



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Viceministerio  
de Salud Pública

# EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

## N° 19-2025

**PALMITATO DE  
PALIPERIDONA 75  
MG, 100 MG Y 150  
MG INYECTABLE**

Para el tratamiento de pacientes adultos  
con diagnóstico de esquizofrenia

**Lima, Mayo 2025**

Proceso de elaboración de la Lista Complementaria de  
medicamentos para el tratamiento de enfermedades de salud  
mental al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales -  
PNUME



**DIGEMID**

**Ministerio de Salud. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas****Delia Florencia Dávila Vigil**

Director General

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas - DIGEMID

**Edwin Quispe Quispe**

Director Ejecutivo

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

**Jenner Iván Solís Ricra**

Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos - EURM

**Equipo Técnico Evaluador:**

Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS) - EURM

**Fuente de financiación:**

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

**Conflicto de intereses:**

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

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

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercialNoDerivadas 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 de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Ministerio de Salud.

**Citación:**

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

**DIGEMID-MINSA. Palmitato de paliperidona 75 mg, 100 mg y 150 mg inyectable para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia. Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 19-2025. Lima, Perú 2025****Correspondencia:**Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: [eurm.digemid@minsa.gob.pe](mailto:eurm.digemid@minsa.gob.pe)**© DIGEMID, Mayo 2025**

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU

Av. Parque de las Leyendas N°240.

Torre B Of. 803 - Urbanización Pando

San Miguel. Lima 32, Perú

<https://www.digemid.minsa.gob.pe>

## CONTENIDO

|   |    |
|---|----|
| INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PÚBLICA.....        | 5  |
| Antecedentes.....   | 5  |
| Descripción de la condición de salud de interés.....                  | 5  |
| 1.1.1.    Descripción de la condición clínica .....                   | 5  |
| 1.1.2.    Epidemiología .....   | 11 |
| 1.1.3.    Fisiopatología .....  | 11 |
| 1.1.4.    Diagnostico.....  | 16 |
| 1.1.5.    Tratamiento .....   | 18 |
| Descripción de la tecnología de interés .....                         | 25 |
| Farmacodinamia <sup>6</sup> .....                                     | 25 |
| Farmacocinética <sup>6</sup> .....                                    | 26 |
| Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras .....           | 27 |
| Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales - OMS .....   | 27 |
| PREGUNTA CLINICA .....  | 27 |
| Formulación PICO .....  | 28 |
| ESTRATEGIA DE BUSQUEDA Y SELECCIÓN DE LA INFORMACION (EVIDENCIA)..... | 28 |
| Estrategia de búsqueda.....   | 28 |
| Criterios de inclusión .....  | 29 |
| Criterios de exclusión .....  | 29 |
| Estudios identificados y seleccionados .....                          | 29 |
| RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUIAS DE PRACTICA CLINICA.....          | 30 |
| Sumarios.....   | 30 |
| Guías de práctica clínica .....                                       | 31 |
| EVALUACIONES DE TECNOLOGIA SANITARIAS (ETS).....                      | 31 |
| RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD.....     | 34 |
| Revisiones sistemáticas y/o metaanálisis .....                        | 34 |
| Ensayos controlados aleatorizados.....                                | 34 |
| Evaluaciones económicas .....   | 40 |
| Estudios observacionales.....   | 43 |
| RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD.....                 | 43 |
| Revisiones sistemáticas y/o metaanálisis .....                        | 43 |
| Ensayos controlados aleatorizados.....                                | 43 |
| Estudios observacionales.....   | 46 |
| VigiAccess .....  | 46 |
| Eudravigilancia .....   | 46 |
| RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS .....                               | 46 |
| ANALISIS DE IMPACTO PRESUPUESTAL.....                                 | 49 |
| RESUMEN.....  | 51 |



CONCLUSIONES ..... 52  
ANEXOS ..... 53

**La presente Evaluación de Tecnología Sanitaria fue elaborada por el área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS) – EURM – DIGEMID – MINSA, a solicitud del Equipo Técnico del Proceso de elaboración de la Lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de salud mental al PNUME.**



## INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PÚBLICA

### Antecedentes

El Seguro Social de Salud del Perú - EsSalud solicita la inclusión del medicamento **palmitato de paliperidona 75 mg, 100 mg y 150 mg inyectable** en la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades de salud mental al Petitorio Nacional Unido de Medicamentos Esenciales (PNUME) para el tratamiento de pacientes adultos con esquizofrenia.

**Tabla 1. Información sobre el medicamento solicitado**

|  |  |
|--|--|
| <b>Denominación común Internacional:</b>     | Paliperidona   |
| <b>Formulación solicitada</b>                | Palmitato de paliperidona 75 mg, 100 mg y 150 mg inyectable  |
| <b>Registro Sanitario<sup>1</sup>:</b>       | 06 registros sanitarios vigentes   |
| <b>Alternativas en el PNUME<sup>2</sup>:</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>Haloperidol decanoato 50 mg/ml</li><li>Flufenazina decanoato o enantato 25 mg/ml</li></ul> |

### Descripción de la condición de salud de interés

#### 1.1.1. Descripción de la condición clínica<sup>3</sup>

La esquizofrenia es un trastorno altamente heterogéneo con una variación interindividual sustancial en cómo se experimenta la enfermedad y cómo se presenta clínicamente. El trastorno se compone de grupos de síntomas primarios: síntomas positivos, síntomas negativos, desorganización, déficits neurocognitivos y deterioro cognitivo social. Estos, junto con la duración, la gravedad y la exclusión de otras posibles etiologías, conforman los criterios diagnósticos del trastorno descritos en los dos sistemas de clasificación diagnóstica comúnmente utilizados: el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, quinta edición, revisión del texto, y la Clasificación Internacional de Enfermedades, undécima revisión. Estos síntomas primarios, así como los síntomas accesorios (alteraciones del estado de ánimo, ansiedad, violencia) y las comorbilidades (consumo de sustancias, tendencias suicidas), se relacionan entre sí en diversos grados e impactan los resultados funcionales.

La esquizofrenia sigue un curso típico que puede dividirse en cuatro fases: premórbida, prodrómica, psicótica y crónica/residual.

#### Etapa premórbida

Los niños que desarrollan esquizofrenia más adelante en la vida no son distinguibles prospectivamente de sus compañeros. Si hay anomalías presentes, son sutiles e inespecíficas. Dado el origen neurológico de la esquizofrenia, las anomalías en el desarrollo cerebral se manifiestan como desarrollo intelectual temprano y anomalías neuromotoras. El

<sup>1</sup> SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso enero 2025.

<sup>2</sup> Resolución Ministerial N° 545-2019-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2018. Fecha de acceso diciembre 2024.

<sup>3</sup> Striebel JM. What is schizophrenia - symptomatology. CNS Spectr. 2024 Dec 2;30(1):e12. doi: 10.1017/S1092852924000622. PMID: 39618398.

bajo rendimiento académico se observa a menudo en la escuela primaria y en adelante en niños que luego desarrollan esquizofrenia, en comparación con sus compañeros que no desarrollan esquizofrenia.

### **Etapa prodrómica**

Entre el 75 y el 80% de las personas que desarrollan esquizofrenia experimentan una fase prodrómica. Para la mayoría de los pacientes, esta etapa dura años y suele presentarse en la adolescencia o al principio de la edad adulta. Los síntomas depresivos suelen ser los primeros en manifestarse y aparecen, en promedio, 52 meses antes de la primera hospitalización. Otros cambios en el pensamiento y las emociones incluyen ansiedad, alteración del sueño y dificultad para concentrarse. Son comunes el aislamiento social, el fracaso en el desempeño de roles, que resulta en problemas académicos y laborales, y una disminución del autocuidado. A medida que el pródromo progresa, pueden aparecer síntomas psicóticos atenuados. Estos incluyen cambios perceptivos (los colores pueden parecer más brillantes o distorsionados, mayor sensibilidad a los sonidos), paranoia, inquietud, preocupación por ciertas ideas e ideas de referencia.

### **Etapa psicótica**

Esta etapa comienza con la aparición de una psicosis franca, que puede surgir de forma abrupta en un período de días a semanas o de forma insidiosa durante meses o más. El inicio en los hombres se produce entre los 25 y los 30 años, y en las mujeres, a finales de los 20 o después de los 40 años. La psicosis se caracteriza por la pérdida de contacto con la realidad, la alteración de la percepción y puede ser profundamente angustiante para el individuo. Los síntomas incluyen alucinaciones, delirios y habla y comportamientos desorganizados. El primer episodio psicótico es un momento crucial para la intervención, ya que los pacientes tienden a responder mejor a los antipsicóticos y al tratamiento psicosocial. Los retrasos en el tratamiento resultan en una mayor duración de la psicosis, lo que se asocia con peores resultados en diversos dominios, incluyendo una mayor gravedad de los síntomas y una menor probabilidad de remisión.

### **Etapa crónica/residual**

Existe una variación considerable en la evolución de la enfermedad tras el primer episodio psicótico, y muchos factores influyen en su evolución, como la genética, el género, el funcionamiento premórbido, el consumo de sustancias, la adherencia al tratamiento y la salud física. Tras el primer episodio psicótico, aproximadamente el 20% de los pacientes se recuperan, según lo definido por la recuperación clínica y sociofuncional durante al menos un año. Otros experimentan recaídas psicóticas recurrentes. Las recaídas frecuentes o graves pueden provocar deterioro clínico o progresión de la enfermedad, lo que conlleva una menor respuesta al tratamiento, incapacidad para lograr una recuperación completa y mayores grados de discapacidad. Solo uno de siete pacientes experimenta recuperación cuando la recuperación se define como un resultado muy bueno en dos dominios: clínico y social/funcional durante al menos dos años.

### **Síntomas primarios de la esquizofrenia**

#### ***Síntomas positivos***

Dentro de estos síntomas se encuentran las alucinaciones y delirios, que se refieren a ideas, creencias y percepciones que contribuyen o distorsionan el funcionamiento normal del

individuo. Un delirio es una creencia, juicio o conocimiento falso que se mantiene a pesar de la evidencia de lo contrario. La decisión de llamar a una creencia un delirio la toma un observador, no el creyente, ya que el creyente mantiene la creencia delirante con la misma convicción que las creencias no delirantes. Un delirio transforma la experiencia básica del mundo de un individuo. Se han identificado doce temas delirantes, siendo los delirios persecutorios los más comunes con una prevalencia puntual agrupada del 64,5% (60,6 - 68,3), seguidos de los delirios referenciales 39,7% (34,5 - 45,3), los delirios grandiosos 28,2% (24,8 - 31,0), los delirios de control 21,6% (17,8 - 26,0) y los delirios religiosos 18,3% (15,4 - 21,6). No es raro que los pacientes tengan delirios múltiples.

Las alucinaciones son falsas percepciones que ocurren espontáneamente en cualquier modalidad sensorial (vista, oído, olfato, gusto, tacto). Las alucinaciones auditivas son el tipo más común, con una prevalencia a lo largo de la vida de hasta el 80%. Las alucinaciones auditivas pueden manifestarse como sonidos (campanas, chillidos, gritos) o voces (alucinaciones verbales auditivas, HAV). Estas pueden abarcar desde palabras sueltas hasta conversaciones con múltiples voces, o incluso voces que dan órdenes. Se han observado alucinaciones visuales en hasta el 26% de los pacientes, seguidas de alucinaciones táctiles, olfativas y gustativas, que son menos frecuentes. Las alucinaciones visuales se han asociado con enfermedades más graves, intentos de suicidio y ciertos tipos de delirios.

Las alucinaciones y los delirios pueden surgir concomitantemente, uno puede surgir antes que el otro, o puede estar presente sólo uno u otro. La formación y el contenido están influenciados por el entorno social y cultural del paciente. Los síntomas positivos suelen seguir un curso remitente y recurrente. Los delirios y alucinaciones persistentes pueden interferir con el empleo, relaciones, funcionamiento cotidiano y aumento del riesgo de violencia. La actividad (a diferencia de la inactividad) y los contactos sociales frecuentes son protectores. Los síntomas positivos constituyen el grupo sintomático que mejor responde a los antipsicóticos disponibles actualmente; sin embargo, la tasa de respuesta disminuye del 90 % al 65 % en las dos primeras recaídas.

### Síntomas negativos

Los síntomas que concuerdan con un déficit o pérdida de función se denominan síntomas negativos y se manifiestan en dos dominios: expresión (embotamiento afectivo, alogia) y motivación (amotivación, asocialidad, anhedonia). Los síntomas negativos suelen surgir durante la fase prodrómica y constituyen un factor de riesgo para la progresión a la psicosis. En la esquizofrenia crónica, el 60% de los pacientes presentan al menos un síntoma negativo, siendo el retraimiento social el más común (45,8%), seguido del retraimiento emocional (39,1%), la mala relación (35,8%) y el afecto embotado (33,1%). Los síntomas negativos empeoran con la edad y responden mal a la mayoría de los tratamientos farmacológicos disponibles actualmente, aunque puede que haya tratamientos potenciales en el horizonte. Los síntomas negativos primarios están directamente relacionados con la fisiopatología de la enfermedad, mientras que los síntomas negativos secundarios son causados por efectos secundarios de los antipsicóticos, depresión comórbida, consumo de sustancias, privación social o como secuelas de síntomas positivos. Dado que los síntomas negativos primarios se pueden tratar, es importante separarlos de los síntomas negativos secundarios.

## Desorganización

La desorganización surgió como un conjunto de síntomas cuando se separó de los síntomas positivos y negativos en estudios que utilizaron análisis factorial. Dado que el proceso de pensamiento de un individuo no puede conocerse, se infiere mediante la comunicación o el habla. El habla desorganizada implica una desorganización en la forma de los pensamientos y refleja un conjunto de trastornos cognitivos y lingüísticos relacionados. Con el tiempo esto se conoció como trastorno formal del pensamiento para distinguirlo de la patología que involucra el contenido del pensamiento, es decir, los delirios y las ideas de referencia. Ozbek y Alptekin (2022) definen un trastorno formal del pensamiento como cualquier deficiencia en la organización de palabras, conceptos, frases o ideas en un orden lógico para expresar un propósito determinado. La desorganización se identifica comúnmente en un discurso que parece desviarse o descarrilarse, es tangencial o circunstancial. Otras formas patológicas de desorganización son el habla incoherente, los neologismos, la asociación de sonidos, el bloqueo del pensamiento y la ecolalia.

A medida que un individuo se vuelve cada vez más psicótico, el grado de desorganización aumenta exponencialmente. La desorganización es una característica prominente en los pacientes con un primer episodio y disminuye con el tratamiento. Afecta aproximadamente a la mitad de los pacientes con esquizofrenia. Como era de esperar, existe una fuerte relación entre la desorganización y todos los dominios del funcionamiento neurocognitivo y una relación inversa significativa con el funcionamiento social.

## Cognición y neurocognición

La cognición abarca la neurocognición y la cognición social. La neurocognición se refiere a capacidades mentales como la atención, la memoria, el aprendizaje, el razonamiento y la resolución de problemas. La cognición social incluye los procesos implicados en la percepción, el procesamiento y la regulación de la información sobre otras personas y sobre nosotros mismos. Las deficiencias en neurocognición y cognición social resultan en dificultades en las esferas social, educativa y laboral de la vida.

Existe una considerable heterogeneidad cognitiva entre las personas con esquizofrenia. Se han identificado tres subgrupos cognitivos: un grupo con un estado cognitivo relativamente intacto y con deficiencias leves (25% de la muestra), un grupo intermedio y un grupo con déficits graves y generalizados (44% de la muestra). La magnitud de los déficits neurocognitivos puede ser significativa, con puntuaciones de 1 a 2 desviaciones estándar por debajo de los controles sanos en múltiples dominios.

El deterioro neurocognitivo se correlaciona con la discapacidad funcional y es responsable de los costos indirectos de la enfermedad. Las personas con esquizofrenia podrían no alcanzar los objetivos típicos de la edad adulta (logro educativo, empleo competitivo, autosuficiencia y autocuidado) debido a las deficiencias cognitivas y sociales. Por ejemplo, en un momento dado, tan solo el 10 % de las personas con esquizofrenia tienen empleo. Aproximadamente entre el 25 y el 40% de las personas con esquizofrenia viven de forma independiente y más del 75% de este grupo recibe apoyo mediante una compensación por discapacidad. Los deterioros cognitivos interfieren con la capacidad de los pacientes para manejar enfermedades crónicas y medicamentos. Los problemas médicos no se tratan y la mala adherencia a la medicación aumenta el riesgo de una recaída psicótica.

## Deterioro cognitivo social

Aproximadamente el 75% de las personas con esquizofrenia presentan al menos deterioros leves en la cognición social. Al igual que ocurre con los déficits neurocognitivos, existe una considerable heterogeneidad: la mayoría de las personas experimentan déficits leves a moderados y un tercio de los pacientes padecen deficiencias graves. Las deficiencias graves se asocian con mayor edad, menos años de educación, mayor carga de síntomas, mayor deterioro neurocognitivo y peor función. Los deterioros cognitivos sociales están presentes mucho antes del inicio del primer brote psicótico y permanecen estables a lo largo de la enfermedad.

La cognición social demuestra un vínculo aún más fuerte con el funcionamiento comunitario que el deterioro neurocognitivo y representa alrededor del 16% de la variación en el funcionamiento, en comparación con el 6% del funcionamiento neurocognitivo. Las deficiencias en la atribución del estado mental, o la capacidad de inferir el estado mental de otra persona, explican la mayor parte de la varianza. La discapacidad social abarca tres áreas: vida independiente, educación y empleo, y relaciones interpersonales. En cuanto a las relaciones interpersonales, las redes de amistad tienden a ser pequeñas (la media de amigos es de 1,57), pero cuando existen, las amistades son muy valoradas. Aunque aproximadamente un tercio de los pacientes nunca se casan, los que lo hacen encuentran en el matrimonio una fuente de apoyo. Las personas con esquizofrenia pueden experimentar desconexión social, lo que parece deberse a deficiencias tanto en la cognición social como en la motivación social. La desconexión social se asocia con un mayor riesgo de resultados adversos para la salud y mortalidad por todas las causas.

## Alteraciones del estado de ánimo

La depresión es común en todas las fases de la esquizofrenia, y el análisis factorial la identifica como una dimensión sintomática importante. Más del 40 % de las personas con alto riesgo de desarrollar psicosis que buscan ayuda cumplen los criterios de un trastorno depresivo. Durante la fase prodrómica, el 60% de los pacientes cumplían los criterios para un trastorno depresivo de por vida. Casi el 50% de los pacientes que presentan un primer episodio presentan niveles clínicamente relevantes de síntomas depresivos y el 25% experimenta un episodio depresivo completo. En la esquizofrenia crónica, se observan tasas más altas de depresión (hasta un 60% de los pacientes) durante los episodios agudos, en comparación con una tasa del 30% durante los periodos de estabilidad.

La depresión se relaciona con consecuencias negativas en la esquizofrenia. Es un factor de riesgo importante para el suicidio y está presente en más del 50% de los pacientes que se suicidan. Tras un seguimiento de una cohorte de pacientes deprimidos con esquizofrenia durante 3 años descubrieron que los pacientes deprimidos tenían más probabilidades de sufrir una recaída de psicosis, consumir sustancias, ser un problema de seguridad (violentos, arrestados, victimizados, suicidas), tener peores relaciones y mayor deterioro funcional, sufrir peor salud (mental, física) y ser menos adherentes al tratamiento. A pesar de la alta prevalencia y su asociación con resultados negativos, el trastorno depresivo mayor en la esquizofrenia está infradiagnosticado. Además, cuando se diagnostica y se trata con antidepresivos, el 44% de los pacientes persiste sintomático.

El diagnóstico de depresión en la esquizofrenia no es sencillo. En primer lugar, existe una superposición significativa entre los síntomas depresivos y otros grupos de síntomas. Por ejemplo, la anhedonia, la apatía y el aislamiento social son síntomas negativos que se observan en la depresión. La disfunción cognitiva es común tanto a la depresión como a la

esquizofrenia. Los tratamientos antipsicóticos y sus efectos sobre la neurotransmisión dopaminérgica pueden producir parkinsonismo inducido por fármacos, que puede asociarse con anergia y retraimiento emocional, o acatisia, que se asocia con disforia. Los pacientes que consumen sustancias ilícitas pueden experimentar disforia durante la abstinencia de sustancias.

### **Ansiedad**

En paralelo con lo observado para la depresión, los síntomas y síndromes de ansiedad son comunes en todas las fases de la esquizofrenia, con tasas varias veces superiores a las observadas en la población general. Contribuyen a resultados negativos y están subreconocidos. En términos de prevalencia, el 38,5% de los pacientes con esquizofrenia tienen al menos un trastorno de ansiedad comórbido y el 14,9% cumple los criterios del trastorno de ansiedad social, el 12,4% del trastorno de estrés postraumático (TEPT), el 12,2% del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) y el 10,9% del trastorno de ansiedad generalizada, seguido del trastorno de pánico y la fobia específica. Aunque el DSM-5-TR ha reconceptualizado el TEPT como un trastorno relacionado con el trauma y el estrés en lugar de un trastorno de ansiedad, comparte características neurobiológicas con los trastornos de ansiedad.

### **Violencia**

Aunque la mayoría de los pacientes con esquizofrenia no presentan conductas violentas, la esquizofrenia aumenta el riesgo de violencia. Short y colegas (2013) utilizaron un diseño de vinculación de casos para comparar los patrones de violencia entre 4168 pacientes con esquizofrenia y controles comunitarios. De la muestra de esquizofrenia, uno de cada cuatro pacientes había sido acusado de un delito penal y uno de cada diez había sido condenado, una tasa superior a la observada en la muestra comunitaria (10% de personas acusadas, 2,4% condenadas). Los trastornos por consumo de sustancias aumentan el riesgo; sin embargo, la violencia no puede atribuirse totalmente al consumo de sustancias. Las mujeres con esquizofrenia tienen mayor riesgo de cometer un acto violento que los hombres con esquizofrenia. Las víctimas de violencia son conocidos (49,7%), seguidos de familiares (28,9%) y desconocidos (21,4%). Entre los familiares, las madres de personas con esquizofrenia son el blanco más común de actos violentos y amenazas. Muchos factores pueden aumentar el riesgo de violencia en la esquizofrenia. Entre ellos se incluyen el genotipo de la catecol-O-metiltransferasa, factores del desarrollo (trauma infantil, trastornos de conducta), trastorno de personalidad antisocial, consumo de sustancias, deterioro neurocognitivo, incumplimiento del tratamiento y ciertos síntomas positivos, como los delirios persecutorios.

### **Suicidio**

Los trastornos psicóticos tienen una de las tasas de mortalidad más altas entre los trastornos mentales. El suicidio es el mayor factor de riesgo relativo de mortalidad en personas con esquizofrenia. Utilizando bases de datos nacionales vinculadas para seguir a aproximadamente 76.000 personas con esquizofrenia durante hasta 20 años, Zahar y sus colegas (2020) descubrieron que 1 de cada 58 personas moría por suicidio, y que el suicidio normalmente ocurría dentro de los 4 años posteriores al diagnóstico inicial. Además, entre el 25 y el 50% de los pacientes intentan suicidarse, lo que supone un aumento global de 50 a 100 veces en comparación con el de la población general.

Popovic y colegas (2015) realizaron una revisión sistemática de 77 estudios para identificar los factores de riesgo de suicidio con la evidencia más concluyente. Los factores fuertemente asociados con el suicidio en pacientes hospitalizados y ambulatorios fueron el estado de ánimo depresivo, los antecedentes de intentos de suicidio y el número de hospitalizaciones psiquiátricas. Otros factores incluyeron la desesperanza, la edad temprana, la proximidad al inicio de la enfermedad y el ingreso hospitalario (durante el ingreso o en la semana posterior al alta). Si bien el sexo masculino y el consumo de sustancias se han asociado con el suicidio en la población general, los datos sobre la esquizofrenia son heterogéneos. Las alucinaciones auditivas a menudo dan lugar a la autolesión o al suicidio; sin embargo, los datos no han demostrado que sean un factor de riesgo consistente para el suicidio. Sin embargo, este tipo de alucinación auditiva verbal debe motivar una evaluación cuidadosa del riesgo de suicidio y una planificación de seguridad. El principal factor de protección contra el suicidio es la adherencia al tratamiento integral, que incluye farmacoterapia y terapia psicosocial.

### 1.1.2. Epidemiología<sup>4</sup>

La esquizofrenia se presenta en todo el mundo. Su prevalencia se acerca al 1 % a nivel internacional. La incidencia (el número de casos nuevos al año) es de aproximadamente 1,5 por 10 000 personas. La edad de inicio suele ser durante la adolescencia; el inicio en la infancia y en etapas posteriores de la vida (más de 45 años) es menos común.

Más hombres se les diagnostica esquizofrenia que a mujeres, y ellas tienden a ser diagnosticadas más tarde en la vida que los hombres. La edad modal de inicio es entre los 18 y los 25 años para los hombres y entre los 25 y los 35 años para las mujeres, con un segundo pico que ocurre alrededor de la menopausia. También hay algunos indicios de que el pronóstico es peor en los hombres.

### 1.1.3. Fisiopatología<sup>5</sup>

Estudios post mortem revelan que el pH cerebral en pacientes con esquizofrenia es inferior al normal. La causa exacta de este pH bajo no está clara, pero parece estar implicado un aumento de los niveles de lactato debido a un metabolismo energético anormal. Los pacientes con esquizofrenia presentan cambios distintivos en el número, la morfología y la función de las mitocondrias, cambios que promueven la glucólisis anaeróbica, elevando los niveles de lactato. El pH puede afectar la actividad neuronal, ya que el H<sup>+</sup> se une a numerosas proteínas del sistema nervioso y altera la estructura y la función de las proteínas unidas. Existe una creciente evidencia de cambios en el pH asociados con la cognición, la emoción y las conductas psicóticas. El cerebro posee delicados mecanismos reguladores del pH para mantener un pH normal en las neuronas/glia y el líquido extracelular, y un cambio en estos mecanismos puede afectar, o verse afectado, por las actividades neuronales asociadas con la esquizofrenia.

Muchos neurotransmisores, incluyendo dopamina, serotonina, glutamato, y ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), están involucrados en la fisiopatología de la esquizofrenia. En particular, la dopamina juega un papel importante. Los síntomas positivos de la

<sup>4</sup> Schizophrenia in adults: Epidemiology and pathogenesis. [En línea]. Fecha de actualización: Abr 2025. [Internet]. [citado 26 Feb 2025]. URL Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/schizophrenia-in-adults-epidemiology-and-pathogenesis?search=schizophrenia&source=search\\_result&selectedTitle=3~150&usage\\_type=default&display\\_rank=3#H31673348](https://www.uptodate.com/contents/schizophrenia-in-adults-epidemiology-and-pathogenesis?search=schizophrenia&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3#H31673348)

<sup>5</sup> Park HJ, Choi I, Leem KH. Decreased Brain pH and Pathophysiology in Schizophrenia. Int J Mol Sci. 2021 Aug 4;22(16):8358. doi: 10.3390/ijms22168358. PMID: 34445065; PMCID: PMC8395078.

esquizofrenia (delirio, alucinación, y paranoia) resultan de la hiperfunción en la vía de la dopamina mesolímbica, caracterizada por aumento de la liberación de dopamina y aumento de la activación del receptor D2 de dopamina en las regiones límbicas. Los síntomas negativos (amotivación, anhedonia, abulia, asocialidad, y afecto plano) y los síntomas cognitivos de la esquizofrenia son causados por la hipofunción en la vía de la dopamina mesocortical, caracterizada por disminución de la activación del receptor D1 en la corteza prefrontal (CPF). Así, los fármacos antipsicóticos, que típicamente inhiben los receptores D2, controlan los síntomas positivos, pero son menos eficaces para aliviar los síntomas negativos o cognitivos, lo que lleva a una remisión incompleta de la esquizofrenia.

El pH en los cerebros de pacientes con esquizofrenia es más bajo de lo normal. La causa exacta de esta disminución del pH no está clara, pero el metabolismo energético alterado debido a la disfunción mitocondrial parece desempeñar un papel. El metaanálisis de estudios de autopsias humanas y espectroscopia de resonancia magnética (MRS) proporciona evidencia de metabolismo energético alterado, aumento de lactato y disminución del pH en el cerebro con esquizofrenia. Además, las expresiones de genes relacionados con el metabolismo energético están alteradas en los cerebros de pacientes con esquizofrenia. El pH es un factor biológico importante que puede alterar la función y la viabilidad del cerebro. Numerosos estudios muestran que las anomalías en la regulación del pH son responsables de los cambios fisiopatológicos del cerebro. Una variedad de proteínas del SNC, como los receptores de neurotransmisores, los canales iónicos y las proteínas de la maquinaria de transmisión sináptica, son sensibles al pH, y un cambio de pH puede afectar la excitabilidad de la membrana, las propiedades del potencial de acción y las cascadas de señalización. Un pH bajo tiene efectos inhibidores y estimuladores sobre los canales/receptores iónicos. Por ejemplo, un pH bajo bloquea los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  dependientes de voltaje y disminuye la acumulación de  $\text{Ca}^{2+}$  en las neuronas presinápticas, lo que resulta en una supresión de la liberación de neurotransmisores. Por otro lado, un pH bajo aumenta la amplitud y el curso temporal de los receptores GABA y activa los canales iónicos sensibles al ácido (ASIC) para conducir  $\text{Na}^+$  y, en menor proporción,  $\text{Ca}^{2+}$ . Más importante aún, un pH bajo también inhibe los receptores de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA) al reducir la probabilidad de apertura del poro en los receptores y disminuye la excitabilidad de la membrana. Esta inhibición protege a las neuronas de la excitotoxicidad mediada por NMDA. Además, los ratones con delección genética de algunos NCBT como NBCn1, NCBE y NDCBE desarrollan membranas menos excitables, mayor potencial de reposo o menor liberación de glutamato, y son menos susceptibles a descargas repetitivas en respuesta a pentilentetrazol, pilocarpina o NMDA. En conjunto, es concebible que el pH cerebral reducido en pacientes con esquizofrenia influya en las actividades sinápticas implicadas en la fisiopatología de la esquizofrenia.

### Disminución del pH cerebral en pacientes con esquizofrenia

Las técnicas de neuroimagen han sido útiles para evaluar los cambios en el metabolismo energético. Los estudios de imágenes post mortem y MRS revelaron que el pH en los cerebros de pacientes con esquizofrenia es en promedio 0,2 unidades de pH más bajo que los controles. Esta disminución se debe a los altos niveles de lactato. Los niveles de lactato en el PFC, el cerebelo y el cuerpo estriado de los pacientes con esquizofrenia son 1,2 a 1,5 veces más altos que los controles. Un metaanálisis encontró valores de pH significativamente disminuidos en las muestras de cerebro post mortem en pacientes con esquizofrenia. Se analizó el pH cerebral y los niveles de lactato en modelos murinos de esquizofrenia, como ratones con genes knockout (KO) de schnurri-2, calcineurina o

neurogranina, y encontraron una disminución del pH cerebral y un aumento de los niveles de lactato en los cerebros de estos animales.

Otros investigadores sostienen que la disminución del pH cerebral y el aumento de los niveles de lactato no están directamente relacionados con la esquizofrenia, sino que podrían ser efectos secundarios inducidos por fármacos antipsicóticos o cambios agónicos que ocurren justo antes de la muerte. En otro estudio examinaron el pH y los niveles de lactato en el cerebelo de pacientes con esquizofrenia y confirmaron una correlación inversa entre los dos parámetros, pero no encontraron correlación entre los niveles de lactato y la edad, el intervalo post mortem, el estado agónico o la forma de muerte. Los autores también observaron una disminución del pH y niveles elevados de lactato en la corteza frontal de ratas después de la administración crónica con clozapina o haloperidol.

Un estudio informó niveles aumentados de lactato en sangre en pacientes con trastornos psicóticos que recibieron haloperidol y olanzapina durante 6 meses, en comparación con los niveles basales de lactato antes del tratamiento. El aumento también se correlacionó con síntomas extrapiramidales (SEP) como parkinsonismo y distonía, que son efectos secundarios causados por fármacos antipsicóticos. En el estudio de Elmsory y colaboradores encontraron que tanto los fármacos antipsicóticos típicos (clorpromazina o haloperidol) como los atípicos (risperidona, olanzapina o quetiapina) aumentaron los niveles de lactato en sangre en pacientes con trastornos psiquiátricos durante el período de tratamiento de 3 meses. En particular, la clorpromazina y el haloperidol aumentaron los niveles de lactato dentro de los primeros diez días de tratamiento y causaron una mayor incidencia de SEP. La aparición y gravedad de los SEP se correlacionaron positivamente con los niveles de lactato.

Es evidente que los pacientes con esquizofrenia presentan una disminución del pH cerebral y un aumento de los niveles de lactato. Estos cambios se resumen en diversos modelos murinos de esquizofrenia y se validan como características principales de la esquizofrenia. Por otro lado, la administración crónica de antipsicóticos también puede inducir estos cambios. Por lo tanto, los cambios se producen principalmente debido a las condiciones patológicas de la esquizofrenia y, en segundo lugar, como resultado del tratamiento con antipsicóticos. En cualquier caso, la disfunción mitocondrial desempeña un papel clave en estos cambios, como se analiza en la siguiente sección.

### **Disfunción mitocondrial en la esquizofrenia**

Las mitocondrias son responsables de la producción de ATP de alta energía a partir de la glucosa a través del sistema de fosforilación oxidativa (OXPHOS), también conocido como respiración mitocondrial. Debido a que el cerebro es uno de los órganos con mayor demanda de energía en el cuerpo y depende en gran medida de la glucólisis y OXPHOS para producir ATP, la disfunción mitocondrial en el cerebro puede conducir a problemas de desarrollo neurológico y neuropsiquiátricos. Numerosos estudios han informado disfunción mitocondrial en la esquizofrenia. Esta anomalía puede explicar el aumento de los niveles de lactato y la posterior disminución del pH en los cerebros de pacientes con esquizofrenia. En esta sección, nos centraremos en las anomalías morfológicas y funcionales de las mitocondrias relacionadas con el metabolismo energético en la esquizofrenia.

Los pacientes con esquizofrenia presentan un menor número de mitocondrias en el cuerpo estriado. El número y el volumen de las mitocondrias también son bajos en la corteza prefrontal y el núcleo caudado, especialmente en los oligodendrocitos. Los cambios morfológicos en las mitocondrias también se observan en las células periféricas. Por

ejemplo, los pacientes con esquizofrenia presentan una menor densidad de mitocondrias en los linfocitos activados que los controles. Los pacientes también presentan menos mitocondrias e inflamadas, con fragmentación de las crestas en las células mononucleares

Las mitocondrias también se alteran funcionalmente en la esquizofrenia. Por ejemplo, el citocromo C oxidasa en la cadena de transporte de electrones mitocondrial (CTE) muestra una actividad reducida en la corteza frontal, el núcleo caudado y la corteza temporal de los pacientes con esquizofrenia. El citocromo C oxidasa y la ATP sintasa también disminuyen en el hipocampo. Tanto los niveles de ARNm como de proteína de las subunidades proteicas de 24 kDa y 51 kDa del complejo I en la CTE disminuyen en el PFC, mientras que no se observa ningún cambio en la expresión de la subunidad de 75 kDa. La actividad del complejo IV se reduce significativamente en la corteza frontal y la corteza temporal de los pacientes con esquizofrenia. Además, hay un metabolismo energético anormal en la esquizofrenia. Se observan niveles elevados de fosfodiéster y bajos de fosfomonoéster en la corteza frontal de pacientes con esquizofrenia, lo que indica degradación lipídica. Además, los niveles de fosfocreatina, una reserva de fosfatos de alta energía de rápida movilización, aumentan en el lóbulo temporal.

### **Efectos del pH cerebral bajo sobre la actividad neuronal en la esquizofrenia**

La disminución del pH cerebral puede alterar una variedad de funciones del SNC, ya que numerosas proteínas son sensibles al pH. Con respecto a la esquizofrenia, la disminución del pH puede causar cambios en dos características: un aumento en los niveles de dopamina sináptica y una disminución en la actividad del receptor NMDA.

Estudios de aplicación de ácido láctico al cuerpo estriado de ratas muestran mayores niveles de dopamina sináptica por ácido láctico. La perfusión de ácido láctico en el cuerpo estriado de ratas aumenta las concentraciones extracelulares de dopamina y catabolitos. El ácido láctico también altera la captación de dopamina en cortes estriales de ratas y sinaptosomas. El deterioro de la captación de dopamina es inmediato tras la incubación con ácido láctico y puede mantenerse tras el lavado del ácido láctico. El deterioro mantenido está relacionado con el daño peroxidativo, pero parecen estar involucrados factores adicionales. El aumento de dopamina sufre autooxidación y se convierte en dopaquinona, que se une irreversiblemente a los residuos de cisteinilo en los transportadores de dopamina e inhibe la captación de dopamina. En los experimentos con ácido láctico descritos anteriormente, los autores utilizaron ácido láctico a un pH de 5,3, significativamente inferior al cambio de pH observado en la esquizofrenia. No está claro si se inducen cambios similares en los niveles de dopamina en el cerebro de pacientes con esquizofrenia. Sin embargo, una disminución leve pero persistente del pH podría afectar la liberación o la captación de dopamina en estado estacionario en las sinapsis. El resultado concuerda con la hiperfunción de las neuronas dopaminérgicas en el sistema mesolímbico, responsable de los síntomas positivos de la esquizofrenia.

El impacto más importante de la disminución del pH cerebral en la esquizofrenia estaría mediado por la alteración de la función del receptor NMDA. Los receptores NMDA desempeñan papeles importantes en la fisiopatología de la esquizofrenia. Los antagonistas del receptor NMDA fenciclidina (PCP) y ketamina inducen condiciones similares a la esquizofrenia en sujetos sanos y empeoran los síntomas en pacientes con esquizofrenia. Además, PCP y MK-801 se utilizan ampliamente para inducir esquizofrenia en roedores. Paradójicamente, la administración sistémica de PCP o MK-801 a roedores aumenta la liberación de glutamato en el PFC. Los pacientes con esquizofrenia también muestran niveles elevados de glutamato en la corteza cingulada anterior y el cuerpo estriado. El

aumento de los niveles de glutamato es aparentemente extraño; sin embargo, estudios adicionales revelan que los antagonistas inhiben los receptores NMDA ubicados fuera de la CPF, posiblemente en neuronas GABAérgicas que inhiben tónicamente las entradas glutamatérgicas a la CPF. La inhibición de los receptores NMDA por PCP o MK-801 disminuye la inhibición GABAérgica de las entradas glutamatérgicas y, como resultado, aumenta la liberación de glutamato. Los receptores NMDA son sensibles al pH cerebral ya que sus actividades son suprimidas por la acidificación extracelular. La inhibición máxima media de los receptores es pH 7,3, que está cerca del pH fisiológico en el cerebro. Por lo tanto, se espera que la disminución de 0,2 unidades de pH en la esquizofrenia provoque una inhibición sustancial de la actividad del receptor NMDA. El impacto de esta inhibición en la esquizofrenia es comparable al de los antagonistas del receptor NMDA y debería depender de la expresión tisular específica de las subunidades del receptor, en particular la subunidad GluN2B sensible al pH, en la red neuronal asociada con la esquizofrenia.

En conclusión, un pH cerebral persistentemente bajo en la esquizofrenia causará un desequilibrio pequeño pero constante de la transmisión dopaminérgica y glutamatérgica, y como resultado pueden surgir síntomas de esquizofrenia. Además, el aumento de la liberación de neurotransmisores de las vesículas presinápticas aumenta la acumulación de  $H^+$  en las sinapsis a medida que las vesículas liberan  $H^+$  y neurotransmisores juntos, produciendo una rápida acidificación de la hendidura sináptica. Además, la actividad sináptica intensiva puede aumentar la demanda energética de los astrocitos, lo que aumenta la producción de ácido láctico. El ácido láctico es transportado al espacio extracelular por transportadores de monocarboxilato (MCT) y reduce el pH extracelular.

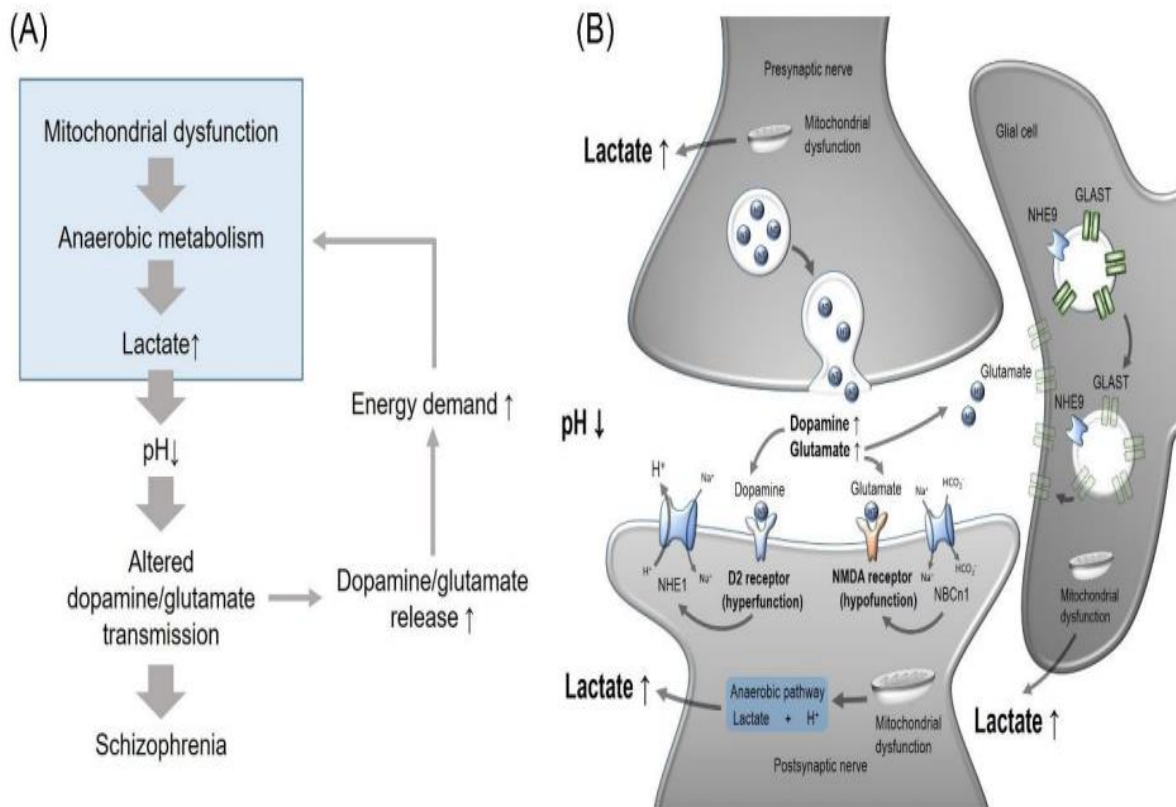
### Modelo de la implicación del pH en la esquizofrenia

Con base en la información actual sobre la función del pH cerebral, se puede hacer un modelo para la participación del pH en la esquizofrenia. El concepto principal del modelo es que el pH cerebral disminuido altera la transmisión de dopamina y glutamato. Aumenta la liberación de dopamina e inhibe la captación de dopamina, promoviendo la transmisión dopaminérgica responsable de los síntomas positivos de la esquizofrenia. El aumento de la transmisión requiere una demanda de energía de las neuronas y los astrocitos, lo que adicionalmente aumenta el metabolismo anaeróbico.

El cerebro tiene sistemas reguladores de pH delicados para mantener el pH extracelular y del LCR normal, y los extrusores ácidos operarán para compensar el medio ácido en la esquizofrenia. La liberación mejorada de dopamina y los receptores D2 hiperactivados estimulan NHE1, que compensa la acidificación intracelular mientras induce la acidificación extracelular.

En las sinapsis glutamatérgicas, NBCn1 en las neuronas postsinápticas disminuye la actividad del receptor NMDA al impedir la interacción con los receptores. Además, NHE9 en los astrocitos aumenta la expresión de los transportadores de glutamato en la membrana plasmática, lo que aumenta su captación. En este sentido, NHE9 actúa aliviando los síntomas de la esquizofrenia. Es posible que NHE6 sea defectuoso y cause niveles bajos de BDNF y del receptor TrkB. En resumen, el modelo propone que la disminución del pH cerebral en la esquizofrenia desencadena la transmisión de dopamina y la hipofunción de los receptores NMDA, y estimula los NHE y NCBT extrusores de ácido. Estos cambios influirán en las actividades sinápticas implicadas en la fisiopatología de la esquizofrenia.

**Figura 1. Modelo para el efecto de la disminución del pH cerebral en la esquizofrenia.**



#### 1.1.4. Diagnóstico<sup>6</sup>

La esquizofrenia según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos mentales en su quinta edición (DSM-V) tiene una estabilidad diagnóstica muy alta: entre el 80 y el 90% de las personas que reciben un diagnóstico inicial de esquizofrenia mantienen ese diagnóstico entre 1 y 10 años.

#### Criterios diagnósticos

- A. Dos (o más) de los síntomas siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de tiempo durante un período de un mes (o menos si se trató con éxito). Al menos uno de ellos ha de ser (1), (2) o (3):
1. Delirios
  2. Alucinaciones
  3. Discurso desorganizado (disgregación o incoherencia frecuente)
  4. Comportamiento muy desorganizado o catatónico
  5. Síntomas negativos (expresión emotiva disminuida o abulia)

<sup>6</sup> Asociación Americana de Psiquiatría, Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5®), 5a Ed. Arlington, VA, Asociación Americana de Psiquiatría, 2014.

- B. Durante una parte significativa del tiempo desde el inicio del trastorno, el nivel de funcionamiento en uno o más ámbitos principales, como el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado personal, está muy por debajo del nivel alcanzado antes del inicio (o cuando comienza en la infancia o la adolescencia, fracasa la consecución del nivel esperado de funcionamiento interpersonal, académico o laboral).
- C. Los signos continuos del trastorno persisten durante un mínimo de seis meses. Este período de seis meses ha de incluir al menos un mes de síntomas (o menos si se trató con éxito) que cumplan el Criterio A (es decir, síntomas de fase activa) y puede incluir períodos de síntomas prodrómicos o residuales. Durante estos períodos prodrómicos o residuales, los signos del trastorno se pueden manifestar únicamente por síntomas negativos o por dos o más síntomas enumerados en el Criterio A presentes de forma atenuada (p. ej., creencias extrañas, experiencias perceptivas inhabituales).
- D. Se han descartado el trastorno esquizoafectivo y el trastorno depresivo o bipolar con características psicóticas porque 1) no se han producido episodios maníacos o depresivos mayores de forma concurrente con los síntomas de fase activa, o 2) si se han producido episodios del estado de ánimo durante los síntomas de fase activa, han estado presentes sólo durante una mínima parte de la duración total de los períodos activo y residual de la enfermedad.
- E. El trastorno no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga o medicamento) o a otra afección médica.
- F. Si existen antecedentes de un trastorno del espectro autista o de un trastorno de la comunicación de inicio en la infancia, el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo se hace si los delirios o alucinaciones notables, además de los otros síntomas requeridos para la esquizofrenia, también están presentes durante un mínimo de un mes (o menos si se trató con éxito).

Los síntomas característicos de la esquizofrenia comprenden todo un abanico de disfunciones cognitivas, conductuales y emocionales, aunque ningún síntoma concreto es patognomónico del trastorno. El diagnóstico conlleva la identificación de una constelación de signos y síntomas asociados con un deterioro del funcionamiento laboral o social. Los sujetos con este trastorno variarán de manera sustancial en la mayoría de las características, ya que la esquizofrenia es un síndrome clínico heterogéneo. Al menos dos de los síntomas del criterio A deben estar presentes durante una proporción de tiempo significativa, durante un período de 1 mes o más. Al menos uno de esos síntomas debe ser la presencia clara de delirios (criterio A1), alucinaciones (criterio A2) o discurso desorganizado (criterio A3). También se pueden presentar comportamientos muy desorganizados o catatónicos (criterio A4) y síntomas negativos (criterio A5).

En las situaciones en las que los síntomas de la fase activa remiten antes de 1 mes en respuesta al tratamiento, el criterio A se sigue cumpliendo si el clínico estima que habrían persistido en ausencia de tratamiento. La esquizofrenia implica un déficit en una o más áreas principales del funcionamiento (criterio B). Si el trastorno se inicia en la infancia o en la adolescencia, no se alcanza el nivel de funcionamiento esperado. Puede resultar útil comparar al individuo con los hermanos no afectados. La disfunción persiste durante un período sustancial a lo largo del curso del trastorno y no parece ser el resultado directo de ningún síntoma concreto. La abulia (es decir, la disminución de la motivación para realizar

actividades dirigidas a lograr una meta, criterio A5) está relacionada con la disfunción social descrita en el criterio B. También hay muchos datos que relacionan la disfunción cognitiva y los déficits en el funcionamiento de los individuos con esquizofrenia.

Algunos signos del trastorno deben persistir durante un período de tiempo continuo de al menos 6 meses (criterio C). Los síntomas prodrómicos a menudo preceden a la fase activa y puede haber síntomas residuales posteriores, que consisten en formas leves o por debajo del umbral de alucinaciones o delirios. Los sujetos pueden expresar una variedad de creencias poco habituales o extrañas que no son de proporciones delirantes (ideas referenciales o pensamiento mágico); pueden tener experiencias perceptivas poco habituales (sentir la presencia de una persona que no está a la vista); su discurso puede ser comprensible en general, pero difuso; su comportamiento puede ser poco habitual, pero no muy desorganizado (murmurar en público).

Los síntomas negativos son comunes en las fases prodrómica y residual y pueden ser graves. Los individuos que habían sido socialmente activos pueden retraerse de sus hábitos previos. Estos comportamientos a menudo son el primer signo del trastorno. Los síntomas del estado de ánimo y los episodios del estado de ánimo completos son comunes en la esquizofrenia y pueden ser concurrentes con la sintomatología de la fase activa. Sin embargo, a diferencia de un trastorno del estado de ánimo con características psicóticas, el diagnóstico de esquizofrenia requiere la presencia de delirios o alucinaciones en ausencia de episodios del estado de ánimo. Además, los episodios del estado de ánimo, en total, deben estar presentes sólo durante una parte minoritaria de la duración total de los períodos activo y residual de la enfermedad. Además de los cinco dominios sintomáticos identificados en los criterios diagnósticos, la evaluación de los dominios de síntomas cognitivos, depresivos y maníacos es fundamental para realizar distinciones de importancia crítica entre los diferentes trastornos del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.

### 1.1.5. Tratamiento<sup>7</sup>

En el tratamiento de la esquizofrenia, la medicación antipsicótica es un componente importante. La elección de un antipsicótico depende de muchos factores específicos de cada paciente. Por lo tanto, antes de iniciar el tratamiento con antipsicóticos, se recomienda que, como parte de la selección del medicamento, el profesional sanitario responsable recopile información sobre las preferencias del paciente en relación con el tratamiento y sus respuestas previas, y luego analice con él los posibles beneficios y riesgos de la medicación en comparación con otras opciones de tratamiento. Muchos pacientes desearán que sus familiares u otras personas de apoyo participen en esta conversación. La profundidad de esta conversación, por supuesto, dependerá de la condición del paciente. Sin embargo, incluso en pacientes agitados y con trastornos del pensamiento, la alianza terapéutica se verá reforzada si el paciente y el médico pueden identificar los síntomas diana (p. ej., ansiedad, falta de sueño y, en pacientes con introspección, alucinaciones y delirios) que son subjetivamente angustiantes y que los antipsicóticos pueden aliviar. Mencionar la posibilidad de efectos secundarios agudos (mareos, sedación, inquietud) ayuda a los pacientes a identificar y notificar la aparición de efectos secundarios, y también puede contribuir a mantener una alianza terapéutica. Los pacientes con esquizofrenia suelen presentar deterioro cognitivo y de atención que puede agravarse durante una exacerbación aguda de la enfermedad, por lo que conviene retomar el tema de la identificación de los síntomas

<sup>7</sup> Keepers GA, Fochtmann LJ, Anzia JM, Benjamin S, Lyness JM, Mojtabai R, Servis M, Walaszek A, Buckley P, Lenzenweger MF, Young AS, Degenhardt A, Hong SH; (Systematic Review). The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. Am J Psychiatry. 2020 Sep 1;177(9):868-872. doi: 10.1176/appi.ajp.2020.177901. PMID: 32867516

diana y la discusión de los efectos secundarios agudos y a largo plazo en múltiples ocasiones a medida que avanza el tratamiento.

Una clasificación basada en la evidencia de los antipsicóticos de primera línea y de segunda línea, o un enfoque algorítmico para la selección de antipsicóticos, no es posible debido a la significativa heterogeneidad en los diseños de los ensayos clínicos, el número limitado de comparaciones directas de medicamentos antipsicóticos y la escasez de datos de ensayos clínicos para varios de ellos. Del mismo modo, no es posible observar una preferencia por los antipsicóticos de primera línea ni por los de segunda línea. Si bien puede haber distinciones clínicamente significativas en la respuesta y la tolerabilidad de diferentes medicamentos antipsicóticos en un paciente individual, no hay evidencia definitiva de que un antipsicótico tenga una eficacia consistentemente superior a la de otro, con la posible excepción de la clozapina. Si bien los datos en el primer episodio de esquizofrenia son más limitados, no parece haber diferencias en la respuesta entre los antipsicóticos de segunda línea estudiados. Además, no existe una estrategia fiable para predecir la respuesta o el riesgo de efectos secundarios con un agente en comparación con otro. En consecuencia, la elección de un agente antipsicótico particular generalmente se producirá en el contexto de una discusión con el paciente acerca de los probables beneficios y los posibles efectos adversos de las opciones de medicación e incorporará las preferencias del paciente; las respuestas anteriores del paciente al tratamiento (incluida la respuesta de los síntomas y la tolerabilidad); el perfil de efectos adversos de la medicación; la presencia de condiciones de salud física que puedan verse afectadas por los efectos adversos; y otros factores relacionados con la medicación, como las formulaciones disponibles, el potencial de interacciones fármaco-fármaco, los perfiles de unión a los receptores y las consideraciones farmacocinéticas.

La Asociación Americana de Psiquiatría (APA) emite las siguientes recomendaciones sobre la farmacoterapia:

- Los pacientes con esquizofrenia deben ser tratados con un medicamento antipsicótico y controlados para determinar su eficacia y sus efectos adversos. (1A)
- Los pacientes con esquizofrenia cuyos síntomas hayan mejorado con un medicamento antipsicótico continúen siendo tratados con un medicamento antipsicótico. (1A)
- Los pacientes con esquizofrenia cuyos síntomas han mejorado con un medicamento antipsicótico continúen siendo tratados con el mismo medicamento antipsicótico. (2B)
- Los pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento sean tratados con clozapina. (1A)
- Los pacientes con esquizofrenia deben ser tratados con clozapina si el riesgo de comportamiento agresivo sigue siendo sustancial a pesar de otros tratamientos. (2C)
- Los pacientes deben recibir tratamiento con un medicamento antipsicótico inyectable de acción prolongada (LAI) si prefieren dicho tratamiento o si tienen antecedentes de adherencia deficiente o incierta. (2B)
- Los pacientes que tienen distonía aguda asociada con terapia antipsicótica sean tratados con un medicamento anticolinérgico. (1C)

- Para los pacientes que presentan parkinsonismo asociado a la terapia antipsicótica se debe reducir la dosis de la medicación antipsicótica, cambiar a otra medicación antipsicótica o tratar con una medicación anticolinérgica. (2C)
- Para los pacientes que presentan acatisia asociada con la terapia antipsicótica se debe reducir la dosis de la medicación antipsicótica, agregar una benzodiacepina o un agente bloqueador betaadrenérgico. (2C)
- Para los pacientes con discinesia tardía moderada a grave o incapacitante asociada a la terapia antipsicótica se debe administrar un inhibidor reversible del transportador de monoamina vesicular 2 (VMAT2). (1B)

### Inicio del tratamiento antipsicótico

El objetivo inicial del tratamiento agudo con un antipsicótico es reducir los síntomas agudos, con el fin de que el paciente recupere su nivel basal de funcionamiento. Posteriormente, el tratamiento de mantenimiento tendrá como objetivo prevenir la recurrencia de los síntomas y maximizar el funcionamiento y la calidad de vida.

La dosis inicial del medicamento dependerá de factores como la formulación, las características del paciente y si se ha probado previamente con antipsicóticos. Con excepción de la clozapina, la dosis de la mayoría de los antipsicóticos puede aumentarse con relativa rapidez hasta una dosis terapéutica típica una vez tolerada la dosis inicial. En pacientes que han recibido tratamiento previo con antipsicóticos orales o inhibidores de la monoaminoxidasa, suele ser adecuado reanudar más rápidamente una dosis eficaz. Si bien la administración de antipsicóticos según sea necesario o de emergencia puede, en ocasiones, ser útil en personas con agitación aguda, también puede reducir la tolerabilidad y contribuir a la percepción de que se necesitan aumentos prematuros de la dosis.

Las personas más jóvenes que experimentan un primer episodio de psicosis pueden ser más propensas a aumentar de peso o a desarrollar efectos metabólicos adversos de los antipsicóticos. Esto puede influir en la selección de la medicación inicial. En estas personas, una dosis inicial más baja puede ayudar a minimizar los efectos secundarios agudos de los antipsicóticos y puede mejorar la disposición del paciente a continuar con el tratamiento. Dado que un primer episodio de psicosis puede responder con mayor rapidez y requerir una dosis menor que los episodios posteriores, también es razonable usar una dosis inicial más baja. En personas mayores, en particular en aquellas con problemas de salud física concomitantes que reciben múltiples medicamentos, las dosis iniciales recomendadas son de un cuarto a la mitad de la dosis inicial habitual para adultos, basándose en consideraciones farmacocinéticas.

Determinar la dosis óptima de antipsicóticos durante el tratamiento agudo es complicado debido a que suele haber un retraso entre el inicio del tratamiento y la respuesta terapéutica completa. Los pacientes pueden tardar entre 2 y 4 semanas en mostrar una respuesta inicial y periodos más largos en mostrar una respuesta completa u óptima. Una vez alcanzada la dosis terapéutica del antipsicótico, un aumento excesivo o prematuro de la dosis puede afectar la tolerabilidad. Los aumentos prematuros de dosis también pueden crear la falsa impresión de una mayor eficacia debido a una dosis más alta, cuando la respuesta observada en realidad está relacionada con el tiempo transcurrido con un nivel de medicación estable. La evidencia disponible sugiere que es poco probable que los pacientes que no han mostrado al menos una reducción del 20% de los síntomas (o una mejoría mínima) en aproximadamente 2 semanas con una dosis terapéutica presenten una mejora

significativa a las 4 a 6 semanas, como se refleja en una reducción de al menos el 50% de los síntomas. Por lo tanto, se justifica la monitorización del estado clínico del paciente durante 2 a 4 semanas con una dosis terapéutica, a menos que presente efectos secundarios molestos.

El inicio del tratamiento con clozapina es una excepción notable a este enfoque general, ya que requiere un ajuste gradual de la dosis para minimizar los riesgos de convulsiones, hipotensión ortostática y sedación excesiva. Aumentos grandes y rápidos de la dosis de clozapina han provocado colapso cardiovascular y muerte, especialmente en pacientes que toman medicamentos depresores respiratorios como las benzodiazepinas. Desde una dosis inicial de 12,5 mg una o dos veces al día, la dosis diaria de clozapina puede aumentarse en, como máximo, 25 a 50 mg por día hasta una dosis objetivo de 300 a 450 mg por día. Los aumentos posteriores de la dosis, si son necesarios, deben ser de 100 mg o menos, una o dos veces por semana. Puede ser necesario un ajuste más lento en pacientes con un episodio inicial de esquizofrenia y en aquellos de edad avanzada, gravemente debilitados o sensibles a los efectos secundarios. Las personas con una afección preexistente del sistema nervioso central, incluidas las personas con síndrome de delección 22q11.2, también requieren un ajuste de dosis más lento y pueden presentar un mayor riesgo de convulsiones con las dosis habituales. El uso de dosis divididas puede ser útil para reducir los efectos secundarios durante el ajuste inicial de la dosis, aunque muchos pacientes son tratados finalmente con una dosis única al acostarse para minimizar la sedación diurna y facilitar la adherencia al tratamiento. Aunque la eficacia suele observarse con una dosis de 300 a 450 mg por día, algunas personas pueden necesitar dosis más altas de clozapina, hasta una dosis diaria máxima de 900 mg, para obtener una respuesta completa. Puede ser útil obtener los niveles sanguíneos de clozapina si se realizan ajustes en las dosis de clozapina.

Con la clozapina, al igual que con otros antipsicóticos, algunos efectos adversos tempranos comunes, como sedación, hipotensión postural o náuseas, pueden mejorar o desaparecer tras los primeros días o semanas de tratamiento, y se puede animar a los pacientes a tolerar o controlar temporalmente estos efectos a corto plazo. Es probable que otros efectos secundarios, en particular el parkinsonismo y la acatisia, persistan con el tratamiento a largo plazo, por lo que podrían requerirse estrategias adicionales para su manejo.

Si se planea un tratamiento con un antipsicótico LAI, generalmente se realiza una prueba con la formulación oral del mismo medicamento para asegurar su tolerabilidad. La conversión de una dosis oral a la dosis correspondiente de un antipsicótico LAI depende del medicamento específico, y la etiqueta del producto describe las tasas de conversión aproximadas y si se requiere un período de medicación oral e LAI concomitante.

### **Medicamentos antipsicóticos inyectables de acción prolongada**

Las formulaciones de antipsicóticos LAI pueden ofrecer diversos beneficios a pacientes, familias y profesionales clínicos; sin embargo, suelen estar infrutilizadas. También existen diferencias raciales en la proporción de personas tratadas con antipsicóticos LAI, con un mayor uso de estas formulaciones en pacientes de raza negra que en pacientes de raza blanca.

Con los antipsicóticos LAI, existe una mayor seguridad de que el paciente reciba la medicación de forma continua, ya que hay menos oportunidades de omitir una dosis y los médicos estarán al tanto de inmediato de una visita o inyección perdida, lo que proporciona más tiempo para la intervención antes de que reaparezcan los síntomas. Presumiblemente debido a una mejor adherencia, las ventajas de los antipsicóticos LAI incluyen la posibilidad

de reducir el riesgo de mortalidad; el riesgo de hospitalización; y las tasas de interrupción del tratamiento, incluyendo la interrupción por ineficacia. Otros beneficios para los pacientes incluyen una sensación subjetiva de mejor control de los síntomas, mayor comodidad al tener que tomar menos medicamentos al día y menor conflicto con familiares u otras personas de apoyo relacionados con los recordatorios de la medicación. Aunque algunos pacientes podrían no desear experimentar la incomodidad asociada con la administración de inyecciones de medicamentos, esto no representa un obstáculo importante para la mayoría.

En consonancia con los principios de la atención centrada en el paciente, puede ser preferible educar a los pacientes sobre la disponibilidad de antipsicóticos LAI al hablar sobre otros aspectos del tratamiento antipsicótico. De hecho, muchos pacientes aceptarán y podrían preferir los LAI si se les proporciona información sobre sus ventajas y desventajas en el contexto de la toma de decisiones compartida. Las tasas de preferencia por los LAI son aún mayores entre las personas que han recibido una formulación de antipsicótico con LAI.

Las discusiones sobre los antipsicóticos LAI a menudo ocurren con pacientes que han tenido dificultades para adherirse a la medicación oral. Sin embargo, estas discusiones también pueden tener lugar en otras coyunturas. Por ejemplo, si una persona no ha respondido al tratamiento con un antipsicótico oral, puede justificarse una prueba con un LAI (Howes et al. 2017; ver Declaración 4, subsección porque las interrupciones en la continuidad de la terapia con medicación oral pueden pasar desapercibidas. Una formulación LAI de un antipsicótico también puede considerarse cuando los pacientes están en transición entre entornos (p. ej., al alta hospitalaria, al salir de un centro penitenciario), cuando la adherencia futura es incierta y el riesgo de una adherencia reducida puede aumentar. Aunque los antipsicóticos LAI se han utilizado habitualmente en personas con múltiples episodios de esquizofrenia, algunos estudios han empleado una formulación antipsicótica LAI en etapas más tempranas de la enfermedad, cuando las tasas de adherencia al tratamiento pueden ser mayores. También se puede considerar la posibilidad de considerar un LAI en etapas más tempranas en personas con mayor riesgo de adherencia al tratamiento debido a una baja conciencia de la necesidad de tratamiento o a un trastorno por consumo de sustancias concomitante.

Si se decide iniciar un tratamiento con un LAI, los aspectos de la selección del medicamento son similares a los de la selección de un medicamento oral en cuanto a la consideración de la respuesta previa, la tolerabilidad previa, las consideraciones farmacológicas y el perfil de efectos adversos. Los pacientes también pueden tener preferencias y valores específicos relacionados con la frecuencia de la inyección, el tipo y la ubicación de la misma. Dado que las formulaciones orales de un medicamento antipsicótico específico son comparables, generalmente se realizará primero una prueba con el mismo antipsicótico oral para garantizar la eficacia y la tolerabilidad. Los pacientes experimentarán efectos adversos de la medicación durante un período más prolongado después de la interrupción del medicamento con LAI que con medicamentos orales debido a las diferencias farmacocinéticas en las formulaciones, pero esto no suele ser un problema si la formulación oral ha sido previamente bien tolerada. No obstante, se recomienda precaución en pacientes con síndrome neuroléptico maligno previamente.

La conversión de una dosis oral de medicamento a la dosis correspondiente de un antipsicótico LAI depende del medicamento específico; el prospecto de cada medicamento describe las tasas de conversión aproximadas y si se requiere un período de medicación oral y LAI concomitante. Si el paciente toma un medicamento oral sin la formulación

correspondiente de LAI, podría ser necesario un cambio de medicación antipsicótica si está clínicamente indicado o se prefiere una formulación de LAI.

Al administrar inyecciones de antipsicóticos LAI, es importante seguir las recomendaciones sobre prácticas de inyección seguras y las precauciones para el control de infecciones, así como las instrucciones del prospecto. Este también contiene información importante sobre el almacenamiento y la reconstitución de las formulaciones de antipsicóticos LAI, así como información sobre cómo manejar las dosis olvidadas o tardías de medicamentos.

Existen varias barreras relacionadas con el uso de formulaciones de antipsicóticos LAI. Para los pacientes, pueden existir barreras logísticas (p. ej., acceso a transporte, guardería, horarios escolares o laborales) que dependen de la frecuencia de las citas necesarias para recibir un antipsicótico LAI. Otras barreras logísticas para los pacientes pueden estar relacionadas con factores como el costo o las autorizaciones del seguro para los antipsicóticos LAI. Para los profesionales clínicos, la falta de conocimiento y la experiencia limitada en el uso de antipsicóticos LAI contribuyen a la infrautilización. Es posible que falte la habilidad y la experiencia en la administración de inyecciones, y es posible que el personal de enfermería no esté disponible para administrarlas.

Existen barreras adicionales relacionadas con la decisión de sugerir un medicamento antipsicótico LAI. Los médicos clínicos a menudo no consideran los medicamentos antipsicóticos LAI como una opción de tratamiento, incluso cuando su uso es apropiado. Además, los médicos clínicos pueden sobreestimar la adherencia de los pacientes a la medicación oral al considerar los beneficios relativos de los LAI o subestimar la aceptabilidad de los LAI por parte de los pacientes. A nivel organizativo, puede haber escasez de recursos, espacio o personal capacitado para administrar inyecciones. Por lo tanto, puede ser necesario ajustar los flujos de trabajo, establecer colaboraciones con profesionales de atención primaria para administrar inyecciones de antipsicóticos LAI, o coordinar esfuerzos para abordar las barreras logísticas y clínicas para el uso de antipsicóticos LAI.

**Tabla 2. Características de los antipsicóticos inyectables de acción prolongada**

| Denominación común internacional     | Concentraciones disponibles | Presentación   | Lugar y técnica de inyección  | Reacciones en el lugar de la inyección                                      | Comentarios   |
|--------------------------------------|-----------------------------|--|---|---|---|
| Antipsicóticos de primera generación |                             |  |   |   |   |
| Flufenazina decanoato                | 25 mg/ml                    | Vial   | Inyección IM profunda en glúteos o deltoides; se recomienda el uso de la técnica Z-track  | Se han notificado reacciones cutáneas                                       | Vigilar hipotensión   |
| Haloperidol decanoato                | 50 mg/ml                    | Vial   | Inyección IM profunda en glúteos o deltoides; se recomienda el uso de la técnica Z-track  | Se han reportado inflamación y nódulos, especialmente con dosis > 100 mg/mL | No administrar más de 3 ml por punto de inyección   |
| Antipsicóticos de segunda generación |                             |  |   |   |   |
| Aripiprazol monohidrato              | 300, 400 mg                 | Kit con jeringa precargada o vial de un solo uso                                 | Inyección IM lenta en el músculo glúteo o deltoides   | Enrojecimiento, hinchazón e induración ocasionales (de leves a moderados)   | Altere los puntos de inyección. No masajee el músculo después de la inyección.  |
| Olanzapina                           | 210, 300, 405 mg            | Kit con vial conteniendo diluyente y vial con polvo para reconstituir suspensión | Solo inyección intramuscular profunda en el glúteo; no administrar por vía subcutánea   | Induración o masa poco frecuente en el lugar de la inyección                | Debido al riesgo de síndrome de delirio/sedación postinyección, la administración debe realizarse en un centro sanitario registrado con fácil acceso a servicios de emergencia. El paciente debe permanecer en observación durante al menos 3 horas después de la inyección y acompañado al alta. No masajee el músculo después de la inyección. La combinación de la edad, el tabaquismo y el sexo biológico puede provocar diferencias farmacocinéticas significativas. |
| Palmitato de paliperidona            | 39, 78, 117, 156, 234 mg    | Kit con jeringa precargada   | Solo IM; inyección IM lenta y profunda en el deltoides durante las primeras 2 dosis, luego inyección profunda en el deltoides o el glúteo (cuadrante superior externo) a partir de entonces | Enrojecimiento, hinchazón e induración ocasionales                          | Las dos inyecciones IM iniciales en el deltoides permiten alcanzar concentraciones terapéuticas rápidamente. Alterne las inyecciones en el deltoides (músculo deltoides derecho e izquierdo).   |
| Risperidona                          | 12.5, 25, 37, 5, 50 mg      | Kit con jeringa precargada y vial para reconstitución                            | Inyección IM profunda en el deltoides o el glúteo (cuadrante superior externo)  | Enrojecimiento, hinchazón e induración ocasionales                          | Sitios de inyección alternativos. Refrigerar y conservar entre 2 °C y 8 °C, protegido de la luz. El vial debe alcanzar la temperatura ambiente durante al menos 30 minutos antes de su reconstitución. Puede conservarse a 25 °C hasta 7 días antes de su administración.   |

### Beneficios

El uso de un medicamento antipsicótico LAI en el tratamiento de la esquizofrenia puede estar asociado con mejores resultados. Aunque los metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados que comparan los LAI con los antipsicóticos orales y otros metaanálisis no muestran evidencia de beneficio de los LAI en relación con los antipsicóticos orales, los datos observacionales de bases de datos de registros nacionales, estudios de cohorte y estudios de "imagen especular" sugieren que el uso de agentes antipsicóticos LAI en comparación con los antipsicóticos orales se asocia con un menor riesgo de mortalidad, un menor riesgo de hospitalización y una menor tasa de mortalidad.

### Daños

Los efectos adversos del uso de un antipsicótico LAI en el tratamiento de la esquizofrenia son generalmente comparables a los del uso de una formulación oral del mismo medicamento. Para algunos pacientes, los efectos adversos con LAI pueden ser menos problemáticos, ya que los picos y valles de los niveles del medicamento serán menos prominentes que con los medicamentos orales debido a las diferencias farmacocinéticas en las formulaciones. Por otro lado, los pacientes pueden experimentar efectos secundarios de la medicación durante un período más prolongado con LAI que con medicamentos orales, nuevamente debido a las diferencias farmacocinéticas. Además, los pacientes pueden experimentar efectos secundarios relacionados con la inyección de antipsicóticos LAI, como dolor, hinchazón, enrojecimiento o induración en el lugar de la inyección.

### ***Preferencias del paciente***

La experiencia clínica sugiere que muchos pacientes cooperan y aceptan un medicamento antipsicótico LAI como parte de un plan de tratamiento, particularmente cuando la opción de un LAI y las ventajas y desventajas de un antipsicótico LAI se revisan en el contexto de la toma de decisiones compartida. Las actitudes hacia los LAI suelen ser más positivas entre los pacientes que han recibido previamente o reciben actualmente un medicamento antipsicótico LAI que en aquellos que nunca han sido tratados con un medicamento LAI. Muchos pacientes prefieren la comodidad de recibir una inyección poco frecuente en lugar de tener que recordar tomar medicamentos orales. También valoran los beneficios potenciales de un medicamento antipsicótico LAI en términos de una mejor reducción subjetiva de los síntomas o mejores resultados a largo plazo. Por otro lado, algunos pacientes pueden no desear experimentar la incomodidad asociada con recibir inyecciones de medicamentos.

### ***Equilibrio entre los beneficios y daños***

Se consideró que los beneficios potenciales de esta declaración de directrices probablemente superarían los posibles perjuicios. Los resultados asociados con el uso de una formulación antipsicótica LAI son al menos tan buenos como los del uso de una formulación oral del medicamento e incluso podrían ser mejores, especialmente en términos de interrupción del tratamiento, rehospitalización y riesgo de mortalidad. Muchos expertos infieren que los beneficios relativos de los antipsicóticos LAI, en comparación con formulaciones orales equivalentes, se relacionan con una mejor adherencia, aunque no se dispone de datos específicos para comprobar esta suposición. No obstante, el uso de un antipsicótico LAI puede tener ventajas adicionales en pacientes con dificultades o incertidumbre en la adherencia. Los efectos secundarios del tratamiento con un antipsicótico LAI también son comparables a los del medicamento oral correspondiente.

### **Descripción de la tecnología de interés<sup>8</sup>**

- **Denominación Común Internacional (DCI) solicitada:** paliperidona
- **Grupo farmacoterapéutico:** psicolepticos, otros antipsicóticos
- **Código ATC:** N05AX13

### **Farmacodinamia<sup>6</sup>**

#### **Mecanismo de acción**

Bloqueador selectivo de los efectos de las monoaminas, cuyas propiedades farmacológicas son diferentes de las de los neurolépticos tradicionales. Paliperidona se une firmemente a los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2</sub> y dopaminérgicos D<sub>2</sub>. Paliperidona también bloquea los receptores adrenérgicos alfa 1 y bloquea, en menor medida, los receptores histaminérgicos H<sub>1</sub> y los adrenérgicos alfa 2. La actividad farmacológica de los enantiómeros (+) y (-) de paliperidona es similar desde el punto de vista cualitativo y cuantitativo.

Paliperidona no se une a los receptores colinérgicos. Aunque paliperidona es un antagonista D<sub>2</sub> potente, motivo por el que se cree que alivia los síntomas positivos de la esquizofrenia,

<sup>8</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica paliperidona teva [Internet]. [citado 25 Feb 2025]. Disponible en [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/86051/86051\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/86051/86051_ft.pdf)

produce menos catalepsia y reduce las funciones motrices en menor medida que los neurolépticos tradicionales. La preponderancia del antagonismo central de la serotonina puede reducir la tendencia de paliperidona a producir efectos secundarios extrapiramidales.

## Farmacocinética<sup>6</sup>

### Absorción y distribución

Palmitato de paliperidona es el profármaco en forma de éster de la paliperidona. Debido a su hidrosolubilidad extremadamente baja, el palmitato de la 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  $t_{max}$  de 13 días. La liberación de la sustancia activa se inicia desde el día 1 y tiene una duración de al menos 4 meses.

Después de la inyección intramuscular de dosis únicas (de 25 mg a 150 mg) en el músculo deltoides, en promedio, se observó una  $C_{max}$  un 28% superior en comparación con la inyección en el músculo glúteo. Las dos inyecciones iniciales intramusculares en el deltoides de 150 mg el día 1 y 100 mg en el día 8 contribuyen a alcanzar concentraciones terapéuticas rápidamente. El perfil de liberación y el régimen de dosificación de paliperidona se traducen en concentraciones terapéuticas mantenidas. La exposición total de paliperidona tras la administración de paliperidona suspensión inyectable de liberación prolongada fue proporcional a la dosis en un rango de dosis de 25 mg a 150 mg, y menos que proporcional a la dosis en el caso de la  $C_{max}$  para dosis superiores a 50 mg. La relación pico/valle medio en el estado estacionario para una dosis de paliperidona de 100 mg fue de 1,8 después de la administración en el glúteo y de 2,2 después de la administración en el deltoides. La mediana de la vida media aparente de paliperidona tras la administración de paliperidona suspensión inyectable de liberación prolongada a lo largo del rango de dosis de 25 mg a 150 mg osciló entre 25 y 49 días.

La biodisponibilidad absoluta del palmitato de paliperidona tras la administración de paliperidona suspensión inyectable de liberación prolongada es del 100%.

Tras la administración de palmitato de paliperidona, los enantiómeros (+) y (-) de paliperidona se interconvierten, de modo que se alcanza un cociente de AUC (+) a (-) de aproximadamente 1,6-1,8. La unión a proteínas plasmáticas de paliperidona racémica es del 74%.

### Biotransformación y eliminación

Una semana después de la administración de una sola dosis oral de 1 mg de paliperidona de liberación inmediata marcada con C14, el 59% de la dosis fue eliminada intacta por la orina, lo que indica que paliperidona no experimenta un intenso metabolismo por el hígado. Se recuperó aproximadamente el 80% de la radiactividad administrada en la orina y el 11% en las heces. Se han identificado cuatro vías metabólicas in vivo, ninguna de las cuales representó más del 6,5% de la dosis: desalquilación, hidroxilación, deshidrogenación y escisión de benzisoxazol. Aunque en estudios in vitro se señaló que las enzimas CYP2D6 y CYP3A4 pueden intervenir en el metabolismo de paliperidona, no hay datos in vivo que demuestren que estas isoenzimas desempeñen un papel significativo en el metabolismo de paliperidona.

En los análisis de farmacocinética de la población no se observó ninguna diferencia apreciable del aclaramiento aparente de paliperidona tras la administración de paliperidona oral entre los metabolizadores rápidos y lentos de los sustratos de la CYP2D6. En estudios in vitro realizados con microsomas hepáticos humanos se demostró que la paliperidona no inhibe sustancialmente el metabolismo de los medicamentos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450, como CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 y CYP3A5.

En estudios in vitro se ha demostrado que paliperidona es un sustrato de la P-gp y un inhibidor débil de la P-gp a altas concentraciones. No existen datos de estudios in vivo y se desconoce la importancia clínica.

### Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras

**Tabla 3. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras**

| AGENCIAS REGULADORAS               | INDICACIONES APROBADAS  |
|------------------------------------|---|
| EMA (EUROPA) <sup>9</sup>          | <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en pacientes adultos que están clínicamente estables con productos inyectables de palmitato de paliperidona de administración mensual o trimestral</li></ul> |
| HEALTH CANADA <sup>10</sup>        | <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Tratamiento de la esquizofrenia y tratamiento de mantenimiento del trastorno esquizoafectivo</li></ul>  |
| FDA (ESTADOS UNIDOS) <sup>11</sup> | <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Tratamiento de mantenimiento en adultos y del trastorno esquizoafectivo en adultos como monoterapia y como complemento a estabilizadores del estado de ánimo o antidepresivos</li></ul>                       |

### Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales - OMS<sup>12</sup>

Palmitato de paliperidona si está incluido en la 23rd (2023) Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS para el tratamiento de la esquizofrenia.

### PREGUNTA CLINICA

En pacientes adultos con esquizofrenia, ¿palmitato de paliperidona es más seguro y eficaz en comparación a los antipsicóticos por vía oral y antipsicóticos inyectables de liberación prolongada que se encuentran en el PNUME?

<sup>9</sup> European Medicines Agency (EMA). Byannli [Internet]. [citado 21 Feb 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/byannli#authorisation-details>

<sup>10</sup> Government of Canada. Health Canada. Drug Product Database. Invega Sustenna [Internet]. [actualizado set. 2023, citado 21 Feb 2025]. Disponible en: <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/info?lang=eng&code=83943>

<sup>11</sup> Dailymed. Erzofri inyectable: FDA uses. [Internet]. [citado 21 Feb 2025]. Disponible en: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=492bf9dd-868e-421a-92db-8cca8973aac1##>

<sup>12</sup> World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines – 23rd List. 2023. [Internet]. [Fecha de consulta: Ene 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.02>

## Formulación PICO

**Tabla 4. Pico evaluada**

|                            |  |
|----------------------------|--|
| <b>Población</b>           | Pacientes adultos con esquizofrenia  |
| <b>Intervención</b>        | Palmitato de paliperidona  |
| <b>Comparador</b>          | <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Haloperidol decanoato 50 mg/ml</li><li>▪ Flufenazina decanoato o enantato 25 mg/ml</li><li>▪ Antipsicóticos orales</li></ul>   |
| <b>Outcome (desenlace)</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Disminuir puntaje de PANSS</li><li>▪ Mejora el funcionamiento laboral, global, cognitivo, financiero, relaciones interpersonales, ocio, CGI, PSP</li><li>▪ Reducción de ingresos hospitalarios</li><li>▪ Reducción de las tasas de recaídas</li><li>▪ Mejor adherencia y persistencia al tratamiento</li><li>▪ Disminución de los efectos adversos</li></ul> |

## ESTRATEGIA DE BUSQUEDA Y SELECCIÓN DE LA INFORMACION (EVIDENCIA)

### Estrategia de búsqueda

#### Tipos de estudio

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes<sup>13</sup> y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Evaluaciones de Tecnologías sanitarias (ETS)
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación e idioma para ningún estudio.

### Fuentes de información

De acceso libre:

- Bases de datos: The Cochrane Library, TripDataBase, Pubmed, The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), Organización

<sup>13</sup>Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. EvidBasedMed. 2016; 21(4):123-5.

Mundial de la Salud (OMS), Guía clínica: The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), British Medical Journal (BMJ).

- Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)

Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate BestPractice, Micromedex, Uppsala Monitoring.

La estrategia de búsqueda se describe en el anexo N° 1

### **Criterios de inclusión**

Estudios que respondan a la pregunta de investigación.

Diseño de estudios:

- Eficacia: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECAs con o sin metaanálisis; revisiones sistemáticas de estudios observacionales con o sin metaanálisis.
- Seguridad: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECAs; revisiones sistemáticas de estudios observacionales (caso control / Cohortes) con o sin metaanálisis.

Tiempo de publicación: Sin restricciones

### **Criterios de exclusión**

- Duplicidad de estudios
- Revisiones narrativas
- Guías de práctica clínica no basadas en evidencia

### **Estudios identificados y seleccionados**

#### **Sumarios**

- Best practice
- Dynamed
- Uptodate

#### **Guías de práctica clínica**

- Asociación Americana de Psiquiatría (APA) - 2021
- Asociación Británica de Psicofarmacología - 219
- Asociación Canadiense de Psiquiatría (CAP) - 2017

- Real Colegio de Psiquiatras de Australia y Nueva Zelanda - 2016

### **Evaluaciones de tecnologías sanitarias**

Se encontró 01

### **Revisiones sistemáticas y/o metaanálisis**

Se encontró 01

### **Ensayos controlados aleatorizados**

Se encontraron 03

### **Estudios observacionales**

No se encontraron

### **Evaluaciones económicas**

Se encontró 01

## **RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUIAS DE PRACTICA CLINICA**

### **Sumarios**

#### **Uptodate<sup>14</sup>**

El sumario recomienda el tratamiento en pacientes con incumplimiento de la medicación que presentan una respuesta deficiente o múltiples recaídas. Se puede utilizar paliperidona LAI en intervalos de 12 semanas luego de un tratamiento previo durante 4 meses con la presentación de 4 semanas.

#### **Best Practice<sup>15</sup>**

Recomiendan utilizar antipsicóticos de acción prolongada en pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo que tengan antecedentes de incumplimiento.

#### **Dynamed<sup>16</sup>**

Recomiendan el uso de antipsicóticos de acción prolongada (paliperidona) en pacientes con esquizofrenia de episodios múltiples y trastorno esquizoafectivo.

<sup>14</sup> Schizophrenia in adults: Pharmacotherapy with long-acting injectable antipsychotic medication. [En línea]. Fecha de actualización: Ene 2025. [Internet]. [citado 26 Feb 2025]. URL Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/schizophrenia-in-adults-pharmacotherapy-with-long-acting-injectable-antipsychotic-medication?search=early%20schizophrenia&source=search\\_result&selectedTitle=8%7E150&usage\\_type=default&display\\_rank=8](https://www.uptodate.com/contents/schizophrenia-in-adults-pharmacotherapy-with-long-acting-injectable-antipsychotic-medication?search=early%20schizophrenia&source=search_result&selectedTitle=8%7E150&usage_type=default&display_rank=8)

<sup>15</sup> Best Practice. Schizophrenia. Last updated: 25 Jun 2024. Fecha de acceso: feb 2025. Disponible en: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000091?q=Schizophrenia&c=suggested>

<sup>16</sup> DynaMed [Internet]. Dynamed.com Antipsychotic Efficacy for Schizophrenia [citado 26 Feb 2025]. Disponible en: <https://www.dynamed.com/management/antipsychotic-efficacy-for-schizophrenia>

## Guías de práctica clínica

### Asociación Americana de Psiquiatría (APA) - 2021<sup>7</sup>

Recomiendan el tratamiento con antipsicóticos de acción prolongada según la preferencia del paciente o si existen antecedentes de mala adherencia.

### Asociación Británica de Psicofarmacología - 2019<sup>17</sup>

La proporción de recaídas luego de iniciar el tratamiento con antipsicóticos de acción prolongada es menor en comparación a la medicación oral. La guía hace referencia a un ECA grande que comparo paliperidona LAI con antipsicóticos atípicos orales iniciados dentro de los 5 años posteriores a la presentación donde se encontró un riesgo significativamente y estadísticamente menor de recaída.

### Asociación Canadiense de Psiquiatría (CAP) - 2017<sup>18</sup>

La recomendación del uso de antipsicóticos de acción prolongada se dirige a paciente que no cumplen con el tratamiento oral. Sin embargo, podría considerarse más temprano en pacientes con enfermedad en curso.

### Real Colegio de Psiquiatras de Australia y Nueva Zelanda - 2016<sup>19</sup>

Se recomienda considerar el uso de medicamentos inyectables de acción prolongada si el paciente lo prefiere, si la adherencia ha sido deficiente o ha habido una mala respuesta (evidencia tipo II).

## EVALUACIONES DE TECNOLOGIA SANITARIAS (ETS)

### Instituto Nacional de Salud (INS) – 2018<sup>20</sup>

Realizaron una evaluación de tecnología sanitaria con el objetivo de 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.

La pregunta clínica fue: ¿Cuál es el nivel de eficacia y seguridad del uso de palmitato de paliperidona para el tratamiento de la esquizofrenia? La búsqueda se realizó en las principales bases de datos bibliográficas: Pubmed, Cochrane, lilacs, tripdatabase. Se seleccionaron ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas y evaluaciones

<sup>17</sup> Barnes TR, Drake R, Paton C, Cooper SJ, Deakin B, Ferrier IN, Gregory CJ, Haddad PM, Howes OD, Jones I, Joyce EM, Lewis S, Lingford-Hughes A, MacCabe JH, Owens DC, Patel MX, Sinclair JM, Stone JM, Talbot PS, Uptegrove R, Wieck A, Yung AR. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: Updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2020 Jan;34(1):3-78. doi: 10.1177/0269881119889296. Epub 2019 Dec 12. PMID: 31829775.

<sup>18</sup> Remington G, Addington D, Honer W, Ismail Z, Raedler T, Teehan M. Guidelines for the Pharmacotherapy of Schizophrenia in Adults. *Can J Psychiatry*. 2017 Sep;62(9):604-616. doi: 10.1177/0706743717720448. Epub 2017 Jul 13. PMID: 28703015; PMCID: PMC5593252.

<sup>19</sup> Galletly C, Castle D, Dark F, Humberstone V, Jablensky A, Killackey E, Kulkarni J, McGorry P, Nielssen O, Tran N. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. *Aust N Z J Psychiatry*. 2016 May;50(5):410-72. doi: 10.1177/0004867416641195. PMID: 27106681.

<sup>20</sup> 2018. Instituto Nacional de Salud. [citado 2025 Abr 11]. Palmitato de paliperidona para el tratamiento de pacientes con esquizofrenia. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/02/979653/ets-026-2018-palmitato-de-paliperidona.pdf>

económicas, así como también se consultaron guías de práctica clínica y otras evaluaciones de tecnología sanitaria.

**Tabla 5. Formulación 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.<br>Antipsicóticos orales: trifluoperazina, clorpromazina, sulpirida, risperidona, quetiapina, olanzapina y clozapina.<br>Otros antipsicóticos que no incluyan Palmitato de paliperidona y placebo.  |
| Outcome (Desenlace) | <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Mortalidad</li><li>➤ Recurrencia de síntomas psicóticos</li><li>➤ Calidad de vida</li><li>➤ Adherencia al tratamiento</li><li>➤ Tasa de hospitalizaciones</li><li>➤ Calidad de vida</li><li>➤ Agitación/agresión</li><li>➤ Uso de fármacos ansiolíticos</li><li>➤ Eventos adversos asociados: trastornos extrapiramidales, disfunción sexual, aumento de peso, taquicardia, entre otros.</li></ul> |
| Diseño de estudio   | <ul style="list-style-type: none"><li>❖ Ensayos Clínicos Aleatorizados</li><li>❖ Revisiones Sistemáticas</li><li>❖ Estudios de calidad de vida comparativos</li><li>❖ Guías de Práctica Clínica</li><li>❖ Evaluaciones de Tecnología Sanitaria</li><li>❖ Evaluaciones económicas de la región</li></ul>  |

### Metodología

Con respecto a la selección de la evidencia, priorizaron las revisiones sistemáticas de ensayos clínicos y ensayos clínicos aleatorizados. Seleccionaron revisiones sistemáticas que cumplieran con los criterios metodológicos establecidos por Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE). Solo se incluyeron evaluaciones económicas de la región latinoamericana.

La calidad metodológica de las revisiones sistemáticas incluidas fue evaluada usando la herramienta AMSTAR.

### Resultados

Consideraron una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorizados que comparo antipsicóticos inyectables de acción prolongada con antipsicóticos orales respecto a la eficacia y seguridad en pacientes con trastorno psicótico de reciente aparición. Dentro de los 5 estudios seleccionados, solo 1 comparaba paliperidona con antipsicóticos orales. Este estudio comparo paliperidona inyectable frente a monoterapia con diferentes antipsicóticos

que los participantes ya venían tomando (aripiprazol, haloperidol, olanzapina, paliperidona, quetiapina y risperidona). Los participantes tenían un diagnóstico reciente de esquizofrenia y fueron asignados al azar a recibir ambos tratamientos. El tiempo hasta la recaída fue significativamente mayor con paliperidona en comparación a los antipsicóticos orales, el 85% de los pacientes no tuvo recaídas a los 469 días en comparación a 249 del grupo de antipsicóticos orales ( $p = 0.019$ ). Significativamente menos pacientes que recibieron paliperidona presentaron criterios de recaída con 52 casos (14,8%) frente a 76 (20,9%) con antipsicóticos orales (RRR 29,4%;  $p = 0,032$ ). También se observó una mejora significativa en la escala de PANSS a favor de paliperidona ( $p = 0,021$ ).

Con respecto a las guías de práctica clínica, 3 de ellas mencionan a la paliperidona como opción de tratamiento en pacientes con esquizofrenia, sin hacer una preferencia de este tratamiento por sobre otro.

Se seleccionaron 3 evaluaciones de tecnología sanitarias (Brasil, Canadá y Perú) los cuales no recomiendan la inclusión de paliperidona en las coberturas de tratamiento de pacientes con esquizofrenia. El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) del Seguro Social de Salud del Perú, elaboró en el año 2018 una evaluación de tecnología sanitaria con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de paliperidona en adultos con esquizofrenia, con mala adherencia a antipsicóticos orales y síntomas extrapiramidales intolerables al uso de antipsicóticos típicos de depósito. No recomiendan el uso de paliperidona debido a que la calidad de único ensayo controlado aleatorizado es metodológicamente baja, asimismo, mencionan que no se encuentran las referencias a las recomendaciones elaboradas por las guías de práctica clínica que recomiendan el uso de paliperidona.

En el 2016, el Sistema Integral de Salud (SIS) del Perú elaboró un informe para evaluar la paliperidona inyectable para el tratamiento de la esquizofrenia. Se incluyen 3 guías de práctica clínica que recomiendan el uso de paliperidona inyectable; sin embargo, se presentan alertas de seguridad por parte de la DIGEMID que reportan aumento en la mortalidad en pacientes mayores de 60 años.

En el mismo año, el SIS realiza un análisis anual de los costos de introducción de la paliperidona inyectable en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia. Se presentan los siguientes precios del medicamento en base a la dosis: S/ 2304,54 para la dosis de 150 mg, S/ 2304,54 para la dosis de 100 mg y S/ 1728 para la dosis de 75 mg. Se realizó 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/ 19521,36 a S/ 37448,84 y en pacientes previamente tratados con risperidona inyectable de acción prolongada, con costo anual de S/ 25920 a S/ 34456.

La presente ETS no recomienda la incorporación de paliperidona inyectable al sistema peruano de salud.

## RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

### Revisiones sistemáticas y/o metaanálisis

**Wang D. et al (2024)<sup>21</sup>**, realizaron una revisión sistemática y metaanálisis en red de ensayos controlados aleatorizados de pacientes con esquizofrenia en fase aguda, con el objetivo de investigar la eficacia comparativa y tolerabilidad de los antipsicóticos atípicos de segunda generación e inyectables de acción prolongada.

### Medidas de resultados

El resultado principal fue el cambio de los síntomas generales evaluados mediante la escala PANSS o la escala BPRS. Los resultados secundarios fueron síntomas positivos y negativos, calidad de vida y efectos adversos.

**Tabla 6. Cambios en los síntomas generales (resultado primario)**

|                      |                      |                      |                      |                      |                      |                      |                      |         |  |                      |                      |                      |
|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------|--|----------------------|----------------------|----------------------|
| Olanzapine LAI       |                      |                      |                      |                      |                      |                      |                      |         |  | -0.66 [-1.00; -0.33] |                      |                      |
| -0.07 [-0.43; 0.29]  | Risperidone LAI      | -0.12 [-0.46; 0.22]  |                      |                      |                      |                      |                      |         |  | -0.10 [-0.27; 0.06]  | -0.62 [-0.81; -0.43] |                      |
| -0.11 [-0.45; 0.22]  | -0.04 [-0.19; 0.10]  | Olanzapine oral      |                      |                      |                      |                      |                      |         |  | -0.16 [-0.31; -0.01] | -0.52 [-0.61; -0.43] |                      |
| -0.12 [-0.50; 0.25]  | -0.05 [-0.26; 0.16]  | -0.01 [-0.19; 0.17]  | Aripiprazole LAI     |                      |                      |                      |                      |         |  | -0.09 [-0.55; 0.38]  | 0.09 [-0.24; 0.41]   | -0.64 [-0.86; -0.43] |
| -0.18 [-0.52; 0.15]  | -0.11 [-0.26; 0.04]  | -0.07 [-0.15; 0.01]  | -0.06 [-0.24; 0.12]  | Risperidone oral     | 0.37 [-0.28; 1.02]   |                      |                      |         |  | -0.14 [-0.39; 0.11]  | -0.52 [-0.61; -0.43] |                      |
| -0.19 [-0.54; 0.15]  | -0.12 [-0.29; 0.04]  | -0.08 [-0.18; 0.02]  | -0.07 [-0.27; 0.13]  | -0.01 [-0.13; 0.11]  | Paliperidone oral    |                      |                      |         |  |                      | -0.50 [-0.63; -0.37] |                      |
| -0.21 [-0.56; 0.14]  | -0.14 [-0.27; -0.01] | -0.10 [-0.23; 0.04]  | -0.09 [-0.29; 0.11]  | -0.03 [-0.17; 0.11]  | -0.02 [-0.18; 0.14]  | Paliperidone LAI     |                      |         |  |                      | -0.42 [-0.57; -0.28] |                      |
| -0.26 [-0.61; 0.08]  | -0.19 [-0.35; -0.03] | -0.15 [-0.25; -0.05] | -0.14 [-0.32; 0.04]  | -0.08 [-0.19; 0.03]  | -0.07 [-0.20; 0.07]  | -0.05 [-0.20; 0.10]  | Aripiprazole oral    |         |  |                      | -0.38 [-0.51; -0.25] |                      |
| -0.66 [-1.00; -0.33] | -0.59 [-0.73; -0.46] | -0.55 [-0.62; -0.48] | -0.54 [-0.71; -0.37] | -0.48 [-0.55; -0.41] | -0.47 [-0.58; -0.37] | -0.45 [-0.57; -0.33] | -0.40 [-0.50; -0.31] | Placebo |  |                      |                      |                      |

### Resultados

No se encontró comparaciones directas entre la tecnología y los comparadores de interés, por lo que se analizó las comparaciones indirectas mostradas en la tabla 2. El campo inferior izquierdo corresponde a los resultados del metaanálisis en red; los tratamientos están ordenados según la estimación puntual en comparación con el placebo. Se puede observar que los resultados en las comparaciones indirectas de paliperidona inyectable (LAI) con olanzapina oral (-0,10; IC 95% -0,23 a 0,04) y risperidona oral (-0,03; IC 95% -0,17 a 0,11) no muestra diferencia estadísticamente significativa.

### Ensayos controlados aleatorizados

**McEvoy J. et al (2014)<sup>22</sup>**, realizaron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y multicéntrico con el objetivo de comparar la eficacia del palmitato de paliperidona de acción prolongada y decanoato de haloperidol de acción prolongada. El ensayo se realizó en 22 centros de investigación de Estados Unidos.

<sup>21</sup> Wang D, Schneider-Thoma J, Sifakis S, Qin M, Wu H, Zhu Y, Davis JM, Priller J, Leucht S. Efficacy, acceptability and side-effects of oral versus long-acting- injectables antipsychotics: Systematic review and network meta-analysis. Eur Neuropsychopharmacol. 2024 Jun;83:11-18. doi: 10.1016/j.euroneuro.2024.03.003. Epub 2024 Mar 15. PMID: 38490016.

<sup>22</sup> McEvoy JP, Byerly M, Hamer RM, Dominik R, Swartz MS, Rosenheck RA, Ray N, Lambert JS, Buckley PF, Wilkins TM, Stroup TS. Effectiveness of paliperidone palmitate vs haloperidol decanoate for maintenance treatment of schizophrenia: a randomized clinical trial. JAMA. 2014 May 21;311(19):1978-87. doi: 10.1001/jama.2014.4310. Erratum in: JAMA. 2014 Oct 8;312(14):1473. PMID: 24846035; PMCID: PMC4101890.

## Participantes

Los pacientes eran adultos entre 18 y 65 años con diagnóstico de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo según criterios de la DSM-IV. Los pacientes eran elegibles si tenía probabilidad de beneficiarse del tratamiento con paliperidona o haloperidol de acción prolongada y presentaban riesgo de fracaso de la eficacia en base a antecedentes de mala adherencia. Trescientos once pacientes fueron elegibles y aleatorizados, los tratamientos del estudio fueron paliperidona inyectable en dosis de 39 mg, 78 mg, 117 mg, 156 mg y 234 mg; y haloperidol en viales de 50 o 100 mg/ml. La dosis inicial recomendada de paliperidona fue 234 mg IM el día 1, seguida el día 8 con 156 mg IM. La dosis mensual estándar recomendada fue de 117 mg. La dosis inicial recomendada de haloperidol fue de 50 mg IM el día 1, seguida el día 8 con 50 mg IM. El día 28, la dosis recomendada de haloperidol fue de 75 mg IM, seguida el día 56 y en las visitas mensuales subsiguientes con 50 mg IM.

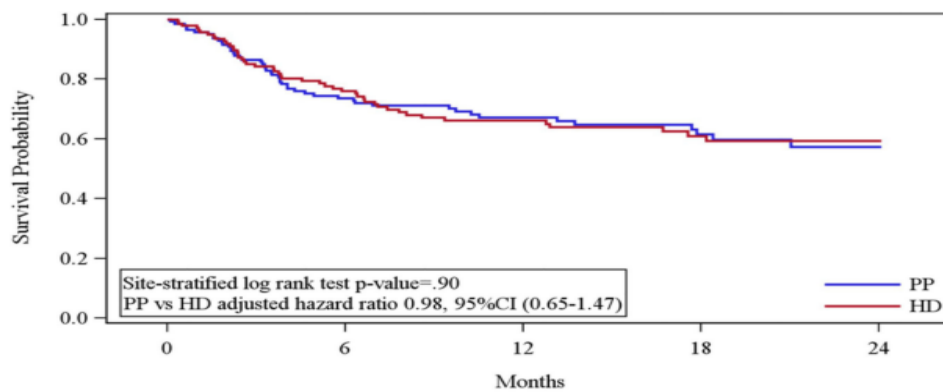
## Medidas de resultado

El resultado primario fue el fracaso de la eficacia, que reflejó un control inadecuado de la psicopatología de la esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo. Los criterios considerados fueron hospitalización psiquiátrica; necesidad de estabilización de la crisis; aumento clínicamente significativo en la frecuencia de las visitas ambulatorias; la decisión de un médico de suspender el inyectable asignado debido al beneficio terapéutico inadecuado; o, la necesidad continua o repetida de medicación antipsicótica oral adyuvante.

Los resultados secundarios incluyeron el cambio en el peso desde el inicio y los peores cambios en la glucosa en sangre en ayunas, la hemoglobina glicosada, el colesterol, los triglicéridos y la prolactina. Los peores cambios (p. ej., el nivel más alto registrado de triglicéridos, los niveles más bajos registrados de lipoproteína de alta densidad) se utilizaron para estos resultados medidos en laboratorio porque se permitieron las intervenciones para tratar las anomalías. Otros resultados secundarios importantes incluyeron medidas de movimientos involuntarios anormales, acatisia, parkinsonismo y funcionamiento sexual. El peso y las medidas de los efectos secundarios neurológicos se obtuvieron en todas las visitas del estudio. Se obtuvieron análisis de sangre de laboratorio en la selección, en los meses 3 y 6, y luego cada 6 meses. Se interrogó sistemáticamente a los pacientes sobre 12 efectos adversos comúnmente asociados con los medicamentos antipsicóticos en cada visita. Los síntomas se midieron utilizando la escala de síndrome positivo y negativo (PANSS) al inicio, en el mes 1 y luego cada tres meses.

## Resultados

Ciento cuarenta y cinco pacientes fueron asignados a cada brazo de tratamiento, con un seguimiento de una mediana de 488 días (225 – 645). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la tasa de fallo de eficacia (49 [33,8%] para paliperidona frente a 47 [32,4%] para haloperidol;  $p = 0.90$ , HR ajustado por PANSS 0.98, IC 95% 0.65 a 1.7). Las razones más comunes del fallo de eficacia fueron la hospitalización psiquiátrica (44 [89,8%] de paliperidona y 34 [72,3%] de eventos de haloperidol) y la interrupción del tratamiento clínico con la medicación del estudio debido a un efecto terapéutico inadecuado (34 [69,4%] de paliperidona y 28 [59,6%] de eventos de haloperidol).

**Figura 2. Gráfico de Kaplan-Meier para el resultado de falla de eficacia**


| No. at Risk    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |  |  |
|----------------|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|--|--|
| PP             | 145 | 119 | 91 | 76 | 62 | 51 | 36 | 26 | 10 |  |  |
| HD             | 145 | 107 | 88 | 71 | 64 | 51 | 39 | 30 | 13 |  |  |
| No. with Event |     |     |    |    |    |    |    |    |    |  |  |
| PP             | 0   | 19  | 36 | 39 | 43 | 45 | 47 | 48 | 49 |  |  |
| HD             | 0   | 21  | 31 | 41 | 42 | 44 | 46 | 47 | 47 |  |  |

Las disminuciones en las puntuaciones totales de la PANSS desde el inicio fueron similares para ambos grupos en cada punto temporal. Por ejemplo, en el mes 6, el cambio de la media de mínimos cuadrados de la PANSS fue de -6,87 (-8,79, -4,94) para paliperidona y de -6,40 (-8,32, -4,48) para haloperidol. Además, las tasas de interrupción del tratamiento debido a cualquier causa (104/147 [70,7%] para paliperidona y 101/147 [68,7%] para haloperidol) y debido a efectos secundarios inaceptables (15/146 [10,2%] para paliperidona y 14/147 [9,5%] para haloperidol) fueron similares.

### Evaluación del riesgo de sesgo

El estudio fue aleatorizado mediante un sistema de internet, no se menciona sobre si hubo o no ocultamiento de la asignación aleatoria. Hubo cegamiento para los pacientes del estudio como también para los médicos que administraban los tratamientos, pero no para los evaluadores de los resultados. Por lo que al estudio se le atribuye en moderado riesgo de sesgo global.

**Tabla 7. Evaluación del riesgo de sesgo mediante la herramienta RoB**

| DESENLACES                         | ECA              | DOMINIOS                             |                               |                                 |                         |   |                                 |  |              |
|------------------------------------|------------------|--------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------|---|---------------------------------|--|--------------|
|                                    |                  | SESGO DE SELECCIÓN                   |                               | SESGO DE REALIZACIÓN            |                         | SESGO DE DETECCIÓN                          | SESGO DE DESGASTE               | SESGO DE NOTIFICACION                    | OTROS SESGOS |
|                                    |                  | Generación de la secuencia aleatoria | Ocultamiento de la asignación | Cegamiento de los participantes | Cegamiento del personal | Cegamiento de los evaluadores del desenlase | Datos de resultados incompletos | Notificación selectiva de los resultados | Otros        |
| Falla de la eficacia               | McEvoy J. (2014) | ●                                    | ●                             | ●                               | ●                       | ●   | ●                               | ●  | ●            |
| Disminución de puntuación de PANSS | McEvoy J. (2014) | ●                                    | ●                             | ●                               | ●                       | ●   | ●                               | ●  | ●            |

**Schreiner A. et al (2015)<sup>23</sup>**, realizaron un ensayo controlado aleatorizado, prospectivo, multicéntrico, abierto (ciego para el evaluador), de 24 meses de duración en pacientes con diagnóstico reciente (dentro de 1 a 5 años) de esquizofrenia y ejecutado en 141 centros en 26 países.

### Participantes

Los pacientes que experimentaron un episodio agudo de esquizofrenia con una puntuación total PANSS de 70 a 120 en la selección fueron elegibles para este estudio si tenían entre 18 y 65 años, con diagnóstico de esquizofrenia según los criterios del manual DSM-IV realizado entre 1 y 5 años antes y un historial de  $\geq 2$  recaídas que requirieron hospitalización psiquiátrica en los 24 meses anteriores; esto puede haber incluido el episodio agudo actual.

Después de la selección, los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a paliperidona o a tratamiento antipsicótico oral e inmediatamente ingresaron a la fase inicial de tratamiento oral agudo de 2 semanas. A los pacientes aleatorizados a paliperidona se les reemplazó su antipsicótico oral anterior con paliperidona oral (rango de dosis: 3 - 12 mg una vez al día). A los pacientes aleatorizados a antipsicóticos orales se les reemplazó su antipsicótico oral anterior con un antipsicótico oral diferente al que usaban cuando recayeron, según indicación clínica del investigador. En ambos grupos de tratamiento, la dosis de los antipsicóticos orales previos se redujo gradualmente durante un máximo de 7 días.

Los pacientes aleatorizados a paliperidona recibieron 150 mg IM el día 1, 100 mg IM el día 8, 75 mg IM el día 38 y una vez al mes una dosis flexible de 25 a 150 mg IM. Los aleatorizados al brazo de antipsicóticos orales continuaron con el mismo fármaco que se les había prescrito en la fase inicial de tratamiento oral agudo, a la dosis definida por el investigador. Se permitieron ajustes de dosis durante todo el estudio dentro del rango de dosis aprobado localmente. Las evaluaciones se realizaron el día 1, día 8 y luego mensualmente durante los primeros 4 meses, a los 6 meses y trimestralmente a partir de entonces hasta el mes 24. Los efectos adversos y los medicamentos concomitantes se registraron continuamente. En caso de recaída, se finalizó el tratamiento con la medicación del estudio; se pudo iniciar un antipsicótico alternativo a discreción del investigador.

### Medidas de resultado

El resultado principal fue el tiempo hasta la recaída. Los resultados secundarios incluyeron la proporción de pacientes con recaída al final del estudio, las puntuaciones totales y de subescala de la PANSS, el porcentaje de pacientes que responden al tratamiento ( $\geq 30$  % de disminución en la puntuación total de la PANSS desde el inicio hasta la última observación trasladada al final del estudio), CGI-S, escala de rendimiento personal y social (PSP), satisfacción del tratamiento del paciente.

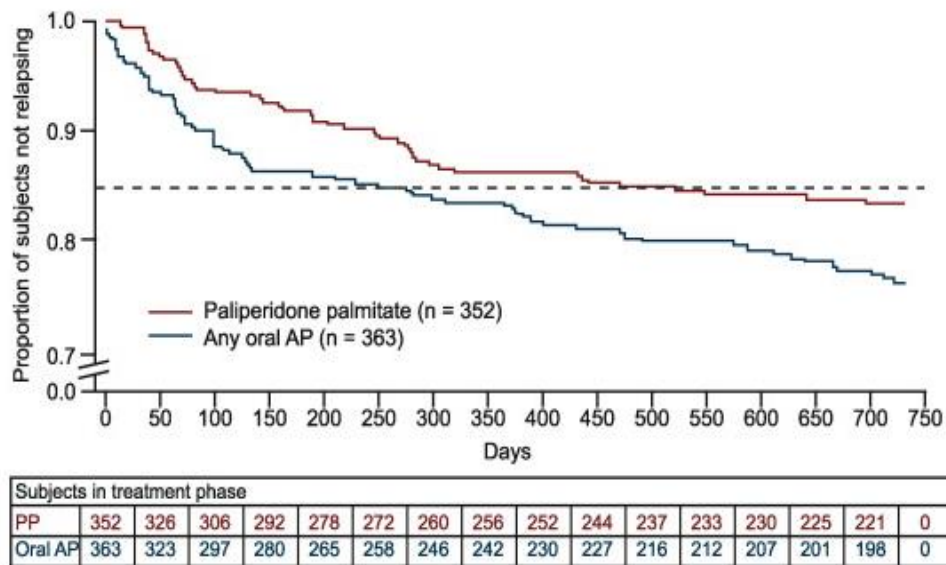
### Resultados

En total, 769 pacientes fueron aleatorizados y entraron a la fase inicial del tratamiento oral agudo de 2 semanas. No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos en ningún grupo demográfico inicial.

<sup>23</sup> Schreiner A, Adamsoo K, Altamura AC, Franco M, Gorwood P, Neznanov NG, Schronen J, Ucock A, Zink M, Janik A, Cherubin P, Lahaye M, Hargarter L. Paliperidone palmitate versus oral antipsychotics in recently diagnosed schizophrenia. *Schizophr Res*. 2015 Dec;169(1-3):393-399. doi: 10.1016/j.schres.2015.08.015. Epub 2015 Oct 1. PMID: 26431793.

El tiempo hasta la recaída fue significativamente mayor en pacientes que recibieron paliperidona inyectable en comparación con aquellos que recibieron antipsicóticos orales ( $P = 0,019$ ; razón de riesgo 1,5; IC 95% 1,1, a 2,2). El percentil 85 para el tiempo hasta la recaída fue de 469 días para paliperidona frente a 249 días para antipsicóticos orales. Significativamente menos pacientes que recibieron paliperidona cumplieron los criterios de recaída (52 [14,8%] frente a 76 [20,9%, antipsicóticos orales];  $P = 0,032$ ), lo que representa una reducción del riesgo relativo del 29,4%.

**Figura 3. Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo hasta la recaída**



Se observó una mejoría estadísticamente significativa mayor en la puntuación total de la PANSS en el día 8 (cambio medio - 4,8 frente a - 3,7 [antipsicóticos orales];  $P = 0,021$ ); se observó una tendencia a favor de paliperidona en el punto final (cambio medio - 16,6 frente a - 14,1 [antipsicóticos orales];  $P = 0,075$ ). En el punto final, se observó una mejoría  $\geq 30\%$  en la puntuación total de la PANSS en el 75,6% (paliperidona) frente al 69,4% (antipsicóticos orales) de los pacientes ( $P = 0,079$ ). Ambos brazos de tratamiento mostraron mejoras significativas comparables en cada punto temporal para la puntuación total de la PANSS. Se observaron mejoras significativamente mayores a favor de paliperidona para la puntuación de la subescala de psicopatología general de la PANSS en el día 8 ( $P = 0,018$ ) y el punto final ( $P = 0,045$ ), y para los "pensamientos desorganizados" (día 8,  $P = 0,042$ ) y "hostilidad/excitación incontrolada" (día 8,  $P = 0,033$ , punto final,  $P = 0,008$ ).

Al final del estudio, el 65,4% de los pacientes que recibían paliperidona y el 65% de los que recibían antipsicóticos orales se clasificaron como leves o menos graves, en comparación con el 14% y el 16,1%, respectivamente, al inicio (puntuación total de la CGI-S). Los cambios en la CGI-S desde el inicio hasta el final del estudio fueron estadísticamente significativos dentro de cada grupo; no alcanzaron la significación estadística entre los grupos ( $P = 0,4837$ ).

La puntuación total de PSP mejoró significativamente desde el inicio hasta el final en ambos grupos (cambio medio 9,8 [paliperidona] frente a 8,7 [antipsicóticos orales]; ambos  $P < 0,0001$  dentro de los grupos); estas mejoras no fueron significativas entre los grupos ( $P = 0,2831$ ). Se observaron mejoras significativas en las puntuaciones de SF-36, EQ-5D y SWN-S en ambos brazos de tratamiento. No se observaron diferencias significativas entre los

grupos, excepto una mejora significativamente mayor en la puntuación del índice EQ-5D a favor de los antipsicóticos orales en el mes 12 ( $P = 0,017$ ).

### Evaluación del riesgo de sesgo

El estudio no menciona la manera por la cual se aleatorizo a los pacientes, así como tampoco el ocultamiento de la asignación aleatoria. Un punto crítico del estudio es su diseño abierto, los pacientes estuvieron conscientes del tratamiento que se les administro y el personal que lo hizo tampoco estuvo cegado. Esto genera un alto riesgo de sesgo de realización que compromete la confianza de los resultados (al ser los desenlaces del estudio de carácter subjetivo). El patrocinador del estudio participo en la concepción y el diseño del estudio, así como en la recopilación, el análisis y la interpretación de los datos.

En conclusión, al presentar alto riesgo de sesgo en dominios críticos en relación a los desenlaces, el estudio presenta un riesgo de sesgo global alto.

**Tabla 8. Evaluación del riesgo de sesgo mediante la herramienta RoB**

| DESENLACES                    | ECA                 | DOMINIOS                             |                               |                                 |                         |   |                                 |  |              |
|-------------------------------|---------------------|--------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------|---|---------------------------------|--|--------------|
|                               |                     | SESGO DE SELECCIÓN                   |                               | SESGO DE REALIZACION            |                         | SESGO DE DETECCION                          | SESGO DE DESGASTE               | SESGO DE NOTIFICACION                    | OTROS SESGOS |
|                               |                     | Generacion de la secuencia aleatoria | Ocultamiento de la asignacion | Cegamiento de los participantes | Cegamiento del personal | Cegamiento de los evaluadores del desenlase | Datos de resultados incompletos | Notificacion selectiva de los resultados | Otros        |
| Tiempo hasta la recaida       | Schreiner A. (2015) | ●                                    | ●                             | ●                               | ●                       | ●   | ●                               | ●  | ●            |
| Cambio en la puntuacion PANSS | Schreiner A. (2015) | ●                                    | ●                             | ●                               | ●                       | ●   | ●                               | ●  | ●            |

**Huang M. et al (2018)<sup>24</sup>**, realizaron un ensayo aleatorizado de 13 semanas, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y los efectos metabólicos de las inyecciones de palmitato de paliperidona en comparación a olanzapina en pacientes con primer episodio de esquizofrenia.

### Participantes

Los pacientes elegibles cumplieron con criterios diagnósticos según el DSM-IV con puntuación PANSS entre 60 y 120, no haber recibido tratamiento con antipsicóticos e índice de masa corporal mayor o igual a 18. Los pacientes fueron aleatorizados al grupo de paliperidona inyectable u olanzapina oral. Los pacientes del grupo paliperidona recibieron la administración el día 1 (234 mg) y el día 8 (156 mg). Seguido cada 4 semanas de inyecciones en deltoides o glúteos según la elección del paciente los días 36 (78 o 156 mg) y 64 (78, 156 o 234 mg). El investigador podría aumentar o disminuir la dosis del medicamento del estudio los días 36 y 64 dependiendo de la evaluación de la tolerabilidad y eficacia. La olanzapina oral se suministró en comprimidos de 5 mg. La dosis en este grupo

<sup>24</sup> Huang M, Yu L, Pan F, Lu S, Hu S, Hu J, Chen J, Jin P, Qi H, Xu Y. A randomized, 13-week study assessing the efficacy and metabolic effects of paliperidone palmitate injection and olanzapine in first-episode schizophrenia patients. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2018 Feb 2;81:122-130. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.10.021. Epub 2017 Oct 31. PMID: 29097257.

se fijó en 5 mg al día durante la primera semana y podía aumentarse o disminuirse por el investigador según la tolerabilidad y eficacia evaluadas después de la primera semana.

## Resultados

La variable principal de eficacia fue el cambio en la puntuación de la PANSS desde el inicio hasta el final (semana 13).

La disminución media en la puntuación total de la PANSS al final del estudio fue de 32.71 (+/- 19.49) en el grupo de paliperidona inyectable y de 36.62 (+/- 17.09) en el grupo de olanzapina. Sin diferencias significativas entre ambos grupos. En el conjunto de análisis por intención a tratar, el porcentaje de pacientes cuya puntuación total en la PANSS disminuyó más de un 30% en el punto final en comparación con el valor inicial fue del 67,9% en el grupo de paliperidona y del 75,8% en el grupo de olanzapina, aunque no se observó significancia estadística. En el conjunto de análisis por protocolo para los grupos de paliperidona y olanzapina, el porcentaje fue del 73,1% y el 88%, respectivamente, también sin diferencias estadísticas. En general, los dos grupos no difirieron significativamente en el cambio de las puntuaciones totales de la PANSS a lo largo de las 13 semanas del ensayo.

## Evaluaciones económicas

**Rosenheck R. et al (2017)<sup>25</sup>**, realizaron una evaluación de costo-efectividad de palmitato de paliperidona y haloperidol decanoato en relación al estudio realizado por McEvoy J. y colaboradores en el 2014.

### Medidas de resultados

Los resultados primarios fueron los años de vida ajustados por calidad (AVAC) y los costos totales desde la perspectiva del sistema de atención de salud. El análisis coste-efectividad depende de una única medida de la calidad de vida relacionada con la salud que aborde tanto las ganancias como las pérdidas debidas a los efectos adversos. Se recomienda que los estados de salud se expresen como AVAC, un año de vida calificado en una escala cardinal de 0 (la peor salud posible) a 1 (salud perfecta).

La perspectiva económica abordó los costos totales de la atención médica (uso de servicios de salud mental y médicos, además de medicamentos a precios que enfrenta el sistema de salud). El uso de los servicios se evaluó mediante entrevistas trimestrales detalladas realizadas por personal de investigación capacitado, que documentaron el uso de servicios de salud psiquiátricos y médicos, tanto para pacientes hospitalizados como ambulatorios. Los costos se calcularon multiplicando el número de unidades de cada tipo de servicio recibido por el costo unitario estimado de dicho servicio y sumando los resultados de los diferentes servicios.

Los costos de los medicamentos antipsicóticos, otros psicotrópicos y no psicotrópicos se basaron en precios con descuento según la Lista de Precios de Suministro Federal, que son los precios más bajos disponibles para medicamentos no genéricos, es decir, los precios más conservadores. La unidad de análisis para la evaluación de costos es el costo promedio total de salud por trimestre (costos mensuales promedio multiplicados por 3), incluyendo los

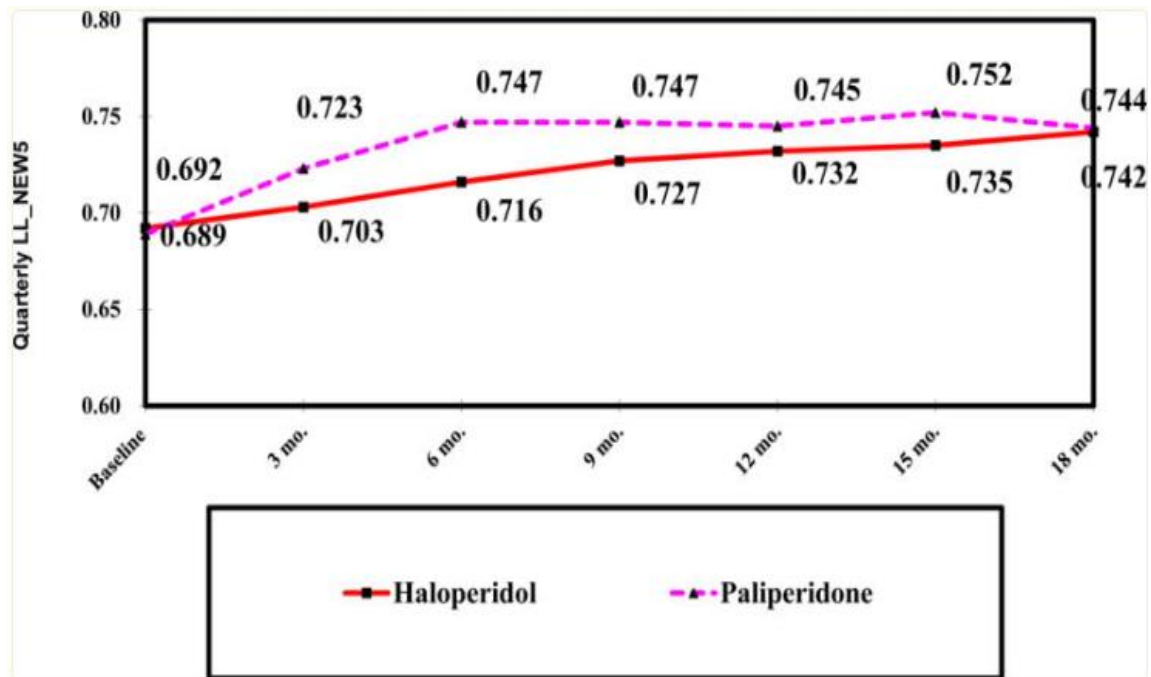
<sup>25</sup> Rosenheck RA, Leslie DL, Sint KJ, Lin H, Li Y, McEvoy JP, Byerly MJ, Hamer RM, Swartz MS, Stroup TS. Cost-Effectiveness of Long-Acting Injectable Paliperidone Palmitate Versus Haloperidol Decanoate in Maintenance Treatment of Schizophrenia. *Psychiatr Serv.* 2016 Oct 1;67(10):1124-1130. doi: 10.1176/appi.ps.201500447. Epub 2016 Jun 1. PMID: 27247177; PMCID: PMC5048499.

costos de todos los servicios de salud, los medicamentos del estudio en las dosis prescritas y otros medicamentos recetados.

#### Años de vida ajustados por calidad

Se evidencian puntuaciones ligeramente más altas para palmitato de paliperidona en comparación a haloperidol decanoato de 0.297 AVAC durante 18 meses ( $p < 0.03$ ).

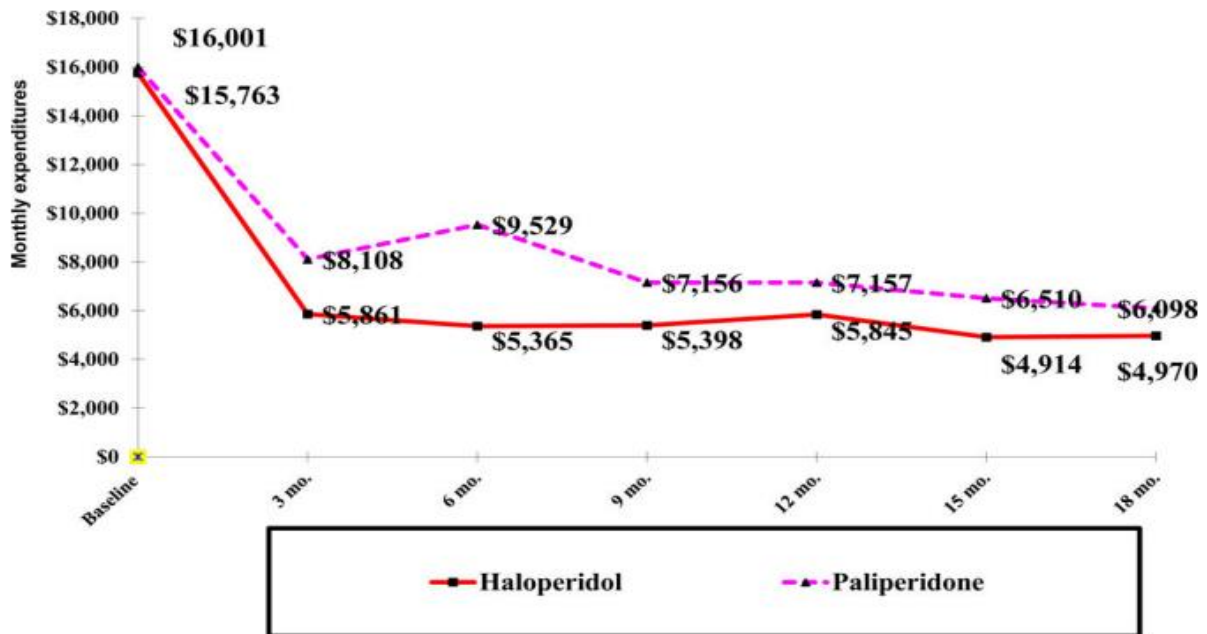
**Figura 4. Comparación de paliperidona inyectable y haloperidol inyectable en años de vida ajustados por calidad (AVAC)**



#### Costos

Los costos de los antipsicóticos fueron \$ 2.213 mayores por trimestre para el grupo de palmitato de paliperidona que para el grupo de haloperidol decanoato ( $p < 0.001$ ). No se observaron diferencias significativas en los costos de otros medicamentos. Tampoco se observaron diferencias significativas entre los tratamientos en el uso total de servicios de salud mental y ambulatorios, ni en los costos de los servicios relacionados (excluyendo medicamentos). Los costos totales de servicios de salud, incluyendo los medicamentos, fueron de \$ 2.100 mayores por trimestre para el grupo de palmitato de paliperidona que para el grupo de haloperidol decanoato ( $p < 0.001$ ).

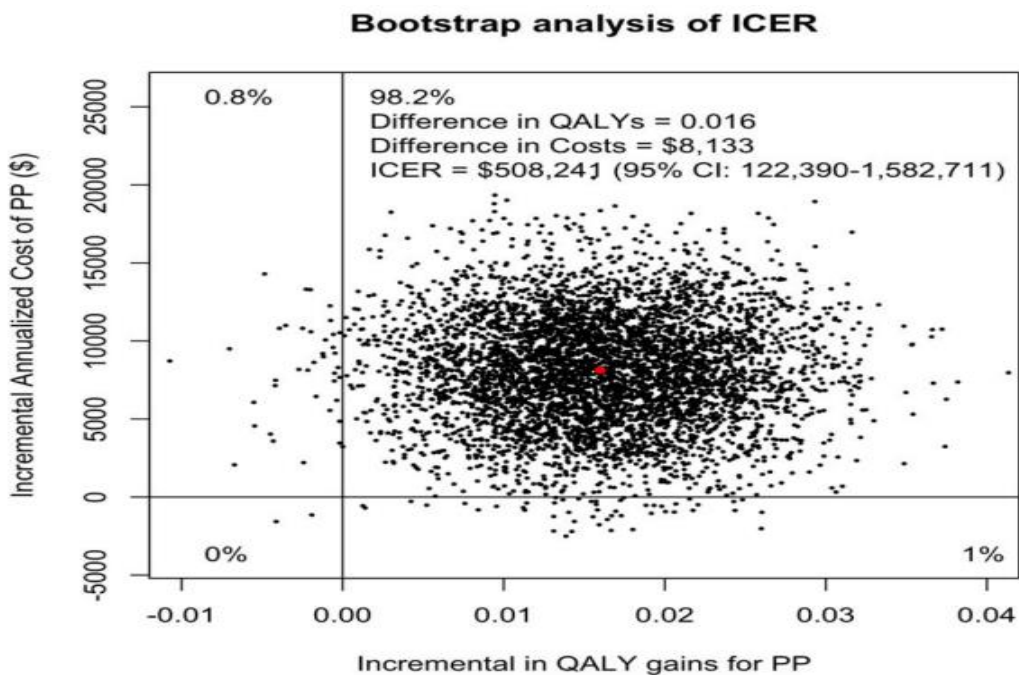
**Figura 5. Costos totales trimestrales de pacientes ambulatorios, hospitalizados y de medicamentos**



**Costo-efectividad / beneficios netos para la salud**

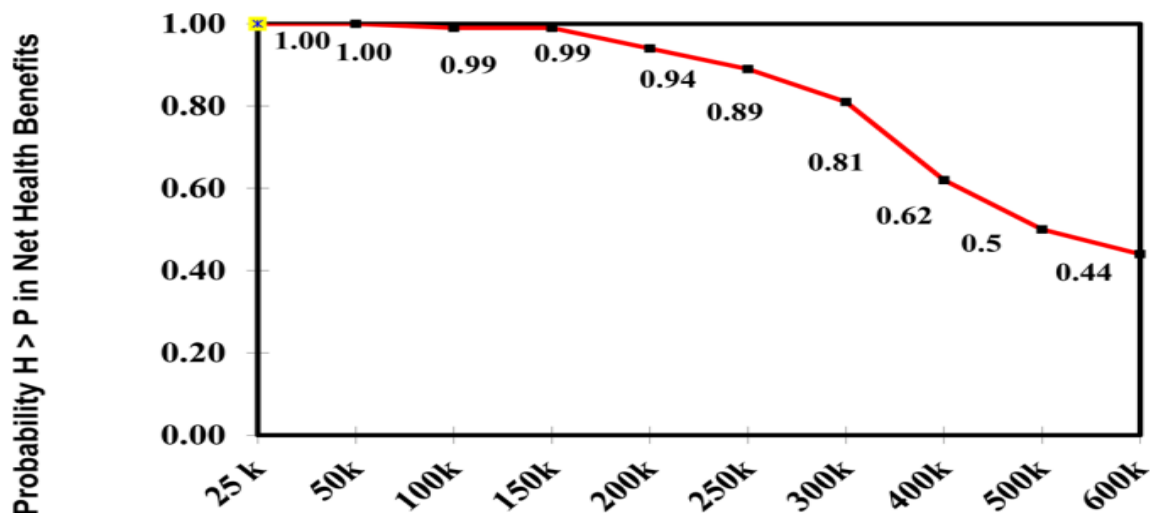
La división de los costos incrementales por los beneficios incrementales en el análisis bootstrap generó una relación costo-efectividad incremental de \$ 508,241/AVAC (IC del 95% = \$ 122,390 – \$ 1,582,711) para palmitato de paliperidona en comparación con haloperidol decanoato con el 98% de las observaciones cayendo en el cuadrante superior derecho del plano costo-efectividad, lo que indica mayores beneficios para paliperidona, así como mayores costos.

**Figura 6. Análisis de la relación coste-efectividad incremental (ICER)**



El análisis de los beneficios netos para la salud, expresados en dólares para cada valor estimado de AVAC, mostró que el haloperidol decanoato tiene una probabilidad de 0,95 de ser más rentable que el palmitato de paliperidona con valores de AVAC inferiores a 150.000 dólares y de 0,81 si el valor de los AVAC es de 300.000 dólares. La probabilidad de que el haloperidol decanoato sea más rentable que el palmitato de paliperidona disminuye de forma constante con valores de AVAC superiores a 300.000 dólares, y es de tan solo 0,50 con 500.000 dólares por AVAC y de 0,44 con 600.000 dólares.

**Figura 7. Curva de aceptabilidad de costo-efectividad**



El haloperidol decanoato resulto ser más rentable que la paliperidona inyectable, lo que sugiere que los beneficios ligeramente mayores de la paliperidona inyectable no justifican sus costos de patente marcadamente alto.

### Estudios observacionales

No se encontraron estudios que respondan a la pregunta clínica.

## RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

### Revisiones sistemáticas y/o metaanálisis

No se encontraron estudios que respondan a la pregunta clínica

### Ensayos controlados aleatorizados

**McEvoy J. et al (2014)<sup>20</sup>**, realizaron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y multicéntrico con el objetivo de comparar la eficacia y seguridad del palmitato de paliperidona de acción prolongada y decanoato de haloperidol de acción prolongada. El ensayo se realizó en 22 centros de investigación de Estados Unidos.

## Seguridad

En promedio, a los pacientes que se les administro palmitato de paliperidona aumentaron de peso progresivamente con el tiempo, mientras que a los que se administró haloperidol decanoato lo perdieron. Al sexto mes, la media del cambio de peso para el grupo de palmitato de paliperidona fue de + 2.17 kg (1.25 a 3.09) y para el grupo de haloperidol decanoato fue de - 0.96 kg (-1.88 a 0.04). Siete pacientes del grupo de palmitato de paliperidona (4.8%) en comparación con 2 (1.4%) del grupo de haloperidol decanoato interrumpieron el tratamiento debido al aumento de peso.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en el cambio medio en los niveles más altos registrados de HbA1c, glucosa, colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos; o en los niveles más bajos registrados de colesterol HDL.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en los cambios en las calificaciones de movimientos involuntarios anormales según lo indicado por el cambio de la puntuación inicial en la Escala de Movimientos Involuntarios Anormales (AIMS) puntuación global 0,43 (0,31-0,55) para palmitato de paliperidona frente a 0,50 (0,38-0,62) para haloperidol decanoato;  $p = 0,39$ . No hubo diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de discinesia tardía probable; 15 en paliperidona (10,6%) y 21 en haloperidol (15,4%),  $p = 0,24$ . Los pacientes del grupo de haloperidol experimentaron mayores aumentos en las puntuaciones globales de la Escala de Acatisia de Barnes (BAS) 0,45 (0,31-0,59) para paliperidona frente a 0,73 (0,59-0,87) para haloperidol;  $p = 0,006$ . No hubo diferencia estadísticamente significativa en los cambios en las calificaciones de parkinsonismo medido por la puntuación media de la escala extrapiramidal de Simpson-Angus (SAS) 0,21 (0,16-0,27) para paliperidona frente a 0,25 (0,20-0,30) para HD;  $p = 0,34$ . Menos pacientes del grupo de paliperidona que de haloperidol comenzaron una medicación para tratar el parkinsonismo; 18 (15,8 %) frente a 27 (29,3 %),  $p = 0,007$  y la acatisia 5 (3,6 %) frente a 16 (11,0 %),  $p = 0,03$ . Las interrupciones del tratamiento debido a efectos adversos neurológicos según el criterio del médico fueron las siguientes: 2 pacientes (1,4 %) en HD y 1 (0,7 %) en paliperidona debido a acatisia; 3 (2,0%) en haloperidol comparado con 1 (0,7%) en paliperidona debido a parkinsonismo, y 4 (2,7%) en haloperidol comparado con 1 (0,7%) en paliperidona debido a discinesia tardía.

Los niveles séricos medios de prolactina aumentaron en hombres y mujeres tratados con paliperidona y haloperidol. El nivel máximo medio de prolactina fue mayor para paliperidona que para haloperidol en hombres (34,56  $\mu\text{g/L}$  (29,75 a 39,37) frente a 15,41  $\mu\text{g/L}$  (10,73 a 20,08),  $p < 0,001$ ) y en mujeres (75,19  $\mu\text{g/L}$  (63,03 a 87,36) frente a 26,84  $\mu\text{g/L}$  (13,29 a 40,40),  $p < 0,001$ ). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de hombres y mujeres que recibieron paliperidona o haloperidol y obtuvieron una puntuación en la escala ASEX  $\geq 19$ , lo que indica disfunción sexual. No se observaron diferencias significativas en la incidencia de ginecomastia o galactorrea.

En general, el 68% de los pacientes del grupo de paliperidona en comparación con el 59,9% de los que recibieron haloperidol informaron al menos un efecto adverso calificado como moderado o grave. El 16,3% de los pacientes que recibieron paliperidona en comparación con el 10,9% que recibieron haloperidol desarrollaron sialorrea. Este es el único elemento con una diferencia del 5% o más entre los grupos. Cincuenta y tres (36,1%) de los pacientes del grupo de paliperidona experimentaron un total de 69 efectos adversos graves (EAG) en comparación con 45 (30,6%) del grupo de haloperidol, que experimentaron un total de 64 EAG. Un participante masculino de unos 60 años murió por causas desconocidas aproximadamente seis semanas después de su última inyección de haloperidol.

**Schreiner A. et al (2015)<sup>21</sup>**, realizaron un ensayo controlado aleatorizado, prospectivo, multicéntrico, abierto (ciego para el evaluador), de 24 meses de duración en pacientes con diagnóstico reciente (dentro de 1 a 5 años) de esquizofrenia y ejecutado en 141 centros en 26 países.

### Seguridad y tolerabilidad

El efecto adverso informado con mayor frecuencia fue el aumento de peso. En la población de seguridad por intención de tratar (n = 715), se notificó  $\geq 1$  efecto adverso grave en el 11,6 % (paliperidona) y el 12,7 % (antipsicóticos orales) de los pacientes. Catorce (4,0 %) y 11 (3,0 %) pacientes abandonaron el estudio debido a efectos adversos en los grupos paliperidona y antipsicóticos orales, respectivamente. Se produjeron dos fallecimientos: uno por paro cardíaco (paliperidona), considerado no relacionado con el fármaco del estudio; y otro por muerte súbita (olanzapina oral), considerado dudosamente relacionado con el fármaco del estudio.

La proporción de pacientes con un evento adverso relacionado con la hiperprolactinemia o al menos un evento adverso relacionado con la prolactina fue similar entre los grupos de tratamiento (6,3 % [paliperidona] frente a 5% [antipsicóticos orales]). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en cuanto a los cambios desde el inicio hasta el final en las escalas de evaluación de síntomas extrapiramidales.

**Huang M. et al (2018)<sup>22</sup>**, realizaron un ensayo aleatorizado de 13 semanas, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y los efectos metabólicos de las inyecciones de palmitato de paliperidona en comparación a olanzapina en pacientes con primer episodio de esquizofrenia.

### Seguridad

La media de aumento de peso en el grupo de paliperidona 3.64 (+/- 4.98) kg fue menor en el grupo de olanzapina 4.86 (3.26) kg, aunque no hubo diferencias significativas entre los dos grupos a lo largo de las 13 semanas. El aumento del IMC fue significativo en ambos grupos, mientras que no se observó diferencia entre los grupos de paliperidona y olanzapina en el IMC (p=0.947).

Los triglicéridos en ayunas aumentaron solo en el grupo de olanzapina. Los niveles de LDL, colesterol, glucosa e insulina en ayunas aumentaron en ambos grupos sin significancia estadística. Los niveles de prolactina aumentaron en ambos grupos.

Las interrupciones debido a efectos adversos relacionados al tratamiento ocurrieron en 2 (de 7) en el grupo de paliperidona y 1 (de 8) en el grupo de olanzapina. Una paciente desarrollo distonía aguda y la otra no soporto el aumento de peso ni los trastornos menstruales en el grupo de paliperidona. La somnolencia fue el síntoma psiquiátrico más común (6 pacientes en el grupo de paliperidona y 17 en el grupo de olanzapina). Los efectos adversos relacionados a síntomas extrapiramidales, incluyen acatisia (7 en paliperidona y 2 en olanzapina) y temblor (6 en paliperidona y 2 en olanzapina). Los síntomas gastrointestinales (boca seca y estreñimiento) fueron comunes en ambos grupos.

Se presentó taquicardia 7 pacientes del grupo de paliperidona y 8 del grupo de olanzapina. Dos pacientes en el grupo de paliperidona y uno en el grupo de olanzapina informaron

hipotensión ortostática. Se observaron efectos adversos relacionados con la prolactina en 4 pacientes en el grupo de paliperidona y en 1 paciente en el grupo de olanzapina.

## Estudios observacionales

No se encontraron estudios que respondan a la pregunta clínica

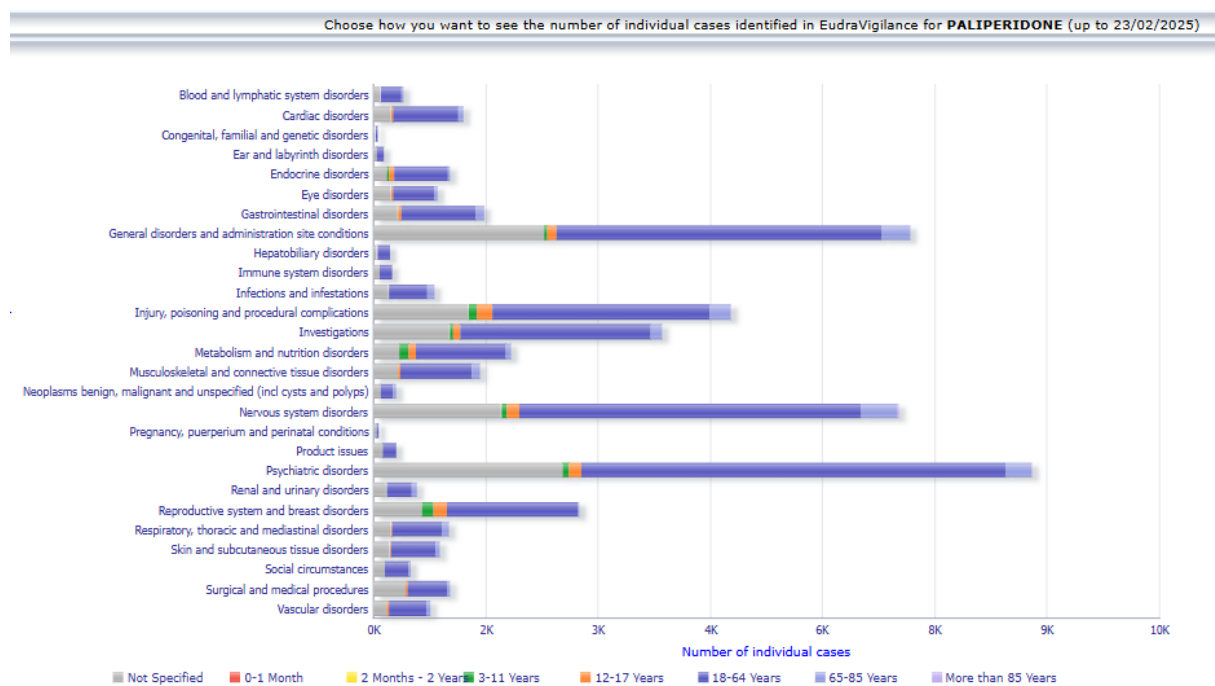
## VigiAccess<sup>26</sup>

En la base de datos de la Organización Mundial de Salud (OMS) indica que hasta la fecha se recuperaron un total de 57 673 registros de sospecha de reacciones adversas del medicamento paliperidona.

## Eudravigilancia<sup>27</sup>

En la base de datos de la Agencia Europea de Medicamentos indica que hasta el 23 de febrero de 2025 se reportaron 23 831 casos de sospecha de reacciones adversas para el medicamento paliperidona.

**Figura 8. Reporte de sospecha de reacciones adversas para paliperidona inyectable**



## RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS

En esta sección se presentan los resultados de la estimación de los costos de adquisición de las tecnologías sanitarias bajo evaluación, tanto los referidos al costo de tratamiento por paciente, como el costo de tratamiento agregado que resulta de considerar el costo para todos los casos identificados por las IPRESS solicitantes de la evaluación.

<sup>26</sup> WHO. Uppsala Monitoring Centre. Paliperidone. En: VigiAccess [Internet]. [Fecha de consulta: 05 Feb 2025]. Disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>

<sup>27</sup> EMA. EudraVigilance. Paliperidone. En: Base de datos Europea de Informes de presuntas reacciones adversas. [Internet]. [Fecha de consulta: Feb 2025]. Disponible en: <https://www.adrreports.eu>

Los precios de referencia que se emplean en la estimación se determinan priorizando el uso de información pública y de acceso libre. La fuente de información principal es la base de datos de compras públicas del OSCE (CONOSCE)<sup>28</sup>, la misma que se complementa con el catálogo de precios de MINSA y GORES (CATPREC)<sup>29</sup>. Ahora bien, en aquellos casos en donde no se encuentre información pública se empleará la información disponible en el observatorio de precios de productos farmacéuticos de la DIGEMID<sup>30</sup>.

En la siguiente tabla se presentan los precios para cada una de las tecnologías bajo evaluación, las cuales fueron obtenidas de fuente pública (CONOSCE y CATPREC).

**Tabla 9. Precios de las tecnologías sanitarias bajo evaluación**

| Tecnología sanitaria             | Presentación        | Tipo                    | Precio     | Año  | Fuente  | Detalles           |
|----------------------------------|---------------------|-------------------------|------------|------|---------|--------------------|
| Paliperidona                     | 100 mg inyectable   | Alternativa interés     | S/1,271.40 | 2024 | CATPREC | Promedio Ponderado |
| Haloperidol decanoato            | 50 mg/ml inyectable | Alternativa comparadora | S/19.20    | 2024 | CATPREC | Precio ponderado   |
| Flufenazina decanoato o enantato | 25 mg/ml inyectable | Alternativa comparadora | S/3.25     | 2024 | CONOSCE | Precio medio       |
| Risperidona                      | 2mg tab             | Alternativa comparadora | S/0.04     | 2024 | CONOSCE | Precio mediano     |
| Haloperidol                      | 5mg tab             | Alternativa comparadora | S/0.18     | 2024 | CATPREC | Precio mediano     |
| Haloperidol                      | 10mg tab            | Alternativa comparadora | S/0.45     | 2024 | CONOSCE | Precio medio       |

Elaboración propia

En la siguiente tabla se presenta la estimación del costo de adquisición de las alternativas bajo evaluación en el tratamiento de un paciente.

**Tabla 10. Estimación de los costos de tratamiento por paciente**

| Tecnologías sanitarias | Posología                      | Unidades totales  | Precio unitario | Costo por paciente |   |   |
|------------------------|--------------------------------|---|-----------------|--------------------|---|---|
|                        |                                |   |                 | Total              | Costo por paciente incremental <sup>1</sup> |   |
| Alternativa de interés | Paliperidona 100 mg inyectable | 150 mg el primer día, luego 100 mg el octavo día y 75 mg un mes después de la segunda dosis (la de 100 mg). Luego se continúa 75 mg mensual | 14              | S/1,271.40         | S/17,800                                    | - |

<sup>28</sup> <https://bi.seace.gob.pe/pentaho/api/repos/%3Apublic%3Aportal%3Adatosabiertos.html/content?userid=public&password=key>

<sup>29</sup> <https://www.sis.gob.pe/ipresspublicas/guias.html>

<sup>30</sup> <https://opm-digemid.minsa.gob.pe>

| Tecnologías sanitarias    | Posología  | Unidades totales        | Precio unitario | Costo por paciente |   |          |
|---------------------------|--|-------------------------|-----------------|--------------------|---|----------|
|                           |  |                         |                 | Total              | Costo por paciente incremental <sup>1</sup> |          |
| Alternativa comparadora 1 | Haloperidol decanoato 50 mg/ml inyectable            | Ampolla mensual         | 12              | S/19.20            | S/230                                       | S/17,569 |
| Alternativa comparadora 2 | Flufenazina decanoato o enantato 25 mg/ml inyectable | Ampolla mensual         | 12              | S/3.25             | S/39  | S/17,761 |
| Alternativa comparadora 3 | Risperidona 2 mg tableta                             | 1 tableta cada 12 horas | 730             | S/0.04             | S/29  | S/17,770 |
| Alternativa comparadora 4 | Haloperidol 5 mg tableta                             | 1 tableta cada 8 horas  | 1095            | S/0.18             | S/197                                       | S/17,603 |
| Alternativa comparadora 5 | Haloperidol 10 mg tableta                            | 1 tableta cada 12 horas | 730             | S/0.45             | S/329                                       | S/17,471 |

Como se observa en la tabla, el costo de adquisición para cubrir el tratamiento de un paciente con la alternativa de interés asciende a S/ 17,800, en contraste, el costo con las alternativas comparadoras oscila entre S/ 29 y S/ 329. Este resultado refleja que incorporar la alternativa de interés (paliperidona inyectable 100 mg) representará, en promedio, un gasto adicional de aproximadamente 108 veces más a lo que podría requerirse con alguna de las alternativas comparadoras.

**Tabla 11. Estimación de los costos de tratamiento agregados**

| Tecnologías sanitarias    | Número de casos <sup>1</sup>                         | Costo por paciente | Costo agregado | Costo agregado incremental |               |
|---------------------------|--|--------------------|----------------|----------------------------|---------------|
| Alternativa de interés    | Paliperidona 100 mg inyectable                       | 14,553             | S/17,800       | S/259,037,579              | -             |
| Alternativa comparadora 1 | Haloperidol decanoato 50 mg/ml inyectable            | 14,553             | S/230          | S/3,353,011                | S/255,684,568 |
| Alternativa comparadora 2 | Flufenazina decanoato o enantato 25 mg/ml inyectable | 14,553             | S/39           | S/567,567                  | S/258,470,012 |

| Tecnologías sanitarias                                 | Número de casos <sup>1</sup> | Costo por paciente | Costo agregado | Costo agregado incremental |
|--|------------------------------|--------------------|----------------|----------------------------|
| Alternativa comparadora 3<br>Risperidona 2 mg tableta  | 14,553                       | S/29               | S/424,948      | S/258,612,631              |
| Alternativa comparadora 4<br>Haloperidol 5 mg tableta  | 14,553                       | S/197              | S/2,868,396    | S/256,169,183              |
| Alternativa comparadora 5<br>Haloperidol 10 mg tableta | 14,553                       | S/329              | S/4,780,661    | S/254,256,918              |

Finalmente, en la tabla correspondiente a los costos agregados, se aprecia que, de tratarse a todos los casos identificados con la alternativa de interés, se requerirá un costo de adquisición agregado de S/ 259,037,579, en contraste, si se empleasen las alternativas comparadoras este costo oscilaría entre S/ 424,948 y S/ 4,780,661.

En suma, los costos de adquisición de las alternativas bajo evaluación, tanto los referidos al costo de tratamiento para un paciente, como el costo de tratamiento agregado que resulta de considerar todos los casos identificados por las IPRESS solicitante, representa, en promedio, 108 veces más a lo que se requeriría en lugar de emplear alguna de las alternativas comparadoras, generándose así una mayor presión presupuestal.

## ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTAL

Siguiendo lo planteado en el documento técnico aprobado por el MINSA<sup>31</sup>, se estima la población objetivo considerando el número de casos reportado por el solicitante para la alternativa de interés:

**Tabla 12. Estimación de la población objetivo**

| Estimación población objetivo*                | 2024   | 2025   | 2026   | 2027   | 2028   |
|---|--------|--------|--------|--------|--------|
| Estimación población objetivo escenario nuevo | 14,553 | 14,686 | 14,819 | 14,946 | 15,069 |

(\*) Las cifras representan el número estimado de pacientes que en cada año se deberán atender con la alternativa bajo evaluación. Resultados obtenidos en base a la información provista por el solicitante y las proyecciones realizadas a partir de la información del número total de personas del país del INEI.

Fuente: Estadísticas del INEI.

En la siguiente tabla se presenta a estimación del impacto presupuestal:

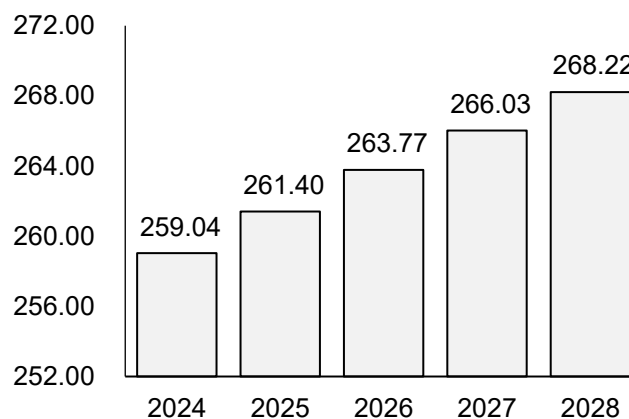
<sup>31</sup> Ministerio de Salud del Perú. Documento Técnico: Metodología para la elaboración de análisis de impacto presupuestario de tecnologías sanitarias. Resolución Ministerial N.º 885-2024-MINSA; 2024. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/6307807-885-2024-minsa>

**Tabla 13. Estimación del impacto presupuestal**

| Impacto presupuestal                      | 2024          | 2025          | 2026          | 2027          | 2028          |
|---|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Escenario nuevo                           | 259,037,579   | 261,404,926   | 263,772,272   | 266,032,822   | 268,222,172   |
| <b>Impacto presupuestal (millones S/)</b> | <b>259.04</b> | <b>261.40</b> | <b>263.77</b> | <b>266.03</b> | <b>268.22</b> |

Se estima que la incorporación de la alternativa de interés generará un incremento en el gasto de aproximadamente 259.04 millones de soles durante el primer año de su hipotética adopción, es decir, esta alternativa sanitaria, genera una mayor presión presupuestal.

Asimismo, considerando que deberá de emplearse de forma sostenida en el tiempo, su inclusión, al menos en los primeros 5 años, implicará que el país deberá tener la capacidad de destinar anualmente, en promedio, 263.7 millones de soles adicionales.

**Figura 9. Representación del impacto presupuestal**


En la siguiente tabla se presenta la estimación de la viabilidad financiera del impacto presupuestal incremental:

**Tabla 14. Análisis de sostenibilidad financiera**

| Resultados                    | 2024          | 2025          | 2026          | 2027          | 2028          |
|-------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Presupuesto <sup>1/</sup>     | 792,590,290   | 792,590,290   | 792,590,290   | 792,590,290   | 792,590,290   |
| Gasto Ejecutado <sup>1/</sup> | 790,838,497   | 790,838,497   | 790,838,497   | 790,838,497   | 790,838,497   |
| Saldo Presupuestal inicial    | 1,751,793     | 1,751,793     | 1,751,793     | 1,751,793     | 1,751,793     |
| Impacto Presupuestal          | 259,037,579   | 261,404,926   | 263,772,272   | 266,032,822   | 268,222,172   |
| Saldo presupuestal final      | -257,285,786  | -259,653,133  | -262,020,479  | -264,281,029  | -266,470,379  |
| <b>Condiciones necesarias</b> | <b>32.46%</b> | <b>32.76%</b> | <b>33.06%</b> | <b>33.34%</b> | <b>33.62%</b> |

Nota:

1/ Los datos usados provienen de la consulta de ejecución de presupuesto en salud del portal del Ministerio de Economía y Finanzas. <https://apps5.mineco.gob.pe/transparencia/Navegador/>

Se establece el supuesto de que el presupuesto será el mismo para los años mostrados, esto debido a la variabilidad del monto aprobado para cada año, ya que este es independiente.

Entonces, en el caso se incorpore la tecnología sanitaria de interés, se debería garantizar un incremento en el presupuesto de 33%, en promedio, del presupuesto que se dispuso para la adquisición de productos farmacéuticos en el 2024. Esto con el objetivo de no alterar ni afectar la atención del resto de necesidades de la población.

## RESUMEN

- El Seguro Social de Salud del Perú - EsSalud solicita la inclusión del medicamento **palmitato de paliperidona 75 mg, 100 mg y 150 mg inyectable** en la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades de salud mental al Petitorio Nacional Unido de Medicamentos Esenciales (PNUME) para el tratamiento de pacientes adultos con esquizofrenia. Según el informe, los casos estimados por EsSalud para el año 2024 son 14 553.
- A la fecha, en el país se cuenta con 6 registros sanitarios de palmitato de paliperidona 75 mg, 100 mg y 150 mg inyectable.
- La Agencia de Gobierno de Canadá (HEALTH CANADA), la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) autorizan el uso de palmitato de paliperidona inyectable para el tratamiento de pacientes adultos con esquizofrenia.
- Los sumarios considerados en esta revisión (Best Practice, Dynamed y UpToDate) recomiendan utilizar un antipsicótico inyectable de acción prolongada (sin preferencia por un medicamento en específico) en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo y de preferencia que hayan tenido antecedente de incumplimiento o mala adherencia al tratamiento.
- Todas las guías de práctica clínica de esta revisión consideran a los antipsicóticos inyectables de acción prolongada (sin preferencia por un medicamento en específico) en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia que no hayan cumplido con el tratamiento vía oral o si fuera de su preferencia.
- La evaluación de tecnología sanitaria realizada por el INS en 2018 considera no incorporar paliperidona inyectable al sistema peruano de salud, puesto que: el único ensayo clínico aleatorizado que comparaba paliperidona con antipsicóticos orales presentaba una baja calidad de evidencia, tampoco se encontraron las referencias en las guías de práctica clínica que recomendaban la utilización del medicamento, DIGEMID emite una alerta de aumento de mortalidad en pacientes mayores de 60 años y el aumento presupuestal que generaría la incorporación de la tecnología.
- Dentro de las revisiones comparativas de eficacia, se encontró 01 revisión sistemática con metaanálisis en red y 03 ensayos controlados aleatorizados. El estudio de Wang D. y colaboradores, con respecto al resultado primario de cambios en los síntomas generales, no encontró diferencias estadísticamente significativas entre paliperidona inyectable y antipsicóticos orales (olanzapina y risperidona). El estudio de McEvoy y colaboradores que comparaba paliperidona inyectable y haloperidol inyectable, no encontró diferencias estadísticamente significativas en la tasa de fallo de eficacia (33,8% para paliperidona y 32,4% para haloperidol;  $p = 0,90$ , HR 0,98, IC 95% 0,65 a 1,7) y en la disminución de la puntuación PANSS (-6,87 para paliperidona y -6,40 para haloperidol). El estudio de Schreiner y colaboradores encontró diferencias significativas a favor de paliperidona en comparación a antipsicóticos orales en el resultado de tiempo hasta la recaída (469 días para paliperidona y 249 días para los antipsicóticos orales ( $p = 0,019$ ) y en la mejora de la puntuación PANSS (75,6% frente a 69,4%;  $p = 0,079$ ), sin embargo, el estudio presenta alto riesgo de sesgo. En el estudio de Huang M. y colaboradores, no se

encontró diferencias significativas en la disminución media de la puntuación PANSS (32,71 para paliperidona y 36,62 para haloperidol).

- Dentro de las revisiones comparativas en seguridad, en el estudio de McEvoy y colaboradores se reportó un 68% de efectos adversos para paliperidona y 59,9% para haloperidol. Hubo diferencias significativas en el aumento de peso (paliperidona) y la incidencia de acatisia (haloperidol). En el estudio de Schreiner y colaboradores se notificó  $\geq 1$  efecto adverso grave en el 11,6 % (paliperidona) y el 12,7 % (antipsicóticos orales) de los pacientes. Catorce (4,0 %) y 11 (3,0 %) pacientes abandonaron el estudio debido a efectos adversos en los grupos paliperidona y antipsicóticos orales, respectivamente. Se produjeron dos fallecimientos: uno por paro cardíaco (paliperidona), considerado no relacionado con el fármaco del estudio; y otro por muerte súbita (olanzapina oral), considerado dudosamente relacionado con el fármaco del estudio. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en cuanto a los cambios desde el inicio hasta el final en las escalas de evaluación de síntomas extrapiramidales. En el estudio de Huang y colaboradores, no hubo diferencias significativas en los cambios de peso, valor de IMC, y cambios metabólicos (glucosa, triglicéridos, etc.). dentro de los efectos adversos relacionados a síntomas extrapiramidales, 07 eventos relacionados con acatisia para paliperidona y 02 para olanzapina.
- Los costos de adquisición de las alternativas bajo evaluación, tanto los referidos al costo de tratamiento para un paciente, como el costo de tratamiento agregado que resulta de considerar todos los casos identificados por las IPRESS solicitante, representa, en promedio, 108 veces más a lo que se requeriría en lugar de emplear alguna de las alternativas comparadoras, generándose así una mayor presión presupuestal.
- Según el análisis de impacto presupuestal, en el caso se incorpore palmitato de paliperidona inyectable, se debería garantizar un incremento en el presupuesto de 33%, en promedio, del presupuesto que se dispuso para la adquisición de productos farmacéuticos en el 2024. Esto con el objetivo de no alterar ni afectar la atención del resto de necesidades de la población.

## CONCLUSIONES

En la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento palmitato de paliperidona en las concentraciones de 75 mg, 100 mg y 150 mg inyectable para el tratamiento en pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia comparado con las alternativas del PNUME, el equipo técnico realiza la votación y con uso del voto dirimente el equipo acuerda no incluir en la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de la salud mental.

## ANEXOS

### Anexo N°1. Estrategia de búsqueda de la información

| Base de datos   | Estrategia/Término de búsqueda  | Resultado respuesta pregunta clínica   |
|---|---|--|
| <b>MEDLINE PUBMED</b><br><b>TRIP DATA BASE</b><br><b>COCHRANE</b><br><b>EPISTEMONIKOS</b> | <b>Árbol de búsqueda</b><br><b>Resultados</b><br>(("long-acting injectable antipsychotics"[Text Word] OR "paliperidone palmitate"[Text Word]) AND ("schizophrenia"[Text Word] OR "psychosis"[Text Word] OR "psychotic disorders"[Text Word])) | <b><u>EFICACIA Y SEGURIDAD:</u></b><br>- Wang D. et al (2024)<br>- McEvoy J. et al (2014)<br>- Rosenheck R. et al (2017)<br>- Schreiner A. et al (2015)<br>- Huang M. et al (2018) |
| <b>BEST PRACTICE</b>  | Schizophrenia   | 01 sumario   |
| <b>DYNAMED</b>  | Antipsychotic Efficacy for Schizophrenia  | 01 sumario   |
| <b>UPTODATE</b>   | Schizophrenia in adults: Pharmacotherapy with long-acting injectable antipsychotic medication   | 01 sumario   |
| <b>Asociación Americana de Psiquiatría (APA)</b>  | The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia  | 01 GPC (2021)  |
| <b>Asociación Británica de Psicofarmacología</b>  | Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia  | 01 GPC (2019)  |
| <b>Asociación Canadiense de Psiquiatría (CAP)</b>   | Guidelines for the Pharmacotherapy of Schizophrenia in Adults   | 01 GPC (2017)  |
| <b>Real Colegio de Psiquiatras de Australia y Nueva Zelanda</b>                           | Clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders  | 01 GPC (2016)  |
| <b>Instituto Nacional de Salud (INS)</b>  | Palmitato de paliperidona en pacientes con esquizofrenia  | 01 ETS (2018)  |