

# Análisis coste-efectividad de olanzapina frente a haloperidol en el tratamiento de la esquizofrenia en España

J. A. SACRISTÁN\*, J. C. GÓMEZ\* y L. SALVADOR-CARULLA\*\*

\* Departamento de Investigación Clínica Lilly SA. \*\* Centro de Investigación de Minusvalías. Universidad de Cádiz.

## Resumen

**Fundamento:** Se ha utilizado un modelo de análisis de decisión clínica para evaluar el coste efectividad de olanzapina frente a haloperidol en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia en España.

**Material y métodos:** El modelo representa una simulación de las diferentes posibilidades clínicas y terapéuticas que una hipotética cohorte de pacientes podría experimentar a lo largo de cinco años de tratamiento. La eficacia de los tratamientos se midió como meses de remisión parcial-completa. La mayoría de los datos se obtuvieron del ensayo clínico aleatorizado HGAJ. El resto de la información fue estimada a partir de revisiones de la literatura y de la opinión de un panel de expertos.

**Resultados:** El coste-efectividad medio de olanzapina fue inferior (116.476 pesetas por cada mes de remisión parcial-completa) que el de haloperidol (134.762 pesetas por cada mes de remisión parcial-completa). Olanzapina produjo más de medio año (6,7 meses) de remisión parcial-completa que haloperidol, siendo su coste incremental de 32.516 pesetas por cada mes extra de remisión parcial-completa, respecto a haloperidol. Las modificaciones del valor de las variables empleadas en el análisis de sensibilidad no modificó sustancialmente los resultados.

**Conclusiones:** Según este análisis, olanzapina demostró una buena relación coste-efectividad en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia. Es necesario completar este análisis cuando se disponga de nuevos estudios que comparen olanzapina con otros antipsicóticos.

**Palabras clave:** Coste-efectividad. Olanzapina. Haloperidol. Esquizofrenia. Antipsicóticos.

## Summary

**Background:** Cost-effectiveness of olanzapine in comparison with haloperidol, in Spanish schizophrenic patients, was analysed using a clinical decision model.

**Methods:** The model represents a simulation of the different clinical and therapeutic possibilities that an hypothetical cohort of patients could experienced in a 5-years period of treatment. Efficacy was measured as months with partial-complete remission. Most information was obtained from the HGAJ randomised clinical trial. Other information was estimated through literature reviews and the opinion of an expert panel.

**Results:** Average cost-effectiveness for olanzapine was lower (116,476 pesetas per month with partial-complete remission) than for haloperidol (134,762 pesetas per month with partial-complete remission). Olanzapine produced more than half year (6.7 months) with partial-complete remission, in comparison with haloperidol, with an incremental cost-effectiveness of 32,516 pesetas per month with partial-complete remission, in comparison with haloperidol. The results were not sensitive to changes in the values of the main variables used in the analysis.

**Conclusions:** According to this analysis, olanzapine presents a good cost-effectiveness relationship in comparison with haloperidol, in Spanish schizophrenic patients. The analysis will be complete when new studies comparing olanzapine with other antipsychotics are available.

**Key words:** Cost-effectiveness. Olanzapine. Haloperidol. Schizophrenia. Antipsychotics.

Cada día resulta más evidente que los recursos financieros resultan insuficientes para proporcionar toda la atención sanitaria deseable o posible. Por ello, el estudio de la relación coste-efectividad (CE) de las nuevas terapias se está convirtiendo en uno de los factores determinantes a la hora de seleccionar aquellas opciones más eficientes. Esto es especialmente importante en el

caso de una enfermedad como la esquizofrenia, que se caracteriza por una evolución crónica, una alta prevalencia (afecta a cerca del 1% de la población) (1), y una importante repercusión en el bienestar del paciente y de sus familiares, que conlleva una alta utilización de recursos sanitarios (2-4). Se ha estimado que el coste anual de la esquizofrenia en EE UU alcanza 65.000 mi-

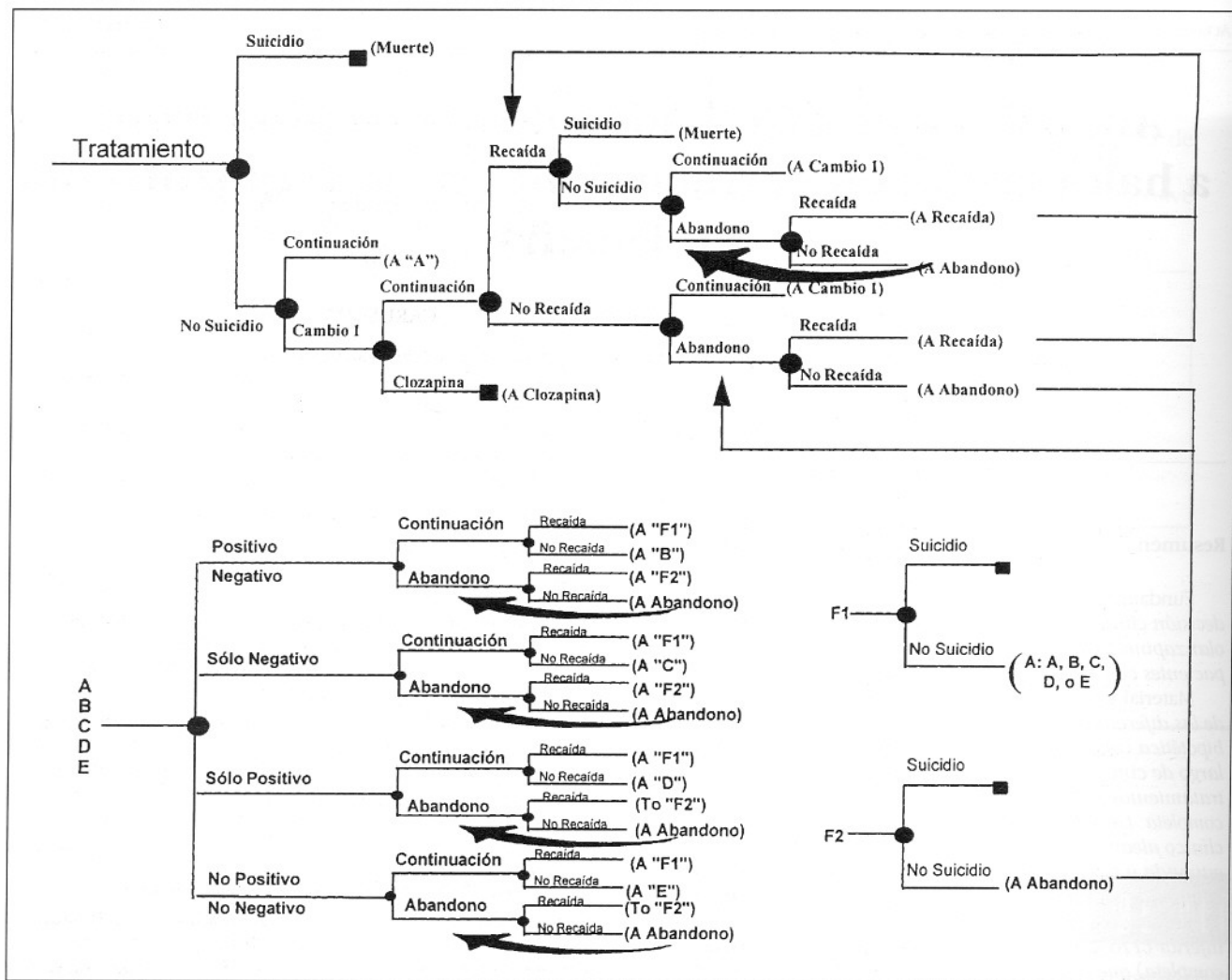


FIG. 1.—Representación del árbol de decisión empleado en el modelo.

lones de dólares en 1991, de los cuales 19.000 millones son costes médicos directos, y 10.800 millones son derivados de hospitalizaciones (5). En España, un reciente estudio de costes de incidencia ha calculado que sólo en el primer año de la enfermedad el coste asciende a 1.144.928 pesetas por paciente (6). En base a los datos de este estudio puede estimarse que el coste de los tres primeros años de enfermedad en España asciende a 28.744 millones de pesetas.

Los nuevos antipsicóticos presentan ventajas clínicas que podrían traducirse en beneficios económicos (7-9). Las evaluaciones económicas de antipsicóticos se han realizado utilizando varios enfoques metodológicos. Hasta la fecha, la mayoría se han basado en estudios retrospectivos de la utilización de recursos médicos, obtenidos en muestras de población relativamente pequeñas y restringidas, o en estudios prospectivos con pocos pacientes (7, 9, 10). Algunos autores han evaluado la relación CE de los nuevos antipsicóticos mediante modelos de análisis de decisión clínica (11, 12) basados en el segui-

miento de cohortes hipotéticas de pacientes sometidos a diferentes tratamientos. La finalidad de estos modelos es la de simular diferentes abordajes de tratamientos clínicos, considerando las distintas posibilidades de cada uno de ellos, basándose en la mejor evidencia disponible.

La esquizofrenia se caracteriza por la presencia de múltiples síntomas psicopatológicos que se suelen clasificar en síntomas positivos (delirios, alucinaciones, desorganización del pensamiento, entre otros) y síntomas negativos (embotamiento afectivo, falta de motivación, aislamiento social, entre otros). Los antipsicóticos convencionales son eficaces en el tratamiento de los síntomas positivos de la esquizofrenia, pero ineficaces, o incluso pueden empeorar, los síntomas negativos y/o los síntomas depresivos en aproximadamente la mitad de los pacientes (13). Los síntomas negativos y depresivos se han asociado a un aumento del riesgo de recaídas y mayor dificultad de rehabilitación (14).

Olanzapina es un antipsicótico atípico con un perfil farmacológico similar a clozapina, que ha demostrado

**TABLA I Variables utilizadas y fuentes de las mismas.**

Variable	Basal	Fuente (referencia)	Variable	Basal	Fuente (referencia)
<i>Tasa de suicidio e intento de suicidio (en un intervalo de 3 meses)</i>			<i>Utilización de recursos</i>		
Ciclo inicial:			Ciclo 1		
Suicidio consumado	0,2%	21	% pacientes hospitalizados	100%	3
Intento de suicidio	2,0%	Estimado	Duración de la hospitalización	22 días	3
Ciclos 2-20:			Visitas psiquiátricas hospitalarias (una al día)	22	Estimado
Haloperidol			Visitas psiquiátricas ambulatorias	3	Estimado
Suicidio consumado	0,2%	21	Otras visitas	6	Estimado
Intento de suicidio	2,0	HGAJ, estimado	% pacientes en tratamiento residencial	33%	Estimado
Olanzapina			% en programas de tratamiento parcial	33%	Estimado
Suicidio completado	0,2%	21	% en programas de tratamiento ambulatorio	33%	Estimado
Intento de suicidio	1,0%	HGAJ, estimado			
<i>Tasas de abandono (en intervalos de 3 meses)</i>			<i>Tratamiento de mantenimiento (ciclos 2-20)</i>		
Ciclo 1			% de pacientes visitando al psiquiatra o recibiendo	65%	Estimado
Haloperidol	49,2%	HGAJ	Terapia de grupo		
Olanzapina	27,2%	HGAJ	Número de visitas al psiquiatra	1	Estimado
Ciclo 2			Número de sesiones de terapia de grupo	6	Estimado
Haloperidol	17,0%	HGAJ	% de pacientes en programas de tratamiento	10%	Estimado
Olanzapina	12,3%	HGAJ	% de pacientes en tratamiento residencial	2,5%	Estimado
Ciclo 3			% de pacientes en tratamiento parcial	2,5%	Estimado
Haloperidol	8,4%	HGAJ	% en tratamiento ambulatorio	5%	Estimado
Olanzapina	6,7%	HGAJ			
Ciclo 4			<i>Pruebas de laboratorio (en un ciclo de 3 meses)</i>		
Haloperidol	8,6%	HGAJ	Perfil hepático	0 (H,C); 0,25 (O)	Estimado
Olanzapina	5,1%	HGAJ	Perfil bioquímico	0,25	Estimado
			Hemograma	13 (sólo ciclo 1,C)	Estimado
<i>Tasas de recaída</i>			<i>Medicación</i>		
Ciclo 1			Dosis		
Haloperidol	7%	HGAJ	Haloperidol	15 mg/día	Estimado
Olanzapina	4,4%	HGAJ	Olanzapina	10 mg/día	Estimado
Año 1			Clozapina	425 mg/día	Estimado
Haloperidol	27,8%	HGAJ	Días de medicación (en un ciclo)	91,25	
Olanzapina	19,2%	HGAJ			
Años 2-5 (por ciclo de 3 meses)					
Haloperidol	3,29%	22			
Olanzapina	2,35%	22			
<i>Síntomas extrapiramidales</i>					
Ciclo 1					
Haloperidol	45%	HGAJ			
Olanzapina	19%	HGAJ			
Resto de los ciclos	misma tasa				

mejorar los síntomas positivos y negativos de la enfermedad, con una menor incidencia de síntomas extrapiramidales (por ejemplo parkinsonismo o distonía) (15, 16). En los ensayos clínicos realizados, olanzapina ha demostrado una eficacia estadísticamente mayor que haloperidol y placebo en el tratamiento de los síntomas positivos, negativos, depresivos y en los síntomas generales de la esquizofrenia. Además, las interrupciones precoces debidas a efectos adversos y los efectos extrapiramidales fueron estadísticamente menores en los pacientes tratados con olanzapina que en los tratados con haloperidol (15, 16). Se ha utilizado un modelo de análisis de decisión clínica con el fin de evaluar, desde la perspectiva social, la rela-

ción CE de olanzapina frente a haloperidol en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia en España.

## MÉTODOS

A partir de un modelo de análisis de decisión elaborado por MEDTAP International (17) con la colaboración de un panel internacional de expertos, se hicieron las adaptaciones necesarias para obtener resultados extrapolables a la práctica psiquiátrica en España. El panel de expertos estaba formado por doce miembros (psiquiatras o especialistas en economía sanitaria) de 9 países,

entre ellos España (Dr. Luis Salvador). En la adaptación se seleccionó como comparador el haloperidol, por ser éste último el fármaco utilizado como comparador en los ensayos clínicos que sirvieron de base al registro de olanzapina, y tratarse del antipsicótico más utilizado en España. En los casos de falta de eficacia con los dos fármacos comparados, se supuso que los pacientes recibirían clozapina, según las recomendaciones establecidas hasta la fecha en España (18). No se incluyó la posibilidad de combinaciones de antipsicóticos.

La población de pacientes esquizofrénicos objeto de este estudio incluyó a los pacientes que habían experimentado múltiples episodios de psicopatología aguda y excluía a los pacientes con un primer episodio y a los resistentes al tratamiento. La eficacia se midió como meses de remisión parcial-completa, basándose en los resultados obtenidos en la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). La perspectiva empleada fue la de la sociedad, es decir, se consideraron los recursos utilizados, independientemente de donde se hubiesen generado. El horizonte temporal del análisis fue de cinco años. Se utilizó una tasa de descuento del 6%, tanto para los costes, como para los resultados, según las directrices españolas (19). En el análisis sólo se consideraron los costes médicos directos, excluyéndose los costes indirectos, relacionados con la pérdida de capacidad productiva de los pacientes, y los directos no médicos (por ejemplo, los costes derivados de los cuidados familiares). Se realizó un análisis de sensibilidad con las principales variables.

### Modelo de decisión

El análisis de decisión se realizó mediante un modelo de Markov (figura 1), utilizando el software SMLTREE®. El modelo representa una simulación de las diferentes posibilidades clínicas y terapéuticas que una hipotética cohorte de pacientes podría experimentar a lo largo del tiempo. Inicialmente, cada paciente tiene la misma probabilidad de recibir cualquiera de los dos fármacos estudiados: olanzapina o haloperidol. El proceso de Markov se repite en períodos de tres meses (3 meses = 1 ciclo), hasta alcanzar el punto final a los cinco años (20 ciclos).

Inicialmente, tras el nodo de azar «Tratamiento», en el primer ciclo de tres meses, existe una pequeña probabilidad de suicidio. En el caso más probable de que el paciente no se suicide, en el siguiente nodo existiría una determinada probabilidad (en función del fármaco considerado), de continuar con el tratamiento original o de cambiar a otro medicamento. Los pacientes que permanecen con el medicamento original continúan en «A» (parte inferior de la figura 1), y se les asignaría una probabilidad determinada de entrar en uno de los cuatro estados de transición de síntomas.

En cada ciclo de tres meses, un paciente en tratamiento con un medicamento puede experimentar una de las cuatro posibles combinaciones de síntomas positivos y negativos (parte inicial del árbol de decisión inferior). Una vez que el paciente entra en un estado de tran-

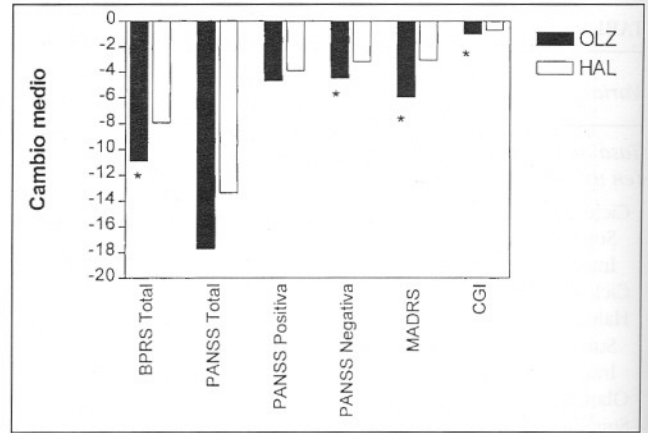


FIG. 2.—Resultados de eficacia del ensayo clínico HGAJ. Fase aguda. Mejoría media en las escalas psicopatológicas. Análisis de «intención de tratar». Última observación arrastrada hacia adelante. OLZ = Olanzapina; HAL = Haloperidol. (\*)  $p < 0,05$ ; PANSS Total:  $p = 0,051$ ; PANSS Positiva:  $p = 0,056$ .

sición de síntomas, existe la posibilidad de continuar o de abandonar el tratamiento. Los pacientes que continúan pueden experimentar recaídas o no. Un paciente que no experimenta una recaída vuelve a los nodos «B», «C», «D» o «E», dependiendo de los síntomas experimentados en la situación inicial. Estos nodos difieren en las probabilidades de experimentar seguidamente síntoma positivos y negativos, o sea, las probabilidades de entrar en un nuevo estado de transición. Un paciente que experimenta una recaída pasa a la última parte («F») de la figura 1.

Un paciente que cambia de tratamiento («Cambio 1» en la parte superior de la figura 1) y continúa con el nuevo tratamiento, puede experimentar una recaída o no. En el primer caso, la posibilidad del suicidio aparece de nuevo. Los pacientes que no se suicidan pueden continuar con el nuevo tratamiento o abandonarlo. Los pacientes que abandonan pueden recaer (es decir, volver a la rama de recaída) o continuar como abandonos, volviendo a la rama de abandono y permaneciendo sin tratamiento durante ese ciclo de tres meses. El paciente que requiere dos cambios de tratamiento se considera resistente a la medicación y por tanto pasa a tratamiento con clozapina.

### Probabilidades empleadas en el análisis de decisión

En la medida de lo posible, los parámetros elegidos para el modelo se tomaron del ensayo clínico HGAJ, en el que se comparaba la eficacia y seguridad de olanzapina y haloperidol (16). Se trata de un ensayo clínico internacional (17 países, entre ellos España), multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, paralelo, que incluyó 1996 pacientes con esquizofrenia (83,1%), trastorno esquizofreniforme (1,9%) o trastorno esquizoafectivo (15%). Se trata del estudio prospectivo con mayor número de pacientes realizado en el campo de la psicofarmacología hasta la fecha.

En el estudio HGAJ, los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente a una de las dos ramas de tratamiento a doble ciego: olanzapina entre 5 y 20 mg/día y haloperidol entre 5 y 20 mg/día. Los investigadores podían subir o bajar la dosis de cada fármaco en función de la respuesta y efectos adversos, dentro del rango descrito, de forma similar a la práctica clínica habitual. El estudio constaba de una fase de tratamiento agudo de 6 semanas de duración, seguida de una fase de extensión a doble ciego de hasta un año de duración.

El principal instrumento de evaluación de la eficacia fue la escala de los síndromes positivo y negativo de esquizofrenia (PANSS) (20), que consta de 30 ítems. La principal variable de eficacia fue la puntuación en la Escala de evaluación psiquiátrica abreviada (BPRS) normalizada, consistente en 18 ítems extraídos de la PANSS. Otras variables secundarias de eficacia fueron la puntuación total de la PANSS, la puntuación de las subescalas positiva y negativa de la PANSS, así como las puntuaciones en la escala de Montgomery-Asberg de Depresión (MADRS) y la escala de Impresión Clínica Global (CGI).

En la figura 2 se detallan los resultados de eficacia del ensayo clínico HGAJ.

Cuando no se disponía de datos de este ensayo clínico, los parámetros se estimaban basándose en publicaciones médicas o en recomendaciones del panel de expertos. El panel de expertos analizó la secuencia de la medicación del paciente esquizofrénico «estándar», en el que se cambia de una medicación a otra debido a la falta de eficacia, acontecimientos adversos o a incumplimiento terapéutico. En la tabla I se detallan las fuentes de todas las probabilidades empleadas en el análisis basal.

*Tasas de suicidio:* En la estructura del modelo se asumió que los intentos de suicidio solamente ocurrían durante las recaídas. Cohen et al (21) observaron que anualmente se suicidaba el 0,8% de los pacientes con esquizofrenia. Por lo tanto, se estimó una tasa del 0,2% de suicidios consumados en cada ciclo de tres meses. Para estimar los efectos de la medicación, se asumió que los suicidios ocurrían a la mitad del ciclo. Se ha estimado que la probabilidad de intento de suicidio es unas 10 veces superior, o sea, el 2% (estimación del panel de expertos). Se asumió que en el ciclo inicial (tres meses iniciales) la tasa de suicidio era del 2%, independientemente del tratamiento administrado.

Para los ciclos siguientes, las estimaciones sobre los intentos de suicidio se basaron en las tasas del ensayo clínico HGAJ, ajustadas al alza, debido a que la tasa observada en dicho ensayo no se basaba en un seguimiento completo de todos los pacientes que empezaron el tratamiento (por ejemplo, no se realizó el seguimiento de los que no respondían después del tratamiento agudo). La tasa de intentos de suicidio con haloperidol fue aproximadamente el doble que la de olanzapina (1,577% y 0,675% por año de exposición, respectivamente). Esta suposición fue incorporada en el modelo como una tasa del 2% de intentos de suicidio y un 1% intentos de suici-

dio en el caso de la olanzapina, en las recaídas ocurridas entre los ciclos 2 y 20.

*Tasas de abandono:* En la tabla I se muestran las tasas de abandono del tratamiento durante el primer año, en intervalos de tres meses, para olanzapina y haloperidol. Estas tasas sólo consideran los abandonos debidos a falta de eficacia o efectos adversos. Se supuso que los pacientes que abandonaban el tratamiento durante los ciclos 1 y 2 (meses 0 a 6) se cambiaban al fármaco alternativo.

*Tasas de recaída con y sin medicación:* Una recaída se definió como un agravamiento de los síntomas lo suficientemente intenso como para requerir hospitalización. A pesar de que en la práctica no todas las recaídas suponen hospitalización, se eligió este criterio por ser una definición más común que otras definiciones basadas en medidas clínicas. Para los 12 primeros meses se utilizaron los datos del ensayo clínico HGAJ (tabla I). La tasa de recaída (rehospitalización) de olanzapina fue del 19,2% en un año, con un 4,4% durante los tres primeros meses (ciclo 1). La tasa anual para haloperidol fue del 27,8%, con un 7% durante los tres primeros meses. Las tasas de recaída para los ciclos 2 a 4 se calcularon restando la tasa del primer ciclo de la tasa de un año, y dividiendo a continuación entre 3.

El panel de expertos acordó que el primer año de tratamiento es un período de poca estabilidad y que las tasas del segundo año son diferentes a las del primero. Tras revisar las tasas de recaída publicadas, se calculó que la tasa de recaída en el segundo año a partir del comienzo del tratamiento era de 9,4% (22, 23). Esta tasa se dividió por 4 para llegar a una tasa del 2,35% en cada ciclo de tres meses durante el segundo año de tratamiento para olanzapina. Para los años 3-5 se decidió emplear las mismas tasas de recaída que para el segundo año para olanzapina (2,35%). Puesto que el haloperidol presentó unas tasas de recaída ligeramente superiores que olanzapina durante el primer año (1,4 veces superiores en los últimos 9 meses del primer año), sus tasas de recaída del tercer al quinto año se ajustaron al alza hasta el 3,29%.

Las tasas de recaída de los pacientes que abandonaron el tratamiento variaban desde el 49,5% en los meses 0-3 hasta el 2,23% en cada ciclo entre los meses 25 a 60 (22, 23). Según estas suposiciones, al final del segundo año de tratamiento, el 71,1% de los pacientes del modelo que abandonan el tratamiento sufrirían una recaída.

*Tasas de transición de los síntomas positivos y negativos:* En el modelo, los pacientes siguen cuatro posibles vías de «transición» en cada ciclo de tres meses. Las probabilidades de transición entre cualquier período de tres meses representan la distribución de pacientes que comienzan en un estado, en función de los síntomas positivos y negativos, en un ciclo del modelo y que cambian a otro estado en el siguiente ciclo. Se distribuyó a los pacientes en uno de los cuatro estados de síntomas positivos-negativos, de acuerdo con las puntuaciones obtenidas en la PANSS. El grupo internacional de asesores formuló recomendaciones referentes a la selección de los ítems que reflejaran los síntomas positivos y negativos.

**TABLA II Coste-efectividad medio e incremental de olanzapina frente a la haloperidol en un período de tiempo de 5 años, aplicando una tasa de descuento del 6%. La efectividad está expresada como meses de remisión parcial-completa en un período de cinco años.**

<i>Tratamiento</i>	<i>Coste (pesetas)</i>	<i>Efectividad</i>	<i>Coste-efectividad medio</i>	<i>Coste-efectividad incremental</i>
Haloperidol	4.143.135	30,7	134.762	
Olanzapina	4.360.861	37,4	116.476	
Diferencias	217.726	6,7		<b>32.516</b>

Los ítems para la evaluación de los síntomas positivos fueron los delirios, las alucinaciones y la desorganización conceptual. Estos tres ítems fueron combinados en una escala positiva. Los ítems para la valoración de los síntomas negativos fueron los 7 ítems de la escala PANSS. Se incluyeron los datos de todos los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia que completaron la fase aguda del estudio HGAJ. Para captar diferencias iniciales e importantes entre olanzapina y haloperidol, la distribución inicial de los pacientes en el modelo se basó en el último estado observado durante el tratamiento agudo (semanas 1-6). Además del tratamiento agudo, la muestra se limitó a aquellos pacientes que participaron en la fase de extensión doble ciego, además del tratamiento agudo.

En el caso de la olanzapina, el tamaño muestral fue suficiente para obtener las tasas de transición entre los estados de salud en los cinco primeros ciclos del modelo. Se supuso que las tasas de transición de los ciclos 6-20 eran equivalentes a las tasas observadas en el ciclo 5. En el caso del haloperidol, el tamaño muestral permitió el cálculo de las tasas de transición en los cuatro primeros ciclos (12 meses) del modelo, y se supuso que las tasas de transición de los ciclos 5 al 20 eran equivalentes a los empleadas en el ciclo 4.

*Síntomas extrapiramidales (SEP):* Los expertos recomendaron que se incluyeran los SEP en el modelo. En cada una de las probabilidades de transición descritas anteriormente, un paciente podía experimentar o no SEP. Se supuso que si los SEP fueran suficientemente graves, influirían en las probabilidades de transición y en las recaídas. Las probabilidades de aparición de SEP en los meses 0-3 se tomaron de los datos obtenidos en las semanas 0 a 6 del ensayo clínico HGAJ, y fueron del 19% para la olanzapina y del 45% para el haloperidol. Se utilizó la misma tasa para todos los ciclos.

#### *Medida de la efectividad del tratamiento*

Utilizando un método utilizado previamente por Davies y Drummond (12), se eligió como variable principal de eficacia clínica la proporción de pacientes con una puntuación total en la BPRS inferior a 18 en cualquiera de los ciclos de tres meses. Los cálculos se realizaron en base a los resultados del estudio HGAJ. La proporción se basó en la última puntuación disponible de BPRS en cada intervalo de tres meses. Si la última puntuación disponible de BPRS era inferior a 18, se consideraba que el

paciente había obtenido un resultado clínico satisfactorio durante dicho período de tiempo. Puesto que los resultados obtenidos utilizando la BPRS reflejan la cantidad de tiempo que el paciente está en remisión parcial-completa, la eficacia por paciente fue definida como el número de meses de remisión parcial-completa. El valor más alto posible sería 60 meses (cinco años), lo que significaría que los pacientes habrían satisfecho estos criterios durante la totalidad del período de cinco años.

La segunda estimación de la efectividad usada en el modelo de decisión médica fue la ausencia de recaídas. Para cada ciclo de cada grupo de tratamiento se determinó el número de pacientes que no experimentaron una recaída con el tratamiento original o con el medicamento del Cambio I. El resultado de ausencia de recaídas representa la proporción total de pacientes sometidos a cada tratamiento que no experimentaron recaídas en el período de cinco años.

#### *Medida de los recursos utilizados y sus costes asociados*

Se supuso que, en lo referente a la utilización de recursos, las estimaciones realizadas por el panel de expertos podrían ser extrapolables a la situación española (6, 24). Además, se consideró que la posible menor utilización de alguno de los recursos comunitarios en España respecto a las estimaciones del grupo de expertos, podría verse compensada por una mayor utilización de otro tipo de servicios, lo que tendería a igualar los costes totales. A pesar de esto, para evaluar posibles variaciones en la utilización de servicios en España, se modificó el valor de las principales variables mediante un análisis de sensibilidad.

La tabla I incluye los recursos utilizados por los pacientes durante el primer ciclo y durante el tratamiento de mantenimiento. Por ejemplo, se estimó que todos los pacientes que inician el tratamiento son hospitalizados durante 22 días, con una media de una visita médica al día (3). Respecto al tratamiento comunitario, se asumió una plena implantación del mismo, con un tercio de los pacientes recibiendo tratamiento residencial completo, otro tercio tratamiento parcial (más de tres horas al día) y otro tercio ambulatorio (menos de 3 horas al día). En la tabla I también aparecen las estimaciones de los recursos utilizados durante el tratamiento de mantenimiento. Se consideró que la utilización de recursos de los pacientes

**TABLA III Análisis de sensibilidad utilizando un descuento del 0% y modificando el valor de algunas variables utilizadas en el modelo.**

	CE Haloperidol	CE Olanzapina	CE Incremental
Tasa de descuento 0%	129.705	112.448	32.894
Hospitalización			
10 días	120.147	106.060	41.378
30 días	144.518	123.440	26.665
Coste 12.500 pts/día	118.186	104.843	43.578
Suicidio			
Coste suicidio del 50%	140.562	121.253	32.597
Atención ambulatoria			
Utilización del 50%	117.940	106.088	51.672

que experimentaron una recaída (es decir, rehospitalización) fueron similares a los del ciclo 1.

Para la monitorización del tratamiento farmacológico se estimó que lo más habitual sería realizar un perfil hepático por año (0,25 cada tres meses) para la olanzapina, 13 recuentos sanguíneos en los tres primeros meses para clozapina, y un perfil bioquímico por fármaco al año (0,25 cada tres meses). Las dosificaciones recomendadas por el panel de expertos fueron de 5-20 mg/día para la olanzapina, 10-20 mg/día para el haloperidol y 400-450 mg/día para la clozapina. El modelo incorpora las dosis medias de estos intervalos, es decir, 10 mg/día para olanzapina, 15 mg/día para haloperidol y 425 mg/día para clozapina.

El anexo 1 muestra el coste en pesetas del año 1995 derivado del uso de recursos médicos en un intervalo de tres meses. El coste del fármaco se expresó en coste (PVL) por día de tratamiento. Los costes de los servicios hospitalarios, ambulatorios, y las pruebas de laboratorio se obtuvieron de un reciente estudio realizado en España sobre los costes de la esquizofrenia (6). El coste de los efectos extrapiramidales se estimó como el equivalente a dos visitas psiquiátricas. Al no contar con datos locales, los costes médicos de los suicidios y de los intentos de suicidio se calcularon directamente a partir de datos de la literatura internacional (25). Dicho coste incluye las hospitalizaciones y las visitas médicas durante la hospitalización.

### Análisis de sensibilidad

Los resultados de este modelo de análisis de decisión podrían verse influidos por las suposiciones realizadas, especialmente aquellas referidas a la utilización de recursos. Se realizó un análisis de sensibilidad modificando el valor de algunas estimaciones sobre las que podría existir mayor incertidumbre o una mayor variabilidad en la práctica clínica. Las variables seleccionadas para realizar el análisis de sensibilidad fueron: 1) aplicación de una tasa de descuento del 0%, 2) hospitalización: dura-

**ANEXO 1. Costes unitarios utilizados en el modelo**

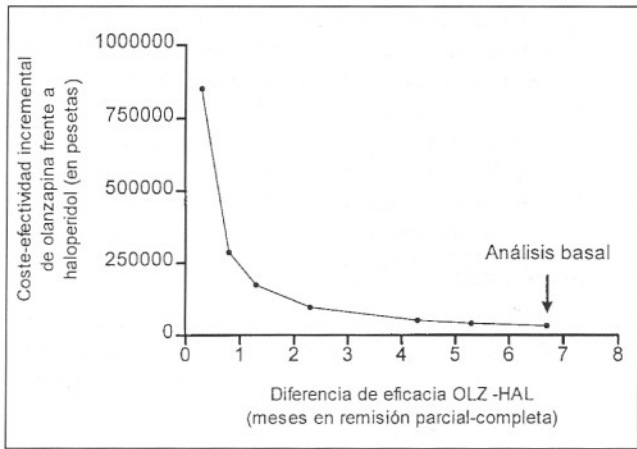
	Coste unitario (pesetas)
Primera visita al psiquiatra	10.763
Segunda visita al psiquiatra	3.588
Unidad de agudos hospital general (día)	22.758
Terapia de grupo (día)	2.740
Tratamiento parcial (día)	4.024
Tratamiento ambulatorio (día)	1.195
Perfil hepático	1.250
Perfil bioquímico	7.250
Hemograma	2.000
Efectos adversos extrapiramidales	7.176
Intento de suicidio	236.220
Suicidio	0
Haloperidol	15 mg = 31,4 pts.
Olanzapina	10 mg = 983,3 pts.
Clozapina	425 mg = 432,2 pts.

ción de la misma (oscilando entre 10 y 30 días en el primer ciclo, y modificando proporcionalmente la duración de los otros ciclos y de las visitas psiquiátricas durante la hospitalización), y reducción del coste a 12.500 pesetas al día (coste de la hospitalización en la sala de agudos de un hospital psiquiátrico); 3) suicidio: disminución del coste a la mitad del estimado en el análisis basal; 4) variación en la utilización de los programas de atención ambulatoria, disminuyéndolas al 50% de las del análisis basal; 5) disminución de la eficacia de olanzapina, disminuyendo progresivamente el número de meses de remisión parcial-completa hasta igualarlos con haloperidol.

### RESULTADOS

Se calculó el coste efectividad (CE) medio e incremental de olanzapina frente a haloperidol, en un período de cinco años, con las dos medidas de eficacia establecidas. Cuando la eficacia se midió mediante las puntuaciones de la BPRS, el CE medio de olanzapina fue de 116.476 pesetas por cada mes en remisión parcial-completa, frente a las 134.762 de haloperidol. El tratamiento con olanzapina dio lugar a más de medio año (6,7 meses) más de remisión parcial-completa que haloperidol, siendo el coste incremental de olanzapina de 32.516 pesetas por cada mes extra de remisión parcial-completa, respecto a haloperidol (tabla II).

El porcentaje de pacientes sin recaídas fue de 32,3% en el grupo de olanzapina y de 19% en el haloperidol, por lo que el CE medio de olanzapina fue de 135.078 pesetas por cada paciente (en %) sin recaídas frente a 219.801 pesetas en el caso de haloperidol. El CE incremental para olanzapina fue de 14.043 pesetas por cada paciente sin recaídas, respecto a haloperidol.



**FIG. 3.**—Análisis de sensibilidad variando la eficacia (diferencia en meses de remisión parcial-completa, durante todo el período de 5 años) de olanzapina (OLZ) hasta igualarla con la de haloperidol (HAL).

### Análisis de sensibilidad

Como se observa en la tabla III, las modificaciones del valor de las variables empleadas en el análisis de sensibilidad no modificó sustancialmente los resultados del análisis. En la figura 3 se observa el análisis de sensibilidad al variar la diferencia en eficacia entre OLZ y HAL.

## DISCUSIÓN

Se comparó el coste efectividad de olanzapina frente a haloperidol en el tratamiento de pacientes esquizofrénicos. El análisis basal indicó que el CE medio de olanzapina era inferior al de haloperidol, y que por cada mes de remisión parcial-completa logrado con olanzapina respecto a haloperidol, el coste adicional era de 32.516 pesetas. No conocemos estudios similares realizados con fármacos antipsicóticos en España que puedan servir de referencia, pero los altos costes del tratamiento de la esquizofrenia y de las recaídas, sugieren que se trata de una relación CE favorable para olanzapina. La relación CE se mantuvo estable cuando se varió la tasa de descuento, la duración del ingreso hospitalario, las tasas de suicidio y los costes de los principales recursos incluidos. En general, en el modelo se utilizaron escenarios conservadores para olanzapina. Así, por ejemplo, con frecuencia se estimó que las probabilidades eran iguales para las dos ramas de tratamiento. Este hecho explica probablemente la escasa variación de los resultados al modificar la utilización de recursos. Como cabría esperar, cuando en el análisis de sensibilidad se disminuyó la eficacia de olanzapina, aumentó el CE incremental de olanzapina (coste adicional para lograr un mes más en remisión parcial-completa, con olanzapina respecto a haloperidol). Sin embargo, el CE incremental se mantuvo estable hasta que la estimación de eficacia de olanzapina

disminuyó un 70% respecto a la diferencia de eficacia detectada en el ensayo clínico HGAJ (Fig. 3). Este resultado indica que la relación coste-efectividad se mantendría favorable para olanzapina incluso con diferencias de eficacia menores que las detectadas en el ensayo clínico HGAJ.

La mayoría de los estudios económicos realizados con antipsicóticos han sido retrospectivos y han incluido un pequeño número de pacientes (7, 9, 10). Además, frecuentemente, los pacientes no eran representativos de la población que podría beneficiarse de las terapias comparadas. La principal ventaja de este análisis es que está basado en los resultados de un ensayo clínico aleatorio, con un alto número de pacientes. Aunque estrictamente éste sería un análisis coste-eficacia, el hecho de que los datos del ensayo clínico HGAJ se hayan completado con datos de la literatura y la opinión de expertos, con el fin de ampliar el horizonte temporal del estudio y obtener información sobre todas las opciones consideradas, hace que pueda hablarse de análisis «coste-efectividad».

Por otro lado, este análisis presenta algunas limitaciones. En primer lugar, la mayoría de las directrices internacionales insisten en la conveniencia de considerar en el análisis todas las alternativas posibles, o al menos las más utilizadas en la práctica clínica (26). El motivo de excluir otros fármacos antipsicóticos fue precisamente la no disponibilidad de datos comparativos directos sobre la eficacia. Creemos que la comparación con otras alternativas utilizando datos de eficacia indirectos, esto es, no obtenidos mediante ensayos clínicos, podría haber repercutido negativamente en la validez interna del análisis. Cuando se disponga de los resultados de algunos ensayos clínicos en curso que comparan olanzapina con otros antipsicóticos atípicos, será necesario completar este análisis.

En segundo lugar, aunque los análisis económicos realizados a partir de ensayos clínicos tienen la ventaja del mayor rigor científico, también presentan algunos inconvenientes (27-29). La eficacia obtenida en los ensayos clínicos difiere a menudo de la efectividad observada en la práctica clínica diaria, debido, por ejemplo, al seguimiento relativamente corto de los pacientes o a la imposibilidad de recoger información completa (por ejemplo, de los abandonos o de lo que ocurrió con los pacientes en los que hubo un fracaso de los tratamientos comparados). En el caso de los antipsicóticos, el cumplimiento terapéutico puede ser uno de los factores que determine el éxito de un determinado tratamiento. En el ensayo clínico HGAJ no se midió con detalle el cumplimiento terapéutico. Sin embargo, puesto que el incumplimiento depende en gran parte de la aparición de efectos adversos, y estos a su vez fueron menos frecuentes en los pacientes tratados con olanzapina, es probable que si hubiéramos tenido en cuenta el incumplimiento, no se hubieran modificado la tendencia de los resultados. Tampoco se incluyeron los costes indirectos ni los costes derivados del cuidado familiar. Es probable que la mayor eficacia de olanzapina pudiera haberse traducido



en menos costes adicionales, con la consiguiente mejora en la relación CE para olanzapina.

Debe tenerse en cuenta que un modelo desarrollado por un panel de expertos se basa, necesariamente, en las opiniones personales de sus miembros. En la adaptación de este modelo a la situación española se consideró preferible mantener algunas de las estimaciones del grupo de expertos, aun reconociendo que no todas eran completamente extrapolables al contexto español. Esto es debido, en parte, a la escasa información disponible en España, y a que los expertos trataron de aproximarse a lo que podría ser una situación de práctica psiquiátrica óptima. Esta fue la razón de mantener la estimación inicial de que todos los pacientes que inician el tratamiento eran hospitalizados o que un tercio de los pacientes en tratamiento comunitario recibían tratamiento residencial completo. El empleo del análisis de sensibilidad, puede haber minimizado en parte el problema de las estimaciones. De hecho, la escasa sensibilidad de los resultados a las variaciones en dos de las principales suposiciones realizadas en nuestro entorno indica la relativa poca repercusión de éstas.

A pesar de todas las limitaciones anteriores, la utilización de modelos de análisis de decisión resulta imprescindible cuando se quiere realizar una evaluación completa y a largo plazo de los resultados de la aplicación de varias opciones terapéuticas. La validez de estos modelos depende en gran parte del rigor con el que se han obtenido las probabilidades utilizadas. En este sentido, la información proporcionada por ensayos clínicos aleatorios con un tamaño muestral suficientemente grande puede ser un punto de partida óptimo para elaborar un análisis de decisión. Las estimaciones realizadas por grupos de expertos, a pesar de sus potenciales problemas, son necesarias. La aplicación del análisis de sensibilidad con el fin de disminuir al máximo la incertidumbre es quizá la mayor garantía de la robustez del modelo. Será necesario completar este análisis cuando se disponga de nuevos estudios que comparen olanzapina con otros antipsicóticos.

## AGRADECIMIENTOS

Este estudio, financiado por Lilly SA, ha sido realizado dentro del Plan de Fomento de I+D para la industria farmacéutica Farma II.

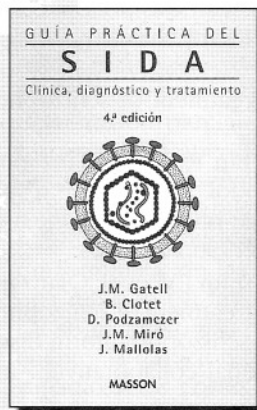
## BIBLIOGRAFÍA

1. Lehman AF, Thompson JW, Dixon LB, Scott JE. Schizophrenia: Treatment outcomes research. *Schiz Bull* 1995;21:561-6.
2. Andrews G. The cost of schizophrenia revisited. *Schiz Bull* 1991;17:389-94.
3. Weiden PJ, Olfson M. Cost of relapse in schizophrenia. *Schiz Bull* 1995;21:419-29.
4. Terkelson KG, Menikoff A. Measuring the costs of schizophrenia: implications for the post-institutional era in the US. *PharmacoEconomics* 1995;8:199-222.
5. Wyatt RJ, Henter I, Leary MC, Taylor E. An economic evaluation of schizophrenia 1991. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1995;30:196-205.
6. Cabasés J, Gaité L, Haro JM, Madoz V, Salvador L. Aproximación al coste de la esquizofrenia en España. XVI Jornadas de Economía de la Salud, Valladolid, 5-7 junio 1996.
7. Revicki DA, Luce BR, Weschler JM, et al. Cost effectiveness of clozapine for treatment resistant schizophrenic patients. *Hosp Community Psychiatry* 1990; 41:850-4.
8. Hargreaves WA, Shumway M. Pharmacoeconomics of antipsychotic drug therapy. *J Clin Psychiatry* 1996;57(Suppl 9):66-76.
9. Meltzer HY, Cola P, Way L, et al. Cost effectiveness of clozapine in neuroleptic-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1993;150:1630-8.
10. Addington DE, Jones B, Bloom D, et al. Reduction of hospital days in chronic schizophrenic patients treated with risperidone: a retrospective study. *Clin Ther* 1993;15:917-26.
11. Glazer WM, Ereshefsky L. A pharmacoeconomic model of outpatient antipsychotic therapy in «revolving door» schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 1996; 57:337-45.
12. Davies LM, Drummond MF. Assessment of costs and benefits of drug therapy for treatment-resistant schizophrenia in the United Kingdom. *Br J Psychiatry* 1993;162:38-42.
13. Kane JM. Current problems with the pharmacotherapy of schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 1995;18 (Suppl 1):154-61.
14. Kane JM, McGlashan TH. Treatment of schizophrenia. *Lancet* 1995;346:820-5.
15. Beasley CM, Tollefson G, Tran P, et al. Olanzapine versus placebo and haloperidol: acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial. *Neuropsychopharmacology* 1996;14:111-24.
16. Tollefson GD, Beasley CM, Tram PV, et al. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative. *Am J Psychiatry* 1997;154:457-65.
17. MEDTAP International. Schizophrenia treatment clinical decision model for evaluating cost-effectiveness. Final Report, Lilly Research Laboratories, 1996.
18. Soler PA, Gascón J. Esquizofrenia y otros trastornos psicóticos no orgánicos. En: Soler PA, Gascón J, eds. Recomendaciones terapéuticas básicas en los trastornos mentales. Barcelona: Masson-Salvat, 1994;43-56.
19. Rovira J, Antoñanzas F. Economic analysis of health technologies and programmes. A Spanish proposal for methodological standardisation. *PharmacoEconomics* 1995;8:245-52.

20. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1987;13:261-76.
21. Cohen LJ, Test MA, Brown RL. Suicide and schizophrenia: data from a prospective community treatment study. *Am J Psychiatry* 1990;147:5.
22. Gilbert PL, Harris MJ, McAdams LA, Jeste DV. Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52.
23. Johnson DAW. Drug treatment in schizophrenia. En: Bebbington P, McGuffin P, editores. *Schizophrenia The Major Issues*. Oxford: The Medical Health Foundation and Heinemann Medical Books, 1988.
24. Vázquez-Barquero JL, Cuesta MJ, de la Varga M, Herrera S, Gaité L, Arenal A. The Cantabria first episode schizophrenia study: a summary of general findings. *Acta Psychiatr Scand* 1995;91:156-62.
25. Palmer CS, Revicki DA, Halpern MT, Hatzianandreu EJ. The cost of suicide and suicide attempts in the United States. *Clinical Neuropharmacology* 1995;18 (Suppl.3):25-33.
26. Sacristán JA, Soto J, Reviriego J, Galende I. Farmacoeconomía: el cálculo de la eficiencia. *Med Clin* 1994; 103:143-9.
27. Sacristán JA. Evaluación económica de fármacos en los ensayos clínicos. En: JA Sacristán, X Badía, J Rovira, eds. *Farmacoeconomía: Evaluación económica de medicamentos*. Madrid: Editores Médicos, 1995; 101-114.
28. Gray AM, Marshall M, Lockwood A, Morris J. Problems in conducting economic evaluations alongside clinical trials. Lessons from a study of case management for people with mental disorders. *Br J Psychiatry* 1997;170:47-52.
29. Revicki DA, Luce BR. Methods of pharmacoeconomic evaluation of new medical treatments in psychiatry. *Psychopharm Bull* 1995;31:57-65.

Correspondencia:

José A. Sacristán  
 Unidad de Farmacoepidemiología  
 Departamento de Investigación Clínica, Lilly S.A.  
 Avda. de la Industria, 30  
 28100 Alcobendas (Madrid)



# Guía práctica del SIDA

4ª edición

Directores:

**J.M. Gatell Artigas, B. Clotet Sala, D. Podzamczar Palter y J.M. Miró Meda**

Secretario de redacción:

**J. Mallolas Masferrer**

**¡SÓLO  
4.250 PTAS!**

- La idea de los autores al realizar esta **Guía práctica del SIDA** es que todos los profesionales de la medicina puedan **"llevar en el bolsillo de la bata"** este pequeño libro de consulta para resolver, de forma rápida, cualquier duda sobre el tratamiento de pacientes con SIDA.
- La 4ª edición de este práctico libro de bolsillo ha sido **totalmente reescrita y actualizada** por un numeroso grupo de profesionales de la medicina española y latinoamericana. Más de 80 destacados autores exponen los conocimientos actuales y las novedades de última hora relacionadas con la clínica, el diagnóstico y el tratamiento de una enfermedad como el SIDA, en constante evolución.

Un tomo (12 x 19 cm) con 524 páginas, ilustrado con figuras y tablas. Encuadernado en rústica. ISBN 84-458-0390-5 ©1996

**CON LA COLABORACIÓN DE 83 AUTORES**

**INDICE DE CAPITULOS (extracto):** 1. Retrovirus humanos. Etiopatogenia 2. Historia natural y clasificación de la infección por VIH-1. Definición de SIDA 3. Mecanismos de transmisión por VIH y su prevención 4. Epidemiología de la infección por VIH-1 y del SIDA 5. Diagnóstico de laboratorio de la infección por VIH-1. Infección por otros retrovirus humanos: VIH-2, HTLV-I y HTLV-II 6. Control de los adultos y adolescentes infectados por VIH 7. Actitud diagnóstica ante los principales síndromes clínicos en los pacientes con SIDA y en los pacientes seropositivos para el VIH 8. Diagnóstico microbiológico de las infecciones más frecuentes en pacientes con SIDA 9. Infecciones en los adictos a drogas por vía parenteral en relación con la drogadicción activa y con el VIH-1/SIDA 10. Infecciones en varones homosexuales no relacionadas con el VIH 11. Profilaxis primaria y secundaria de las infecciones más frecuentes e inmunización en pacientes adultos con infección por VIH 12. Tratamiento de las infecciones más frecuentes en pacientes con SIDA 13. Sarcoma de Kaposi en pacientes con SIDA 14. Manifestaciones mucocutáneas en pacientes infectados por VIH (1-4) 15. Linfomas en pacientes con infección por VIH-1 16. Tratamiento de la infección por VIH 17. Significado y uso clínico de las técnicas de laboratorio para el estudio del VIH 18. Características de los antimitotobriánicos que se recomiendan para profilaxis o tratamiento de las infecciones oportunistas en los pacientes infectados por VIH 19. VIH y personal sanitario 20. Trastornos psiquiátricos y problemática psicológica en pacientes con infección por VIH 21. Infección por VIH en el niño 22. Soporte dietético-nutricional en la infección por VIH/SIDA 23. Atención integral a los pacientes con infección por VIH 24. Aspectos médico-legales relacionados con la prescripción de medicamentos. Índice alfabético de materias.

## TARJETA DE PEDIDO

Si, deseo remitir a mi nombre esta obra:

**GATELL: GUÍA PRÁCTICA DEL SIDA**  
 4ª edición (cód. 0390)  
**PVP: 4.250 Ptas. con IVA y 4.087 sin IVA**

FORMA DE PAGO:  
 Contra reembolso sin cargo alguno.

Nombre \_\_\_\_\_

1º Apellido \_\_\_\_\_

2º Apellido \_\_\_\_\_

Año nacimiento \_\_\_\_\_

Teléfono \_\_\_\_\_

Especialidad \_\_\_\_\_

Dirección \_\_\_\_\_

Localidad \_\_\_\_\_

FIRMA



Puede dirigirse a su librería habitual o remitir esta Tarjeta de Pedido a:

**MASSON, S.A.** MASSON   
 Rda. General Mitre, 149  
 08022 BARCELONA (España)  
 Fax: 93-253 05 15  
 e-mail: grupo.masson@bcn.servicom.es

Nota LEGITIMAD: Si usted no desea recibir información comercial de otras empresas, por favor, no responder.