés en esquizofrenia; sin embargo, se presentan alertas de seguridad de DIGEMID que reportan aumento de mortalidad en mayores de 60 años. Además, se presenta un informe del Ministerio de Salud de Brasil que no recomienda el uso de la tecnología. Por todo lo anteriormente descrito, se recomienda no incorporar al PP para esquizofrenia en el listado de medicamentos cubiertos por el SIS (26).

En el año 2013, el Informe de Recomendación de la Comisión Nacional de Salud de Brasil (CONITEC) elaboraron una ETS para evaluar al PP para el tratamiento de esquizofrenia (27). En este documento se recomienda no incluir a la tecnología en el listado de reembolso nacional. Esta decisión se basa en un ECA que muestra no superioridad del PP sobre otros antipsicóticos inyectables. Además, se realizó una consulta acerca de la incorporación de esta tecnología en las principales instituciones y hospitales de salud en donde, en su mayoría, se decidió por la no incorporación de la tecnología.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

En el año 2010, la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) de Canadá elaboró un ETS para evaluar PP para esquizofrenia (28). En este documento se recomienda que el PP no se incluya en la lista de reembolso nacional. Esta decisión se basa en un ECA que reporta no ser inferior a risperidona en inyección de larga duración con respecto a la reducción de síntomas positivos y negativos de esquizofrenia. De esta forma se afirma que existe una equivalencia entre PP y risperidona en inyección de larga duración y que, si se tiene que tomar una decisión de tratamiento antipsicótico con este tipo de administración, se preferiría la risperidona que es menos costosa que la PP.

4.5 Evaluaciones económicas

En el año 2016, el SIS hace un análisis anual de los costos de introducción de PP e el tratamiento de pacientes con esquizofrenia. En este documento se refieren los siguientes precios del medicamento en base a la dosis: 1) dosis de 150mg: S/. 2 304,54 (monodosis en el día 0); 2) dosis 100mg: S/. 2 304,54 (monodosis en el día 8); y 3) dosis de mantenimiento (75mg): S/. 1 728 (monodosis cada mes). De esta forma, se hace una estimación de los costos de servicios de salud en pacientes previamente tratados con risperidona o paliperidona oral, con un costo por año de S/. 19 521,36 a S/. 37 448,84, y en pacientes previamente tratados con risperidona inyectable de acción prolongada, con un costo anual de S/. 25 920 a S/. 34 456 (26).

4.6 Valoración del riesgo de sesgo

Se seleccionaron dos RS, las cuales recibieron una calificación de nivel de confianza alta (18) y críticamente baja (19). En este último caso se debió a que no cumplía dos criterios críticos: proporcionar una lista de los estudios excluidos y los motivos de exclusión; y no valorar el sesgo de publicación (**Anexo 02**).

V. CONCLUSIONES

- Existe evidencia sobre la superior eficacia de PP frente a placebo. También se ha reportado que PP disminuye la probabilidad de usar medicamentos anticolinérgicos frente a risperidona de acción prolongada; y presenta mayor tiempo a recaída que los antipsicóticos orales de segunda generación. Sin embargo, no se encontró diferencia entre PP y risperidona de acción prolongada con respecto al abandono temprano de la medicación, ni recurrencia de los síntomas psicóticos.

*Palmitato de paliperidona para el tratamiento de pacientes con esquizofrenia
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 26-2018*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

- El PP presenta similar perfil de seguridad que otros antipsicóticos orales de segunda generación. Frente a placebo, se ha descrito una elevación consistente y significativa en la prolactina sérica e incremento del peso.
- Las GPC recabadas coinciden en recomendar antipsicóticos de acción prolongada en pacientes que no presentan buena tolerancia a antipsicóticos; tres de ellas mencionan al PP como una alternativa de estos, sin preferirlo sobre otros.
- Todas la ETS seleccionadas no recomiendan PP en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia.

VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES

MC elaboró la estrategia de búsqueda para las diferentes fuentes de información, y seleccionó los estudios, además desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactó la versión preliminar del documento, cuyos procedimientos y resultados fueron presentados y consensuados con el equipo de UNAGESP. RT supervisó las diferentes etapas de elaboración y revisó la versión preliminar del documento. PC revisó la versión preliminar del documento. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del documento.

VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria rápida declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento técnico.

VIII. FINANCIAMIENTO

La presente evaluación de tecnología sanitaria rápida fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

IX. REFERENCIAS

1. Patel KR, Cherian J, Gohil K, Atkinson D. Schizophrenia: overview and treatment options. P T. 2014;39(9):638-45.
2. Piazza M, Fiestas F. [Annual prevalence of mental disorders and use of mental health services in Peru: results of the World Mental Health Survey, 2005]. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2014;31(1):30-8.
3. Tandon R. Schizophrenia and Other Psychotic Disorders in Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)-5: Clinical Implications of Revisions from DSM-IV. Indian J Psychol Med. 2014;36(3):223-5.
4. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. Am J Psychiatry. 2004;161(2 Suppl):1-56.
5. Raedler TJ. Cardiovascular aspects of antipsychotics. Curr Opin Psychiatry. 2010;23(6):574-81.
6. Freedman R. Schizophrenia. N Engl J Med. 2003;349(18):1738-49.
7. Ascher-Svanum H, Faries DE, Zhu B, Ernst FR, Swartz MS, Swanson JW. Medication adherence and long-term functional outcomes in the treatment of schizophrenia in usual care. J Clin Psychiatry. 2006;67(3):453-60.
8. Si T, Zhuo J, Turkoz I, Mathews M, Tan W, Feng Y. Once-monthly injection of paliperidone palmitate in patients with recently diagnosed and chronic schizophrenia: a post-hoc comparison of efficacy and safety. Expert Opin Pharmacother. 2017;18(17):1799-809.
9. Chue P. Long-acting risperidone injection: efficacy, safety, and cost-effectiveness of the first long-acting atypical antipsychotic. Neuropsychiatr Dis Treat. 2007;3(1):13-39.
10. Invega Sustenna (R) Paliperidone palmitate. Australia: Janssen; 2010. Disponible en: https://www.janssen.com/australia/sites/www_janssen_com_australia/files/prod_files/live/invega_sustenna_pi.pdf.
11. Invega Sustenna : Suspensión inyectable. Perú: Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas; 2015. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/listado.asp>.
12. Invega Sustenna (paliperidone palmitate): approval letter. Estados Unidos de America: Food and Drug Administration, FDA; 2010. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022264s000Approv.pdf.
13. Invega: Paliperidone. Europa: European Medicines Agency, EMA. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/invega>.
14. Effectiveness Matters. The Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE). United Kingdom: The University of York; 2002. Disponible en: <https://www.york.ac.uk/media/crd/em62.pdf>.
15. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. PLoS Med. 2009;6(7):e1000100.
16. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS Med. 2009;6(7):e1000097.
17. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ (Clinical research ed). 2017;358:j4008.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

18. Nussbaum AM, Stroup TS. Paliperidone palmitate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(6):Cd008296.
19. Kishi T, Oya K, Iwata N. Long-acting injectable antipsychotics for the prevention of relapse in patients with recent-onset psychotic disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychiatry Res.* 2016;246:750-5.
20. Schreiner A, Adamssoo K, Altamura AC, Franco M, Gorwood P, Neznanov NG, et al. Paliperidone palmitate versus oral antipsychotics in recently diagnosed schizophrenia. *Schizophr Res.* 2015;169(1-3):393-9.
21. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. Reino Unido: National Institute for Health and Care Excellence, NICE; 2014. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178/resources/psychosis-and-schizophrenia-in-adults-prevention-and-management-pdf-35109758952133>.
22. American Psychiatry Association; Guideline watch (September 2009): Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. Disponible en: https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/schizophrenia-watch.pdf.
23. Kreyenbuhl J, Buchanan RW, Dickerson FB, Dixon LB. The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): updated treatment recommendations 2009. *Schizophr Bull.* 2010;36(1):94-103.
24. Guía de Práctica Clínica para el abordaje temprano y manejo de esquizofrenia. Serie Guías Práctica Clínica N° 5-2017. Perú: Hospital Víctor Larco Herrera; 2018. Disponible en: <https://web.ins.gob.pe/sites/default/files/Archivos/authenticated%2C%20administrator%2C%20editor/publicaciones/2018-09-17/Gu%C3%ADa%20de%20pr%C3%A1ctica%20cl%C3%ADnica%20para%20el%20abordaje%20temprano%20y%20manejo%20de%20la%20esquizofrenia%20en%20adultos.pdf>
25. Palmitato de paliperidona en adultos con esquizofrenia, pobre adherencia a antipsicóticos orales y efectos extrapiramidales intolerables al uso de antipsicóticos típicos de depósito. Perú: Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI); 2018. Disponible en: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_010_SDEPFYOTS_DETETS_IETSI_2018.pdf.
26. Palmitato de Paliperidona en Esquizofrenia. Perú: Sistema Integral de Salud (SIS); 2016. Disponible en: <http://plataformagets.sis.gob.pe/bitstream/SIS/563/1/GMR%20Norte%20-%20Informe%20N%2023%20Palmitato%20de%20Paliperidona.pdf>.
27. Palmitato de paliperidona para o tratamento de Esquizofrenia. Brasil: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS; 2013. Disponible en: <http://conitec.gov.br/images/Incorporados/PalminatodePaliperidona-final.pdf>.
28. Paliperidone Palmitate (Invega Sustenna – Janssen Inc.) Indication: Schizophrenia. Canadá: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2010. Disponible en: https://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Invega-Sustenna_April-29-11.pdf.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

X. ANEXOS

*Palmitato de paliperidona para el tratamiento de pacientes con esquizofrenia
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 26-2018*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

ANEXO 01

DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA SISTEMÁTICA

Tabla 1.2. Estrategias de búsqueda en bases de datos bibliográficos.

Fuentes de Búsqueda	Estrategia de búsqueda	Número de documentos
PubMed	(Paliperidone Palmitate[MeSH] OR Palmitate, Paliperidone[tiab] OR Paliperidone[tiab] OR 9-OH-risperidone[tiab] OR 9 OH risperidone[tiab] OR 9-Hydroxy-risperidone[tiab] OR 9 Hydroxy risperidone[tiab] OR 9-Hydroxyrisperidone[tiab] OR 9 Hydroxyrisperidone[tiab] OR Invega[tiab] OR Invega Sustenna[tiab] OR Sustenna, Invega[tiab] OR R 76477[tiab] OR R-76477[tiab]) AND (Schizophrenia[MeSH] OR Schizophrenias[tiab] OR Schizophrenic Disorders[tiab] OR Disorder, Schizophrenic[tiab] OR Disorders, Schizophrenic[tiab] OR Schizophrenic Disorder[tiab] OR Dementia Praecox[tiab])	542
Lilacs	tw:(mh:(Paliperidone Palmitate)) OR (tw:(paliperidone*)) AND ((mh:(schizophrenia)))) AND (instance:"regional")	3
Cochrane	'paliperidone palmitate in Title Abstract Keyword'	3

Tabla 1.2. Estrategias de búsqueda en literatura gris.

Fuentes de búsqueda	Términos de búsqueda
TRIPDATABASE, GOOGLE SCHOLAR, PROYECTO DIME	"Palmitato de paliperidona", " paliperidone palmitate", "esquizofrenia", "schizophrenia", "health technology assessment", "economic evaluation", "clinical guidelines", "evaluación de tecnología sanitaria", "guía de práctica clínica"

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

ANEXO 02
RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA - AMSTAR

Criterios	Kishi (2016)	Nussbaum (2012)
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes de PICO?	Sí	Sí
2. ¿El informe contiene una declaración explícita de que los métodos de revisión se habían establecido antes de la realización de la revisión y justificaba cualquier desviación significativa del protocolo?	Sí	Sí
3. ¿Los autores explicaron la selección de los diseños de estudios a incluir en la revisión?	Sí	Sí
4. ¿Los autores utilizaron una estrategia integral de búsqueda de literatura?	Sí	Sí
5. ¿Los autores realizaron la selección del estudio por duplicado?	Sí	Sí
6. ¿Los autores realizaron la extracción de datos por duplicado?	No menciona	Sí
7. ¿Los autores proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	No	Sí
8. ¿Los autores describieron los estudios incluidos con el detalle adecuado?	Sí	Sí
9. ¿Los autores utilizaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales que se incluyeron en la revisión?	Sí	Sí
10. ¿Los autores informaron sobre las fuentes de financiamiento para los estudios incluidos en la revisión?	Si	Si
11. ¿Utilizaron los autores los métodos apropiados para la combinación estadística de los resultados?	Sí	Sí
12. ¿Evaluaron los autores el impacto potencial de riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia?	Sí	Sí
13. ¿Los autores dieron cuenta de riesgo de sesgo en estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?	Parcial	Sí
14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y una discusión sobre cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Sí	Sí
15. ¿Realizaron los autores una investigación adecuada del sesgo de publicación y discutieron su posible impacto en los resultados de la revisión?	No	Parcial
16. ¿Los autores informaron sobre posibles fuentes de conflicto de interés, incluido el financiamiento que recibieron para realizar la revisión?	Sí	Sí
Resumen de la evaluación		
Debilidades críticas	2	0
Debilidades no críticas	0	0
Nivel de confianza	Críticamente bajo	Alta