

## ORIGINAL

# Análisis de simulación de coste-efectividad en el tratamiento de la esquizofrenia en el Instituto Mexicano del Seguro Social. Evaluación de antipsicóticos típicos y atípicos

Joaquín Mould-Quevedo<sup>a</sup>, Iris Contreras-Hernández<sup>a,\*</sup>, Wáscar Verduzco<sup>b</sup>,  
Juan Manuel Mejía-Arangur<sup>c</sup> y Juan Garduño-Espinosa<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Investigación en Economía de la Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Ciudad de México, México

<sup>b</sup>Hospital de Psiquiatría, IMSS, Ciudad de México, México

<sup>c</sup>Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Hospital de Alta Especialidad Médica, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México, México

Recibido el 10 de diciembre 2008; aceptado el 22 de abril de 2009

### PALABRAS CLAVE

Esquizofrenia;  
Análisis de  
coste-efectividad;  
Antipsicóticos;  
Antipsicóticos típicos;  
Antipsicóticos atípicos

### Resumen

**Introducción:** La estimación de los costes económicos de la esquizofrenia constituye un aspecto fundamental para el mejor conocimiento de la magnitud del problema de salud. En este sentido, el presente trabajo de investigación tiene como propósito estimar a través de un estudio de simulación los costes y las efectividades de cinco tratamientos antipsicóticos (ziprasidona, olanzapina, risperidona, haloperidol y clozapina) que se encuentran dentro del cuadro básico del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

**Métodos:** Tipo de evaluación económica: completa del tipo de coste-efectividad. Perspectiva de la investigación: costes médicos directos. La temporalidad del estudio fue de 1 año. Medida de efectividad: número de meses libres de síntomas psicóticos. Análisis: para el análisis de coste-efectividad se diseñó un modelo de Markov y se hizo una simulación de Monte Carlo.

**Resultados:** Efectividades: los resultados del modelo de Markov mostraron que la ziprasidona fue el antipsicótico con la mayor media de tiempo libre de síntomas psicóticos (9,2 meses). La mediana de costes anuales entre los pacientes simulados a través de la cohorte hipotética con ziprasidona resultó en 194.766,6 (intervalo de confianza del 95%, 26.515,6-363.017,6) pesos mexicanos (PMX) (tipo de cambio, 1 euro = 17,36 PMX). Los mayores costes en el análisis probabilístico se presentaron con el tratamiento con clozapina (260.236,9 PMX).

**Conclusiones:** Dentro de un análisis probabilístico, ziprasidona mostró los menores costes y el mayor número de meses libres de síntomas psicóticos, así como ser el antipsicótico más coste-efectivo según lo observado dentro de las curvas de aceptabilidad y de beneficios monetarios netos.

© 2008 Sociedad Española de Psiquiatría y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: iriscontrerash@gmail.com; arangurejm@hotmail.com (I. Contreras Hernández).

## KEYWORDS

Schizophrenia;  
Cost-effectiveness  
analysis;  
Antipsychotics;  
Atypical  
antipsychotics;  
Typical psychotics

## Cost-effectiveness simulation analysis of schizophrenia at the Instituto Mexicano del Seguro Social: Assessment of typical and atypical antipsychotics

### Abstract

*Introduction:* Estimation of the economic costs of schizophrenia is a fundamental tool for a better understanding of the magnitude of this health problem. The aim of this study was to estimate the costs and effectiveness of five antipsychotic treatments (ziprasidone, olanzapine, risperidone, haloperidol and clozapine), which are included in the national formulary at the Instituto Mexicano del Seguro Social, through a simulation model.

*Methods:* Type of economic evaluation: complete economic evaluation of cost-effectiveness. Study perspective: direct medical costs. Time horizon: 1 year. Effectiveness measure: number of months free of psychotic symptoms. Analysis: to estimate cost-effectiveness, a Markov model was constructed and a Monte Carlo simulation was carried out.

*Results:* Effectiveness: the results of the Markov model showed that the antipsychotic with the highest number months free of psychotic symptoms was ziprasidone (mean 9.2 months). The median annual costs for patients using ziprasidone included in the hypothetical cohort was 194,766.6 Mexican pesos (MXP) (95% CI, 26,515.6-363,017.6 MXP), with an exchange rate of 1 € = 17.36 MXP. The highest costs in the probabilistic analysis were estimated for clozapine treatment (260,236.9 MXP).

*Conclusions:* Through a probabilistic analysis, ziprasidone showed the lowest costs and the highest number of months free of psychotic symptoms and was also the most cost-effective antipsychotic observed in acceptability curves and net monetary benefits.

© 2008 Sociedad Española de Psiquiatría and Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La Organización Mundial de la Salud ha publicado que existen entre 24 y 25 millones de personas con esquizofrenia<sup>1</sup>. La esquizofrenia es un trastorno psicótico crónico cuya prevalencia en adultos es de un 0,5-1,5%<sup>2</sup>. En México se estima que la esquizofrenia afecta a un 0,7-2% de la población mexicana<sup>3</sup>. El coste de la atención de la esquizofrenia representa un 2-3% del total de los gastos de los servicios de salud<sup>4</sup>.

Al ser ésta una enfermedad crónica, requiere de tratamiento farmacológico a largo plazo<sup>5</sup>. Los principales medicamentos utilizados son los antipsicóticos, que se han clasificado, de acuerdo con su aparición en la clínica y sus características farmacológicas, en antipsicóticos típicos (o de primera generación) y antipsicóticos atípicos (o de segunda generación). Los antipsicóticos típicos (p. ej., clorpromazina, flufenazina y haloperidol) tienen alta afinidad antagonista de los receptores cerebrales de dopamina D<sub>2</sub>, en tanto que los agentes antipsicóticos atípicos (como olanzapina, risperidona, clozapina, quetiopina, ziprasidona y aripiprazol), además de producir bloqueo de los receptores D<sub>2</sub>, actúan como antagonistas de los receptores serotoninérgicos 5-HT 1A, 2A, 2C, 3, 6 y 7 y noradrenérgicos alfa 1 y alfa 2<sup>6,7</sup>.

A pesar de que los antipsicóticos atípicos tienen un perfil más favorable de efectos colaterales con respecto a parkinsonismo, acatisia y discinesia, algunos de ellos implican otros riesgos como arritmias, diabetes, ganancia de peso, hiperlipemia y agranulocitosis<sup>7,8</sup>. Por ello se ha considerado que en la elección del mejor medicamento para la esquizo-

frenia se debería tener en cuenta tres aspectos: el que sea más efectivo, tenga menos efectos colaterales y conlleve un menor coste tanto para el paciente como para las instituciones de salud<sup>8,9</sup>.

Los medicamentos antipsicóticos que prevengan o reduzcan las recaídas y otros servicios médicos pueden ser útiles en mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir los costes médicos directos del tratamiento<sup>10,11</sup>. En México, hasta donde llegó nuestra revisión, sólo se ha publicado un estudio de coste-efectividad, en el que únicamente se compararon tres tratamientos antipsicóticos (olanzapina, haloperidol y risperidona) durante un periodo de 5 años<sup>12</sup>. Sin embargo, en dicho análisis no se incluyeron antipsicóticos a menudo utilizados en la práctica médica en México, como ziprasidona y clozapina.

En la actualidad, las evaluaciones publicadas sobre coste-efectividad de los nuevos antipsicóticos han sido desarrolladas a través de modelos económicos analíticos<sup>13</sup>. Estos modelos forman una metodología relativamente rápida para estimar las consecuencias económicas de un nuevo medicamento y proveen la flexibilidad de incorporar al análisis diferentes tratamientos, perspectivas y duración de los tratamientos<sup>12,14</sup>. No obstante, tienen como limitante la necesidad de emplear estudios prospectivos para validar la información recopilada dentro de un estudio de modelaje, lo que impide que se pueda generalizarlos fácilmente a otras poblaciones<sup>15,16</sup>.

El principal consumidor de la información de este estudio será la propia institución a través de su personal operativo, ya que se hará una descripción del estilo de la práctica médica en función de la utilización de recursos para la aten-

ción de la esquizofrenia y su coste contable dentro de la misma institución. Actualmente este tipo de evaluaciones es prioritario para las instituciones de seguridad social de los países en vías de desarrollo<sup>17</sup>.

En este sentido, el presente trabajo de investigación tiene como propósito estimar los costes y las efectividades de cinco tratamientos antipsicóticos (ziprasidona, olanzapina, risperidona, haloperidol y clozapina) del cuadro básico de medicamentos del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) a través de un modelo de Markov, para después realizar un análisis de coste-efectividad que permita identificar cuál es el tratamiento más coste-efectivo en un hospital de tercer nivel del IMSS. Con esta investigación, asimismo, se intenta mejorar la asignación de recursos escasos dentro de la institución, y si fuera posible fomentar la calidad de la atención médica en el IMSS.

## Métodos

**Diseño de la investigación.** Estudio de simulación mediante un modelo económico analítico, con evaluación económica completa del tipo de coste-efectividad. Los análisis de coste-efectividad comparan los costes directos e indirectos y los ahorros en costes que muestran dos o más tratamientos médicos para obtener un resultado similar evaluado con una medida natural de salud (p. ej., número de pacientes a los que se evita que sufran un determinado efecto colateral o evento adverso, como una hospitalización)<sup>18</sup>. Los costes totales netos, también llamados costes incrementales, de una intervención se estiman para luego dividirlos entre la diferencia de resultados clínicos (efectividades) que se obtengan de las distintas intervenciones. De forma resumida, las razones de coste/efectividad se obtienen al calcularse la siguiente expresión:

Razón de coste/efectividad incremental (RCEI) = costes totales netos (costes incrementales) / efectividad neta (efectividad incremental) para dos tratamientos médicos alternativos (A y B)<sup>15</sup>.

**Tratamientos farmacológicos.** Los costes y resultados del tratamiento con ziprasidona, olanzapina, risperidona y clozapina fueron comparados entre sí y con un antipsicótico típico (haloperidol). Las dosis empleadas en la investigación

se basan en la información clínica proporcionada por los médicos del IMSS y las guías de uso internacional<sup>6,19,20</sup>, así como las presentaciones habituales del mercado mexicano. Las dosis diarias empleadas fueron: haloperidol 10 mg, risperidona 4 mg, olanzapina 10 mg, ziprasidona 80 mg y clozapina 300 mg. La tabla 1 muestra, en función de las dosis y las presentaciones señaladas para conducir el análisis farmacoeconómico, los costes diarios de tratamiento obtenidos del propio IMSS para el año 2005. El tipo de cambio en euros de 2008 fue 1 euro = 17,36 pesos mexicanos.

**Probabilidades.** El modelo tomó los resultados del modelo finlandés de Sorensen<sup>21</sup> y Bobes et al<sup>14</sup>, para las probabilidades de incumplimiento del tratamiento antipsicótico como consecuencia de un efecto adverso. En dicho estudio, las probabilidades de cumplimiento terapéutico con ziprasidona 80 mg resultaron del 70,2%; con risperidona 5 mg, el 66,4%; con olanzapina 13,2 mg, el 65,9%, y con haloperidol 8 mg, el 63,5%. Según la opinión de expertos del Hospital de Psiquiatría San Fernando, en el caso de México la adherencia al tratamiento con clozapina 300 mg es del 69,5%. Por otro lado, la probabilidad de sufrir eventos adversos durante el tratamiento antipsicótico (incluye la probabilidad de que el paciente presente acatisia, ganancia de peso clínicamente relevante [ $> 7\%$ ], disfunciones sexuales o una combinación de ellas) se obtuvo del estudio de Sorensen<sup>21</sup>, lo cual se apoya en diferentes trabajos de investigación<sup>22-29</sup> en los que se señala que el haloperidol muestra una probabilidad del 49,9%; la ziprasidona, el 28,3%; la olanzapina, el 44,5%, y la risperidona, el 41,5%. Las probabilidades para ziprasidona se obtuvieron predominantemente del artículo de Sorensen<sup>21</sup>. Por ejemplo, la probabilidad de que con el tratamiento farmacológico el paciente presente únicamente acatisia como evento colateral es del 20,8% con haloperidol, el 15,2% con risperidona, el 7,9% con olanzapina y el 7,9% con ziprasidona. Sin embargo, la probabilidad de que el paciente muestre únicamente un incremento en su peso clínicamente relevante fue del 11% con haloperidol, el 14,9% con risperidona, 28,2% con olanzapina y el 10% con ziprasidona.

Finalmente, las probabilidades mencionadas se complementaron con los resultados del estudio farmacoeconómico de Bobes et al<sup>14</sup>, en el que se presentaron el tipo y la frecuencia de efectos secundarios con el uso de antipsicóticos

**Tabla 1** Tratamiento, presentación y coste de tratamiento diario de los medicamentos

Tratamiento	Presentación	Precio IMSS (caja en pesos mexicanos)*	Coste diario (en pesos mexicanos)*
Ziprasidona	40 mg (28 tabletas)	736,7	52,6
Risperidona	2 mg (40 tabletas)	598,5	29,9
Haloperidol	5 mg (20 tabletas)	3,5	0,3
Olanzapina	10 mg (14 tabletas)	822,9	58,8
Clozapina	100 mg (30 tabletas)	800,2	80

\*El tipo de cambio en euros de 2008 es 1 euro = 17,36 pesos mexicanos.

Fuente: Base de datos de la División de Evaluación de Tecnologías y Economía de la Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), 2005.

analizados en el Estudio de Investigación de Resultados en Esquizofrenia (EIRE)<sup>22</sup>. En la tabla 2 se presentan las probabilidades utilizadas en el modelo.

Para el caso de clozapina y la frecuencia de efectos secundarios relacionados con el antipsicótico, se obtuvo la información (opinión de expertos) de psiquiatras con experiencia con el medicamento del Hospital de Psiquiatría San Fernando, hospital de tercer nivel de atención.

**Perspectiva de la investigación.** El análisis de coste-efectividad se realizó desde la perspectiva del proveedor de servicios públicos (IMSS). Es decir, en el análisis sólo se incluyeron costes médicos directos: estancias hospitalarias, servicio de urgencias, análisis de laboratorio y gabinete, tratamiento farmacológico, consultas ambulatorias e interconsultas. Temporalidad: 1 año. La medida de efectividad es el tiempo (meses) sin síntomas psicóticos, lo cual implica que los síntomas agudos de la esquizofrenia se encuentran controlados y que el paciente no requiere ninguna nueva hospitalización. No se tomaron otras mediciones, como QALY, debido a que fue un estudio de coste-efectividad y podrían generar aún mayores limitaciones en la medición de los resultados en pacientes con enfermedades mentales, como se ha documentado en otros trabajos<sup>30</sup>.

**Utilización de recursos.** Las fuentes para delimitar la utilización de recursos en el análisis de coste-efectividad se obtuvieron principalmente de la opinión de un grupo de expertos del Hospital de Psiquiatría San Fernando (tercer nivel del IMSS) y se respaldó esta información con una muestra de expedientes de pacientes del mismo hospital que habían recibido alguno de los antipsicóticos del estudio. Asimismo, todos los expertos considerados en la investigación (7 psiquiatras) acreditaron tener experiencia con todos los antipsicóticos analizados, con un claro conocimiento de la utilización de recursos requeridos en cada caso dentro de su hospital. Los precios que se utilizaron en el modelo se obtuvieron de los costes unitarios oficiales del IMSS publicados en el Diario Oficial<sup>31</sup> (martes 9 de marzo de 2004; Primera Sección; p. 107-8. Disponible en: <http://dof.gob.mx/index.php>). Por otro lado, los precios de los análisis de laboratorio se extrajeron del reporte mensual de estudios automatizados de laboratorio que proporciona el Centro Médico Nacional Siglo XXI<sup>31</sup> (noviembre de 2003). Asimismo, los precios de los antipsicóticos utilizados en las intervenciones médicas del IMSS se obtuvieron del Portal de Transparencia que se encuentra en la página web del Instituto<sup>32</sup> ([www.imss.gob.mx](http://www.imss.gob.mx)).

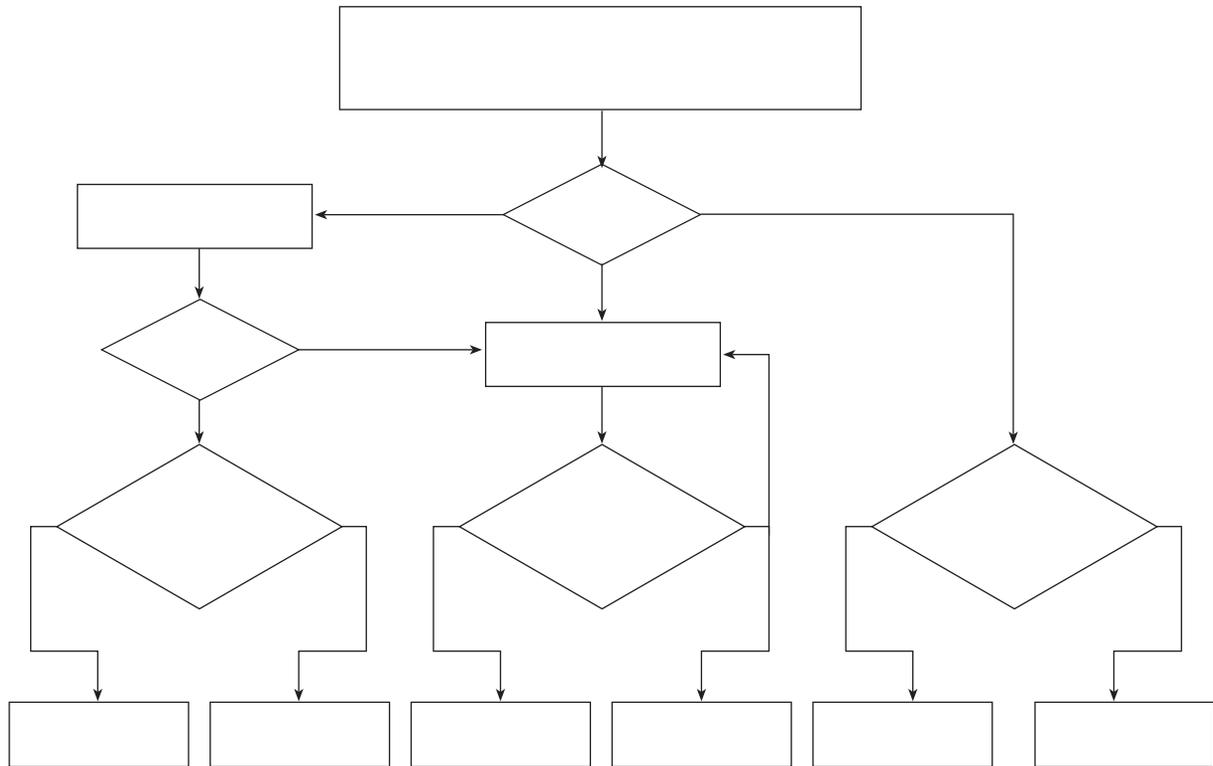
**Modelo de Markov.** Para el análisis de coste-efectividad se diseñó un modelo de Markov para simular el curso del tratamiento de una cohorte hipotética de 10.000 pacientes con esquizofrenia crónica durante 1 año. Se simulan los posibles estados de salud en que un paciente podría incurrir con el tiempo, como consecuencia del tratamiento y de la enfermedad, con unas probabilidades predeterminadas para pasar de un estado a otro (probabilidades de transición). La duración de cada ciclo en este modelo es de 1 mes (12 ciclos en total). De la misma forma que el modelo de Bobes et al, el tratamiento antipsicótico puede iniciarse de forma aguda o crónica (para el análisis base se asumió que el 50% de los pacientes inician el tratamiento antipsicótico en fase aguda y el 50% en fase crónica)<sup>14</sup>; si bien las implicaciones son distintas para cada una de las formas, esto se realizó para fines de comparación. La figura 1, basada en el modelo de Bobes et al<sup>14</sup>, muestra al detalle el modelo de Markov utilizado en el estudio para estimar las razones de coste/efectividad entre los distintos antipsicóticos. En la figura 1 se simulan las opciones que puede atravesar un paciente con tratamiento antipsicótico hospitalario, que parte de un tratamiento de primera línea (haloperidol, ziprasidona, olanzapina, clozapina o risperidona) y pasa a una fase de observación en que pueden presentarse efectos adversos (acatisia, síntomas extrapiramidales y ganancia de peso) que podrían producir un cambio en el tratamiento antipsicótico. En el modelo hay cuatro formas de resolver los efectos adversos observados en los pacientes: no realizar ninguna acción, reducir la dosis inicial del antipsicótico, añadir un tratamiento farmacológico concomitante o cambiar el antipsicótico. La figura 2 muestra los posibles cambios que se producirían en caso de que el tratamiento antipsicótico inicial fallase, así como los ulteriores esquemas de tratamiento que se otorgarían al paciente en caso de incumplimiento terapéutico, pérdida de eficacia o efectos secundarios. De no producirse efectos adversos, el paciente recibiría el alta médica hasta que los síntomas estuvieran plenamente controlados. La validación del modelo se realizó empleando los criterios que señala la literatura, es decir, se validó de forma: a) descriptiva<sup>33</sup> (el modelo provee una visión simplificada, pero ofrece una adecuada perspectiva de la realidad sin omitir aspectos importantes de la enfermedad empleando todas las complicaciones relevantes que se producen con mayor frecuencia), y b) verificación técnica<sup>34</sup> (los resultados tienen coherencia interna; los mayores montos se presentan en las complicaciones que demandaron una mayor utilización de recursos y viceversa; también se

**Tabla 2** Tipo y frecuencia (%) de efectos adversos relacionados con el uso de antipsicóticos observados en el estudio EIRE<sup>7</sup>

Antipsicótico	Acatisia	Otros SEP	Ganancia de peso ( $\geq 7\%$ )	ES asociados a aumento de prolactina
Haloperidol	36,8	41,5	22,4	39,8
Risperidona	19,7	35,4	30,6	45,6
Olanzapina	11,4	24,4	45,7	36,7
Ziprasidona*	8	10,2	5,8	2,5

EIRE: Estudio de Investigación de Resultados en Esquizofrenia; SEP: síntomas extrapiramidales.

\*Datos extraídos de la ficha técnica.



**Figura 1** Posibles alternativas que incluye el modelo de Markov en el tratamiento antipsicótico hospitalario. Se simula las opciones por las que puede pasar un paciente en tratamiento antipsicótico hospitalario, que parte de un tratamiento de primera línea (haloperidol, ziprasidona, olanzapina, clozapina o risperidona) y pasa a una fase de observación en la que pueden presentarse efectos adversos (acatisia, síntomas extrapiramidales, ganancia de peso, etc.) que podrían producir un cambio en el tratamiento antipsicótico.

\*Incluye reducción de dosis, cambio de tratamiento antipsicótico, complemento con otros medicamentos y la opción de no hacer nada en caso de que no se resuelva el problema con el efecto adverso.

hicieron pruebas de coherencia interna, proceso llamado en la literatura *debugging*, imputando valores extremos en las probabilidades de transición [0-100%], en el que se observó que el modelo se comporta correctamente y no arroja resultados incoherentes).

**Análisis de sensibilidad.** Se realizó análisis de sensibilidad de tipo probabilístico. Para ello se realizó una simulación de Monte Carlo de primer orden, simulando una cohorte hipotética de 10.000 pacientes tanto para los costes como para las efectividades con cada uno de los tratamientos antipsicóticos en estudio. Se estimaron las curvas de aceptabilidad para todos los tratamientos. El *software* empleado para la simulación fue Tree Age 2004 (© 1988-2007 by TreeAge Software, Inc. Williamstown, Maryland, Estados Unidos). En el análisis de sensibilidad probabilístico se calcularon los beneficios monetarios (BN) netos, mediante la siguiente fórmula:

$$BN_A = \mu_{EA} \times \lambda - \mu_{CA}$$

donde los BN para el tratamiento A se obtienen de la diferencia entre la media de la medida de efectividad hallada dentro de la simulación de Monte Carlo multiplicada por la

disponibilidad a pagar del proveedor de servicios públicos de salud ( $\lambda$ ) y la media de los costes para dicha alternativa<sup>15</sup>.

## Resultados

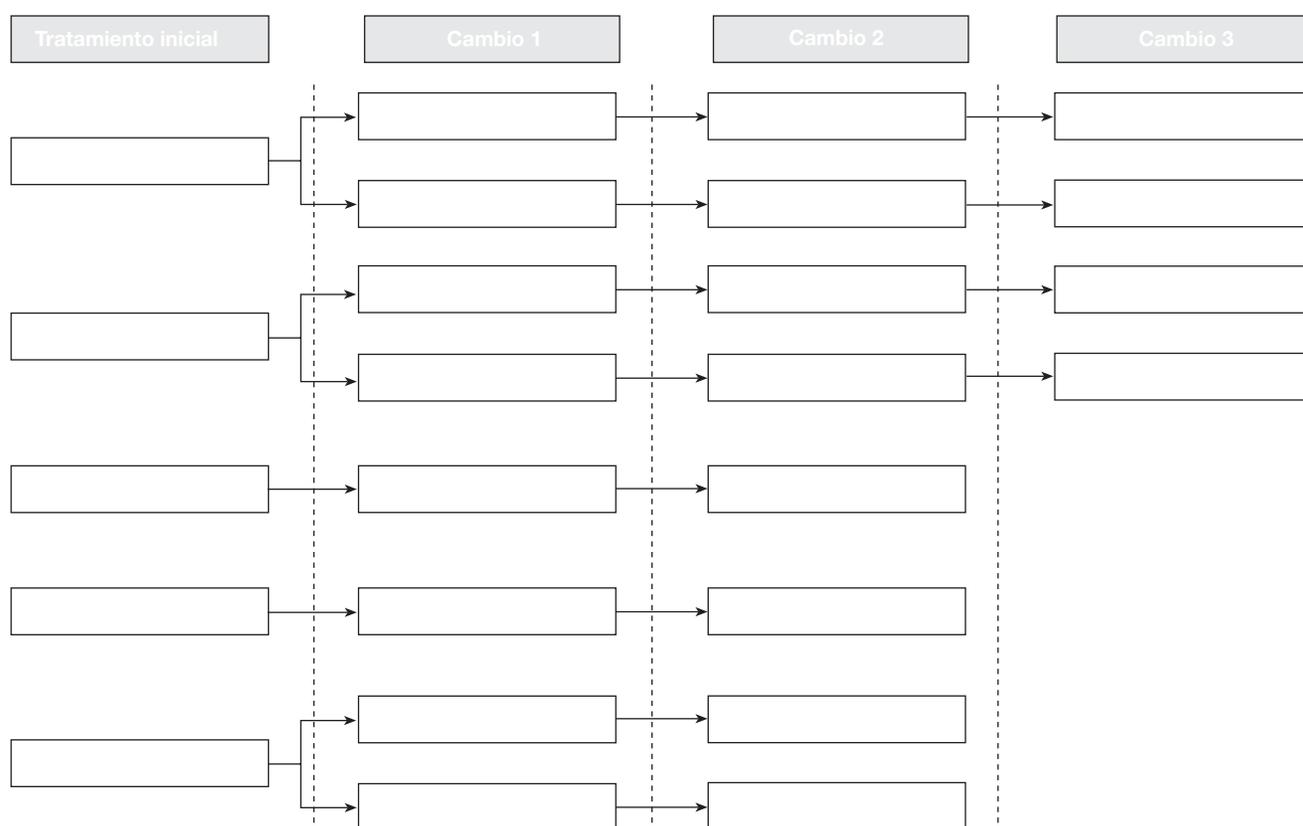
### Efectividades

Una vez incluida toda la información mencionada, los resultados del modelo de Markov mostraron que la ziprasidona y la clozapina fueron los antipsicóticos que mostraron en promedio el mayor número de meses libres de síntomas psicóticos (9,2 y 8,95 meses respectivamente) (tabla 3).

El que menos efectividad mostró fue haloperidol, principalmente por las mayores probabilidades de que con éste se presentaran eventos adversos e incumplimiento del tratamiento durante el periodo de estudio.

### Costes

La media de días de estancia hospitalaria durante el tratamiento psicótico agudo resultó ser menor para el tratamiento con ziprasidona y haloperidol (tabla 4).



**Figura 2** Cambios de tratamiento antipsicótico en caso de que se presentara incumplimiento terapéutico, pérdida de eficacia o efectos secundarios. Se muestran también los esquemas de tratamiento que después se ofrecería al paciente en caso de que el tratamiento antipsicótico inicial llegara a fallar.

**Tabla 3** Análisis de coste-efectividad entre las distintas alternativas del estudio

Tratamiento	Coste anual por paciente en pesos mexicanos*	Coste incremental por paciente en pesos mexicanos*	Efectividad anual por paciente	Efectividad incremental por paciente	Razón coste/efectividad promedio en pesos mexicanos*	Razón coste/efectividad incremental (RCEI)
Ziprasidona	183.606,3		9,199 meses		19,959/meses	
Risperidona	209.604,3	25.998	8,811 meses	(0,388 meses)	23,788/meses	Dominada
Clozapina	263.820,7	80.213,4	8,952 meses	(0,247 meses)	29,471/meses	Dominada
Olanzapina	282.675,1	99.068,8	8,490 meses	(0,709 meses)	33,295/meses	Dominada
Haloperidol	283.650,5	100.044,3	7,530 meses	(1,669 meses)	37,667/meses	Dominada

\*El tipo de cambio en euros de 2008 es 1 euro = 17,36 pesos mexicanos.

Por otro lado, el coste promedio por paciente con tratamiento agudo resultó menor para el tratamiento antipsicótico con risperidona (56.695,2 pesos mexicanos) y en el caso de tratamiento crónico fue ziprasidona (2.946,17 pesos mexicanos) entre los tratamientos atípicos (tabla 4).

De igual forma, el tratamiento que menores costes promedio mensuales presentó fue el haloperidol (2.260,8 pesos mexicanos).

### Análisis de coste-efectividad

Los resultados y el análisis determinístico del modelo se presentan en la tabla 3, donde se puede apreciar que la ziprasidona y la risperidona resultaron ser los tratamientos antipsicóticos más coste-efectivos.

Otro punto que destacar de la tabla es que, si bien haloperidol y olanzapina muestran costes anuales esperados

**Tabla 4** Costes promedio por paciente en tratamiento agudo y crónico según tipo de antipsicótico

	Estancia hospitalaria (días), media <sup>a</sup>	Coste por paciente en tratamiento agudo (pesos mexicanos <sup>b</sup> ), media	Coste mensual por paciente en tratamiento crónico (pesos mexicanos <sup>b</sup> ), media	Coste mensual ajustado por paciente en tratamiento crónico (pesos mexicanos <sup>b</sup> ), media
Risperidona	15,33	56.695,59	4.362,39	3.277,46
Olanzapina	17,25	69.455,64	6.108,14	4.581,11
Clozapina	18,75	77.428,75	4.140,83	3.105,62
Haloperidol	15,25	60.605,34	2.260,81	1.695,61
Ziprasidona	14,77	58.293,3	2.946,17	2.209,63

<sup>a</sup>Esta información se obtuvo de la revisión de expedientes clínicos que se realizó dentro del Hospital de Psiquiatría San Fernando en la Ciudad de México.

<sup>b</sup>El tipo de cambio en euros de 2008 es 1 euro = 17,36 pesos mexicanos.

**Tabla 5** Costes y efectividades anuales esperados según tipo de antipsicótico (simulación de Monte Carlo con 10.000 pacientes)

Tratamiento	Coste anual esperado (pesos mexicanos)*	Efectividad anual esperada (meses libres de síntomas psicóticos)
Ziprasidona	194.766,6 [26.515,6-363.017,6]	9,21 ± 1,45
Risperidona	199.532,9 [92.685,3-359.804,3]	8,82 ± 1,48
Clozapina	260.236,9 [37.267,5-483.206,2]	8,95 ± 1,47
Olanzapina	249.596,9 [119.847,9-509.095]	8,50 ± 1,52
Haloperidol	255.986,2 [79.257,1-491.625,1]	7,53 ± 1,60

\*El tipo de cambio en euros de 2008 es 1 euro = 17,36 pesos mexicanos.

bastante similares, la efectividad de olanzapina es muy superior a la mostrada por haloperidol, con lo que para este caso olanzapina es la alternativa dominante.

### Análisis de sensibilidad

En este sentido, la mediana de costes anuales con los pacientes simulados (modelo de Markov) a través de la cohorte hipotética con ziprasidona resultó en 194.766,6 pesos mexicanos (tabla 5), aunque los intervalos de confianza muestran que todos los tratamientos se encuentran entrecruzados. Considerando la variable meses libres de síntomas psicóticos, la mayor efectividad la volvió a mostrar ziprasidona, pero con mínimas diferencias con los demás tratamientos (tabla 5).

Sólo de forma gráfica al comparar cada antipsicótico con la ziprasidona (como comparadores y sobre el eje) se observa que el mayor número de puntos cae en el cuadrante inferior derecho, lo que significa que ziprasidona, en cada uno de los casos, muestra un menor coste incremental con una efectividad incremental superior (fig. 3).

De igual manera, sólo hasta las curvas de aceptabilidad (fig. 4) se muestra que la ziprasidona resultaría la opción más coste-efectiva entre todos los antipsicóticos probados, con una probabilidad cercana al 60%.

Asimismo, los resultados de los BM para el tratamiento de la esquizofrenia en el IMSS muestran que ziprasidona

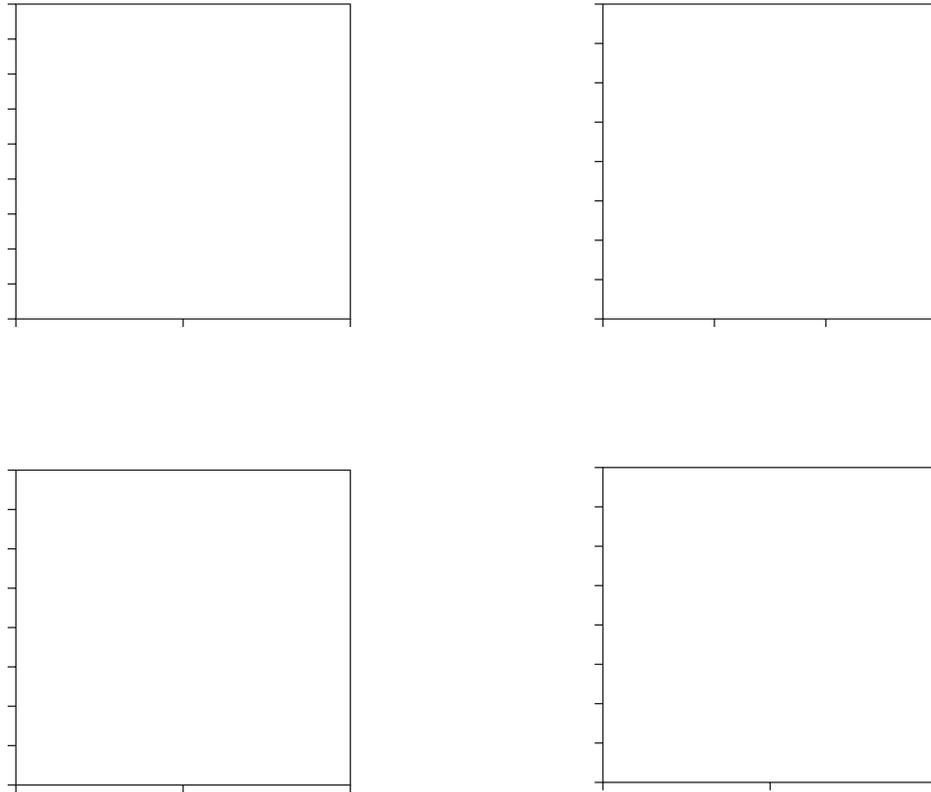
sería el tratamiento antipsicótico que generaría más ahorros institucionales, en comparación con los demás tratamientos comparados del cuadro básico. No obstante, estos resultados no muestran diferencias significativas.

### Discusión

Con el presente trabajo se pudo identificar que el tratamiento con una mejor razón coste-efectividad para la esquizofrenia fue ziprasidona, seguido por risperidona. No obstante, estos resultados sólo pueden aplicarse a hospitales de tercer nivel, situación ya referida<sup>35</sup>.

Por otro lado, en el estudio hay algunas limitaciones que vale la pena mencionar. Sólo se incluyó la predicción a 1 año, mientras el estudio que se hizo anteriormente en México evaluó 5 años<sup>12</sup>. No obstante, en diferentes estudios se empleó el mismo horizonte temporal de 1 año<sup>14,36-38</sup>. El presente modelo centra sus esfuerzos en los beneficios clínicos de cada antipsicótico en temas de tolerabilidad y seguridad; además se utilizó una segunda medida de efectividad que se resumía en la proporción de pacientes sin recaída, similar a otros artículos<sup>36,37</sup>.

En el presente trabajo no se incluyeron consecuencias a largo plazo, cambios en la calidad de vida y sobre todo los dominios referentes a su actividad física, laboral, de inte-



**Figura 3** Comparación incremental de coste-efectividad entre ziprasidona y los demás tratamientos antipsicóticos (simulación de Monte Carlo con 10.000 pacientes). La medida de efectividad es meses libres de un evento agudo. El eje y representa el tiempo libre de estos eventos y el eje x representa el coste incremental asociado a mayores tiempos sin eventos agudos. En este caso, es un análisis de sensibilidad probabilístico. Aquí, a semejanza de la nube de puntos, se está graficando todas las potenciales razones de coste-efectividad incremental al comparar ziprasidona con los demás fármacos. A: haloperidol (base) frente a ziprasidona. B: risperidona (base) frente a ziprasidona. C: clozapina (base) frente a ziprasidona. D: olanzapina (base) frente a ziprasidona.

rrelación interpersonal con sus familiares y otros miembros de la sociedad<sup>4</sup>.

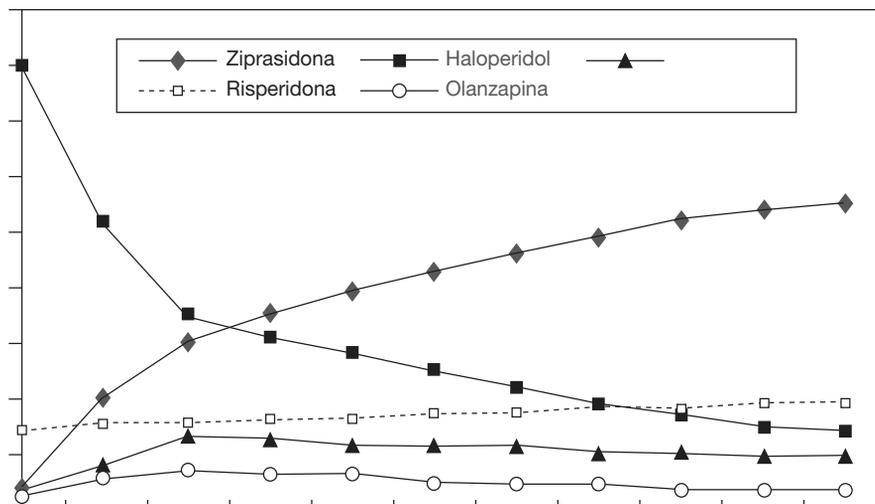
Una limitante más es que las suposiciones incluidas en el modelo pueden condicionar los resultados, por lo que la extrapolación de estos resultados a otras poblaciones debe hacerse con precaución, y otra más es que una modelación basada en opinión de expertos podría no ser generalizable, sino meramente orientadora, debido a que la mayoría de los datos se extrajeron de estudios realizados en entornos muy diferentes de México (en cuanto a la provisión de servicios y patrón de atención de la esquizofrenia). El modelo señalado en la figura 1 asume una situación de hospitalización para los casos que no se da en el medio real, donde más de la mitad de las crisis en otros lugares como, por ejemplo, España se resuelven en el medio ambulatorio<sup>39</sup>. En este sentido, el modelo se limita a pacientes en un entorno hospitalario y tomando con precaución los resultados, ya que las diferencias halladas son mínimas.

Los resultados hallados por el estudio son consecuentes con dos artículos publicados en que se señala que la zipra-

sidona es la opción más coste-efectiva de los antipsicóticos utilizados para el tratamiento de la esquizofrenia<sup>10,11</sup>. Incluso haciendo una comparación entre los modelos de Sorensen<sup>21</sup> y Bobes et al<sup>14</sup>, los resultados hallados en el caso mexicano son bastante similares (tabla 6).

No hay concordancia en que los antipsicóticos atípicos sean mejores que los típicos<sup>40,41</sup>; en algunas publicaciones no se han encontrado mayores beneficios con los antipsicóticos atípicos<sup>41-44</sup>. Aunque en algunos estudios no se han usado las dosis óptimas<sup>45-47</sup> o el periodo de seguimiento de los pacientes no ha sido el apropiado para evaluar la presencia de efectos secundarios<sup>48</sup>, en un metaanálisis reciente se muestra que no hay diferencias importantes entre estos dos grupos de medicamentos<sup>49</sup>.

La ziprasidona es uno de los medicamentos que no se han asociado con un mayor riesgo de sobrepeso<sup>46</sup> o diabetes mellitus, y además se registran menos rehospitalizaciones o muerte relacionada con los medicamentos<sup>40,50,51</sup>. La obesidad secundaria al tratamiento de la esquizofrenia actualmente se considera que es uno de los factores que mayor-



**Figura 4** Curvas de aceptabilidad (simulación de Monte Carlo con 10.000 iteraciones), con las que se identifica el tratamiento más coste-efectivo. Las curvas de aceptabilidad muestran que la ziprasidona resulta la opción más coste-efectiva de todos los antipsicóticos, con una probabilidad que tiende al 60% conforme aumenta la disposición del IMSS a pagar.

**Tabla 6** Comparación de los datos del IMSS con los publicados por Sorensen<sup>21</sup> y Bobes et al<sup>22</sup>

	México		Finlandia <sup>21</sup>		España <sup>22</sup>	
	Dosis diaria (mg)	Meses libres de síntomas psicóticos	Dosis diaria (mg)	Meses libres de síntomas psicóticos	Dosis diaria (mg)	Meses libres de síntomas psicóticos
Risperidona	4	8,81	5	8,44	5,3	9,5
Olanzapina	10	8,49	13,2	8,22	13,5	9,51
Clozapina	300	8,95			425	
Haloperidol	10	7,53	8	8,18	10,26	9,28
Ziprasidona	80	9,2	80	8,95	120	9,61

mente contribuye al incremento de los costes de la atención médica de estos pacientes<sup>52</sup>. La dosis empleada en este estudio (80 mg/día) se ha usado en otros estudios<sup>37</sup> y se la podría considerar una dosis intermedia de ziprasidona, pues hay estudios en los que incluso se ha usado a una dosis diaria de 40 mg<sup>38,40,53</sup>.

El control de los eventos adversos es uno de los factores que se considera más relevantes para evitar el abandono del tratamiento<sup>36,54</sup>. No existe el medicamento perfecto para el tratamiento de la esquizofrenia<sup>55,56</sup>; seguirá siendo necesario mejorar los tratamientos y, mientras, se puede tomar una decisión coste-efectiva<sup>16</sup>. Las evaluaciones económicas en la salud mental se han venido incrementando y esto se debe parcialmente al hecho de que es necesario justificar los costes extras asociados con el beneficio adicional provisto por los tratamientos nuevos<sup>9,44</sup>. El análisis pretende ser de utilidad para las autoridades del IMSS con la

finalidad de que se mejore la asignación de recursos en la institución, así como fomentar la calidad de la atención médica dentro del IMSS. Pero puede ser de utilidad para todos los hospitales con similares características a las de éste, representativo del IMSS.

### Financiación

Este estudio fue financiado por Pfizer México S.A. de C.V. y dicho financiamiento fue administrado por el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) a través del Fondo de Fomento a la Investigación con número de registro: 2005/23/587. El IMSS se encargó de hacer una evaluación semestral y final del proyecto de investigación. JMQ durante el proyecto de investigación pertenecía a la Unidad de Investigación en Economía de la Salud del IMSS; actualmente trabaja para

Pfizer México S.A. de C.V. JMMA recibió apoyo financiero por Pfizer para la redacción del presente manuscrito. Los demás coautores no tienen conflictos de intereses.

## Bibliografía

1. Valencia CM. Trastornos mentales y problemas de salud mental: Día mundial de la salud mental 2007. *Salud Mental*. 2007;30:75-80.
2. Benítez CE, Chávez LE, Ontiveros UM. Crianza y esquizofrenia. *Salud Mental*. 2005;28:59-72.
3. Villamil SV, Valencia CM, Diaz MLR, Medina M, Juárez F. Funcionamiento psicosocial de pacientes esquizofrénicos de acuerdo con su consumo de alcohol. *Salud Mental*. 2005;28:40-8.
4. Carr VI, Lewin T, Neil AL, Halpin SA, Holmes S. Premorbid, psychosocial and clinical predictors of the costs of schizophrenia and other psychoses. *Br J Psychiatry*. 2004;184:517-25.
5. Davis JM. The choice of drugs for schizophrenia. *N Engl J Med*. 2006;354:518-20.
6. Lieberman JA, Stroup TS, Mcevoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005;353:1209-23.
7. Mann JJ. The medical management of depression. *N Engl J Med*. 2005;353:1819-34.
8. Freedman R. The choice of antipsychotic drugs for schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005;353:1286-8.
9. Hoch JS, Dewa CS. Lessons from trial-based cost-effectiveness analyses of mental health interventions. Why uncertainty about the outcome, estimate and willingness to pay matters. *Pharmacoeconomics*. 2007;25:807-16.
10. Arango C, Gómez-Beneyto M, Brenlla J, Gastó C, Sarramea-crespo F, Chamorro L, et al. A 6-month prospective, observational, naturalistic, uncontrolled study to evaluate the effectiveness and tolerability of oral ziprasidone in patients with schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2007;17:456-63.
11. Bernardo M, Azanza JR, Rubio-Terrés C, Rejas J. Cost-effectiveness analysis of schizophrenia relapse prevention. An economic evaluation of the ZEUS (Ziprasidone-extended-use-inschizophrenia) Study in Spain. *Clin Drug Invest*. 2006;26:447-57.
12. Palmer CS, Brunner E, Ruiz-Flores LG, Paez-Agraz F, Revicki DA. A cost-effectiveness clinical decision analysis model for treatment of schizophrenia. *Arch Med Res*. 2002;33:572-80.
13. Pauker SG, Kassirer JP. Medical progress-decision analysis. *N Engl J Med*. 1978;316:250-8.
14. Bobes J, Cañas F, Rejas J, Mackell J. Economic consequences of the adverse reactions related with antipsychotics: an economic model comparing tolerability of ziprasidone, olanzapine, risperidone and haloperidol in Spain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004;28:1287-97.
15. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien B, Stoddart GL. Economic evaluation using decision analytic modelling. En *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. New York: Oxford University Press; 2005. p. 278-322.
16. Stroup TS, Geddes JR. Randomized controlled trials for schizophrenia: study designs targeted to distinct goals. *Schizophr Bull*. 2008;34:266-74.
17. Muñoz-Hernández O, Garduño-Espinosa J, Pérez-Cuevas R. Higiya y Panacea en la salud y la sociedad. Los sistemas de salud, un producto de la evolución social. *Rev Med IMSS*. 2005;43:411-7.
18. Meltzer MI. Introduction of Health Economics for physicians. *Health Economics Quintet*. *Lancet*. 2001;358:993-8.
19. Byrne P. Managing the acute psychotic episode. *BMJ*. 2007;334:686-92.
20. Davis JM, Chen N. Dose response and dose equivalence of antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24:192-208.
21. Sorensen SV. Technical appendix for "The health and economic benefits of treating schizophrenia model". Technical Appendix prepared for Pfizer. MEDTAP International. 2003;A2:1875.
22. Bobes J, Rejas J, García-García M, Rico-Villademoros F, García-Portilla MP, Fernández I, et al. Weight gain in schizophrenic patients treated with risperidone, olanzapine, quetiapine or haloperidol: results of the EIRE study. *Schizophr Res*. 2003;62:77-88.
23. Gilbert PL, Harris MJ, Mcadams LA, Jeste DV. Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients: a review of the literature. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52:173-87.
24. Hoge SK, Appelbaum PS, Lawlor T, Beck JC, Litman R, Greer A, et al. A prospective, multicentre study of patients' refusal of antipsychotic medication. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47:949-56.
25. Tollefson GD, Beasley CM, Tran PV, Street JS, Krueger JA, Tamura RN, 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.
26. Tran PV, Dellva MA, Tollefson GD, Beasley CM, Potvin JH, Kiesler GM. Extrapyramidal symptoms and tolerability of olanzapine versus haloperidol in the acute treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 1997;58:205-11.
27. Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ, Potvin JH, Andersen SW, Beasley CM. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol*. 1997;17:407-18.
28. Van Putten T, May PR, Marder SR, Wittmann LA. Subjective response to antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry*. 1981;38:187-90.
29. Weiden PJ, Olfson M. Cost of relapse in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1995;21:419-29.
30. Knapp M, Mangalore R. The trouble with QALYs... *Epidemiol Psychiatr Soc*. 2007;16:289-93.
31. Instituto Mexicano del Seguro Social. Secretaria General. Aviso: Costes unitarios de la atención médica. *Diario Oficial de la Federación*. Martes 9 de marzo de 2004 – Primera Sección pp. 106-7 [citado Mar 2004]. Disponible en: <http://dof.gob.mx/index.php>
32. Instituto Mexicano del Seguro Social [citado Mar 2006]. Disponible en: [www.imss.gob.mx](http://www.imss.gob.mx)
33. McCabe C, Dixon S. Testing the validity of cost effectiveness models. *Pharmacoeconomics*. 2000;17:501-13.
34. Sendi PP, Craig BA, Pfluger D, Gafni A, Bucher HC. Systematic validation of disease models for pharmacoeconomic evaluations. *Swiss HIV Cohort Study*. *J Eval Clin Pract*. 1999;5:283-95.
35. Swartz MS, Stroup TS, McEvoy JP, Davis SM, Rosenheck RA, Keefe RS, et al. What CATIE found: results from the schizophrenia trial. *Psychiatr Serv*. 2008;59:500-6.
36. Obradovic M, Mrhar A, Kos M. Cost-effectiveness of antipsychotics for outpatients with chronic schizophrenia. *Int J Clin Pract*. 2007;61:1979-88.
37. Geitona M, Kousoulakou H, Ollandezos M, Athanasakis K, Papanicolaou S, Kyriopoulos I. Costs and effects of paliperidone extended release compared with alternative oral antipsychotic agents in patients with schizophrenia in Greece: A cost effectiveness study. *Annals of General Psychiatry* [revista electrónica]. 2008;7:16 [citado 1 Mar 2009]. Disponible en: <http://www.annals-general-psychiatry.com/content/7/1/16>

38. Edwards NC, Pesa J, Meletiche DM, Engelhart L, Thompson AK, Sherr J, et al. One-year clinical and economic consequences of oral atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Curr Med Res Opin.* 2008;24:3341-55.
39. Gutierrez-Recacha P, Chisholm D, Haro JM, Salvador-Carulla L, Ayuso-Mateos JL. Cost-effectiveness of different clinical interventions for reducing the burden of schizophrenia in Spain. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2006;(432):29-38.
40. Rosenheck RA, Leslie DL, Sindelar J, Miller EA, Lin H, Stroup TS, et al. Cost-effectiveness of second-generation antipsychotics and perphenazine in a randomized trial of treatment for chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2006;163:2080-9.
41. Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, et al. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CULASS 1). *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63:1079-87.
42. Mccue RE, Waheed R, Urcuyo L, Orendain G, Joseph MD, Charles R, et al. Comparative effectiveness of second-generation antipsychotics and haloperidol in acute schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2006;189:433-40.
43. Polsky D, Doshi JA, Bauer MS, Glick HA. Clinical trial-based cost-effectiveness analyses of antipsychotic use. *Am J Psychiatry.* 2006;163:2047-56.
44. Rosenheck RA, Leslie DL, Doshi JA. Second-generation antipsychotics: cost-effectiveness, policy options, and political decision making. *Psychiatr Serv.* 2008;59:515-20.
45. Tandon R, Nasrallah HA. Subjecting meta-analyses to closer scrutiny: Little support for differential efficacy among second-generation antipsychotics at equivalent doses. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63:935-7.
46. Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, Corves C, Hunger H, Schmid F, et al. Meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2009;166:152-63.
47. Davis JM, Leucht S, Glick ID. CATIE findings revisited. *Psychiatr Serv.* 2009;60:125-6.
48. Freedman R, Carpenter WT Jr, Davis JM, Goldman HH, Tamminga CA, Thomas M. The costs of drugs for schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2006;163:2029-31.
49. Leucht S, Corves C, Arbtter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet.* 2009;373:31-41.
50. Tiihonen J, Wahlbeck K, Lönnqvist J, Klaukka T, Ioannidis JP, Volavka J, et al. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study. *BMJ.* 2006;333:224.
51. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer MA, Mogun H, Solomon DH, et al. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med.* 2005;353:2335-41.
52. Chwastiak LA, Rosenheck RA, McEvoy JP, Stroup TS, Swartz MS, Davis SM, et al. The impact of obesity on health care costs among persons with schizophrenia. *Gen Hosp Psychiatry.* 2009;31:1-7.
53. Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Swartz MS, Davis SM, Rosenheck RA, et al. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry.* 2006;163:611-22.
54. Heinze G, Cortés JF. Treatment preference and attitude toward pharmacotherapy and psychotherapy in Latin America. ULAD task force. *Salud Mental.* 2005;28:10-7.
55. Agid Y, Buzsáki G, Diamond DM, Frackowiak R, Giedd J, Girault JA, et al. How can drug discovery for psychiatric disorders be improved? *Nat Rev Drug Discov.* 2007;6:189-201.
56. Gründer G, Hippus H, Carlsson A. The 'atypical' of antipsychotics: a concept re-examined and re-defined. *Nat Rev Drug Discov.* 2009;8:197-202.