

Revisión sistemática de las evaluaciones económicas de los medicamentos antipsicóticos de segunda generación comercializados en España para el tratamiento de la esquizofrenia



COORDINADOR DEL PROYECTO

Juan Oliva

Universidad de Castilla La Mancha

Centre de Recerca en Economia i Salut (CRES), Universitat Pompeu Fabra, Barcelona.

EQUIPO INVESTIGADOR

Ana Tur Prats

Centre de Recerca en Economia i Salut (CRES), Universitat Pompeu Fabra, Barcelona.

Salvador Peiró

Fundación Instituto de Investigación en Servicios de Salud.

Gabriel Sanfélix Gimeno

Fundación Instituto de Investigación en Servicios de Salud.

Manuel Ridaó López

Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud.

Julián Librero López

Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud.

FINANCIACIÓN

Este trabajo se ha realizado mediante un convenio entre el SERVI CATALÁ DE LA SALUT y la UNIVERSITAT POMPEU FABRA. El patrocinador, más allá de seleccionar el objeto y especificaciones del trabajo contratado, no ha jugado ningún papel en el desarrollo del mismo.

DIRECCIÓN PARA CORRESPONDENCIA

Juan Oliva

Universidad de Castilla la Mancha

Facultad de Ciencias Jurídicas y Sociales de Toledo

Análisis Económico y Finanzas

Cobertizo de San Pedro Mártir s/n

45071. Toledo

Correo electrónico: juan.olivamorenouclm.es

SUMARIO

		Pag.
INTRODUCCIÓN	<i>Importancia de la esquizofrenia</i>	5
	<i>La medicación en personas esquizofrénicas</i>	7
	<i>Antipsicóticos de segunda generación comercializadas en España</i>	9
	<i>La eficacia de los antipsicóticos de segunda generación</i>	15
	<i>Los antipsicóticos de segunda generación en las manifestaciones iniciales de esquizofrenia</i>	18
	<i>Los antipsicóticos de segunda generación en los episodios agudos</i>	20
	<i>Los antipsicóticos de segunda generación en la prevención de la recaída</i>	22
	<i>Los antipsicóticos de segunda generación en las guías de práctica clínica</i>	24
	<i>Resumiendo la problemática actual</i>	26
OBJETIVOS	<i>Objetivos</i>	29
MATERIAL Y MÉTODOS	<i>Diseño</i>	30
	<i>Criterios de inclusión</i>	30
	<i>Criterios de exclusión</i>	30
	<i>Estrategia de búsqueda</i>	31
	<i>Selección de trabajos</i>	31
	<i>Extracción de datos y variables</i>	31
	<i>Otras definiciones</i>	33
	<i>Análisis</i>	34
RESULTADOS	<i>Resultados de la búsqueda</i>	35
	<i>Descripción de las evaluaciones económicas de antipsicóticos de segunda generación</i>	37
	<i>La calidad de los estudios</i>	47
	<i>Las evaluaciones económicas que comparan antipsicóticos de segunda generación</i>	49
	<i>Las evaluaciones económicas por tipo de paciente</i>	54
	<i>Los trabajos españoles</i>	57
DISCUSIÓN	<i>Resumen de los resultados más importantes</i>	63
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	<i>Conclusiones</i>	69
	<i>Recomendaciones</i>	70
BIBLIOGRAFÍA		73
ANEXO 0	<i>Resultados de la revisión de eficacia</i>	85
ANEXO 1	<i>Estudios no incluidos y motivo de exclusión</i>	91
ANEXO 2	<i>Descripción de los estudios incluidos.</i>	96

ANEXO 3	<i>Calidad de los estudios</i>	147
ANEXO 4	<i>Resultados de los estudios por tipo de paciente</i>	150
	<i>Listado de abreviaturas empleadas</i>	160
	<i>Conflicto de intereses</i>	160
RESUMEN EJECUTIVO		161

INTRODUCCIÓN

IMPORTANCIA DE LA ESQUIZOFRENIA

- ✓ Las enfermedades mentales son una de las causas más importantes de morbilidad en los países occidentales, lo que origina unos costes socioeconómicos elevados para los Sistemas de Salud y la sociedad en general.
- ✓ Según la OMS, aproximadamente un tercio de los años vividos con incapacidad en España se atribuyen a trastornos mentales^{1,2}. Según esta misma fuente, la esquizofrenia sería responsable de aproximadamente el 2% de los años vividos con incapacidad.
- ✓ La epidemiología de la enfermedad mental en España reproduce los datos obtenidos en otros países europeos, mostrando también similares condiciones y poblaciones de riesgo (jóvenes y mayores, mujer, urbano, separados y/o divorciados, viudos nivel socioeconómico bajo)³. En España, una de cada cuatro personas está en riesgo de padecer un trastorno mental a lo largo de su vida. En la última Encuesta Nacional de Salud (2006), el porcentaje de personas adultas con una o más enfermedades mentales diagnosticadas en España se estima 14,7% en la población general, con importantes diferencias entre hombres (8,7%) y mujeres (20,5%)⁴.
- ✓ Dentro del grupo de enfermedades mentales, la esquizofrenia es un trastorno psicótico grave. Sus manifestaciones básicas consisten en una mezcla de signos y síntomas característicos. Los síntomas afectan a múltiples procesos psicológicos, como la percepción (alucinaciones), ideación, comprobación de la realidad (delirios), procesos de pensamiento (asociaciones laxas), sentimientos (afecto plano, afecto inapropiado), conducta (catatonia, desorganización), atención, concentración, motivación y juicio. No hay ningún síntoma que por sí solo sea patognomónico de la esquizofrenia y no todos los síntomas descritos están presentes en cada uno de los pacientes diagnosticados de esquizofrenia. Estas características psicológicas y conductuales se asocian a diversos tipos de deterioro⁵.
- ✓ La esquizofrenia es una enfermedad estigmatizante que provoca un fuerte rechazo social y que requiere de una importante asignación de recursos sociosanitarios, derivados de su tendencia a la cronicidad y de la necesidad de atención continua que precisan los pacientes.
- ✓ Los síntomas negativos y los déficits cognitivos son extremadamente importantes tanto clínicamente como en términos de rehabilitación, pues afectan a la capacidad de trabajo, las relaciones sociales y los lazos emocionales, es decir, a la capacidad del paciente para llevar una vida normal⁵.

- ✓ En España no existe un registro nacional que permita conocer con cierta exactitud el número de personas que padecen esta enfermedad, si bien estudios regionales sitúan las tasa de prevalencia entre el 0,6% y el 0,8% para población adulta (18 y más años)^{6,7}. En general, las cifras de prevalencia de la esquizofrenia son muy próximas entre distintos países y regiones, explicándose las diferencias por el infradiagnóstico antes que por diferencias epidemiológicas reales. Por otra parte, existe coincidencia en el fuerte impacto de la enfermedad, tanto desde la perspectiva económica como sobre la calidad de vida de los pacientes ^{8,9}.
- ✓ Un estudio reciente cifraba los costes totales de la esquizofrenia en España en 1.971 millones de euros, tomando como año de referencia 2002. De éstos, los costes directos sanitarios suponían 1.045 millones de euros (el 53% del coste total estimado). Así pues, de acuerdo con estas estimaciones, el coste sanitario total de la esquizofrenia se aproximaba al 2,7% del gasto total sanitario público en España ¹⁰. Este porcentaje sería similar al estimado en EEUU y Reino Unido (véase tabla 1).
- ✓ Aunque existe una alta variabilidad en su cuantificación en función de los métodos empleados, los costes no sanitarios (pérdidas laborales y costes de cuidados informales) representan un coste social de indudable importancia y que merece ser tenido en cuenta (véase tabla 1).

Tabla 1 Costes sanitarios y no sanitarios y porcentaje del gasto total público sanitario de la esquizofrenia según diferentes estudios internacionales				
País	Año base	% coste sanitario	% coste no sanitario	% coste directo de la esquizofrenia sobre el total del gasto sanitario(*)
Francia ¹¹	1992	70%	30%	2%
Holanda ¹²	1989	92%	8%	2%
Reino Unido ¹³	1990/91	19%	81%	1,6%
Reino Unido ¹⁴	1992/93	31%	69%	2,8%
Reino Unido ¹⁵	1997	51%	49%	-----
Reino Unido ¹⁶ ,	2004/05	30%	70%	-----
EEUU ¹⁷	1985	49%	51%	3%
EEUU ¹⁷	1990	53%	47%	2,5%
EEUU ¹⁸	2004	36%	64%	-----
Canadá ¹⁹	2004	30%	70%	-----
Australia ²⁰	1997/98	40%	60%	-----
España ²¹ (Barcelona)	1994	54%	46%	-----
España ²¹ (Burlada)	1994	44%	56%	-----
Italia ²²	1995	30%	70%	-----
España ¹⁰	2002	53%	47%	2,7%

Fuente: elaboración propia. (*) En la mayor parte de los estudios revisados, la perspectiva era la del financiador público. Por tanto, el porcentaje de coste directo se establece sobre el gasto sanitario relevante para el financiador (gasto público)

*LA MEDICACIÓN
EN LAS PERSONAS
ESQUIZOFRÉNICAS*

- ✓ En la esquizofrenia se dan tanto síntomas “positivos”, por ejemplo, alucinaciones y delirios, como síntomas “negativos”, entre los que se encontrarían apatía, pérdida de emociones, empobrecimiento del lenguaje y aislamiento social. En la década de los años 50 se desarrollan los antipsicóticos “clásicos o convencionales”. Este tipo de medicamentos mostró una gran eficacia en el control de los síntomas positivos, pero su efecto es más limitado en el control de los síntomas negativos y se acompañan de una elevada incidencia de efectos secundarios, como la sedación (el más frecuente), efectos antiadrenérgicos (sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento, taquicardia y retención urinaria), efectos anticolinérgicos (deterioro de la memoria y de la cognición, confusión, delirio, somnolencia y alucinaciones) y efectos secundarios extrapiramidales tales como parkinsonismo, distonía y acatisia, que son los más frecuentes. El síndrome neuroléptico maligno, aun infrecuente, puede poner en peligro la vida del paciente. Estos efectos adversos se asocian a problemas de adherencia al tratamiento en un importante número de casos.
- ✓ En los años 90 del pasado siglo, se comercializaron un nuevo tipo de neurolépticos denominados “atípicos” o “de segunda generación” siendo el primero de ellos la clozapina (CLO) que, entre otros, fue seguido por la olanzapina (OLZ), risperidona (RIS), quetiapina (QTP), amisulprida (AMI), aripiprazol (ARI) y ziprasidona (ZIP)¹.
- ✓ La superior eficacia de los antipsicóticos de segunda generación frente a los convencionales es muy controvertida, al igual que la superioridad de unos de segunda generación sobre otros. A este respecto, el borrador para consulta de la actualización de la Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de la esquizofrenia hecho público por el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) en septiembre de 2008 ^[43] (incluye una revisión sistemática muy extensa y actualizada), para los escenarios clínicos de interés en esta revisión, señala:
 - ***Tratamiento inicial con antipsicóticos.*** En [...] un primer episodio o en tratamiento temprano de esquizofrenia, no hay pruebas claras de que ningún antipsicótico presente un perfil de riesgo-beneficio más favorable que el resto de antipsicóticos.
 - ***Tratamiento de episodios agudos.*** En [...] exarcebación aguda o

¹ En el resto del documento se seguirá la terminología medicamento antipsicóticos de primera generación o convencionales y medicamentos antipsicóticos de segunda generación, salvo en las tablas de resultados y tablas que figuran en los apéndices, donde se emplea el término más coloquial de medicamentos antipsicóticos típicos y atípicos para referirse a una y otra clase, respetivamente.

recurrente de esquizofrenia, no hay pruebas de que ningún antipsicótico en particular tenga un perfil riesgo-beneficio más favorable que el resto de antipsicóticos. Además, problemas de diseño en los ensayos hacen que la interpretación de los resultados sea complicada. Tales problemas incluyen: a) elevado número de abandonos en muchos estudios en uno o más brazos de los tratamientos comparados; b) diferencias entre los brazos de tratamiento en términos de dosis de medicación; c) escaso número de estudios que reporten los mismos efectos para los medicamentos considerados.

- ***Prevención de recaídas.*** [...] *las pruebas sugieren que, comparados con placebo, todos los medicamentos antipsicóticos de segunda generación reducen el riesgo de recaída ... Aunque algunos antipsicóticos de segunda generación muestran un beneficio modesto frente a haloperidol, existen muy escasas pruebas para poder elegir entre antipsicóticos en términos de prevención de recaídas.*

- ***Tratamiento inadecuado o falta de respuesta al tratamiento.*** En [...] *casos de tratamiento inadecuado o falta de respuesta a tratamientos previos, existen pruebas sobre la superioridad de clozapina sobre los antipsicóticos de primera generación. Existe también limitadas pruebas de la superioridad de olanzapina sobre antipsicóticos de primera generación. [...]. Sin embargo, tanto clozapina como olanzapina suponen un mayor riesgo de efectos adversos metabólicos. En la actualidad existen insuficientes pruebas para establecer la superioridad de cualquier otro medicamento antipsicótico de segunda generación sobre los antipsicóticos de primera generación, o para establecer la equivalencia entre clozapina y cualquier otro medicamento de segunda generación. Clozapina es el único antipsicótico con indicación aprobada para pacientes con esquizofrenia resistentes a otros tratamientos y para aquellos que han padecido reacciones neurológicas adversas no tratables derivadas de otros agentes antipsicóticos..*

[...] No hay pruebas concluyentes de que ningún antipsicótico posea una eficacia superior en el tratamiento de síntomas negativos persistentes [...]

- ✓ También existe controversia sobre los mayores o menores efectos adversos de unos antipsicóticos frente a otros. En todo caso, los antipsicóticos de segunda generación no están exento de efectos adversos. Algunos de ellos, especialmente los metabólicos (efecto de una ganancia de peso) pueden suponer problemas de adherencia terapéutica, así como un mayor riesgo cardiovascular ²³⁻²⁵ (véase más adelante la tabla 3 para el detalle de los efectos adversos

asociados con cada tipo de antipsicótico de segunda generación).

*ANTIPSICÓTICOS
DE SEGUNDA
GENERACIÓN
COMERCIALIZADOS
EN ESPAÑA*

- ✓ Los antipsicóticos de segunda generación estudiados a indicación de la Comisión de Evaluación Económica e Impacto Presupuestario (CAEIP) son la amisulprida, el aripiprazol, la clozapina, la olanzapina, la quetiapina, la risperidona y la ziprasidona.
 - La amisulprida (AMI), un antipsicótico tipo benzamida, fue autorizada en España en el 2001. Se recomiendan dosis orales diarias entre 400 y 800 mg. Está disponible como medicamento de marca de Sanofi Aventis (nombre comercial de Solian®) y como especialidad farmacéutica genérica.
 - El aripiprazol (ARI), definido como un "estabilizador" del sistema dopaminérgico, se autorizó en España en el año 2004. La dosis habitual de inicio es de 10 o 15 mg/día, con una dosis de mantenimiento de 15 mg/día. Actualmente se halla bajo patente (Bristol-Myers Squibb), bajo el nombre comercial de Abilify®.
 - La clozapina (CLO) es un derivado dibenzodiazepínico. Fue el primer antipsicótico de segunda generación autorizado en España, en el año 1993, aunque la autorización de la presentación no llegó hasta 1997. Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis de 25 mg al día y aumentar lentamente la dosis hasta alcanzar los 300 mg/día en 2 o 3 semanas. Actualmente se halla todavía bajo patente (Novartis), bajo el nombre comercial de Leponex®.
 - La olanzapina (OLZ) es un antipsicótico del grupo de las benzodiazepinas. Se autorizó en España en el año 1996. La dosis inicial recomendada es de 10 mg al día, seguida de una dosis de mantenimiento de 5-20 mg día. Actualmente está disponible como medicamento de marca comercializado por Eli Lilly (nombre comercial de Zyprexa®). La web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recoge diferentes genéricos de olanzapina como "autorizados", si bien todos ellos se encuentran como "no comercializados" o "sin notificación de comercialización".
 - La quetiapina (QTP) es un antipsicótico, tipo dibenzotiazepina, estructuralmente relacionado a clozapina y olanzapina. Fue autorizada en España en el año 2000. Se utiliza habitualmente a dosis iniciales de 50 mg (día 1), 100 mg (día 2), 200 mg (día 3)

y 300 mg (día 4). A partir del cuarto día, la dosis usual es de 300–450 mg/día. Al medicamento de marca comercializado por AstraZeneca (nombre comercial de Seroquel®), recientemente, se ha autorizado la especialidad farmacéutica genérica (EFG).

- La risperidona (RIS) es un agente antipsicótico, derivado benzoisoxazólico, emparentado estructuralmente con las butirofenonas. Se autorizó en el año 1994, aunque su comercialización fue posterior (2005). Habitualmente la dosis inicial es de 2 mg el primer día y 4 mg el segundo día. Esta dosis puede mantenerse o aumentarse hasta 4–6 mg/día. Actualmente, al medicamento de marca de Janssen–Cilag (nombre comercial de Risperdal®), se le ha unido un nutrido número de presentaciones de EFG.
 - La ziprasidona (ZIP) es un agente antipsicótico que actúa básicamente bloqueando los receptores D2 de la dopamina y 5HT2A de la serotonina. Fue autorizada en España en el año 2002. La dosis recomendada es de 40 mg dos veces al día; esta dosis puede ajustarse posteriormente hasta un máximo de 80 mg dos veces al día. En este momento se halla todavía bajo patente (Pfizer), bajo el nombre comercial de Zeldox®.
- ✓ En las tablas 2 y 3 se recogen las indicaciones de los principios activos y los principales efectos secundarios, respectivamente de todos los principios activos de segunda generación comercializados en España. En la tabla 4 se muestran los precios de los antipsicóticos de segunda generación comercializados en España. Cuando existían varias comercializaciones se ha elegido la de menor precio.
- ✓ Además de los comentados, existen otros medicamentos neurolépticos de segunda generación que no se han considerado en la revisión:
- Sertindol. Medicamento indicado para el tratamiento de la esquizofrenia. Fue retirado del mercado en el año 1998 por problemas de seguridad cardiovascular y reincorporado en el año 2005. Estudios posteriores han demostrado que Sertindol no se asocia con un exceso de mortalidad en comparación con otros antipsicóticos. Sin embargo, según ficha técnica sólo debería usarse en pacientes intolerantes como mínimo a otro fármaco antipsicótico debido a los problemas de seguridad cardiovascular del fármaco.
 - Paliperidona. Antipsicótico de segunda generación de muy reciente introducción. Con un perfil similar a la risperidona pero con menor experiencia de uso y ensayos clínicos a corto plazo.

- ✓ En el año 2006, según datos del Ministerio de Sanidad y Consumo²⁶, el gasto en recetas del subgrupo ATC N05AH, Diazepinas, oxazepinas y tiazepinas, quien engloba a la Loxapina, Clozapina, Olanzapina y Quetiapina, ascendió a 217,09 millones de euros (2.276.730 envases), mientras que el gasto en recetas en el subgrupo ATC N05AX, Otros antipsicóticos, quien recoge a la Risperidona y a la Clotiapina, sumaba 205,55 millones de euros. En total, el gasto de estos dos subgrupos supuso en el año 2006 el 3,81% de todo el gasto en recetas del SNS, creciendo a tasas interanuales del 10,46% en el subgrupo N05AH y del 14,49% en el subgrupo N05AX.

TABLA 2. INDICACIONES DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS	
PRINCIPIO ACTIVO	INDICACIONES
Amisulprida	<ul style="list-style-type: none"> • Esquizofrenia.
Aripiprazol	<ul style="list-style-type: none"> • Esquizofrenia • Episodios maníacos moderados o severos en trastorno bipolar I. • Prevención de nuevos episodios maníacos en pacientes que presentaron episodios predominantemente maníacos y que respondieron al tratamiento con aripiprazol. • <u>IM</u>: Control rápido de la agitación y alteraciones del comportamiento en esquizofrenia, cuando el tratamiento oral no es adecuado.
Clozapina	<ul style="list-style-type: none"> • Esquizofrenia que no responda o no tolere el tratamiento con antipsicóticos. • Trastornos psicóticos en enfermedad de Parkinson, en casos que haya fallado el tratamiento estándar.
Olanzapina	<ul style="list-style-type: none"> • Esquizofrenia. • Episodio maníaco moderado o severo. • Prevención de recaídas en trastorno bipolar cuyo episodio maníaco ha respondido al tratamiento con olanzapina. • <u>IM</u>: Control rápido de la agitación y comportamientos alterados en esquizofrenia o episodio maníaco, cuando no es adecuado el tratamiento oral.
Quetiapina	<ul style="list-style-type: none"> • Esquizofrenia. • <u>Episodios maníacos asociados al trastorno bipolar.</u>
Risperidona	<ul style="list-style-type: none"> • Psicosis esquizofrénicas, otras condiciones psicóticas, alivia los síntomas afectivos asociados a esquizofrenia, mantenimiento de la mejoría clínica. • Cuadros psicóticos y episodios de agresividad severos que no respondan a medidas no farmacológicas y descartadas otras etiologías en pacientes con demencia. • Episodios maníacos asociados a trastorno bipolar. • Agresividad, irritabilidad y conducta desafiante de niños y adolescentes con conductas perturbadoras, como parte de una estrategia terapéutica global. • Problemas de comportamiento asociados al autismo. • <u>Parenteral</u>: mantenimiento de esquizofrénicos previamente estabilizados con antipsicótico oral.
Ziprasidona	<ul style="list-style-type: none"> • esquizofrenia. • Tratamiento de episodios maníacos o mixtos de gravedad moderada asociados con trastorno bipolar. • <u>IM</u>: control rápido de agitación en esquizofrénicos cuando el tratamiento oral no es adecuado.
Sertindol	<ul style="list-style-type: none"> • Esquizofrenia • Sólo en pacientes intolerantes como mínimo a otro antipsicótico debido a los problemas de <u>seguridad cardiovascular del fármaco</u>
Paliperidona	<ul style="list-style-type: none"> • Esquizofrenia
Fuente: Elaboración propia a partir de las fichas técnicas disponibles en la Agencia Española del medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS)	

TABLA 3. PRINCIPALES EFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN

		Amisulprida	Aripiprazol	Clozapina	Olanzapina	Quetiapina	Risperidona	Ziprasidona	Sertindol	Paliperidona
Sistema Nervioso Central	Efectos extrapiramidales	++	+	0 a +/-	+	0 a +/-	++	+	0	++
	Discinesia tardía	?	0 a +/-	0	+	+/-	0 a +/-	?	+	+
	Sedación	0 a +/-	+/- a	+++	++	++	+	++		
	Convulsiones	0 a +/-	0 a	+++ a	0 a +/-	+/-	0 a +/-	+	+	+
									+	+
Cardiovas	Hipotensión ortostática	0 a +/-	+	+++	+	+	+	+	++	++
	Prolongación del intervalo QTc	0	0 a +/-	0 a +/-	0 a +/-	0 a +	0 a +/-	+	++	0 a +/-
Otros	Agranulocitosis	0	0	+++	0	0	0	0	Nodatos 0	0 a +/-
	Anticolinérgicos	+	0	+++	+ a ++	+ a ++	0	0	+	++
	Síndrome neuroléptico maligno	?	?	+	?	?	+	?	+/-	¿
	Incremento de peso	+ a ++	0 a +/-	+++	+++	+ a ++	+ a ++	+/-	++	++
	Incremento transaminasas	+/-	+/-	0 a +	+/-	+/-	+/-	?	No datos 0	+/-
	Incremento niveles de prolactina	0 a ++	0 a +/-	0	0 a +	+/-	0 a ++	+/-	No datos 0	+/-

0 sin diferencia significativa frente a placebo; +/- mínimo; + leve; ++ moderado; +++ severo; ? datos disponibles insuficientes.

Fuente: Elaboración propia a partir de las fichas técnicas disponibles en la Agencia Española del medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) y de las referencias ^{5, 23-25, 27}

TABLA 4. PRECIOS DE LAS PRESENTACIONES DE ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA.						
	Genérico disponible	DDD (mg)	Envases			Precio DDD (€)
			mg	Comp.	Precio(€) ₁	
AMI ₂	Sí	400	100	60	39,95	2,66
			200	60	67,5	2,25
			400	30	67,5	2,25
			100 mg/ml sol. 60 ml ³		58,48	3,9
ARI ₄	No	15	5	28	132,79	14,23
			10	28	140,59	7,53
			15	28	140,59	5,02
			7,5 mg/ml 1 vial 1,3 ml		5,76	8,86
CLO	No	300	25	40	7,7	2,31
			100	40	23,65	1,77
OLZ ₅	No	10	2,5	28	50,74	7,25
			5	28	68,80	4,91
			7,5	56	182,30	4,34
			10	28	136,28	4,87
			10	56	226,69	4,05
			10 mg 1 vial		5,53	5,53
QTP ₆	Sí	400	25	6	4,59	12,24
			100	60	88,06	5,87
			200	60	133,88	4,46
			300	60	187,29	4,16
RIS ₇	Sí	5	1	20	8,49	2,12
			1	60	25,65	2,14
			3	20	25,65	2,14
			3	60	76,87	2,14
			6	30	76,81	2,13
			6	60	149,57	2,08
ZIP ₈	No	80	20	56	131,91	9,42
			40	14	40,31	5,76
			40	56	135,02	4,82
			60	56	156,05	3,72
			80	56	202,53	3,62
			20 mg/ml 1 vial+1 amp.		21,98	
SER	No	16	4	30	58,29	7,77
			4	98	156,58	6,39
			12	28	114,44	5,45
			16	28	140,86	5,03
			20	28	155,66	4,45
PAL	No	6	3	28	140,75	10,05
			6	28	140,75	5,03
			9	28	140,75	7,54

Fuente: Elaboración propia a partir de la información de la Base de Datos del Conocimiento Sanitario, 10ª actualización²⁸.
 DDD: Dosis Diaria Definida; ¹P.V.P con I.V.A.; ²Dispone también de presentación en solución oral; ³Presentación sólo está

disponible como medicamento de marca (Solian®); ⁴Dispone también comprimidos bucodispersables, con la misma presentación y precio que los comprimidos normales; ⁵Dispone también comprimidos bucodispersables, con un precio ligeramente superior; ⁶Estos precios se refieren a la presentación de marca (Seroquel®); ⁷Dispone también de solución oral, y presentación CONSTA de suspensión inyectable; ⁸La ziprasidona se presenta como cápsula dura (ziprasidona hidrocloreuro monohidrato) y como polvo y disolvente para solución inyectable (ziprasidona mesilato).

*LA EFICACIA DE LOS
ANTIPSIKÓTICOS DE
SEGUNDA
GENERACIÓN*

- ✓ En el manejo de los pacientes esquizofrénicos, los antipsicóticos, convencionales o de segunda generación, pueden ser utilizados para el tratamiento de los episodios agudos, para la prevención de la recaída en los pacientes estables, para tranquilizar a los pacientes en el manejo de los cuadros agudos de agitación y/o agresividad, y para la reducción de la sintomatología esquizofrénica.
- ✓ Aunque el análisis exhaustivo de la efectividad y seguridad de los antipsicóticos de segunda generación está fuera del propósito de este trabajo (enfocado a la evaluación de su eficiencia), a continuación se ofrece una síntesis (basada en revisiones sistemáticas y otros trabajos de revisión, antes que en el análisis de cada estudio individual) de la información aportada por los ensayos clínicos que han comparado la efectividad o seguridad de los antipsicóticos de segunda generación con haloperidol o entre sí, en las situaciones de mayor interés en el manejo de la esquizofrenia:
 - 1) el uso en las manifestaciones iniciales, en pacientes no tratados previamente;
 - 2) el uso en el manejo del episodio agudo; y
 - 3) el uso en pacientes estables para reducir las recaídas.
- ✓ Dado que en los pacientes resistentes al tratamiento existe un sólido acuerdo sobre la superioridad de clozapina, y que este fármaco, por sus potenciales efectos adversos graves, sólo es empleado en esta situación, no se ha considerado necesario revisar los ensayos en esta indicación (ni los posibles ensayos con clozapina en indicaciones diferentes a la de “resistentes al tratamiento”).
- ✓ La eficacia de los antipsicóticos, convencionales y de segunda generación, en las tres situaciones consideradas está bien establecida, por lo que en esta síntesis narrativa no se revisarán los estudios frente a placebo, sino sólo aquellos ensayos que comparen antipsicóticos convencionales con de segunda generación, y antipsicóticos de segunda generación entre si.
- ✓ La eficacia de los antipsicóticos convencionales, a dosis equivalentes, se considera similar, sin que se aprecien diferencias en función de los síntomas de presentación, síndromes, ni subgrupos de pacientes. Por ello, y para simplificar la revisión, en el caso de las comparaciones de

convencionales frente a de segunda generación, sólo se incluyeron los estudios que utilizan el haloperidol. No obstante, el perfil de efectos adversos entre los antipsicóticos convencionales puede ser muy diferente y la generalización de los resultados de seguridad de haloperidol a otros antipsicóticos convencionales debería realizarse con mucha prudencia.

- ✓ La combinación de antipsicóticos es muy inusual, pero son comúnmente prescritos con otros fármacos como los anticonvulsivantes, anticolinérgicos, ansiolíticos, antidepresivos y otros psicótropos, con los que se intenta mejorar el control del comportamiento, tratar los efectos adversos o tratar problemas asociados, como la depresión o la ansiedad. Estas asociaciones tampoco son objeto de esta revisión.
- ✓ El objetivo de esta síntesis, antes que establecer el papel de cada fármaco en el manejo de los pacientes, es valorar ex-ante si existe una clara superioridad de unos fármacos sobre otros (sea en eficacia sobre el control de los síntomas propios de la esquizofrenia, sea sobre la minimización de los efectos adversos) que debiera tenerse en cuenta en la revisión de evaluaciones económicas.
- ✓ La síntesis de la información aportada por los ensayos clínicos con estos fármacos, y más allá del importante volumen de trabajos disponible y su diferente calidad, es extraordinariamente compleja²⁹⁻⁴². A esta complejidad contribuyen:
 - a) Las diferencias, notables, en los criterios de inclusión y exclusión empleados en cada ensayo.
 - b) Las diferencias, también notables, en las definiciones empleadas para caracterizar pacientes y *endpoints*.
 - c) Las diferencias en las dosis y pautas manejadas, tanto en el fármaco “activo” como en el comparador, que sugieren el empleo ocasional de dosis desequilibradas entre las alternativas comparadas para favorecer la mayor eficacia o los menores efectos adversos de un fármaco sobre otro.
 - d) Las diferencias en los periodos de seguimiento, que pueden variar desde menos de un mes a varios años y que en algunos casos, como la evaluación de recaídas, son muy insuficientes.
 - e) Las diferencias en los *endpoints* empleados, incluyendo

diferentes escalas, diferentes puntos de corte en las escalas y diferentes definiciones de las medidas de resultados.

- f) Diferencias en las medidas de resultado utilizadas, que van desde la reducción del Riesgo Relativo (RR), a las diferencias de medias en escalas ordinarias o en tamaño del efecto, y valorando bien las diferencias finales entre grupos, bien las diferencias en el cambio entre la medición basal y final, aspecto que hace muy difícil valorar la relevancia clínica de las diferencias halladas.
 - g) Los estudios, en muchos casos de bajo tamaño muestral, usan un muy elevado número de endpoints, aspecto que favorece el hallazgo de asociaciones espúreas.
 - h) En sentido contrario, buena parte de los estudios no tienen suficiente poder para detectar diferencias clínicamente relevantes entre los grupos comparados, de modo que muchos resultados no significativos (sobre todo en efectos adversos) se pueden deber a la falta de potencia antes que a la ausencia real de diferencias entre los grupos comparados.
 - i) Las diferencias en las tasas de abandono entre los grupos comparados en cada ensayo y en los diferentes ensayos. Este aspecto es crítico en el análisis de la eficacia de los antipsicóticos ya que mayores abandonos pueden asociarse a mejores resultados (porque desaparecen los pacientes menos respondientes al tratamiento) o a peores resultados, porque se utiliza la última anotación de los que abandonaron, mientras el resto ha tenido más tiempo para que el fármaco actúe.
 - j) Las inconsistencias en los resultados entre diferentes endpoints del mismo ensayo, y entre ensayos.
 - k) Tratarse de un tipo de estudios cuya financiación esta muy vinculada a los propios fabricantes, con los problemas típicos en este tipo de trabajos, desde los sesgos de diseño, selección y análisis a los de publicación o de publicación selectiva de resultados.
- ✓ Este conjunto de factores ha conducido a la realización de un análisis en el que simplemente se intenta cuantificar, para determinados *endpoints*, el número de veces que un fármaco ha sido superior, igual (no significativo) o inferior a su comparador.
 - ✓ A continuación se describen, para las 3 situaciones

señaladas, los resultados de este análisis.

- Los antipsicóticos de segunda generación en las manifestaciones iniciales de esquizofrenia*
- ✓ Pese a existir controversia sobre las dosis a emplear y la duración del tratamiento, las guías de práctica consideran que los antipsicóticos (convencionales y de segunda generación) son útiles en el tratamiento de los cuadros iniciales de esquizofrenia.
 - ✓ Aunque existe un notable compendio de revisiones de eficacia efectuadas sobre antipsicóticos de segunda generación³²⁻⁴², se ha utilizado como guía de selección de trabajos la revisión en curso del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)⁴³ por su grado de actualización y exhaustividad, tanto para la revisión de estudios de eficacia en el tratamiento de manifestaciones iniciales de esquizofrenia como para el caso de episodios agudos y prevenciones de recaídas.
 - ✓ Existen 9 ensayos clínicos (con un total de 13 contrastes, ya que algunos tenían más de 2 brazos) en adultos (mayores de 18 años) con un primer/reciente episodio de esquizofrenia y no tratados previamente con antipsicóticos, que comparan antipsicóticos de segunda generación (sólo olanzapina, risperidona y quetiapina) entre si o con haloperidol ([TABLA A0.1](#))
 - ✓ Estos 9 ensayos incluyeron un total de 1801 pacientes, sólo 3 superaron el año de seguimiento y, agregadamente, contrastan 136 *endpoints* (28 de eficacia, 10 sobre abandono de tratamiento y 98 de seguridad).
 - ✓ Estos ensayos comparan 2 antipsicóticos de segunda generación (OLZ y RIS) con haloperidol y 3 de segunda generación entre si (OLZ, QTP y RIS). No se han hallado ensayos que comparen (con haloperidol o entre si) la eficacia/seguridad de Amisulprida, Aripripazol, Clozapina o Ziprasidona en este tipo de pacientes.
 - ✓ Respecto a las comparaciones de de segunda generación vs. Haloperidol, los resultados más destacables son los siguientes ([TABLA A0.1](#)):
 - Eficacia: de los 9 endpoints valorados, 3 favorecieron a los de segunda generación, 6 no mostraron diferencias significativas y ninguno favoreció a haloperidol.
 - Abandonos: de los 6 endpoints valorados, 3 favorecieron a los de segunda generación, 3 no mostraron diferencias

y ninguno favoreció a haloperidol.

- Efectos adversos: de los 32 endpoints valorados, 17 favorecieron a los de segunda generación (típicamente, los efectos adversos neurológicos), 8 no mostraron diferencias significativas y 7 favorecieron a haloperidol (en general, con menos efectos adversos metabólicos).
- ✓ Respecto a las comparaciones de de segunda generación entre sí, los resultados más destacables son los siguientes (TABLA A0.1):
- Eficacia: Los 19 endpoints valorados no mostraron diferencias significativas.
 - Abandonos: Los 4 endpoints valorados no mostraron diferencias significativas.
 - Efectos adversos: 61 de los 66 endpoints valorados no mostraron diferencias significativas. Los restantes señalaban efectos adversos metabólicos de risperidona frente a sus comparadores (relacionados con síndromes prolactínicos) o de olanzapina frente a su comparador (hiperglucemia).
- ✓ En general, olanzapina y risperidona tienden a mostrar igual o superior eficacia que el haloperidol, menos efectos adversos neurológicos, pero más efectos adversos metabólicos (ganancia de peso, alteración de enzimas hepáticas o efectos relacionados con cambios en los niveles de prolactina).
- ✓ Las comparaciones entre de segunda generación tienden a no mostrar diferencias en eficacia o seguridad, salvo en el caso de la risperidona que mostró más efectos adversos relacionados con la prolactina.
- ✓ En conjunto, no existe una clara evidencia de que un antipsicótico en concreto tenga un mejor perfil riesgo-beneficio que otro, aunque los resultados sugieren más efectos adversos neurológicos con haloperidol (y menos efectos adversos metabólicos) y, en todo caso, un perfil de efectos adversos diferente para olanzapina y risperidona, aspectos que pueden ser de utilidad para individualizar tratamientos.

- Los antipsicóticos de segunda generación en los episodios agudos*
- ✓ Numerosos estudios clínicos han establecido la eficacia de los antipsicóticos (convencionales y de segunda generación) en el manejo de los episodios esquizofrénicos agudos, siendo más efectivos aliviando los síntomas positivos que los negativos.
 - ✓ Conforme a la revisión del NICE⁴³, existen 35 ensayos clínicos en pacientes en fase aguda, que comparan antipsicóticos de segunda generación con haloperidol (TABLA A0.2A) y otros 18 ensayos que comparan entre sí los de segunda generación de interés en este trabajo en este tipo de pacientes (TABLA A0.2B).
 - ✓ Respecto a las comparaciones con haloperidol, los 35 ensayos señalados incluyeron un total de 8955 pacientes, sólo 7 tenían más de 15 semanas de tratamiento, contrastaron un total 98 endpoints (18 de eficacia, 10 sobre abandono y 70 de seguridad) y comparan 5 antipsicóticos de segunda generación (AMI, ARI, OLZ, QTP y RIS) con haloperidol. No se hallaron ensayos que comparasen Ziprasidona con haloperidol en este tipo de pacientes.
 - ✓ Respecto a las comparaciones de de segunda generación vs. Haloperidol, los resultados más destacables son los siguientes:
 - Eficacia: de los 18 endpoints valorados, 7 favorecieron a los de segunda generación, 10 no mostraron diferencias significativas y 1 favoreció a haloperidol.
 - Abandonos: de los 10 endpoints valorados, 7 favorecieron a los de segunda generación, 3 no mostraron diferencias y ninguno favoreció a haloperidol.
 - Efectos adversos: de los 70 endpoints valorados, 38 favorecieron a los de segunda generación (todos ellos efectos adversos neurológicos), 26 no mostraron diferencias significativas y 6 favorecieron a haloperidol (ganancia de peso en todos los casos).
 - ✓ Respecto a las comparaciones entre antipsicóticos de segunda generación, los 18 ensayos hallados incluyeron un total de 4433 pacientes, 7 tenían más de 15 semanas de tratamiento, y se analizaron un total 332 endpoints (56 de eficacia, 16 sobre abandono y 262 de seguridad).
 - ✓ Los 18 ensayos incluyen las comparaciones reseñadas en la tabla 5, siendo risperidona y olanzapina los fármacos con mayor número de estudios incluidos.

Tabla 5

Comparaciones entre *antipsicóticos de segunda generación en los episodios agudos*

	AMI	ARI	OLZ	QTP	RIS	ZIP
AMI		-	2	-	3	
ARI			-	-	2	1
OLZ				1	5	2
QTP					1	-
RIS						1
ZIP						

- ✓ Respecto a estas comparaciones, los resultados más destacables son los siguientes:
 - Eficacia: de los 56 endpoints valorados, 50 no mostraron diferencias significativas y 6 favorecieron a alguno de los fármacos (Risperidona u olanzapina, que eran los que más contrastes tenían) frente a su comparador.
 - Abandonos: de los 16 endpoints valorados, 12 no mostraron diferencias significativas y 4 favorecieron a algún fármaco (olanzapina) respecto a sus comparadores.
 - Efectos adversos: de los 262 endpoints valorados, 216 no mostraron diferencias, y en 46 casos uno de los fármacos era superior al comparador. Las comparaciones dos a dos de los endpoints de seguridad no parecen cumplir la propiedad transitiva (si el fármaco A es superior al B, y el B es superior al C, A debiera ser superior a C) y los resultados son difícilmente ordenables, pero olanzapina parece obtener mejores resultados en las comparaciones de endpoints de efectos adversos neurológicos, y peores en las de efectos adversos metabólicos.
- ✓ Pese al elevado número de ensayos y pacientes incluidos, no existe una clara evidencia de la superioridad de un antipsicótico concreto (convencional o de segunda generación) sobre otro. Más aun, los problemas de diseño de los ensayos individuales hacen su interpretación especialmente compleja. En todo caso, si se consideran los resultados sin tener en cuenta estas limitaciones, las

comparaciones sugieren que:

- 1) los antipsicóticos de segunda generación (al menos los que tienen ensayos frente a haloperidol) tienden a mostrar una discreta mayor efectividad, menos abandonos y menores efectos secundarios neurológicos que haloperidol que, por contra, tendría menos efectos secundarios metabólicos;
 - 2) Respecto a las comparaciones de antipsicóticos Olanzapina (y tal vez Quetiapina, que dispone de menos análisis) parecen mostrar menores efectos adversos neurológicos y menos abandonos. Sin embargo, olanzapina también tiende a mostrar mayores efectos adversos metabólicos.
- ✓ En todo caso, y aunque estos resultados sugieren que los antipsicóticos de segunda generación no son iguales, son una guía de escasa solidez para establecer la superioridad de unos sobre otros, y parece razonable que los tratamientos deban individualizarse en función de las características del paciente y la propia experiencia de los clínicos en el manejo de cada fármaco.

Los antipsicóticos de segunda generación en la prevención de la recaída

- ✓ Los esquizofrénicos estables que abandonan la medicación muestran unas tasas de recaída en episodios agudos muy superiores a los que se mantienen en tratamiento. Aunque existe incertidumbre sobre si algunos subgrupos de pacientes podrían abandonar la medicación (un 20% de los pacientes presentan sólo un único episodio agudo), no se disponen de escalas pronósticas con suficiente capacidad predictiva para discriminar la buena respuesta, por ello existe un consenso generalizado en que la prevención farmacológica de la recaída debe realizarse en todos los pacientes diagnosticados de esquizofrenia.
- ✓ Se hallaron un total de 7 ensayos clínicos doble ciego que comparaban 3 antipsicóticos de segunda generación (AMI, OLZ y RIS) con haloperidol en pacientes en remisión con objeto de prevenir la recaída (la definición de recaída es la utilizada en cada uno ellos) ⁴³. Otros 2 ensayos comparaban antipsicóticos de segunda generación entre si (OLZ vs. RIS y OLZ vs. ZIP) (TABLA A0.3).
- ✓ Respecto a las comparaciones con haloperidol, los 7

ensayos encontrados incluyeron un total de 2058 pacientes, y sólo 2 tenían más de un año de duración.

- De los 9 endpoint valorados –3 endpoints (recaída, combinado de recaída y abandono y abandono debido a efectos adversos) por 3 comparaciones– 6 no mostraron diferencias significativas con haloperidol.
 - En los tres casos restantes, OLZ redujo el riesgo del resultado combinado respecto a haloperidol (pero no el de recaída o el de abandono por efectos adversos); y risperidona redujo el riesgo de recaída y el combinado de recaída–abandono respecto a haloperidol (pero no el de abandono por efectos adversos).
 - Los límites superiores de los IC95% de la reducción relativa del riesgo de los 3 resultados significativos estuvieron muy cerca de la unidad y, en consecuencia, la relevancia de estas diferencias podría ser discreta.
- ✓ Respecto a las comparaciones entre de segunda generación entre si, los 2 ensayos hallados reunieron a 465 pacientes y ambos tenían sólo 28 semanas de seguimiento.
- De los 6 endpoints valorados, 5 no mostraron diferencias significativas.
 - En el restante OLZ resultó superior a RIS en la prevención de la recaída, pero no en el resultado combinado de recaída+abandono, ni en el de abandono por efectos adversos.
- ✓ En conjunto, y aunque algún medicamento antipsicótico de segunda generación muestra una modesta superioridad sobre haloperidol en algún resultado, la evidencia para la toma de decisiones en términos de prevención de la recaída es pequeña, con estudios de duración demasiado corta para valorar adecuadamente este resultado, y con inconsistencias entre ellos (en parte porque el resultado recaída esta muy afectado por la tasa de abandonos).

*LOS
ANTIPSICÓTICOS
DE SEGUNDA
GENERACIÓN EN
LAS GUÍAS DE
PRÁCTICA CLÍNICA*

- ✓ En principio, las guías de práctica clínica ofrecen recomendaciones con distinto grado de rotundidad sobre la utilización de antipsicóticos de segunda generación frente a los convencionales, si bien existe coincidencia en recomendar la prescripción de clozapina en aquellos pacientes resistentes a otros tratamientos farmacológicos.
- ✓ La *Guía de práctica clínica para la atención al paciente con esquizofrenia. Versión breve para la aplicación en la práctica clínica* realizada por la la Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques en el año 2003⁵ recomienda que “los fármacos antipsicóticos, convencionales o de segunda generación, no sean prescritos simultáneamente, excepto por cortos periodos para cubrir un cambio de fármaco. Recomendación de grado C”. Asimismo, indica que “durante la fase aguda, al elegir una determinada medicación antipsicótica, deberá tenerse en cuenta la respuesta previa del paciente al tratamiento, el perfil de efectos secundarios del mismo, y las preferencias por una determinada medicación en función de la experiencia previa y la vía de administración prevista... Recomendación de grado C”, pero no entra en la cuestión de si los medicamentos de segunda generación deben primar sobre los de primera generación o convencionales como tratamiento de primera línea (o para qué perfil de pacientes esto sería razonable). En cambio, sí indica una recomendación clara en pacientes resistentes al tratamiento de la esquizofrenia: “...se recomienda el tratamiento con clozapina. Recomendación de grado A”.
- ✓ La guía de la Sociedad Española de Médicos de Familia y Comunitaria (SEMFYC) ⁴⁴ recomienda como tratamientos para la esquizofrenia a la clorpromazina (25–50 mg/8–12 horas) y la risperidona (1–4 mg/12 horas) en caso de brote esquizofrénico y risperidona (1–4 mg/12 horas) en fase estable o de mantenimiento de esquizofrenia, siendo recomendado el decaonato de flufenazina (6,5–12,5 mg/2–3 semanas) en caso de mala adherencia terapéutica. En fase aguda y en presencia de síntomas extrapiramidales se debe valorar si se debe reducir la dosis recomendada o cambiar de neuroléptico (se propone olanzapina 10–20 mg/día). En caso de delirio paranoide recomienda haloperidol (5–10 mg/8–12 horas) o, en caso de síntomas extrapiramidales o polimedicación se recomienda el uso de risperidona (1–4 mg/12 horas).
- ✓ Por su parte, la guía editada por el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) en el año 2002⁴⁵, recomienda

que los antipsicóticos de segunda generación orales (amisulprida, olanzapina, quetiapina, risperidona y zotapina) sean considerados en el grupo de medicamentos de primera línea de elección en el tratamiento de pacientes recientemente diagnosticados de esquizofrenia y clozapina como el medicamento de elección en el caso de pacientes resistentes a otros tratamientos. No obstante, esta recomendación queda matizada en la actualización llevada a cabo en 2008⁴³. Haciendo referencia a la dicotomía entre la elección entre antipsicóticos de primera y de segunda generación, y basándose en los resultados obtenidos de la revisión sistemática realizada sobre los ensayos disponibles, en este documento (no definitivo), se indica que la elección del medicamento y formulación más adecuados para cada individuo puede ser más importante que el grupo del medicamento (página 134 de 558). Asimismo, de un análisis coste-utilidad propio realizado para esta revisión de la guía se obtiene como conclusión que la elevada incertidumbre y el análisis probabilístico realizado muestran que ninguna medicación antipsicótica puede ser considerada claramente coste-efectiva comparada con el resto de medicamentos evaluados (página 187 y 188 de 558).

- ✓ La guía de la American Psychiatric Association⁴⁶ señala que los antipsicóticos de segunda generación deben ser considerados como primera línea de tratamiento tanto en la fase aguda de la esquizofrenia (debido al descenso del riesgo de padecer síntomas extrapiramidales y diskinesia), como en el caso de la fase estable, debido a su mayor eficacia en la prevención de recaídas. Sin embargo, también apunta que continúa abierto el debate sobre las ventajas, desventajas y la relación coste-efectividad entre los medicamentos de primera y segunda generación.
- ✓ La guía australiana⁴⁷ no recomienda un tipo de medicamentos frente a otros, si bien señala los antipsicóticos de segunda generación pueden ser útiles en el tratamiento de síntomas negativos y recomienda el uso de clozapina como terapia para pacientes resistentes a otros tratamientos.
- ✓ Finalmente, la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health⁴⁸, en un informe publicado en el año 2007 señala que, en una evaluación de un año de tratamiento, la efectividad clínica de olanzapina y risperidona son superiores a las de quetiapina y que olanzapina, comparada con risperidona, presenta un menor riesgo de recaída y de abandono de la medicación. Por su parte, clozapina reduce el riesgo de suicidio

en pacientes de alto riesgo comparados con olanzapina. No obstante, los autores señalan que estos resultados deben ser tomados con cautela debido a la falta de datos de buena calidad (heterogeneidad en el diseño de los estudios, métodos, análisis de datos, componentes de costes y presentación de resultados y conclusiones). Por ello, se precisaría de más estudios comparativos, donde se llevara a cabo el análisis de tratamientos en el largo plazo.

RESUMIENDO LA PROBLEMÁTICA ACTUAL En conjunto, la situación actual en lo que respecta al consumo de medicamentos antipsicóticos de segunda generación puede resumirse en los siguientes puntos:

- ✓ Parece existir evidencia de que los antipsicóticos de segunda generación son, al menos, tan eficaces como los medicamentos convencionales en el tratamiento de los síntomas positivos causados por la esquizofrenia, tan o más eficaces a la hora de tratar síntomas negativos y de que causan menos efectos adversos neurológicos, pero más efectos adversos metabólicos, aunque los numerosos problemas metodológicos no permiten cuantificar claramente la relevancia clínica de estas diferencias.
- ✓ No existe una evidencia sólida, basadas en ensayos clínicos aleatorizados y en metaanálisis, de que un tipo de medicamento antipsicótico de segunda generación sea claramente superior al resto en resultados clínicos o sobre calidad de vida relacionada con la salud, salvo en el caso de la clozapina, indicada como terapia de rescate en pacientes refractarios a otros tratamientos.
- ✓ De hecho, la síntesis de la información aportada por los ensayos clínicos con estos fármacos es extraordinariamente compleja. En conjunto, no parece existir una clara evidencia de que un antipsicótico de segunda generación en concreto tenga un mejor perfil riesgo-beneficio que otro. Incluso, comparados con haloperidol, las diferencias parecen modestas y las pruebas clínicas no son concluyentes para realizar afirmaciones rotundas para la toma de decisiones.
- ✓ Un importante número de ensayos clínicos realizados presentaron problemas de diseño. Los problemas más destacados son: reducido tamaño muestral, cortos periodos de seguimiento, altas tasas de abandono antes de finalización del ensayo (con riesgo de "attrition", es decir, de un sesgo derivado de que exista una causa o más causas de abandono no aleatoria, ligada a características de los medicamentos

evaluados) y pobreza en la descripción de los ensayos.

- ✓ En las revisiones efectuadas por The Cochrane Library y NICE ³²⁻⁴³ se recomienda la realización de ensayos con seguimiento de larga duración, con un tamaño muestral suficiente para obtener conclusiones más robustas, que se incorpore la perspectiva de los pacientes y sus familiares para complementar los resultados clínicos obtenidos, que se comparen directamente medicamentos antipsicóticos de segunda generación entre sí y que se incluya entre los resultados de los estudios la utilización de servicios sociales, la carga familiar e indicadores de calidad de vida relacionada con la salud.
- ✓ El consumo de antipsicóticos de segunda generación representa una partida de extraordinaria relevancia para el Sistema Nacional de Salud, siendo uno de los grupos farmacológico de mayor gasto en valor absoluto y que mayores tasas de crecimiento experimenta.
- ✓ La medicación para tratar la esquizofrenia (antipsicóticos de primera y de segunda generación) presenta un precio por DDD muy diferentes, tanto en España, como en otros países.
- ✓ En resumen, la controversia en la prescripción de medicamentos antipsicóticos de segunda generación se centra sobre las siguientes cuestiones:
 - a) ¿Los antipsicóticos de segunda generación presentan claras ventajas frente a los antipsicóticos convencionales en cuanto a los efectos sobre la salud de las personas que padecen esquizofrenia? ¿Siempre o para perfiles concretos de pacientes?
 - b) ¿Existe un tipo o varios tipos de antipsicóticos de segunda generación claramente superiores al resto en relación a los efectos sobre la salud que ocasiona la esquizofrenia?
 - c) Aun en el caso de que uno o varios medicamentos antipsicóticos de segunda generación presenten claras ventajas en la mitigación de los efectos de la esquizofrenia, ¿será suficiente esa ventaja terapéutica para justificar un potencial mayor coste? O bien, ¿los ahorros generados por una mejora terapéutica en otras partidas (por ejemplo, hospitalizaciones reducidas), harían que no existiera realmente un mayor coste derivado de su uso?
- ✓ Esta problemática es relevante tanto desde la óptica de la salud de los pacientes como por los aspectos económicos que invoca. Desde la óptica de la salud, debido a que la falta de un tratamiento adecuado puede tener efectos devastadores sobre las personas que padecen esquizofrenia, sin olvidar que todos

los medicamentos empleados para tratar la esquizofrenia tienen efectos adversos que, en muchos casos, son importantes. Desde el punto de vista económico, debido al elevado coste social que representa la esquizofrenia y a la importante carga financiera que supone para el Sistema Nacional de Salud el tratamiento de la misma. En este sentido, el decidir una medicación barata pero inadecuada se puede traducir en unos mayores gastos hospitalarios (además de unos mayores costes sociales), pero a su vez, el prescribir una medicación más cara que no aporte un beneficio adicional suficiente se traducirá en una merma de recursos para el sistema que podrían ser empleados en intervenciones de tipo psicosocial (psicoterapia individual, psicoterapia grupal, intervención familiar, rehabilitación psicosocial, programas de inserción laboral, etc.).

- ✓ La evaluación económica puede aportar información relevante que oriente la toma de decisiones de este complejo problema. El objetivo de este informe es, precisamente, revisar las evaluaciones económicas disponibles en este campo y realizar algunas consideraciones que puedan ser útiles para el financiador público, valorando los resultados y la calidad de los trabajos donde se compara el coste y los efectos para la salud de dos o más alternativas terapéuticas.
- ✓ Para ello, y remarcando la importancia del coste social que representa la esquizofrenia, este informe se centra en la evaluación concreta de aspectos relacionados con la selección de determinados medicamentos en base a los resultados de los estudios de evaluación económica.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

El objetivo general de este estudio consiste en la realización de una revisión sistemática de la literatura relativa a las evaluaciones económicas de los antipsicóticos de segunda generación comercializados en España.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Realizar una valoración, para cada estudio, de la validez de las fuentes de información utilizadas para la estimación de los efectos sobre la salud y sobre los recursos.
- ✓ Realizar una revisión cualitativa de los aspectos metodológicos de cada uno de los estudios identificados.
- ✓ Valorar la calidad y las limitaciones de la evidencia aportada en los estudios revisados, tanto los relativos a los resultados como a los costes, de acuerdo con las recomendaciones internacionales más aceptadas sobre calidad de la evidencia clínica y económica.
- ✓ Examinar la validez de las fuentes de las evaluaciones económicas relevantes, distinguiendo entre estudios publicados en revistas internacionales o nacionales (peer-reviewed o no), literatura gris y otras posibles fuentes.
- ✓ Realizar un informe detallado de los artículos revisados, evidenciando los aspectos metodológicos de cada estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO

- ✓ Revisión sistemática de la literatura y selección para análisis de evaluaciones económicas.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- ✓ Evaluaciones económicas completas, es decir aquellas que evalúan al menos dos alternativas (aunque una de ellas sea una alternativa sin tratamiento farmacológico activo), midiendo tanto los costes como los efectos resultantes de su aplicación.
- ✓ Se consideró cualquier tipo de evaluación económica completa: análisis coste-utilidad (ACU), análisis coste-efectividad (ACE), análisis coste-beneficio (ACB), análisis de minimización de costes (AMC). Esto es, cualquier análisis económico que incluya costes y efectos/resultados en salud de dos ó más intervenciones, en cualquier ámbito y desde cualquier perspectiva.
- ✓ Se incluyeron únicamente estudios que comparaban antipsicóticos de segunda generación comercializados en España con otras alternativas terapéuticas (principalmente otros antipsicóticos convencionales o con otros antipsicóticos de segunda generación).
- ✓ Publicados en inglés o castellano.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- ✓ Artículos de revisión, aunque fueron retenidos para su uso en la discusión.
- ✓ Trabajos sobre aspectos metodológicos que no eran evaluaciones económicas completas.
- ✓ Estudios que no presentaban ratios coste-efectividad (incluyendo los artículos que en lugar de presentar ratios numéricas presentaban sólo gráficas con curvas de ratios coste-efectividad en función de la edad, el riesgo u otros factores) y donde ninguna de las alternativas era dominante.
- ✓ Trabajos que no consideraban de manera explícita alguno de los antipsicóticos de segunda generación comercializados en España.
- ✓ Trabajos donde la utilización de los antipsicóticos de segunda generación no se realizaba en pacientes con esquizofrenia
- ✓ La baja calidad de los trabajos no implicó, de entrada, la exclusión de los trabajos en el análisis descriptivo (uno de los objetivos era valorar la calidad).

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

- ✓ Para la identificación de las publicaciones relevantes se realizó una búsqueda en la base de datos MEDLINE utilizando los siguientes términos del tesauro MeSH o de texto libre: "Economics, Pharmaceutical" o "Drug Costs" o "Costs and Cost Analysis" o "Cost-Benefit Analysis" o *cost-effectiveness* o "Economics" OR "cost analysis" o "cost benefit" o "cost beneficios" o "cost effect" o "cost utility" y quetiapine o ziprasidone o olanzapine o Risperidone o amilsupride o aripiprazole o Clozapine².
- ✓ La búsqueda se limitó a artículos en castellano o en inglés, realizados en humanos y publicados desde 1985 hasta abril de 2008.
- ✓ Esta búsqueda se completó con una exploración de las bases de datos de evaluación de tecnologías sanitarias (CCOHTA, HTA), la base de datos de evaluaciones económicas del NHS (NHS EED), la base de datos sobre *abstracts* de revisiones sistemáticas (DARE) y la base de datos de la colaboración Cochrane.
- ✓ Adicionalmente se hizo una revisión manual de la bibliografía de los trabajos seleccionados, de la bibliografía de los artículos de revisión sobre el tema, así como editoriales y documentos de consenso.
- ✓ Asimismo, se revisó la información aportada por los laboratorios comercializadores de los principios activos evaluados, a través de la solicitud tramitada a través del Departament de Salut.

SELECCIÓN DE TRABAJOS

- ✓ Los trabajos fueron seleccionados por dos de los investigadores aplicando los criterios de inclusión/ exclusión a partir de los resúmenes o, cuando estaban disponibles *on-line*, de los textos completos.
- ✓ Cuando no fue posible decidir la inclusión en base al resumen se solicitaron y revisaron los artículos originales.

EXTRACCIÓN DE DATOS Y VARIABLES

- ✓ Tras la selección, los trabajos fueron revisados por dos de los investigadores y se extrajo la información de interés de manera independiente.
- ✓ La información extraída incluye datos relativos a
 - **Características de cada estudio**
 - Autores

² También se realizó una búsqueda para Paliperidona, no disponiéndose de ningún estudio sobre evaluación económica en el momento de búsqueda bibliográfica

- Año de publicación
 - País/países de referencia
 - Características de la población seleccionada (edad, sexo, duración de la enfermedad)
- **Variables relacionadas con las alternativas en comparación y las medidas de efectividad**
- Tipo de análisis: ACE, ACU, ACB o AMC
 - Perspectiva del análisis: paciente, sistema sanitario, proveedor, social
 - Alternativas en comparación
 - Tamaño muestral
 - Medidas de efectividad clínica o Calidad de Vida Relacionada con la Salud
 - Fuentes utilizadas para valorar la medida de la efectividad: ensayos clínicos, estudios observacionales, revisiones de la literatura, opiniones de expertos
 - Si la fuente de datos era un ensayo clínico o un estudio observacional se consideró que la fuente era primaria. En caso de revisiones de la literatura y opiniones de expertos, la fuente se considera secundaria
- **Variables relacionadas con los modelos y costes considerados en las evaluaciones económicas**
- Fuente de datos de costes: se consideró primaria en los casos de ensayos clínicos y estudios observacionales con evaluación económica que midieron directamente los costes, y secundarias cuando se obtuvieron de otras fuentes
 - Si los recursos empleados se obtuvieron de manera directa pero no se disponía de costes unitarios en el estudio realizado y, por tanto, se recurría a otra fuentes de costes, se consideró que la fuente era “primaria y secundaria”
 - Modelo utilizado para estimar los costes y los beneficios
 - Costes considerados: Medicación, gastos de hospitalización, gastos de consultas a especialistas, otros gastos sanitarios, pérdidas laborales, cuidados

informales

- Año de referencia de costes

- **variables relacionadas con las características técnicas de las evaluaciones económicas**

- Horizonte temporal
- Descuento de costes y beneficios
- Análisis de sensibilidad empleados
- Tipo de análisis de sensibilidad
- Tipo de modelo empleado en el análisis
- Existencia o no de una curva de aceptabilidad

- **Variables relacionadas con los resultados de las evaluaciones económicas y la financiación del estudio**

- Existencia de un ratio coste efectividad/utilidad incremental frente a las alternativas comparadas
- Existencia de dominancia frente a las alternativas comparadas
- Conclusión cualitativa del estudio
- Financiación del estudio

**OTRAS
DEFINICIONES**

- ✓ Factor de impacto (FI) de las publicaciones: se adoptó para toda la serie el FI publicado por el *Journal Citation Reports* (JCR) para el año de publicación de cada artículo. Para artículos anteriores a 1998, se utilizó el FI de ese año.
- ✓ Resultado cualitativo del trabajo. Se clasificó el resultado de cada estudio en 5 categorías: antipsicótico(s) atípico(s) domina(n) a antipsicótico(s) típico(s); antipsicótico(s) atípico(s) domina(n) a otro(s) atípico(s); antipsicótico(s) atípico(s) dominan a otro antipsicóticos típico y atípicos; antipsicótico(s) típico(s) domina(n) a antipsicótico(s) atípico(s); otras situaciones (neutralidad; el resultado depende de las situaciones contempladas)
- ✓ Conflicto de intereses

Los criterios seguidos para señalar si existe o no conflicto de intereses son los siguientes:

Existe conflicto de intereses cuando:

1. Así lo indiquen los propios autores

2. No lo indiquen los autores pero: (a) un laboratorio financia el estudio; o (b) al menos uno de los firmantes del estudio trabaja para un laboratorio

No existe conflicto de intereses cuando:

Así lo indiquen los autores + no existe financiación de un laboratorio (más allá de cubrir el coste de los medicamentos implicados en el estudio) + ningún firmante trabaje para un laboratorio

El que un autor haya recibido honorarios en trabajos previos, siempre y cuando no hayan recibido honorarios ni financiación para el trabajo evaluado, no implica necesariamente que exista un conflicto de intereses.

Ejemplo: Peter M. Haddad has received honoraria for lecturing and consultancy from Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen-Cilag and Novartis. This study and the writing of this manuscript were entirely independent of support from the pharmaceutical industry, i.e. no support was obtained from the manufacturer of RLAI. Omair S. Niaz performed the statistical analysis.

Una tercera posibilidad sobre el conflicto de intereses es “**No consta**”. Cuando no se indique si el estudio ha recibido o no financiación, ni exista ninguna declaración sobre conflicto de intereses, ni existe ninguna otra información que ayude a determinar la existencia o no de conflicto de interés se optará por la opción “no consta”.

- ✓ Resultado favorable al patrocinador: Se consideró cuando la conclusión cualitativa del estudio favorecía al producto de la firma que lo patrocinaba (sólo se aplica a trabajos financiados por la industria farmacéutica).

ANÁLISIS

- ✓ Descriptivo de las características de las evaluaciones económicas seleccionadas
- ✓ Análisis bivariante de algunas variables de interés.
- ✓ Revisión narrativa de los artículos españoles.
- ✓ Tras la revisión, y dada la heterogeneidad entre estudios, no se considero factible realizar ningún tipo de síntesis cuantitativa (meta-análisis).

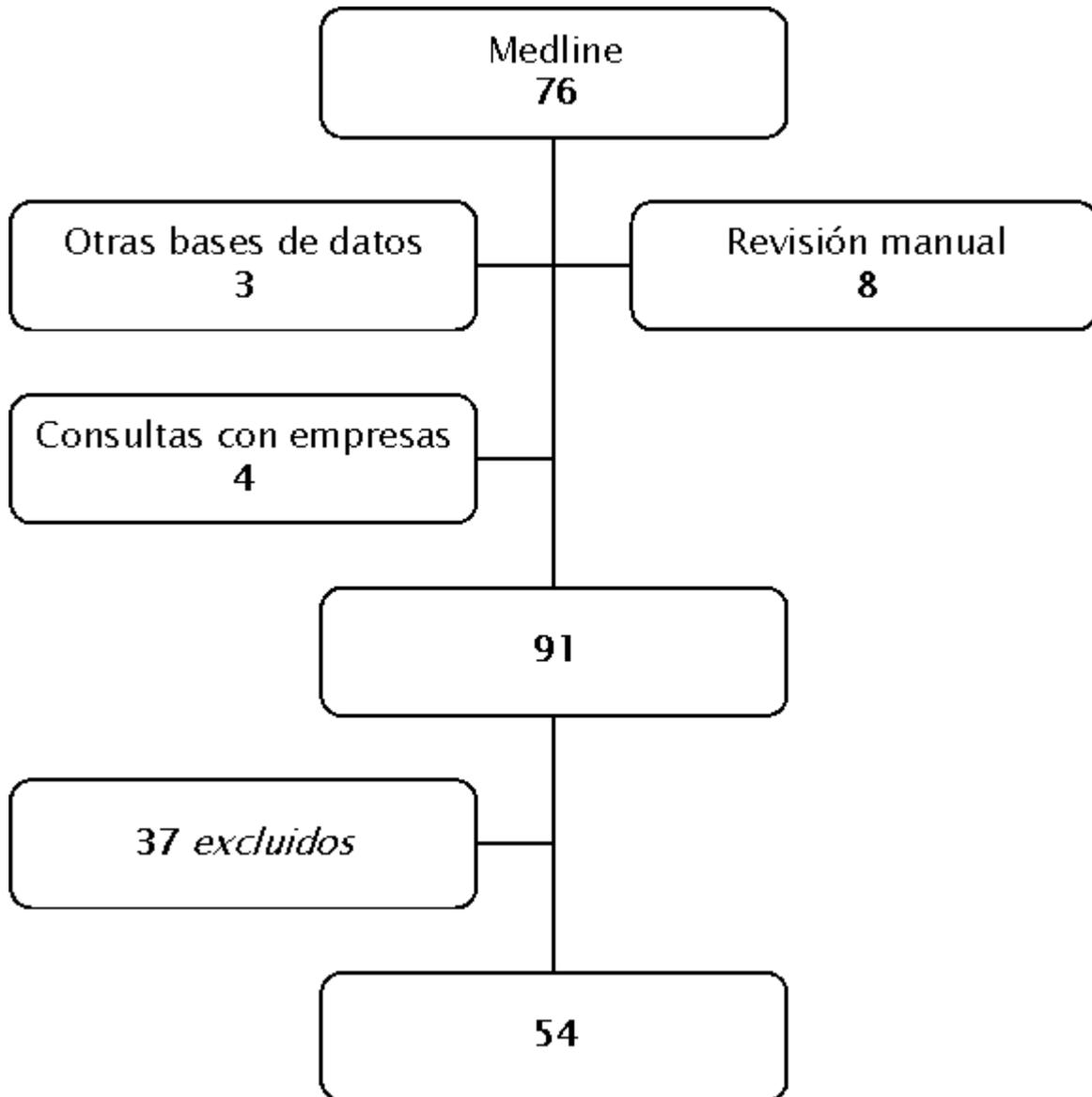
Todos los análisis se realizaron utilizando el software estadístico STATA v.9.

RESULTADOS

RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA

- ✓ La búsqueda bibliográfica en Medline identificó un total de 76 estudios de potencial interés. La búsqueda realizada en otras bases de datos (CCOHTA, HTA, NHS EED, DARE) identificó 3 estudios adicionales. En la revisión manual de los artículos de revisión se identificaron 8 estudios no incluidos en las búsquedas anteriores. Otros 4 trabajos fueron aportados tras consulta con las empresas comercializadoras de medicamentos antipsicóticos de segunda generación.
- ✓ Del total de **91 artículos**, **37 trabajos** fueron excluidos por los siguientes motivos:
 - No tratarse de evaluaciones económicas completas: 15 estudios.
 - Tratarse de artículos de revisión o trabajos metodológicos: 4 estudios
 - Tratarse de estudios donde la prescripción de antipsicóticos se efectuaba en pacientes no esquizofrénicos: 4 estudios
 - No presentar ratios coste efectividad/utilidad: 5 estudios
 - Otras situaciones: 9 casos. Dentro de estas situaciones, incluimos el caso de estudios repetidos con los mismos datos (doble publicación)
- ✓ Finalmente, se dispuso de **54 artículos**, que cumplían los criterios de inclusión iniciales (sin valoración de la calidad de las mismas) y que, por tanto, fueron revisados en detalle. Un trabajo (Lewis et al.) se consideró que presentaba dos evaluaciones diferenciadas y, por tanto, se analizó como dos trabajos independientes. Por tal motivo, se dispone de **55 estudios completos**
- ✓ En la **FIGURA R1** se muestran los resultados de las diferentes búsquedas hasta totalizar los trabajos revisados.

Figura R1
Esquema del proceso de búsqueda bibliográfica y selección de trabajos



**DESCRIPCIÓN DE
LAS EVALUACIONES
ECONÓMICAS DE
ANTIPSICÓTICOS DE
SEGUNDA
GENERACIÓN**

En las **TABLAS A2.1** a **A2.6** del **ANEXO 2** se describen las características de los 55 estudios incluidos.

- ✓ La **evolución temporal** de la publicación de evaluaciones económicas de los antipsicóticos de segunda generación (**TABLA A2.1, FIGURA R2**) muestra un ritmo desigual entre los años 1993 y 2008, con un tímido arranque entre los años 1993–98, para saltar el año 1999 al número de 7 evaluaciones publicadas. En la década del 2000, el 2005 es el año con mayor número de trabajos publicados, sin que se observe una tendencia clara antes y después del citado año. El promedio del periodo es de 3,4 artículos/año, con un promedio algo superior (4,1) a partir del año 2000, y claramente superior si consideramos el periodo 2005–2007 (7)

- ✓ Por **regiones geográficas**, la Unión Europea, con un total de 27 estudios (el 49% del total) y Norteamérica (EEUU y Canadá) con 20 estudios (el 36% del total) copan los primeros puestos. Distinguiendo por **países de referencia** para los estudios (**TABLA A2.1, FIGURA R3**), 17 estudios (31%) fueron realizados en Estados Unidos de América (EEUU), 16 en el Reino Unido (29%), 5 en España (9%), 5 en otros países con larga tradición de instituciones que aplican los estudios de evaluación económica a la toma de decisiones sanitarias como son Australia y Canadá (9%), 6 en otros países de la Europa Occidental (11%) y otros 6 en diversos lugares del mundo (Tailandia, Taiwán, México, Eslovenia, Rep. Checa e Israel).

Figura R2
 Número de estudios publicados cada año

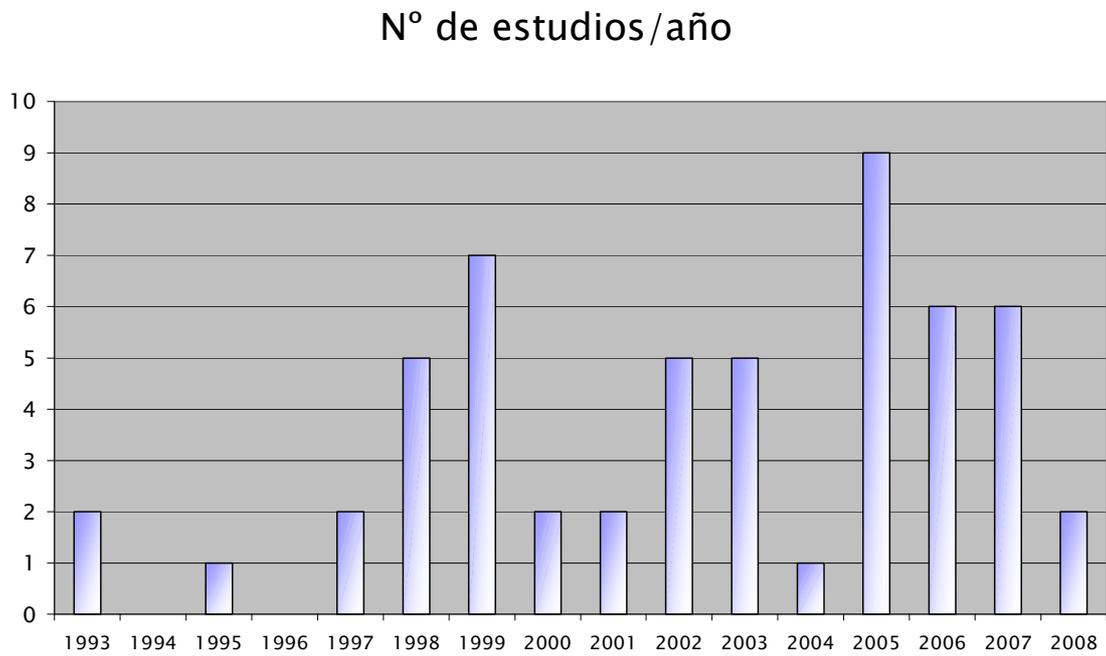
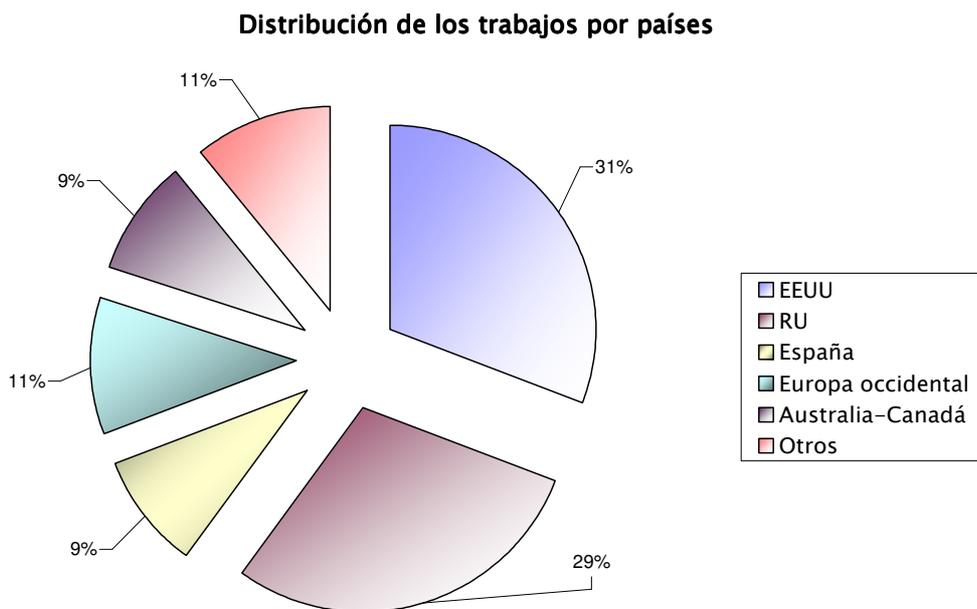


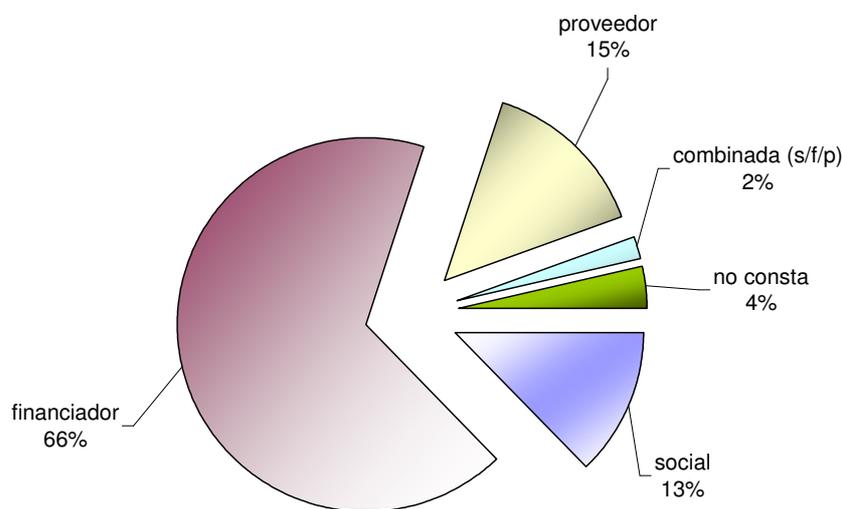
Figura R3
 Número de estudios publicados por zona geográfica



- ✓ En cuanto a las **características de los pacientes**, en 23 estudios (un 42%) no consta los grupos de edad de los pacientes incluidos. En los 32 estudios (un 58%) en los que sí se indica, en la totalidad de los casos la edad media se encuentra por encima de los 30 años y por debajo de los 45.
- ✓ Respecto al sexo, en 28 estudios (el 51%) no se da información sobre la composición varones/mujeres de la población estudiada. En los 26 estudios restantes (49%), en 20 la proporción de varones supera el 60% mientras en otros 9 el porcentaje se sitúa entre el 50%-60%.
- ✓ En cuanto al **estado de los pacientes**, las descripciones son muy heterogéneas y el estadio clínico, cuando es descrito, se hace de manera muy heterogénea. Sí se puede señalar que en 19 estudios (el 34,5% del total) se indica el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de los pacientes de esquizofrenia y, con una sola excepción, en 18 casos el diagnóstico de la esquizofrenia en los estudios analizados era igual o superior a 10 años.
- ✓ En 9 estudios (16,4%) se analizó el efecto de los medicamentos antipsicóticos de segunda generación sobre pacientes que padecían **episodios agudos**; en 18 casos (32,7%) se analizó su efecto en **pacientes resistentes a otros tratamientos** con fármacos; en 10 estudios (18,2%) se analizó su efecto en pacientes que habían sufrido una **recaída** o bien su medicación no parecía ser la más adecuada (**mala tolerabilidad/falta de respuesta clínica**); en 6 estudios se trataba de **pacientes en situación estable** (10,9%), mientras que en otros 10 trabajos se analizaba el efecto sobre **población esquizofrénica en general o no se daba más información** que permitiera conocer el estado inicial de los pacientes. En 1 estudio los pacientes partían de situaciones diversas (esquizofrenia en grado medio/moderado y severo), mientras que en 1 último estudio se analizan diferentes situaciones con perfiles diferentes de pacientes.
- ✓ Por **tipo de análisis**, un 67,3% de los trabajos emplearon el Análisis coste-efectividad (ACE) aun con muy diversas medidas de efectividad (**TABLA A2.2**); un 18,2% emplearon el análisis coste-utilidad usando como medida de efectividad los años de vida ajustados por calidad (AVAC), un 9,1% empleó tanto el ACE como el ACU en el estudio, 1 trabajo (1,8%) empleó el Análisis Coste Beneficio (ACB) y dos se plantearon como Análisis de Minimización de Costes (AMC).

- ✓ En 53 trabajos (96,4%) (**FIGURA R4**), se identificó claramente la **perspectiva del estudio**. En 8 trabajos (14,5%) la perspectiva adoptada fue la social, en 38 trabajos (el 69,1%) fue la del financiador, en 9 (16,3%) estudios la del proveedor (en un estudio se emplea tanto la perspectiva social como la del financiador y del proveedor).
- ✓ El **tamaño de la muestra** en las alternativas de intervención y comparación varía sustancialmente. En 32 trabajos de los 55 consta esta información (58,2% del total). La media de pacientes incluidos en estos estudios es de 720, con una desviación estándar de 1.946. Dada la elevada desviación estándar, no debería sorprender que la mediana sea muy inferior a la media (214). El número de pacientes incluidos en los estudios varía de 12 (mínimo) a 10972 (máximo). En varios trabajos, el tamaño muestral inicial es incrementado mediante técnicas de simlación *bootstrap* o simulaciones tipo Monte Carlo.

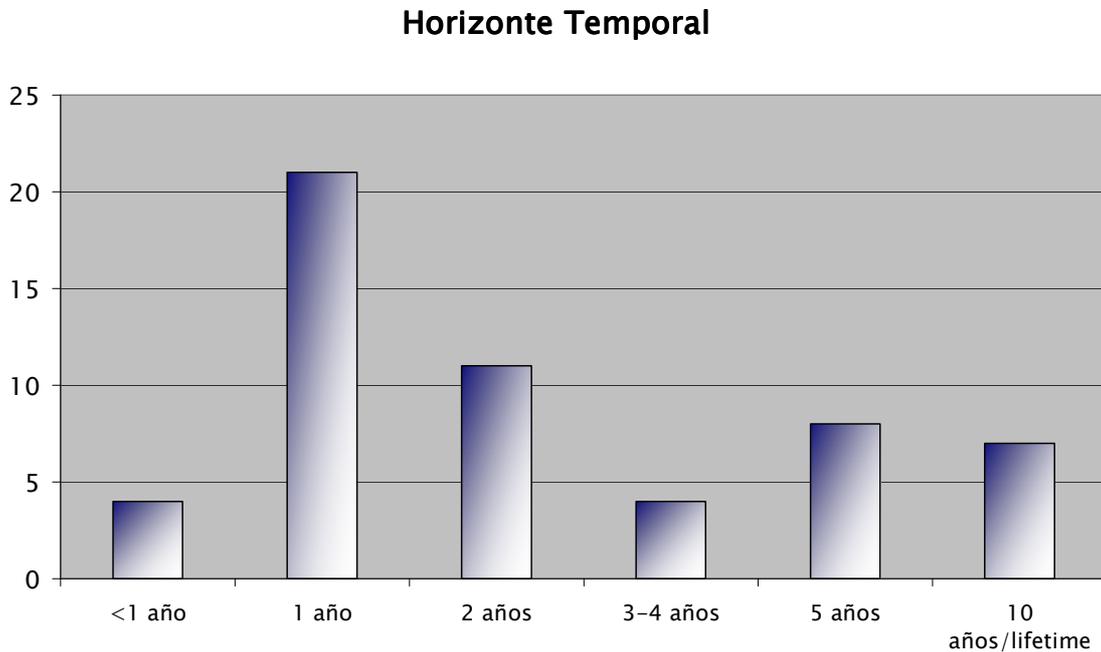
Figura R4
Perspectiva empleada en los estudios



- ✓ Risperidona (26 estudios), Olanzapina (18 estudios), y Clozapina (16 estudios) son los antipsicóticos de segunda generación más empleados como medicamentos de referencia, seguidos de quetiapina(8 estudios), amilsuprida (6 estudios) y ziprasidona (5 estudios) ([TABLAS A2.2 Y A2.6](#))
- ✓ En 17 de los estudios (30,9%), entre los medicamentos comparadores había uno o varios medicamentos antipsicóticos de segunda generación. No obstante, si en el caso de referencia se incluyen varios antipsicóticos de segunda generación, el número asciende a 24 estudios (43,6% sobre el total).
- ✓ Por lo que respecta a las **medida de resultado sobre la salud empleadas**, en 37 estudios (67,3% del total) se emplearon medidas de eficacia y seguridad clínicas, en 7 trabajos (12,7%) medidas de calidad de vida relacionada con la salud (Años de Vida Relacionados con la Salud), mientras que en 10 estudios (18,2%) se emplearon conjuntamente ambos tipos de medidas. En un estudio, se asumía igual resultado en salud (Análisis de Minimización de Costes) y no se registraron resultados sobre la salud.
- ✓ El **tipo de medidas de resultado clínico** es muy heterogéneo. Así, es frecuente que muchos trabajos combinen varias medidas de respuesta clínica medidas a través del BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale), PANSS (Positive and Negative Symptom Scale), GAF (Global Assessment of Functioning), CGI (Clinical Global Impresión), Global Assessment Scale (GAS) y otras del tipo tiempo sin síntomas, hospitalizaciones evitadas, duración de la hospitalización, recaídas evitadas, etc.
- ✓ La **fuentes de información de eficacia/efectividad** de 30 estudios (54,5%) fue primaria (ensayo clínico o estudio observacional), en 21 estudios (38,2%) fue secundaria (revisión de la literatura, opiniones de expertos) y en 4 estudios (7,3%) una combinación de fuentes primarias y secundarias.
- ✓ Aunque se utilizan varios ensayos clínicos y estudios observacionales, sólo en 10 casos se menciona su nombre de manera explícita. En otros 24 casos el nombre no consta ([TABLA A2.2](#)). Es habitual el caso de estudios de pequeño tamaño muestral realizados en un solo centro y de naturaleza retrospectiva. Asimismo, varios estudios aplican el método del “mirror image design”, donde se estudia el efecto sobre la salud y los costes unos meses antes y unos meses después del cambio en la prescripción con un determinado medicamento (habitualmente empleado en estudios donde el medicamento de referencia es la clozapina).

- ✓ 11 estudios (20%) utilizaron **fuentes** primarias para obtener la información **sobre utilización de recursos y costes**, mientras que otros 16 trabajos (29%) emplearon una combinación de fuentes primarias y secundarias (habitualmente la fuente de utilización de recursos era un ensayo clínico o un estudio observacional, mientras que la fuente de los costes unitarios era secundaria). En 27 trabajos (49%) la fuente información sobre los costes era secundaria mientras que en un estudio (1,8 %) no constaba la fuente (**TABLAS A2.3**).
- ✓ Por lo que se refiere a los **costes sanitarios**, en 53 estudios (el 96,4%) se contabilizaron los costes de la medicación y en 51 estudios (92,7%) se incluyeron los costes de las hospitalizaciones. En 44 trabajos (80,0%) también se incluyen costes de atención especializada y en 46 estudios (83,4%) se incluyen otro tipo de costes sanitarios.
- ✓ En 6 estudios (10,9%) se incluyó una partida de **costes no sanitarios**. En 4 trabajos la fuente de información fue secundaria, en 1 trabajo la fuente fue primaria y en otro trabajo la fuente fue en parte primaria y en parte secundaria. En 4 estudios se incluyeron pérdidas laborales, en 3 trabajos se incluyeron costes de cuidados informales y en 1 trabajo los costes de cuidados formales.
- ✓ En 21 trabajos de los 55 (38,2%) se presentan los resultados en forma de **análisis incremental**. En 35 trabajos (63,6% del total) existe **dominancia** por parte de uno de los medicamentos analizados frente al resto, mientras que en 8 trabajos un medicamento domina a parte de las alternativas evaluadas. En 6 de los trabajos presentados (11,1%) los resultados incluyen una **curva de aceptabilidad**.
- ✓ Respecto al **horizonte temporal** del análisis (**TABLAS A2.4**), 4 estudios (7,3%) presentaban análisis de menos de 1 año de seguimiento, 21 (38,2%) presentaban un seguimiento de 12 meses, 15 (27,3%) un seguimiento de entre 3 y 4 años, 8 estudios (14,6%) de 5 años y 7 estudios (12,7%) de más de 10 años o por “tiempo de vida” (*lifetime*) (**figura R5**).

Figura R5
Horizonte temporal de los estudios revisados



- ✓ Respecto a las **tasas de descuento** aplicadas, en 25 estudios (45,5%) no fue necesaria la aplicación de las mismas al ser el horizonte temporal de 1 año o inferior.
- ✓ En los 30 estudios restantes, en 15 casos sí consta una **tasa de descuento sobre costes**, pero en otros 14 casos no consta la tasa empleada, o si se empleó tasa alguna (10 estudios cuyo horizonte era de 2 años, 3 estudios de 3-4 años y 1 estudio de >10 años/lifetime), mientras que un caso se indicó que se aplicaba la variación del Índice de Precios al Consumo pero sin concretar cifras. Las tasas de descuento empleadas fueron el 3% (4 estudios), el 5% (6 estudios) y el 6% (5 estudios).
- ✓ Por lo que se refiere a la **tasa de descuento sobre efectos**, sólo 12 trabajos la incluyeron, mientras que en otros 18 trabajos casos no consta la tasa empleada, o si se empleó tasa alguna (11 estudios cuyo horizonte era de 2 años, 4 estudios de 3-4 años, 1 estudio de 5 años y 2 estudios de >10 años/lifetime). Los trabajos en los que sí se incluyó una tasa de descuento sobre efectos fueron 7 trabajos con un horizonte temporal de 5 años y 5 trabajos de >10 años/lifetime. Las tasas empleadas fueron el 1,5% en 2 estudios, el 3% en 3 estudios, el 5% en 6 estudios y el 6% en 1 estudio.
- ✓ En 36 estudios (65,5% del total) se llevó a cabo algún tipo de

análisis de sensibilidad, mientras en 19 no se abordó tal posibilidad. El tipo de análisis más común fue el univariante (31 trabajos), seguido del probabilístico (7 trabajos); mejor/peor escenario (2 trabajos) y bivariante (1 trabajo).

- ✓ Respecto a los **resultados cualitativos de los trabajos (FIGURA R6)**, en 24 trabajos (el 43,6% del total) los antipsicóticos de segunda generación dominan o presentan una relación coste–efectividad favorable respecto a los antipsicóticos convencionales. En 3 trabajos (el 5,5%) un antipsicótico de segunda generación domina o presenta una relación coste–efectividad favorable respecto a otro antipsicótico de segunda generación. En 19 estudios (34,5%) los antipsicóticos de segunda generación dominan o presentan una relación coste–efectividad favorable respecto tanto a los antipsicóticos convencionales como a otros de segunda generación frente a los que se comparan. En 6 trabajos (el 10,9%) son los medicamentos convencionales quienes dominan o presentan una relación coste–efectividad favorable respecto a los antipsicóticos de segunda generación. Finalmente, en 3 estudios se dieron otras situaciones (el medicamento recomendado depende del riesgo del paciente concreto que recibe el tratamiento; no existieron diferencias estadísticamente significativas ni en costes ni en efectividad; un medicamento presenta un mayor coste que sus comparadores y es más efectivo en remisión de síntomas pero ello no se refleja en una mejor Calidad de Vida Relacionada con la Salud CVRS).
- ✓ La **TABLA R1** se puede observar el cruce de resultados con el tipo de paciente sobre el que se prescribe el tratamiento. Se ha considerado que el comentario de estos resultados merece un epígrafe aparte, el cual se desarrolla como último subepígrafe del apartado de resultados (véase más adelante).
- ✓ Entre los **resultados más frecuentes** se encuentra la comparación entre Risperidona y Olanzapina con 17 estudios, donde la Risperidona es eficiente en 5 estudios, la Olanzapina en 6, en 3 estudios ambas son eficientes frente a los comparadores (haloperidol en dos estudios y haloperidol y otros antipsicóticos de segunda generación en un tercer estudio), en un estudio depende del estadio clínico del paciente y en 2 trabajos ninguna es eficiente frente a su comparador. El segundo tipo de estudio más frecuente es el de Clozapina frente a distintos comparadores, donde en 12 estudios la Clozapina es eficiente, en 1 caso el test genético previo a la prescripción de clozapina es eficiente respecto a las alternativas (clozapina como primera o como tratamiento de rescate) y en dos casos, el resultado depende del estadio clínico del paciente.

- ✓ Por lo que se refiere a la **financiación de los trabajos**, el 49% (27 trabajos) recibieron financiación privada, el 16,4% (9 trabajos) recibió financiación pública, el 5,5% (3 trabajos) financiación mixta y en el resto (16 trabajos) no constaba la fuente de financiación o no estaba claro si recibía o no financiación.
- ✓ En 28 casos (51% del total de estudios), la fuente de financiación privada era un laboratorio comercializador de un medicamento antipsicótico de segunda generación. Janssen Cilag financió 10 estudios; Eli Lilly financió 9; AstraZeneca, Pfizer, Sanofi y Sandoz, 2 cada uno; y Novartis 1 trabajo.
- ✓ En 29 estudios (52,7%) se detectó un **posible caso de conflicto de intereses**, tal y como se ha definido esta situación anteriormente. En el resto de estudios (26), en 14 casos no existe conflicto de intereses, mientras que en 12 estudios más no consta información alguna que permita señalar si existe o no conflicto de intereses.
- ✓ En la **TABLA R2** se recogen el cruce de las variables que corresponden a los resultados caritativos y a la presencia o no de conflicto de intereses. Se puede observar cómo ante la presencia detectada de potencial conflicto de intereses, en ningún caso las conclusiones favorecen a los antipsicóticos de primera generación. Cuando se identificó claramente la ausencia de conflicto de intereses, los resultados son mucho más dispares.

Figura R6
Resultados/conclusiones cualitativas de los estudios revisados

RESULTADOS CUALITATIVOS DE LOS ESTUDIOS

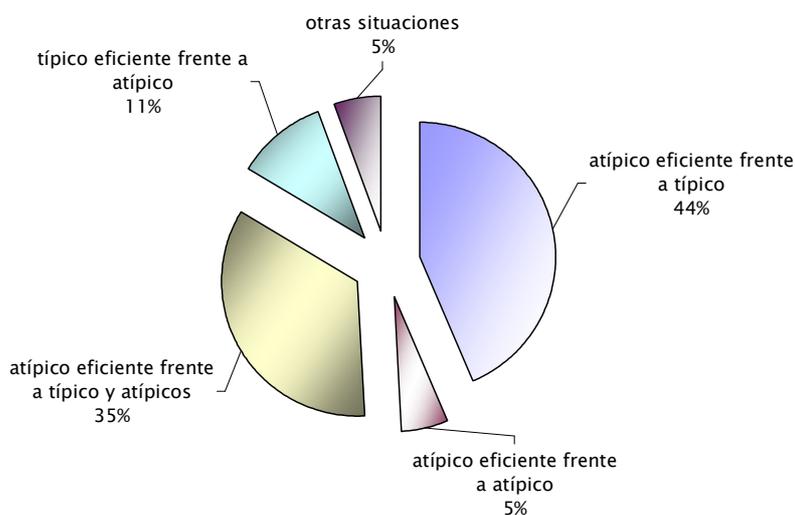


Tabla R1
Cruce de conclusiones y estadio de los pacientes

	atípico eficiente frente a típico		atípico eficiente frente a atípico		atípico eficiente frente a típico y atípicos		típico eficiente frente a atípico		otras situaciones		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Situación no clara	4	40,0%	0	0,0%	5	50,0%	1	10,0%	0	0,0%	10	100,0%
Episodio agudo	4	44,4%	2	22,2%	2	22,2%	1	11,1%	0	0,0%	9	100,0%
Resistencia a otros ttos.	11	61,1%	0	0,0%	4	22,2%	2	11,1%	1	5,6%	18	100,0%
Recaída/mala tolerabilidad-falta de respuesta	1	10,0%	1	10,0%	7	70,0%	1	10,0%	0	0,0%	10	100,0%
Pacientes estables	3	50,0%	0	0,0%	1	16,7%	1	16,7%	1	16,7%	6	100,0%
Otros	1	50,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	50,0%	2	100,0%
Total	24	43,6%	3	5,5%	19	34,5%	6	10,9%	3	5,5%	55	100,0%

Tabla R2
Cruce de conclusiones y potencial conflicto de interés

	Total		Conflicto de intereses		No hay conflicto de intereses		No consta o no se puede determinar	
Atípico eficiente frente a típico	24	100,00%	14	58,33%	2	8,33%	8	33,33%
Atípico eficiente frente a atípico	3	100,00%	3	100,00%	0	0,00%	0	0,00%
Atípico eficiente frente a típico y atípicos	19	100,00%	12	63,16%	4	21,05%	3	15,79%
Típico eficiente frente a atípico	6	100,00%	0	0,00%	5	83,33%	1	16,67%
Otras situaciones	3	100,00%	0	0,00%	3	100,00%	0	0,00%
Total	55	100,00%	29	52,73%	14	25,45%	12	21,82%

- ✓ Dada la dificultad de interpretación existente entre los trabajos revisados a consecuencia de la heterogeneidad en la variable de resultado en salud, se seleccionaron aquellos trabajos que utilizan como medida de resultado el Año de Vida Ajustado por Calidad (análisis Coste Utilidad) (**TABLA A2.5**).
- ✓ La comparación de los medicamentos evaluados mediante el análisis coste utilidad (ACU) no permite sin embargo identificar perfiles claros de medicamentos antipsicóticos de segunda generación eficientes frente a otros medicamentos antipsicóticos convencionales ni frente a otros antipsicóticos de segunda generación para perfiles definidos de pacientes.
- ✓ La única regularidad encontrada es la asociación positiva que existe entre resultado cualitativo alcanzado y recomendación de los autores hacia el fármaco de la empresa que patrocina el estudio.

LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS

- ✓ Un total de 50 evaluaciones se publicaron en **revistas incluidas en el Journal Citation Reports**, 16 de ellas en revistas con más de 4 puntos de **factor de impacto (FI)** y 10 de ellas en revistas de más de 5 puntos de factor de impacto. Sólo 5 trabajos se publicaron en revistas no incluidas en el JCR. El promedio de FI de las 49 evaluaciones es de 3,80 (desviación estandar: 4,53). Si se asigna un valor de 0 a las no incluidas en el JCR, sería de 3,45 (desviación estandar: 4,45).
- ✓ En 53 trabajos (96,4%), se identificó claramente la **perspectiva del estudio**. En 8 trabajos (14,5%) la perspectiva adoptada fue la social, en 38 trabajos (el 69,1%) fue la del financiador, en 9 (16,3%) estudios la del proveedor (en un estudio se emplea tanto la perspectiva social como la del financiador y proveedor).
- ✓ En 42 estudios (un 76,4%) del total se indicó la **dosis del antipsicótico de segunda generación** utilizado como referencia, mientras que en 34 sobre 54 estudios (en un estudio el comparador era placebo), es decir, en un 63% del total, se indicó la **dosis del medicamento(s) comparador(es)**. En total, en 33 sobre 54 estudios posibles se indicó la dosis simultáneamente de medicamento de referencia y comparador(es), un 61,1% del total.
- ✓ En 11 estudios (20%) las **fuentes de información sobre utilización de servicios y costes** eran primarias y en 17 estudios más (30,9%) las fuentes eran una combinación de datos primarios (utilización de recursos) y secundaria (costes unitarios)

- ✓ Sólo en 15 trabajos (27,3%) se utilizaron **horizontes temporales iguales o superiores a los 5 años**. Dada la extensión temporal de los ensayos clínicos y los estudios observacionales, es complejo extender el horizonte del análisis al largo plazo. No obstante, el centrar el análisis en el corto plazo limita el alcance de los resultados de los trabajos y así su utilidad, toda vez que la esquizofrenia es un problema de salud crónico que afectará a los pacientes a lo largo de toda su vida.
- ✓ 19 trabajos no realizaron **análisis de sensibilidad** (el 34,5% del total). El tipo de análisis de sensibilidad más empleado es el univariante, el cual aparece en 31 estudios (el 86% de los estudios que presentaron algún tipo de análisis de sensibilidad), seguidos por el análisis probabilístico, presente en 6 estudios (el 17% de los estudios que presentaron algún tipo de análisis de sensibilidad).
- ✓ En 30 trabajos (54,5% del total) se señaló explícitamente el **tipo de modelo** que estaban empleando. Entre los tipos de modelos más empleados estarían el árbol de decisión sencillo (8 estudios), los modelos de Markov (9 estudios), las simulaciones tipo *bootstrap* (8 estudios) y las simulaciones tipo Monte Carlo (4 estudios), pudiendo combinarse algunas entre sí (por ejemplo, modelo de Markov con simulación de Monte Carlo en un estudio).
- ✓ El **factor de impacto (FI)** de las revistas es menor en aquellos trabajos donde existe un potencial conflicto de intereses por parte de los autores por motivo de patrocinio del estudio por parte de los laboratorios comercializadores de los medicamentos antipsicóticos de segunda generación o bien por ser empleados de estas empresas. Así, sobre 29 estudios en los que se detecta potencial conflicto de intereses, el FI medio de las publicaciones fue de 2.218, con una desviación estándar de 1.686 y una mediana de 2.149. En el caso de 14 estudios donde no existe conflicto de intereses, el FI medio fue de 4.51, con una desviación estándar de 3.86 y una mediana de 3.48. Por último, en el caso de 12 estudios donde no consta ni es posible saber si existe o no conflicto de intereses, el FI medio fue de 5.41, con una desviación estándar de 7.88 y una mediana de 3.57. Por tanto, las diferencias aparecen entre los estudios no financiados por laboratorios y el resto, no existiendo diferencias aparentes entre los que refieren explícitamente haber recibido financiación y aquellos estudios en los que no consta.
- ✓ Con la única excepción del trabajo de Schiller et al., donde la fuente de financiación es mixta (pública y privada), de 28 trabajos en los que existía la financiación de un laboratorio a un trabajo, en 27 el resultado de la evaluación es favorable al medicamento

comercializado por el laboratorio que financiaba el estudio.

- ✓ Un caso interesante que muestra la asociación entre patrocinio y resultados del estudio es la **comparación entre Olanzapina y Risperidona**, comentado en la siguiente sección
- ✓ Por lo que respecta a la **Clozapina**, existen 15 estudios que abordan su comparación frente a otras alternativas terapéuticas. Generalmente, el estudio se plantea en pacientes refractarios a tratamiento con otros antipsicóticos de primera y segunda generación. En 12 de los 15 estudios la Clozapina domina o presenta resultados CE favorables frente a sus comparadores (en 9 casos antipsicóticos convencionales y en 3 tanto convencionales como otros de segunda generación). En 1 estudio la estrategia era comparar la realización de un test genético previo al tratamiento que orientara sobre el mismo frente a las alternativas de emplear clozapina como primera línea o como tratamiento de rescate en caso de fallo de otros tratamientos. Finalmente, en 2 estudios las conclusiones son menos claras. En uno de ellos, la clozapina presenta un relación coste–efectividad favorable para un determinado grupo de pacientes (refractarios a otros tratamientos), mientras que en el otro estudio la clozapina fue más efectiva en remisión de síntomas pero ello no se refleja en mejor CVRS, presentando mayores costes que el resto de segunda generación y, por tanto, el resultado no fue concluyente.

LAS EVALUACIONES ECONÓMICAS QUE COMPARAN ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN

- ✓ En 24 estudios se realizan **comparaciones entre antipsicóticos de segunda generación**, bien porque el comparador directo es un antipsicótico de segunda generación (17 casos), bien porque en el grupo de medicamentos de referencia se incluyen varios antipsicóticos de segunda generación (7 estudios más).
- ✓ 8 estudios tienen su origen en el Reino Unido, 4 en EEUU, 2 en Canadá y Alemania y un estudio en varios países entre los cuales se encuentra España.
- ✓ En 13 estudios la risperidona es uno de los medicamentos antipsicóticos de segunda generación de referencia, en 10 la olanzapina, en 5 la clozapina, en 4 la ziprasidona y la quetiapina y en 3 la amisuprida y la ziprasidona.
- ✓ Por **tipo de análisis**, 13 estudios, un 54,2%, emplearon el Análisis coste–efectividad (ACE) con diversas medidas de efectividad; 6

estudios, un 25% emplearon el análisis coste-efectividad usando como medida de efectividad los años de vida ajustados por calidad (AVAC), 2 estudios, un 8,3% empleó tanto el ACE como el ACU, 1 trabajo (4,2%) empleó el Análisis Coste Beneficio (ACB) y 2 más (8,3%) el Análisis de Minimización de Costes (AMC).

- ✓ En 23 trabajos (96%) se identificó claramente la **perspectiva del estudio**. En 4 trabajos (17%) la perspectiva adoptada fue la social, en 17 trabajos (el 71%) fue la del financiador y en 2 (8%) estudios la del proveedor.
- ✓ La **fente de información de eficacia/efectividad** de 7 estudios (29,2%) fue primaria (ensayo clínico o estudio observacional), en 14 estudios (58,3%) fue secundaria (revisión de la literatura, opiniones de expertos) y en 3 estudios (12,5%) una combinación de fuentes primarias y secundarias. Sólo en 5 casos se menciona el nombre del ensayo o estudio de manera explícita (AMIRIS, CUTLASS, RODOS, EIRE y SOHO). En el resto de casos el nombre no consta. Respecto a la muestra general de los 55 estudios analizados, cuando la comparación se realiza entre antipsicóticos de segunda generación, destaca la caída en el porcentaje de estudios que utilizan fuentes primarias y el crecimiento en el número de estudios que emplean fuentes secundarias.
- ✓ El **tamaño muestral** medio de los estudios con fuentes primarias es de 1.720 pacientes, pero con una desviación estándar de 3.538. Un estudio con una muestra de casi 11.000 pacientes (estudio SOHO; Knapp et al., 2008) afecta decisivamente a los valores de los estadísticos. La mediana da una medida más ajustada de la muestra habitual, situándose en 339 pacientes.
- ✓ La edad media de los pacientes y la composición varones/mujeres es similar al de la muestra de 55 estudios. En cuanto a la duración de la esquizofrenia, sólo en 6 estudios de los 23 se indica esta variable y únicamente en un estudio la duración media desde el diagnóstico bajaba de los 5 años, situándose en los 5 casos restantes por encima de los 10 años.
- ✓ En 4 trabajos (17% sobre los 24) se comparan antipsicóticos de segunda generación en el tratamiento de pacientes que padecen un episodio agudo, en 5 trabajos (21%) sobre pacientes resistentes a otros tratamientos en 9 trabajos (38%) sobre pacientes en recaída o con mala tolerabilidad o falta de respuesta clínica a otros tratamientos, en 1 trabajo (4%) sobre pacientes estables y en otros 5 trabajos (21%) la muestra analizada era pacientes con esquizofrenia en general o no se describía al tipo de paciente analizado.
- ✓ Por lo que respecta a las **medidas de resultado sobre la salud**

empleadas, en 15 estudios (62,5% del total) se emplearon medidas de eficacia y seguridad clínicas, en 5 trabajos (20,8%) medidas de calidad de vida relacionada con la salud (Años de Vida Relacionados con la Salud), mientras que en 3 estudios (12,5%) se emplearon conjuntamente ambos tipos de medidas. En un estudio, se realizó un ACB.

- ✓ El **tipo de medidas de resultado clínico** sigue siendo muy heterogéneo, siendo frecuente la combinación de varias medidas de respuesta clínica medidas a través del BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) PANSS (Positive and Negative Symptom Scale), GAF (Global Assessment of Functioning), CGI (Clinical Global Impresión), Global Assessment Scale (GAS) y otras del tipo tiempo sin síntomas, hospitalizaciones evitadas, duración de la hospitalización, recaídas evitadas, etc.
- ✓ Un solo estudio (4,2%) utilizó **fuentes primarias** para obtener la información **sobre utilización de recursos y costes**, mientras que otros 6 trabajos (25,0%) emplearon una combinación de fuentes primarias y secundarias. En 16 trabajos (66,7%) la fuente información sobre los costes era secundaria mientras que en un estudio (4,2%) no constaba la fuente (**TABLAS A2.3**). Estos datos son coherentes con los datos de fuentes de información clínica. Es decir, predominan los estudios que se basan en revisiones de la literatura y los estudios de fuentes primarias son multicéntricos en su mayoría, varios internacionales, donde la fuente de utilización de recursos es primaria mientras que los costes unitarios se unifican para el estudio y, por ello, la fuente es secundaria.
- ✓ Por lo que se refiere a los **costes sanitarios**, en 22 estudios (el 91,7%) se contabilizaron los costes de la medicación y en 21 estudios (85,7%) se incluyeron los costes de las hospitalizaciones. En 21 trabajos (87,5%) también se incluyen costes de atención especializada y en 22 estudios (91,7%) se incluyen otro tipo de costes sanitarios.
- ✓ En 3 estudios (12,5%) se incluyó una partida de **costes no sanitarios**. En los 3 trabajos la fuente de información fue secundaria. En 2 estudios se incluyeron pérdidas laborales, en 1 trabajos se incluyeron costes de cuidados.
- ✓ En 9 trabajos de los 24 se presentan los resultados en forma de **análisis incremental** (37,5% del total). En 18 trabajos (75,0% del total), existe **dominancia** por parte de uno de los medicamentos analizados frente al resto, mientras que en 4 trabajos (16,7%) un medicamento domina a parte de las alternativas evaluadas. En 3 de los trabajos presentados (13,0%) los resultados incluyen una

curva de aceptabilidad.

- ✓ Respecto al **horizonte temporal** del análisis (**TABLAS A2.4**), 2 estudios (8,3%) presentaban análisis de menos de 1 año de seguimiento, 11 (45,8%) presentaban un seguimiento de 12 meses, 3 (12,5%) un seguimiento de entre 3 y 4 años, 6 estudios (25,0%) de 5 años y 2 estudios (8,3%) de más de 10 años o por “tiempo de vida” (*lifetime*).
- ✓ Respecto a las **tasas de descuento** aplicadas, en 13 estudios (54,1%) no fue necesaria la aplicación de las mismas al ser el horizonte temporal de 1 año o inferior.
- ✓ En los 11 estudios restantes, en 9 casos sí consta una **tasa de descuento sobre costes**, pero en 2 casos no consta la tasa empleada, o si se empleó tasa alguna (un estudio cuyo horizonte era de 2 años y un estudio con horizonte de 4 años). Las tasas de descuento empleadas fueron el 3% (2 estudios), el 5% (6 estudios) y el 6% (1 estudio).
- ✓ Por lo que se refiere a la **tasa de descuento sobre efectos**, sólo 7 trabajos la incluyeron, mientras que en otros 4 trabajos casos no consta la tasa empleada, o si se empleó tasa alguna. Las tasas de descuento empleadas fueron el 3% (1 estudio), el 5% (6 estudios).
- ✓ En 20 estudios (83,3% del total) se llevó a cabo algún tipo de **análisis de sensibilidad**, mientras en 4 no se abordó tal posibilidad. El tipo de análisis más común fue el univariante (18 trabajos), seguido del probabilístico (4 trabajos) (en dos estudios se emplean ambos).
- ✓ Respecto a los **resultados cualitativos de los trabajos**, en 3 trabajos (el 12,5%) un antipsicótico de segunda generación domina o presenta una relación coste–efectividad favorable respecto a otro antipsicótico de segunda generación. En 19 estudios (79,2%) los antipsicóticos de segunda generación dominan o presentan una relación coste–efectividad favorable respecto tanto a los antipsicóticos convencionales como a otros de segunda generación frente a los que se comparan. En 1 estudio los medicamentos convencionales fueron eficientes frente a los de segunda generación comparados. Finalmente, en 1 estudio la clozapina fue más efectiva en remisión de síntomas pero ello no se refleja en mejor CVRS, presentando mayores costes que el resto de segunda generación y, por tanto, el resultado no fue concluyente.
- ✓ Un caso especialmente interesante es la comparación entre **Olanzapina y Risperidona**. En 17 estudios aparecen ambos fármacos. En 6 estudios los resultados favorecen a olanzapina, en

5 a risperidona, en 3 a ambas, en 2 ambas no son eficientes y en 1, el resultado depende del tipo de paciente analizado.

- ✓ La **Tabla A2.8** resume algunos de los principales rasgos de los estudios donde se compara, directa o indirectamente, **Olanzapina y Risperidona**. De nuevo, tal y como ocurría con la revisión de los análisis coste utilidad (**Tabla A2.5**), no se puede identificar elementos que señalen que uno de los dos medicamentos es claramente eficiente frente al otro en función de variables como el perfil de los pacientes incluidos en el estudio o el horizonte temporal empleado. El elemento asociado más claramente con el resultado cualitativo del estudio es la fuente de patrocinio. Sobre **9 comparaciones directas** (Olanzapina vs. Risperidona), en las 4 evaluaciones que financiaba el laboratorio comercializador de risperidona, el resultado de la evaluación era favorable a este medicamento. Por el contrario, en las 5 evaluaciones que financiaba el laboratorio comercializador de olanzapina, en 4 el resultado de la evaluación era favorable a este medicamento y en el quinto estudio olanzapina y risperidona eran coste efectivas frente a un tercer medicamento.
- ✓ Por lo que se refiere a la **financiación de los trabajos**, el 58,3% (14 trabajos) recibieron financiación privada, el 8,3% (2 trabajos) recibió financiación pública, y en el resto (8 trabajos) no constaba la fuente de financiación o no estaba claro si recibía o no algún tipo de patrocinio.
- ✓ En 13 casos (54,2% del total de estudios), la fuente de financiación privada era un laboratorio comercializador de un medicamento antipsicótico de segunda generación. Janssen Cilag financió 6 estudios; Eli Lilly financió 5; AstraZeneca y Sanofi Aventis 1 trabajo, cada uno.
- ✓ En 15 estudios (62,5%) se detectó un **posible caso de conflicto de intereses**, tal y como se ha definido esta situación anteriormente. En el resto de estudios, en 6 casos no existe conflicto de intereses, mientras que en 3 estudios más no consta información alguna que permita señalar si existe o no conflicto de intereses.

**LOS RESULTADOS DE
LOS ESTUDIOS EN
FUNCIÓN DEL TIPO DE
PACIENTE**

- ✓ Se realizó una clasificación entre el tipo de paciente analizado en los estudios que se revisan. La clasificación que se adoptó fue la siguiente:
 - Pacientes que padecen un episodio agudo (9 estudios)
 - Pacientes resistentes a otros tratamientos con antipsicóticos (18 estudios)
 - Pacientes en situación de recaída o mala tolerabilidad o falta de respuesta clínica (10 estudios)
 - Pacientes en situación estable (6 estudios)
 - Pacientes cuya descripción no es clara o son un grupo general de pacientes con esquizofrenia (10 estudios)
 - Otros casos (2 estudios)

- ✓ Las **TABLAS A4.1–A4.6** describen los medicamentos comparados en cada estudio, los resultados y conclusiones cualitativas y si hay un potencial conflicto de intereses por parte de los autores de los estudios.

- ✓ En el caso de los estudios que analizan a **pacientes que padecen un episodio agudo**, los medicamentos de segunda generación dominan o presentan una relación coste–efectividad favorable en la mayoría de los casos. El haloperidol es el comparador más habitual. No parece haber un medicamento de segunda generación claramente superior al resto. En el caso de dos comparaciones directas entre olanzapina y risperidona, el medicamento favorecido coincide con el del patrocinador del estudio. En un solo caso, los medicamentos convencionales son más baratos y no presentan peores tasas de rehospitalización que su comparador de segunda generación (risperidona)

- ✓ En el caso de los **estudios que analizan a pacientes en situación estable**, en 4 estudios el antipsicótico de segunda generación domina o presenta una relación coste–efectividad favorable, mientras en 1 caso ocurre lo contrario y en 1 estudio más no existen diferencias significativas entre costes ni resultados en salud. Estos dos últimos estudios coinciden con las situaciones en la que no existe conflicto de intereses. El antipsicótico de segunda generación que aparece en la mayoría de estos estudios es la risperidona

(en 5 de los 6 estudios es el medicamento de referencia), mientras que el comparador más habitual es el haloperidol o, genéricamente, un grupo de antipsicóticos convencionales.

- ✓ En el caso de los **estudios que analizan a pacientes resistentes a tratamiento con otros antipsicóticos**, en 13 de los 18 estudios aparece la clozapina como medicamento de referencia. En la mayor parte de los estudios (en 11 de los 13), clozapina domina o presenta una relación coste-efectividad favorable frente a sus comparadores, quienes en la mayor parte de los casos son antipsicóticos convencionales. En dos estudios (sin conflicto de intereses) clozapina es igual o más cara que sus comparadores y más efectiva sólo en algunas de las medidas clínicas pero no en otras, o bien la remisión de síntomas no se reflejaba en una mejor calidad de vida. En otros 2 estudios, risperidona de larga acción presenta una relación CE favorable frente a sus competidores y quetiapina es eficiente frente a haloperidol. En otros 2 estudios, se dio el caso de dominancia débil (estadísticamente no significativa) a favor de los medicamentos convencionales frente a otros antipsicóticos de segunda generación distintos de clozapina. Por tanto, no parece existir una conclusión clara con aquellos antipsicóticos de segunda generación distintos de clozapina.
- ✓ Los trabajos que analizan **tratamientos en pacientes que padecieron recaídas, problemas de tolerabilidad o falta de respuesta clínica** fueron agrupados en un bloque de 10 estudios. Los antipsicóticos de segunda generación analizados son diversos, aunque la olanzapina está presente en 7 de los 10 estudios como medicamento de referencia y en 2 más como comparador y la risperidona en 5 estudios como medicamento de referencia y en otros 5 como comparador. En la mayor parte de los estudios se compara uno o varios antipsicóticos de segunda generación con otros medicamentos de primera y segunda generación. Los resultados favorecen, con la excepción de un trabajo, a los antipsicóticos de segunda generación, si bien, los resultados no son concluyentes en determinar si un tipo de medicamento de segunda generación es superior al resto. En este tipo de estudios, donde se dan varias comparaciones entre olanzapina y risperidona, el resultado es siempre favorable al laboratorio que patrocina el estudio.

- ✓ En 10 trabajos la **población de pacientes esquizofrénicos no estaba claramente especificada, o bien se indicaba, que era un grupo general de personas con esquizofrenia**. Este tipo de estudios es más complejo de describir puesto que se dan comparaciones de diferentes antipsicóticos de segunda generación frente a otros convencionales y de segunda generación. En 4 de los 10 estudios, los antipsicóticos de segunda generación (olanzapina, risperidona, amisuprida) fueron eficientes frente a antipsicóticos convencionales. En otros 5 estudios, un antipsicótico de segunda generación fue eficiente frente a otros antipsicóticos de primera y segunda generación. Finalmente, sólo en un caso de estos 10, el tratamiento recomendado fue el que incluía al antipsicótico convencional (Gutiérrez Recacha et al.). Este último estudio es interesante, no sólo por referirse al medio español sino por ser uno de los pocos que incluye de manera explícita la terapia psicosocial en el manejo clínico del paciente.
- ✓ Bajo el epígrafe de “**Otros**” se recojen dos estudios. En uno de ellos, los pacientes analizados están en diferentes grados de severidad (moderado, medio y severo). En este estudio, el medicamento de segunda generación (risperidona) presenta una relación coste–efectividad favorable frente a haloperidol. El segundo trabajo, (Magnus et al.) presenta el interés de modelizar diferentes situaciones que llevan a 8 comparaciones posibles. La principal conclusión del estudio, que parece coincidir con la revisión del resto de la literatura, es que la medicación recomendable depende del riesgo del paciente concreto que deba recibir el tratamiento. Así, entre sus comparaciones, risperidona y olanzapina presentan una relación coste–efectividad favorable frente a los antipsicóticos convencionales en pacientes con presencia de efectos adversos asociada a estos últimos medicamentos; el resultado es desfavorable para los medicamentos de segunda generación en caso de que el comparador sea un tratamiento con antipsicóticos convencionales en bajas dosis y en ausencia de efectos adversos. En el caso de la clozapina, ésta es claramente eficiente cuando el comparador son los medicamentos convencionales y el paciente presenta un claro deterioro. En cambio, cuando el deterioro es menor, el resultado es menos claro.

LOS TRABAJOS ESPAÑOLES

Bernardo M, Azanza JR, Rubio-Terrés C, Rejas J. Análisis coste-efectividad de la prevención de la reagudización de la esquizofrenia en el estudio longitudinal Ziprasidone Extended Use in Schizophrenia (ZEUS). Actas Esp Psiquiatr. 2007 Jul-Aug;35(4):259-62.

Existen 5 evaluaciones económicas españolas que se describen y comentan brevemente a continuación.

- ✓ **Objetivo.** Estimar el coste-efectividad de la prevención de la reagudización de la esquizofrenia en el estudio longitudinal Ziprasidone Extended Use in Schizophrenia Study (ZEUS) en el que se compara ziprasidona con la opción de no tratar.
- ✓ **Métodos.** Se analizó 1 año de tratamiento usando los datos de un ensayo clínico aleatorizado (estudio ZEUS) con un modelo determinista, análisis coste-efectividad, realizado desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS).
- ✓ **Resultados.** El coste medio anual adicional por reagudización evitada con ziprasidona fue de 186 € para la dosis media, oscilando entre -556 € (ahorro) con la dosis de 80 mg/día y 1.014 € con 160 mg/día, inferiores en todos los casos al coste mínimo de una reagudización (2.830 €), considerado como valor umbral para establecer el coste-efectividad del tratamiento con ziprasidona.
- ✓ **Conclusiones.** La prevención de la reagudización de la esquizofrenia con ziprasidona a largo plazo es coste-efectiva en comparación con la opción de no tratar. El tratamiento con ziprasidona evita episodios de recidivas a un coste razonable generando ahorros para el SNS.
- ✓ **COMENTARIO:** trabajo donde se compara el tratamiento con ziprasidona frente a la opción no tratar. El comparador elegido, placebo, no parece el más cercano a la práctica clínica habitual. Asimismo, el número de pacientes por brazo no es especialmente elevado (n= 75 en pacientes con placebo, en pacientes con ziprasidona 40 mg/día; n= 72 en pacientes con Ziprasidona 80 mg/día; n= 71 en pacientes con Ziprasidona 160 mg/día). El análisis de sensibilidad queda restringido a la consideración de los resultados de emplear distintas dosis de ziprasidona, Como elementos positivos se deben señalar, primero, la prolongada duración del estudio ZEUS (52 semanas) y, en segundo lugar, la utilización de costes unitarios adecuados para el medio español.

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 Dec;28(8):1287-97.

- ✓ **Objetivo.** Modelar las consecuencias económicas de las reacciones adversas relacionadas con ziprasidona, olanzapina, risperidona y haloperidol en España, a través de un análisis coste efectividad que utiliza un modelo de Markov.
- ✓ **Métodos.** El modelo simula el tratamiento de una cohorte de 1.000 esquizofrénicos durante 12 meses, que inician el tratamiento con alguno de los cuatro fármacos antipsicóticos. Se calculan las probabilidades condicionales de desarrollan cualquiera de los cuatro efectos adversos. El tratamiento se modifica (descenso de la dosis, cambio de medicación) de acuerdo con la incidencia de reacciones adversas y el juicio médico, obtenido de un estudio local y de ensayos clínicos previamente publicados. El análisis de lleva a cabo en el año 2002 desde la perspectiva del financiador.
- ✓ **Resultados.** Se muestran los costes anuales por mes con síntomas psicóticos controlados y se incluye un análisis de sensibilidad univariante. La estrategia terapéutica consistente en comenzar con ziprasidona mostró los menores costes y el mayor número de meses con síntomas controlados en la mayoría de los escenarios evaluados, respecto a las otras opciones consideradas. Aún así, las diferencias son débiles: 9,6, 9,3, 9,5 y 9,5 meses controlados por paciente en el escenario base, con unos costes anuales por paciente por mes con síntomas controlados de 1.035 €, 1.084 €, 1.087 € y 1.090 € para la ziprasidona, haloperidol, risperidona y olanzapina, respectivamente. Los resultados fueron robustos al análisis de sensibilidad.
- ✓ **Conclusiones.** A pesar de los diferentes precios de los fármacos antipsicóticos, se observa un considerable impacto económico debido a las reacciones adversas. Estos resultados deben ser tomados en cuenta por los decisores sanitarios y los clínicos en la gestión de los pacientes con esquizofrenia.
- ✓ **COMENTARIOS:** este estudio incorpora técnicas de modelización y, en general, queda bien justificada la elección del modelo y los parámetros. Respecto a los supuestos utilizados en el modelo, los autores asumen igual efectividad para todos los antipsicóticos evaluados (ziprasidona, olanzapina, risperidona y haloperidol). Lo único que permiten que varíe es su perfil de tolerabilidad, en la medida en que el objetivo del estudio es evaluar el impacto económico de las reacciones adversas de los pacientes tratados con antipsicóticos. Se valora positivamente el análisis de sensibilidad para las variables más sometidas a

incertidumbre. Sin embargo, no existe un análisis estadístico de la significatividad de las débiles diferencias tanto en costes como en resultados.

Cañas F, Pérez-Solá V, Díaz S, Rejas J; ZIMO Trial Collaborative Group. Cost-effectiveness analysis of ziprasidone versus haloperidol in sequential intramuscular/oral treatment of exacerbation of schizophrenia: economic subanalysis of the ZIMO trial. *Clin Drug Investig.* 2007;27(9):633-45.

- ✓ **Objetivo.** Evaluar la relación coste efectividad de la ziprasidona versus haloperidol en la terapia secuencial intramuscular (IM)/oral de pacientes con exacerbaciones de la esquizofrenia en España.
- ✓ **Métodos.** Se lleva a cabo un análisis coste efectividad desde la perspectiva del hospital. Los datos sobre la duración de la hospitalización, medicación y uso de medicación concomitante, se obtiene del ensayo ZIMO. La efectividad del tratamiento se determina por el porcentaje de respuestas (reducción en la subescala de síntomas negativos de la *Brief Psychiatric Rating Scale* [BPRS] $\geq 30\%$ respecto a la puntuación basal). El análisis económico incluye la estimación de los costes totales medios (95% IC), coste por paciente que responde y la ratio coste efectividad incremental (ICER) por paciente que responde adicional. La incertidumbre se controla remuestreando y calculando las curvas de aceptabilidad.
- ✓ **Resultados.** Se incluyeron un total de 325 pacientes (ziprasidona n=255, haloperidol n=70) en el subanálisis económico. Ziprasidona mostró una tasa de respuesta significativamente mayor que la de haloperidol (71% vs 56%, respectivamente; p=0,023). Los costes totales medios fueron 3.582 € (95% IC 3.226, 3.937) para ziprasidona y 2.953 € (95% IC 2.471, 3.436) para haloperidol (p=0,039), sobretodo debido al mayor coste de adquisición de la ziprasidona. No obstante, los costes por paciente que responde fueron menores con ziprasidona (5.045 € [95% IC 4.211, 6.020]) que con haloperidol (5.302 € [95% IC 3.666, 7.791]), con un coste por paciente que responde adicional (ICER) para la ziprasidona de 4.095 € (95% IC -130, 22.231). La curva de aceptabilidad muestra un valor límite de 13.891 € al nivel de probabilidad de coste efectividad del 95% para una reducción $\geq 30\%$ en los síntomas negativos del BPRS.
- ✓ **Conclusiones.** Comparada con haloperidol, ziprasidona es significativamente mejor en el control de los síntomas psicóticos negativos en las psicosis agudas. El coste extra de la ziprasidona se ve compensado por una mayor tasa de efectividad, permitiendo un menor coste por paciente que responde. Respecto al beneficio social (aminora la carga de las

familias y mejora la recuperación de la productividad), el coste incremental por paciente que responde adicional con la ziprasidona secuencial IM/oral debe considerarse coste efectivo en pacientes con exacerbaciones de la esquizofrenia en España.

- ✓ COMENTARIO: en análisis se centra en el coste efectividad de la terapia secuencial IM/oral de la ziprasidona vs haloperidol. Utiliza datos de fuente primaria tanto para costes como para eficacia, si bien se centra en la reducción de los síntomas negativos de la esquizofrenia, dejando fuera del análisis los síntomas positivos. No se indica claramente el horizonte temporal, ni se justifica la no incorporación en el análisis de tasas de descuento. Aunque existen diferencias importantes en los tamaños muestrales (ziprasidona n=255; haloperidol n=70) se lleva a cabo un análisis estadístico y de remuestreo que permite presentar múltiples resultados: ICER, curva de aceptabilidad, plano coste efectividad. Incorpora una buena discusión sobre los costes sociales de la esquizofrenia.

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.

- ✓ Objetivo. Estimar el coste efectividad de intervenciones para reducir la carga de la esquizofrenia en España.
- ✓ Método. El estudio examina el coste efectividad de siete diferentes tipos de intervenciones clínicas a nivel de la población española: i) situación actual; ii) antipsicóticos convencionales únicamente; iii) antipsicóticos de segunda generación únicamente (risperidona); iv) antipsicóticos convencionales más tratamiento psicosocial; vi) antipsicóticos convencionales más gestión del caso clínico y tratamiento psicosocial; vii) antipsicóticos atípicos más gestión del caso clínico y tratamiento psicosocial.
- ✓ Resultados. Las intervenciones más eficientes fueron las basadas en la combinación de haloperidol con tratamiento psicosocial, o bien el tratamiento psicosocial más gestión del caso clínico.
- ✓ Conclusiones. El relativamente modesto coste adicional del tratamiento psicosocial simultáneo supone ganancias en salud significativas. De este modo, utilizar una estrategia combinada para la esquizofrenia que incluya este tratamiento es más coste efectivo que utilizar la farmacología únicamente.
- ✓ COMENTARIOS: este estudio evalúa un amplio conjunto de intervenciones, concediendo importancia la gestión del caso clínico y a la terapia psicosocial. El análisis está basado en un modelo de transición de la población, tomando un horizonte

temporal de “tiempo de vida”, aunque con un periodo de implementación del tratamiento de 10 años. Como medida de efectividad se utilizan los DALYs (*Disability Adjusted Life Years/Años de Vida Ajustados por Discapacidad*), y se realiza una aproximación al impacto en las preferencias sociales utilizando ponderaciones de edad no uniformes. Los datos de eficacia provienen de estudios regionales y metanálisis internacionales, lo que podría dificultar la transferibilidad de los resultados a nuestro entorno. Es uno de los pocos trabajos que incorpora de manera explícita en los tratamientos comparados los programas de intervención psicosociales.

Sacristán JA, Gómez JC, Salvador-Carulla L. [Cost effectiveness analysis of olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia in Spain] Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines. 1997 Jul-Aug; 25(4): 225-34.

- ✓ **Objetivo.** Se utiliza un modelo de análisis de decisión clínica para evaluar la relación coste efectividad de la olanzapina frente a haloperidol en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia en España.
- ✓ **Método.** 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 de 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.
- ✓ **COMENTARIO:** aunque en el planteamiento del estudio la perspectiva es social, no se incorporaron al análisis pérdidas laborales ni costes asociados a cuidados. Sí incluye terapia y

tratamiento psicosocial. Utiliza un modelo de Markov, basado en datos de eficacia de un ensayo clínico, y se realiza un esfuerzo de adaptación a la práctica española a través de consultas a expertos y a literatura publicada. El horizonte temporal es relativamente amplio (5 años). También se valora positivamente la realización de un análisis de sensibilidad, utilización de tasa de descuento, y la adecuada presentación de los resultados mediante un análisis incremental.

DISCUSIÓN

RESUMEN DE LOS RESULTADOS MÁS IMPORTANTES

Los resultados de esta revisión muestran que:

- ✓ En 24 trabajos (el 43,6% del total) los antipsicóticos de segunda generación dominan o presentan una relación coste–efectividad favorable respecto a los antipsicóticos convencionales. En 3 trabajos (el 5,5%) un antipsicótico de segunda generación domina o presenta una relación coste–efectividad favorable respecto a otro medicamento antipsicótico de segunda generación. En 19 estudios (34,5%) los antipsicóticos de segunda generación dominan o presentan una relación coste–efectividad favorable respecto tanto a los antipsicóticos convencionales como a otros de segunda generación frente a los que se comparan. En 6 trabajos (el 10,9%) son los medicamentos convencionales quienes dominan o presentan una relación coste–efectividad favorable respecto a los antipsicóticos de segunda generación. Finalmente, en 3 estudios se dieron otras situaciones (5,5%).

- ✓ En 24 estudios se realizan comparaciones entre antipsicóticos de segunda generación. En 3 (el 12,5%) de estos trabajos un antipsicótico de segunda generación domina o presenta una relación coste–efectividad favorable respecto a otro antipsicótico de segunda generación. En 19 estudios (79,2%) los antipsicóticos de segunda generación dominan o presentan una relación coste–efectividad favorable respecto tanto a los antipsicóticos convencionales como a otros de segunda generación frente a los que se comparan. En 1 estudio (4,2%), la medicación convencional fue eficiente frente a un conjunto de antipsicóticos de segunda generación. Finalmente, en 1 estudio el resultado no fue concluyente.

- ✓ Existen 5 evaluaciones económicas españolas que comparan antipsicóticos. En un estudio la ziprasidona presenta una relación coste efectividad favorable respecto a la opción de no tratar. En otro estudio la ziprasidona domina tanto a los antipsicóticos convencionales como a los antipsicóticos de segunda generación frente a los que se compara. En otro trabajo la ziprasidona presenta una relación coste–efectividad favorable respecto al antipsicótico convencional que se usa como comparador (haloperidol). En otro estudio es el antipsicótico convencional (haloperidol) combinado con terapia psicosocial o bien combinado con terapia psicosocial y gestión del caso clínico las opciones que

presentan la mejor relación coste–efectividad. Por último, en un trabajo la olanzapina presenta una mejor relación coste–efectividad respecto al antipsicótico convencional (haloperidol).

- ✓ La mayor parte de las evaluaciones económicas de antipsicóticos de segunda generación se han realizado en países con realidades sanitarias sustancialmente distintas a la del Sistema Nacional de Salud.
 - Un resultado frecuente en la literatura revisada ha sido encontrar dominancia en los antipsicóticos de segunda generación frente a los convencionales, derivada de los gastos de hospitalizaciones evitadas. No obstante, si sospecháramos que la estructura de costes del Reino Unido y Estados Unidos (países dónde más EE se han realizado) es diferente a la española y, más concretamente, si que el peso relativo de los costes de la hospitalización en dichos países es más elevado en comparación con los gastos de la medicación, sus conclusiones no serían directamente generalizables a nuestro medio.
 - De los 5 trabajos españoles analizados los resultados no indican dominancia en su mayoría. En cuatro casos el antipsicótico de segunda generación evaluado presenta una relación coste–efectividad favorable respecto a su comparador (no tratar, antipsicóticos convencionales o de segunda generación). En un caso es el antipsicótico convencional el que, combinado con terapia psicossocial únicamente o junto con gestión del caso clínico, presenta una mejor relación coste–efectividad.
- ✓ En cuanto al **estado de los pacientes**, las descripciones, incluyendo su estado clínico, son muy heterogéneas. En cualquier caso, es de destacar que en ningún estudio se realiza un análisis que incluya a pacientes recién diagnosticados de esquizofrenia.
- ✓ En 9 estudios (16,4%) se analizó el efecto de los medicamentos antipsicóticos de segunda generación sobre pacientes que padecían **episodios agudos**; en 18 casos (32,7%) se analizó su efecto en **pacientes resistentes a otros tratamientos** con fármacos; en 10 estudios (18,2%) se analizó su efecto en pacientes que habían sufrido una **recaída** o bien su medicación no parecía ser la más adecuada (**mala tolerabilidad/falta de respuesta clínica**); en 6

estudios se trataba de **pacientes en situación estable** (10,9%), mientras que en otros 10 trabajos se analizaba el efecto sobre **población esquizofrénica en general o no se daba más información** que permitiera conocer el estado inicial de los pacientes. Dos estudios quedan clasificados bajo la categoría de “otros casos”.

- ✓ La mayor parte de los trabajos revisados son estudios con un horizonte temporal limitado. Aunque en ciertos casos, el centrarse en el corto plazo puede estar justificado, una enfermedad crónica como la esquizofrenia acompañará a la persona el resto de su vida. Por ello, sería deseable encontrar más estudios de un horizonte temporal que abarcara varios años o incluso el resto de su vida (horizonte *lifetime*). Casi de la mitad de los trabajos presentaron un horizonte temporal de 12 meses o inferior. Sólo 8 estudios manejan un horizonte a 5 años y 7 a 10 años o considerando toda la vida del paciente. En estos casos, la modelización de la evolución de la esquizofrenia a largo plazo se presenta como un elemento necesario dado que estos trabajos se basan en ensayos de corta duración. No obstante, la ausencia de ensayos o estudios observacionales de larga duración es una laguna evidente en la literatura clínica y de evaluación económica revisada.
- ✓ Se debe destacar la elevada heterogeneidad en los trabajos revisados. Así, frente a trabajos técnicamente muy completos, que manejan buenas fuentes de información en costes y resultados en salud y donde existe concordancia entre los resultados obtenidos y las conclusiones alcanzadas por los investigadores, existe otra serie de trabajos que presentan una baja calidad científica.
- ✓ Entre los elementos que se repiten con mayor frecuencia, en merma de la calidad de los trabajos analizados, se debe citar:
 - Diseños cuestionables del estudio. Por ejemplo, un ensayo se inicia con un grupo de estudio y un grupo control, pero tras 6 semanas de tratamiento se excluye a aquellos pacientes que no demostraron respuesta clínica a los fármacos, sesgando los resultados del estudio. En otros trabajos de corte retrospectivo no se aporta información detallada de los criterios de inclusión/exclusión, ni de las características de los pacientes, con lo cual es de todo punto dudosa la comparabilidad entre grupos de pacientes. En otros estudios, los parámetros clave de los modelos están basados en opiniones de expertos.
 - Los tamaños muestrales de un importante número de estudios son reducidos y el seguimiento que se ha realizado a los pacientes en el ensayo que apoya la

evaluación económica es de corta duración

- Varios estudios se basan en ensayos con un elevado porcentaje de pérdidas de pacientes derivadas de falta de adherencia a los tratamientos u otras causas desconocidas. La falta de seguimiento de los pacientes que interrumpen el tratamiento puede suponer un sesgo en los resultados que varíe el sentido de los mismos y, por ello, debería hacerse un especial esfuerzo en controlar la situación de estas personas al final de los ensayos.
 - En varios estudios hay una importante ausencia de coherencia entre los resultados y las conclusiones que derivan los autores. Así, en varios trabajos se da una situación de dominancia en media, pero estadísticamente no son significativas las diferencias en costes y, a veces, tampoco en resultados, sin que los autores insistan en este punto, discutan el elevado grado de incertidumbre de sus resultados o no apliquen y discutan las consecuencias de aplicar los intervalos de confianza correspondientes o analicen el grado de sensibilidad de los parámetros empleados.
 - Resulta bastante decepcionante la falta de aplicación de tasas de descuento ante horizontes temporales superiores a 12 meses en varios de los estudios analizados. El aplicar una tasa de descuento cuando el horizonte temporal supera el año y el ser transparente con la tasa empleada es un requerimiento mínimo de calidad en un análisis de evaluación económica que no cumplen 17 de los trabajos revisados.
 - Asimismo, la ausencia de análisis de sensibilidad en 19 trabajos no despeja las dudas de la calidad de la literatura en este campo.
-
- ✓ A estos problemas se añade la heterogeneidad en las medidas de efectividad seleccionadas, las comparaciones entre alternativas, las fuentes de información, los costes incluidos y diversos aspectos técnicos de las evaluaciones económicas.
 - ✓ Asimismo, a los elementos ya comentados de limitaciones en la calidad de una parte de los estudios, se apunta un potencial sesgo de publicación de resultados positivos a favor del medicamento patrocinado por la empresa comercializadora que

financia/apoya el estudio o en la que uno de los autores presenta conflicto de intereses.

- ✓ En los estudios comparativos entre antipsicóticos de segunda generación los problemas de sesgo de publicación parecen agravarse, hasta el punto que el medicamento con relación coste–efectiva más favorable es siempre el de la firma que ha financiado la evaluación económica. Ello hace que, salvo en el caso de la clozapina en pacientes resistentes a otros tratamientos, sea muy complicado obtener algún tipo de conclusión sobre si un antipsicótico de segunda generación presenta una relación favorable relación coste–efectividad frente a otros de segunda generación, o en qué circunstancias lo haría.
- ✓ Existe una escasa inclusión de costes no sanitarios relacionados con la esquizofrenia. Sólo 8 trabajos (14,8%) adoptan la perspectiva social. De éstos, únicamente 6 trabajos consideran costes no sanitarios en el análisis. Puesto que la esquizofrenia es una enfermedad con un impacto muy importante no sólo en el Sistema de Salud sino en la sociedad en general, este reducido número de trabajos resulta claramente insuficiente
- ✓ Concretamente, pese a que los estudios de coste de la enfermedad ya citados informan sobre pérdidas laborales elevadas en la mayoría de los trabajos revisados no se incluyen en el análisis. Sería muy interesante conocer si los antipsicóticos de segunda generación permiten mantener una actividad laboral más cercana a la de la población general a personas que padecen esquizofrenia. Ello sería de particular interés en España, puesto que los registros oficiales adolecen del problema de que para causar una baja por Incapacidad Temporal o por Incapacidad Permanente se precisa haber tenido previamente un empleo. Ello hace que personas que desarrollan una enfermedad mental severa durante la adolescencia o durante su etapa de formación universitaria y no llegan a participar en el mercado laboral no están recogidos en estos registros, lo cual supone que se infraestime este coste social. En varios trabajos internacionales, se identifica que tres de cada cuatro personas con esquizofrenia están fuera del mercado laboral (sin empleo, en situación de baja laboral o jubilados anticipadamente) ^{12, 14, 49, 50}
- ✓ Adicionalmente, los fallecimientos por suicidios y lesiones autoinfligidas causaron 61.700 Años Potenciales de Vida Perdidos en España en el año 2005, siendo, tras accidentes de tráfico y tumor maligno de la tráquea, de los bronquios y del pulmón, la tercera causa de APVP, con cerca del 5% de los APVP totales⁵¹. El seguimiento de los estudios que sustentan los estudios de evaluación económica revisados no parece ser el apropiado para

identificar si existe o no un mayor efecto preventivo de los antipsicóticos de segunda generación sobre los suicidios.

- ✓ Otro elemento a tener muy en consideración es la falta de información sobre si los antipsicóticos de segunda generación alivian la carga familiar que supone los cuidados de los pacientes. Varios trabajos internacionales han identificado una importante carga para los cuidadores de personas con esquizofrenia que padecen frecuentes recaídas y episodios agudos, con efectos sobre abandonos del mercado de trabajo (con objeto de cuidar a sus familiares) y una pérdida importante en su calidad de vida derivada de la carga^{15,51,52,53,54}.
- ✓ Volviendo a los costes sanitarios, aunque la comparación de la estructura de costes entre distintos países es compleja, una revisión realizada sobre estudios europeos, indica que en diferentes países los costes hospitalarios en el tratamiento de la esquizofrenia son muy superiores a los costes de la medicación⁵⁵. En el estudio de Oliva y col.¹⁰ la atención en hospitales de agudos y centros de larga duración llegaba a casi el 70% de los costes sanitarios, mientras que la medicación representaba casi la cuarta parte de estos costes. Por otra parte, en los estudios analizados se observa una elevada variabilidad en los días de hospitalización asociados a episodios agudos y a recaídas.
- ✓ Así pues, parece claro que una mayor tolerabilidad y una mejora en el efecto clínico de la medicación recibida puede reducir los costes hospitalarios, pero a la vista de los resultados, no es posible decantarse, con la excepción de la clozapina en pacientes resistentes a varios tratamiento, por un tipo concreto de antipsicótico de segunda generación como el más adecuado para cada uno de los estadios descritos y no se puede concluir que el ahorro en costes hospitalarios sea de tan alta intensidad que el efecto neto sea un ahorro de costes.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

- ✓ El conjunto de las evaluaciones económicas sugiere que los medicamentos antipsicóticos de segunda generación son, como mínimo iguales y tal vez superiores, a los antipsicóticos convencionales, aunque estas diferencias pueden ser más importantes o más modestas en función del tipo de paciente tratado. El mayor coste de la medicación (frente a los convencionales) se podría compensar en parte por los ahorros en gastos hospitalarios. Por tanto, la relación coste–efectividad parecería resultar favorable para los antipsicóticos de segunda generación (o, como mínimo, indiferente respecto a la de los antipsicóticos de primera generación).
- ✓ Existe coincidencia en la literatura de evaluación económica en señalar que el tratamiento con clozapina en pacientes resistentes a otros fármacos es eficiente.
- ✓ La revisión de la literatura no permite concluir que un antipsicótico de segunda generación concreto sea más eficiente que los otros en el tratamiento de pacientes estables, pacientes que sufren recaídas, pacientes con falta de respuesta clínica y pacientes que padecen un episodio agudo. Es más, los resultados parecen claramente influidos por sesgos de publicación relacionados con el patrocinio de los estudios.
- ✓ Sobre los anteriores resultados influyen, y de manera destacada potenciales conflictos de intereses en los estudios patrocinados por las empresas que comercializan fármacos antipsicóticos de segunda generación. Expresado en otros términos, no existe una homogeneidad de resultados y conclusiones, cuando se distingue entre los estudios donde puede haber un potencial conflicto de intereses y en los que no está presente esta cuestión.
- ✓ No existen evaluaciones económicas donde se estudie los efectos de los antipsicóticos de segunda generación en pacientes de reciente diagnóstico de esquizofrenia
- ✓ El elevado peso de los costes no sanitarios identificados en los estudios de coste de la enfermedad, no parece haber orientado su identificación, medición y valoración en los estudios de evaluación económica.
- ✓ Un elevado porcentaje de los estudios revisados indicaban dominancia a favor de los antipsicóticos de segunda generación frente a los convencionales. Por las diferencias en las estructuras

de costes sanitarios español frente a EEUU y Reino Unido, así como por los resultados observados en los trabajos españoles, no parece que este resultado (mejores datos de efectividad; menos costes totales) sea totalmente extrapolable a España.

- ✓ Aunque existen estudios de calidad, buena parte de los estudios efectuados tienen importantes limitaciones técnicas, lo cual hace que el grado de transferibilidad de buena parte de los estudios revisados a nuestro medio sea más que cuestionable y que, por tanto, sus conclusiones deban ser tomadas con cautela.
- ✓ Las evaluaciones económicas realizadas en España son de buena calidad comparadas con las realizadas a nivel internacional, pero su escaso número no permite que por sí mismas orienten la toma de decisiones de gestión de la prescripción.

RECOMENDACIONES

- ✓ Las administraciones sanitarias, tanto a nivel central como autonómico, deberían promover ensayos clínicos y estudios observacionales donde el periodo de seguimiento sea mayor al empleado habitualmente.
- ✓ Las administraciones sanitarias, tanto a nivel central como autonómico, deberían promover o incentivar estudios que incluyan costes sociales relacionados con la esquizofrenia. Concretamente, dos preguntas que deberían ser respondidas es si los medicamentos antipsicóticos de segunda generación mejoran las posibilidades laborales de las personas que padecen esquizofrenia y si reducen la necesidad de cuidados formales y de las familias (informales).
- ✓ Las administraciones sanitarias, tanto a nivel central como autonómico, deberían solicitar a las empresas que comercializan los antipsicóticos de segunda generación que en los estudios de evaluación económica que presenten se incluya como escenario de análisis el largo plazo. Esto es, no habría inconveniente en aceptar estudios con horizonte temporal de 12 meses (caso más habitual), pero éste debiera acompañarse de proyecciones a 5–10 años y a un escenario “lifetime”.
- ✓ Dada la ausencia de evaluaciones económicas sobre tratamientos en pacientes recién diagnosticados de esquizofrenia, o que no han sido tratados con antipsicóticos, se debería promover estudios en este campo. Si en Cataluña existe evidencia de que un significativo número de pacientes de reciente diagnóstico está recibiendo un tratamiento que incluye medicación con antipsicóticos de segunda generación, podría promoverse la realización de un contrato de riesgo compartido con las empresas

comercializadoras de estos medicamentos

- ✓ Dada la inexistencia de evidencias sólidas sobre la superioridad de un tipo concreto de antipsicótico de segunda generación sobre el resto, no se puede recomendar el uso concreto de ninguno de ellos, con la excepción de la clozapina en pacientes resistentes a otros tratamientos con fármacos.
- ✓ En la perspectiva de la elección del fármaco más adecuado desde la óptica de la eficiencia social, no parece deseable plantear una dicotomía entre antipsicóticos convencionales y antipsicóticos de segunda generación, ya que su eficiencia parece similar. Del mismo modo, tampoco se ha podido identificar de manera robusta la mayor o menor eficiencia de unos antipsicóticos de segunda generación sobre otros.
- ✓ La ausencia de diferencias en eficiencia entre los antipsicóticos revisados (incluyendo los convencionales) sugeriría que los de segunda generación tienen ventajas en eficacia que les permiten compensar sus mayores costes. Sin embargo las revisiones sistemáticas de la eficacia relativa de los diversos antipsicóticos no sugieren que esto sea así, e incluso sus ventajas clínicas respecto a los convencionales son difícilmente cuantificables.
- ✓ En estas circunstancias (estudios de eficacia y eficiencia similares o próximos, pero con precios por tratamiento/día muy diferentes), las estrategias de recomendación por el Servei Català de la Salut de unos u otros fármacos habrán de tener en cuenta elementos tanto clínicos como presupuestarios.
 - Entre los elementos clínicos, parece razonable recomendar que los clínicos consideren la opción terapéutica más adecuada teniendo en cuenta la situación clínica y el historial del paciente, junto con los perfiles de eficacia y seguridad tanto de los antipsicóticos convencionales como de los de segunda generación. En este sentido, el balance entre los efectos adversos neurológicos prevenidos por los antipsicóticos de segunda generación pero su mayor riesgo en cuanto a problemas metabólicos debe ser especialmente considerado en grupos amplios de pacientes (diabéticos, obesos, ...).
 - Entre los presupuestarios, parece razonable desincentivar, en situaciones de indiferencia clínica por uno u otro fármaco, aquellos de precio por día de tratamiento más elevado. Ello incluiría recomendar el uso de antipsicóticos convencionales en aquellas situaciones en que sus resultados clínicos parezcan

más equiparables a los que se obtendrían con los antipsicóticos de segunda generación.

Juan Oliva,

en nombre de todo el equipo colaborador

Versión definitiva revisada el 20 de enero de 2009

BIBLIOGRAFÍA

1. The WHO World Mental Health Survey Consortium. Prevalence, Severity, and Unmet Need for Treatment of Mental Disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *JAMA* 2004; Vol 291, No. 21:2581–90.
2. Mathers CD, Bernard C, Iburg K, Inoue M, Ma Fat D, Shibuya K, Stein C, Tomijima, N (2003). The Global Burden of Disease in 2002: data sources, methods and results. Geneva, World Health Organization (GPE Discussion Paper No. 54). Available at <http://www.who.int/evidence>
3. Servicio de Evaluación y Planificación del Servicio Canario de Salud. Plan de Salud de Canarias 2004–2008. Consejería de Sanidad del Gobierno de Canarias. Canarias, 2004.
4. Encuesta Nacional de Salud, 2006. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 2008.
5. Maite San Emeterio, Marta Aymerich, Gustavo Faus, Imma Guillamón, Josep M^a Illa, Lluís Lalucat, Carles Martínez, Ignasi Sánchez, Mercè Teixidó. Guía de práctica clínica para la atención al paciente con esquizofrenia. Versión breve para la aplicación en la práctica clínica. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Octubre 2003 (GP01/2003)
6. Vázquez-Barquero JL, Díez Manrique JF, Pena C, Aldama J, Samaniego Rodríguez C, Menéndez Arango J, Mirapex C. A community mental health survey in Cantabria: a general description of morbidity. *Psychol Med* 1987;17:227–241.
7. Mata I, Beperet M, Madoz V y grupo Psicost. Prevalencia e incidencia de la esquizofrenia en Navarra. *ANALES Sis San Navarra* 2000;23, Suplemento 1:29–36.
8. Greenhalgh J, Knight C, Hind D, Beverley C, Walters S. Clinical and cost-effectiveness of electroconvulsive therapy for depressive illness, schizophrenia, catatonia and mania: systematic reviews and economic modelling studies. *Health Technol Assess*. 2005 Mar;9(9):1–170.
9. Foldemo A, Gullberg M, Ek AC, Bogren L. Quality of life and burden in parents of outpatients with schizophrenia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2005 Feb;40(2):133–8.
10. Oliva J, López Bastida J, Osuna R, Montejo AL, Duque B. "The

- costs of Schizophrenia in Spain" . European Journal of Health Economics, Volume 7, Number 3 / September, 2006. 179–184.
11. Rouillon F, Toumi M, Dansette GY, Benyaya J and Auquier P. Some aspects of the cost of squizophrenia in France. *Pharmacoeconomics* 1997;11(6):578–594.
 12. Evers SMAA and Ament AJHA. Costs of schizophrenia in The Netherlands. *Schizophrenia Bulletin* 1995; 21:141–153.
 13. Davis LM, Drummond MF. Economics and schizophrenia: the real cost. *British Journal of Psychiatry* 1994; 165:18–21.
 14. Knapp M. Costs of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 1997; 171:509–515.
 15. Guest, J. F. & Cookson, R. F. (1999) Cost of schizophrenia to UK society. An incidence-based cost-of-illness model for the first 5 years following diagnosis. *Pharmacoeconomics*, 15, 597–610.
 16. Mangalore, R. & Knapp, M. (2007) Cost of schizophrenia in England. *The Journal of Mental Health Policy and Economics*, 10, 23–41.
 17. Rice D and Miller LS. The economic burden of schizophrenia: Conceptual and methodological issues and costs estimates. In: Moscarelli M, Rupp A and Sartorius N, eds. *Handbook of Mental Health Economics and Health Policy*. Vol 1. Chichester, UK, John Wiley and Sons, 1996.
 18. Wu, E.Q., Birnbaum, H.G., Shi, L., Ball et al. (2005) The economic burden of schizophrenia in the United States in 2002. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66, 1122–9.
 19. Goeree, R., Farahati, F., Burke, N., et al.. (2005) The economic burden of schizophrenia in Canada in 2004. *Current Medical Research and Opinion*, 21, 2017–28.
 20. Carr, V.J., Neil, A.L., Halpin, S., et al. (2003) Costs of schizophrenia and other psychoses in urban Australia: findings from the Low Prevalence (Psychotic) Disorders Study. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 37, 31–40.
 21. Haro JM, Salvador-Carrulla L, Cabases J, Mandoz V, Vazquez Barquero JL Utilisation of mental health services and costs of patients with schizophrenia in three areas of Spain. *British Journal of Psychiatry* 1998; 173:334–40.
 22. Tarricone R, Gerzeli S, Montanelli R, Frattura L, Percudani M, Racagni G. Direct and indirect costs of schizophrenia in community psychiatric services in Italy. The GISIES study.

- Health Policy 2000; 51:1–18.
23. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud 2001; 25: 1–8.
 24. Boletín Farmacoterapéutico de Castilla–La Mancha, vol. V, nº 2, año 2004
 25. Eskualdeko farmakoterapi informazioa–información farmacoterapéutica de la comarca. Volumen 11 – nº 6 / junio 2003
 26. Boletín de información terapéutica del Sistema Nacional de Salud. Volumen 31, Nº 4/2007
 27. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. BOT PLUS: Base de datos del conocimiento sanitario. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos: Madrid, 2007.
 28. Base de Datos del Conocimiento Sanitario, 10ª actualización (10/12/2007). Accesible en:
 29. Heres S, Davis J, Maino K, Jetzinger E, Kissling W, Leucht S. Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. *Am J Psychiatry*. 2006;163(2):185–94.
 30. Rosenheck RA. Open forum: effectiveness versus efficacy of second-generation antipsychotics: haloperidol without anticholinergics as a comparator. *Psychiatr Serv*. 2005;56(1):85–92.
 31. Montgomery JH, Byerly M, Carmody T, Li B, Miller DR, Varghese F, Holland R. An analysis of the effect of funding source in randomized clinical trials of second generation antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Control Clin Trials*. 2004;25(6):598–612.
 32. Wahlbeck K, Cheine MV, Essali A. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 4. Art. No.: CD000059. DOI: 10.1002/14651858.CD000059.
 33. Bagnall A, Kleijnen J, Leitner M, Lewis R. Ziprasidone for schizophrenia and severe mental illness. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 4. Art. No.: CD001945. DOI: 10.1002/14651858.CD001945.
 34. Gilbody SM, Bagnall AM, Duggan L, Tuunainen A. Risperidone versus other atypical antipsychotic medication for

- schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 3. Art. No.: CD002306. DOI: 10.1002/14651858.CD002306.
35. Tuunainen A, Wahlbeck K, Gilbody SM. Newer atypical antipsychotic medication versus clozapine for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 2. Art. No.: CD000966. DOI: 10.1002/14651858.CD000966.
36. Mota Neto JS, Soares B, Silveira da Mota Neto JI, Silva de Lima M. Amisulpride for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2. Art. No.: CD001357. DOI: 10.1002/14651858.CD001357
37. Rummel C, Hamann J, Kissling W, Leucht S. New generation antipsychotics for first episode schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. Art. No.: CD004410. DOI: 10.1002/14651858.CD004410.
38. Srisurapanont M, Maneeton B, Maneeton N. Quetiapine for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 2. Art. No.: CD000967. DOI: 10.1002/14651858.CD000967.pub2.
39. Duggan L, Fenton M, Rathbone J, Dardennes R, El-Dosoky A, Indran S. Olanzapine for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD001359. DOI: 10.1002/14651858.CD001359.pub2.
40. Joy CB, Adams CE, Lawrie S. Haloperidol versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD003082. DOI: 10.1002/14651858.CD003082.pub2.
41. Jayaram MB, Hosalli P, Stroup S. Risperidone versus olanzapine for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD005237. DOI: 10.1002/14651858.CD005237.pub2.
42. El-Sayeh HG, Morganti C. Aripiprazole for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD004578. DOI: 10.1002/14651858.CD004578.pub3.
43. National Collaborating Centre for Mental Health National Commissioned by the Institute for Health and Clinical Excellence. Schizophrenia. Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care (update). National Clinical Practice Guideline DRAFT FOR CONSULTATION (September 2008)
44. Guía Terapéutica en Atención Primaria Basada en la Evidencia.

- 3ª edición. Sociedad Española de Médicos de Familia y Comunitaria (SEMFYC). Barcelona, 2007.
45. National Institute for Health and Clinical Excellence (2002) Guidance on the Use of Newer (Atypical) Antipsychotic Drugs for the Treatment of Schizophrenia. Technology Appraisal No. 43 London: National Institute for Clinical Excellence.
 46. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, et al. American Psychiatric Association; Steering Committee on Practice Guidelines. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, 2nd ed. Am J Psychiatry 2004; 161 (2 Suppl): 1-56
 47. Royal Australia and New Zealand of Psychiatrists. Schizophrenia. Australian Treatment Guide for Consumers and Carers. Melbourne, Australia, June, 2005.
 48. Farahati F, Boucher M, Moulton K, Williams R, Herrmann N, Silverman M, Skidmore B. Overview of atypical antipsychotic monotherapy for schizophrenia: clinical review and economic evaluation of first year of treatment [Technology overview number 32]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
 49. Garattini L, Barbui C, Clemente R, Cornago D and Parazzini F, on behalf of the Study Group SCORE. Direct Costs of Schizophrenia and Related Disorders in Italy Community Mental Health Services: A Multicenter, Prospective 1-Year Follow up Study. Schizophrenia Bulletin 2004;30(2):295-302.
 50. Knapp M, Windmeijer F, Brown J, Kontodimas S, Tzivelekis S, Haro JM, Ratcliffe M, Hong J, Novick D; SOHO Study Group. Cost-utility analysis of treatment with olanzapine compared with other antipsychotic treatments in patients with schizophrenia in the pan-European SOHO study. Pharmacoeconomics. 2008;26(4):341-58.
 51. Oliva J. Pérdidas de producción laboral ocasionadas por los fallecimientos prematuros en España en el año 2005- (2008) mimeo (en evaluación)
 52. Wyatt et al. Wyatt RJ, Henter I, Leary MC, Taylor E (1995) *An economic evaluation of schizophrenia 1991*. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 30: 196-205
 53. Magliano et al (1998) Magliano L, Fadden G, Madianos M et al. (1998). *Burden on the families of patients with schizophrenia: results of the BIOMED I study*. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 33: 405-412.

54. Johnstone EC, Frith CD, Leary J et al. (1991) *Background, method and general description of the sample*. Br J Psychiatry 159 [Suppl 13]: 43-46
55. Löthgren M. Economic evidence in psychotic disorders: a review Eur J Health Econom Suppl 1 · 2004: S67-S74.

**Artículos incluidos
en la revisión
sistemática**

1. Almond S, O'Donnell O. Cost analysis of the treatment of schizophrenia in the UK. A simulation model comparing olanzapine, risperidone and haloperidol. *Pharmacoeconomics*. 2000; 17:383–389.
2. Beard SM, Maciver F, Clouth J, Rüter E. A decision model to compare health care costs of olanzapine and risperidone treatment for schizophrenia in Germany. *Eur J Health Econ*. 2006 Sep;7(3):165–72.
3. Bernardo M, Azanza JR, Rubio-Terrés C, Rejas J. Análisis coste-efectividad de la prevención de la reagudización de la esquizofrenia en el estudio longitudinal Ziprasidone Extended Use in Schizophrenia (ZEUS). *Actas Esp Psiquiatr*. 2007 Jul-Aug;35(4):259–62.
4. 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 Dec;28(8):1287–97.
5. Bounthavong M, Okamoto MP. Decision analysis model evaluating the cost-effectiveness of risperidone, olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia. *J Eval Clin Pract*. 2007 Jun;13(3):453–60.
6. Cañas F, Pérez-Solá V, Díaz S, Rejas J; ZIMO Trial Collaborative Group. Cost-effectiveness analysis of ziprasidone versus haloperidol in sequential intramuscular/oral treatment of exacerbation of schizophrenia: economic subanalysis of the ZIMO trial. *Clin Drug Investig*. 2007;27(9):633–45.
7. Chouinard G, Albright PS. Economic and health state utility determinations for schizophrenic patients treated with risperidone or haloperidol. *J Clin Psychopharmacol*. 1997;17:298–307.
8. Chue PS, Heeg B, Buskens E, van Hout BA. Modelling the impact of compliance on the costs and effects of long-acting risperidone in Canada. *Pharmacoeconomics*. 2005;23 Suppl 1:62–74.
9. Coley KC, Carter CS, DaPos SV, Maxwell R, Wilson JW, Branch

- RA. Effectiveness of antipsychotic therapy in a naturalistic setting: a comparison between risperidone, perphenazine, and haloperidol. *J Clin Psychiatry*. 1999;60:850–856.
10. Davies A, Langley PC, Keks NA, Catts SV, Lambert T, Schweitzer I. Risperidone versus haloperidol: II. Cost-effectiveness. *Clin Ther*. 1998 Jan–Feb;20(1):196–213.
 11. Davies LM, Drummond MF. mAssessment of costs and benefits of drug therapy for treatment-resistant schizophrenia in the United Kingdom. *Br J Psychiatry*. 1993 Jan;162:38–42.
 12. Davies, L.M., Lewis, S., Jones, P.B. *et al.*(2007)CUtLASS,team Cost-effectiveness of first- v.second-generation antipsychotic drugs: results from a randomised controlled trial in schizophrenia responding poorly to previous therapy. *British Journal of Psychiatry*, 191, 14–22
 13. De Graeve D, Smet A, Mehnert A, Caleo S, Miadi-Fargier H, Mosqueda GJ, Lecompte D, Peuskens J. Long-acting risperidone compared with oral olanzapine and haloperidol depot in schizophrenia: a Belgian cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics*. 2005;23 Suppl 1:35–47.
 14. Duggan A, Warner J, Knapp M, Kerwin R. Modelling the impact of clozapine on suicide in patients with treatment-resistant schizophrenia in the UK. *Br J Psychiatry*. 2003;182:505–508.
 15. Del Paggio D, Finley PR, Cavano JM. Clinical and economic outcomes associated with olanzapine for the treatment of psychotic symptoms in a county mental health population. *Clin Ther*. 2002;24:803–817.
 16. Edwards NC, Locklear JC, Rupnow MF, Diamond RJ. Cost effectiveness of long-acting risperidone injection versus alternative antipsychotic agents in patients with schizophrenia in the USA. *Pharmacoeconomics*. 2005;23 Suppl 1:75–89.
 17. Essock SM, Frisman LK, Covell NH, Hargreaves WA. Cost-effectiveness of clozapine compared with conventional antipsychotic medication for patients in state hospitals. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57:987–994.
 18. Galvin PM, Knezek LD, Rush AJ, Toprac MG, Johnson B. Clinical and economic impact of newer versus older antipsychotic medications in a community mental health center. *Clin Ther*.

1999;21:1105-1116.

19. Ganguly R, Miller LS, Martin BC. Future employability, a new approach to cost-effectiveness analysis of antipsychotic therapy. *Schizophr Res.* 2003;63:111-119.
20. Ginsberg G, Shani S, Lev B. Cost-benefit analysis of risperidone and clozapine in the treatment of schizophrenia in Israel. *Pharmacoeconomics.* 1998 Feb;13(2):231-41.
21. 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.
22. Hamilton SH, Revicki DA, Edgell ET, Genduso LA, Tollefson G. Clinical and economic outcomes of olanzapine compared with haloperidol for schizophrenia. Results from a randomised clinical trial. *Pharmacoeconomics.* 1999 May;15(5):469-80.
23. Hayhurst KP, Brown P, Lewis SW. The cost-effectiveness of clozapine: a controlled, population-based, mirror-image study. *J Psychopharmacol.* 2002;16:169-175.
24. Heeg BM, Antunes J, Figueira ML, Jara JM, Marques Teixeira J, Palha AP, Vaz Serra A, Buskens E, Caleo S, Gouveia-Pinto C, Van Hout BA. Cost-effectiveness and budget impact of long-acting risperidone in Portugal: a modeling exercise. *Curr Med Res Opin.* 2008 Feb;24(2):349-58.
25. Hosak L, Bahbouh R. Costs and outcomes of risperidone treatment in schizophrenia in the Czech Republic. *Eur Psychiatry.* 2002;17:213-221.
26. Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, Murray RM, Markwick A, Lewis SW. 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 (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry.* 2006 Oct;63(10):1079-87.
27. Jonsson D, Wålinder J. Cost-effectiveness of clozapine treatment in therapy-refractory schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 1995 Sep;92(3):199-201.
28. Knapp M, Windmeijer F, Brown J, Kontodimas S, Tzivelekis S, Haro JM, Ratcliffe M, Hong J, Novick D; SOHO Study Group.

- Cost-utility analysis of treatment with olanzapine compared with other antipsychotic treatments in patients with schizophrenia in the pan-European SOHO study. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(4):341-58.
29. Kongsakon R, Leelahanaj T, Price N, Birinyi-Strachan L, Davey P. Cost analysis of the treatment of schizophrenia in Thailand: a simulation model comparing olanzapine, risperidone, quetiapine, ziprasidone and haloperidol. *J Med Assoc Thai*. 2005 Sep;88(9):1267-77.
30. Laux G, Heeg B, van Hout BA, Mehnert A. Costs and effects of long-acting risperidone compared with oral atypical and conventional depot formulations in Germany. *Pharmacoeconomics*. 2005;23 Suppl 1:49-61.
31. Lewis SW, Davies L, Jones PB, Barnes TRE, Murray RM, Kerwin R, et al. Randomised controlled trials of conventional antipsychotic versus new atypical drugs, and new atypical drugs versus clozapine, in people with schizophrenia responding poorly to, or intolerant of, current drug treatment. *Health Technol Assess* 2006;10(17).
32. Lynch J, Morrison J, Graves N, Meddis D, Drummond MF, Hellewell JS. The health economic implications of treatment with quetiapine: an audit of long-term treatment for patients with chronic schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2001;16:307-312.
33. Magnus A, Carr V, Mihalopoulos C, Carter R, Vos T. Assessing cost-effectiveness of drug interventions for schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry*. 2005 Jan-Feb;39(1-2):44-54.
34. Meltzer HY, Cola P, Way L, Thompson PA, Bastani B, Davies MA, Snitz B. Cost effectiveness of clozapine in neuroleptic-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1993 Nov;150(11):1630-8.
35. Mortimer A, Williams P, Meddis D. Impact of side-effects of atypical antipsychotics on non-compliance, relapse and cost. *J Int Med Res*. 2003;31:188-196.
36. Niaz OS, Haddad PM. Thirty-five months experience of risperidone long-acting injection in a UK psychiatric service including a mirror-image analysis of in-patient care. *Acta Psychiatr Scand*. 2007 Jul;116(1):36-46.
37. Nicholls C J, Hale A S, Freemantle N Cost-effectiveness of amisulpride compared with risperidone in patients with

- schizophrenia. *Journal of Medical Economics*. 2003; 6: 31–41.
38. Obradovic M, Mrhar A, Kos M. Cost-effectiveness of antipsychotics for outpatients with chronic schizophrenia. *Int J Clin Pract*. 2007 ;61(12):1979–88.
 39. Oh PI, Iskedjian M, Addis A, Lanctot K, Einarson TR. Pharmacoeconomic evaluation of clozapine in treatment-resistant schizophrenia: a cost-utility analysis. *Can J Clin Pharmacol*. 2001;8:199–206.
 40. 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;33:572–580.
 41. Palmer CS, Revicki DA, Genduso LA, Hamilton SH, Brown RE. A cost-effectiveness clinical decision analysis model for schizophrenia. *Am J Manag Care*. 1998 Mar;4(3):345–55.
 42. Percudani M, Fattore G, Galletta J, Mita PL, Contini A, Altamura AC. Health care costs of therapy-refractory schizophrenic patients treated with clozapine: a study in a community psychiatric service in Italy. *Acta Psychiatr Scand*. 1999;99:274–280.
 43. Perlis RH, Ganz DA, Avorn J, Schneeweiss S, Glynn RJ, Smoller JW, Wang PS. Pharmacogenetic testing in the clinical management of schizophrenia: a decision-analytic model. *J Clin Psychopharmacol*. 2005 Oct;25(5):427–34.
 44. Reid WH, Mason M. Psychiatric hospital utilization in patients treated with clozapine for up to 4.5 years in a state mental health care system. *J Clin Psychiatry*. 1998;59:189–194.
 45. Rosenheck R, Cramer J, Allan E, Erdos J, Frisman LK, Xu W, Thomas J, Henderson W, Charney D. Cost-effectiveness of clozapine in patients with high and low levels of hospital use. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56:565–572.
 46. Rosenheck R, Cramer J, Xu W, Grabowski J, Douyon R, Thomas J, Henderson W, Charney D. Multiple outcome assessment in a study of the cost-effectiveness of clozapine in the treatment of refractory schizophrenia. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory

Schizophrenia. *Health Serv Res.* 1998;33:1237–1261.

47. Sacristán JA, Gómez JC, Salvador-Carulla L. [Cost effectiveness analysis of olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia in Spain] *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines.* 1997 Jul–Aug;25(4):225–34.
48. Schiller MJ, Shumway M, Hargreaves WA. Treatment costs and patient outcomes with use of risperidone in a public mental health setting. *Psychiatr Serv.* 1999;50:228–232.
49. Surguladze S, Patel A, Kerwin RW, Knapp M, Travis MJ. Cost analysis of treating schizophrenia with amisulpride: naturalistic mirror image study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005 May;29(4):517–22.
50. Taylor DM, Wright T, Libretto SE. Risperidone compared with olanzapine in a naturalistic clinical study: a cost analysis. *J Clin Psychiatry.* 2003;64:589–597.
51. Tilden D, Aristides M, Meddis D, Burns T. An economic assessment of quetiapine and haloperidol in patients with schizophrenia only partially responsive to conventional antipsychotics. *Clin Ther.* 2002;24:1648–1667.
52. Tunis SL, Faries DE, Nyhuis AW, Kinon BJ, Ascher-Svanum H, Aquila R. Cost-effectiveness of olanzapine as a first-line treatment for schizophrenia: results from a randomized, open-label, 1-year trial. *Value Health.* 2006 Mar–Apr;9(2):77–89.
53. Tunis SL, Johnstone BM, Gibson PJ, Loosbrock DL, Dulisse BK. Changes in perceived health and functioning as a cost-effectiveness measure for olanzapine versus haloperidol treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 1999;60 Suppl 19:38–45.
54. Yang YK, Tarn YH, Wang TY, Liu CY, Laio YC, Chou YH, Lee SM, Chen CC. Pharmacoeconomic evaluation of schizophrenia in Taiwan: model comparison of long-acting risperidone versus olanzapine versus depot haloperidol based on estimated costs. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2005 Aug;59(4):385–94.

ANEXO 0. RESULTADOS DE LA REVISIÓN DE EFICACIA

ASPECTOS METODOLÓGICOS COMUNES A LAS TABLAS A0.1, A0.2 Y A0.3.

- 1 No se realizó una búsqueda específica de EC. Los estudios se han obtenido de la extensa y actualizada revisión actualmente en curso del NICE, seleccionando los de interés para este trabajo (en función de los fármacos seleccionados). No se han incluido ensayos abiertos, no aleatorizados, ni ensayos pragmáticos. Tampoco estudios observacionales.

- 2 La columna “n EC” corresponde al número de alternativas comparadas antes que al número de estudios. De este modo, un EC con 3 brazos de fármacos seleccionados, se contabiliza como 3 EC (A vs. B, A vs. C y B vs. C).

- 3 La columna “n pac” corresponde a los pacientes del ensayo, pero como no todos los EC valoran todos los *endpoints*, en los casos en que se valora agregadamente un *endpoint* proveniente de varios EC, la n real para cada contraste puede ser menor,

- 4 Se ha considerado como endpoint cada una de las medidas de resultado del ensayo, aunque en muchos casos no son medidas independientes. Por ejemplo, en un ensayo que valore la ganancia de peso a los 3 y 6 meses, el porcentaje de pacientes que gana más de 4 Kg y las diferencias en índice de masa corporal, aportaría 4 endpoints.

- 5 Las agregaciones de resultados se han realizado del siguiente modo:

MORTALIDAD- SUICIDIO	Incluye el suicidio, el intento de suicidio o las valoraciones de ideación suicida mediante escalas. No habían estudios que valoraran la mortalidad general.
ESTADO GENERAL	Incluye las valoraciones de la salud general de los pacientes mediante escalas como la Clinical Global Impression (CGI) o similares,
ESTADO MENTAL	Incluye las valoraciones de la salud mental de los pacientes mediante escalas como la Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) y similares. También las valoraciones de escalas de depresión u otras escalas de función mental.
ABANDONO	incluye cualquier endpoint de abandono utilizado (general, por efectos adversos, etc.) y tal y como se ha valorado en cada estudio (temprano, tardío), pero no las combinaciones de abandono con otros <i>endpoints</i> .
EF.ADV. NEUROLÓGIC.	Incluye efectos adversos como la discinesia, parkinsonismo, extrapiramidalismo, uso de medicación anticolinérgica, temblor, acatisia, distonía, discinesia tardía, hipertonía, hipocinesia, etc.
EF. ADV. METABOLICOS	Incluye la ganancia de peso, alteraciones de la función hepática, alteraciones de los lípidos, alteraciones de la glucemia, alteraciones relacionadas con cambios en los niveles de prolactina (ginecomastia, galactorrea, nicturia, ...)
OTROS EF. ADVERSOS	Incluyen los digestivos (excepto las alteraciones de la función hepática), cardiovasculares (hiper o hipotensión, edemas, ...), alteraciones del sistema vegetativo (sequedad de boca, hipersalivación, anomalías en la visión, rinitis), sedación (somnolencia diurna, letargo, cansancio) y cualquier otro (cefaleas, insomnio, mialgias, ...).

- 6 Se contabilizan como (+) cuando el fármaco de la columna “interv” (que no necesariamente fue el fármaco intervención en el ensayo original) es significativamente más beneficioso; como (-) cuando es más beneficioso el de la columna (comp) y (ns) en el caso de que las diferencias entre ambos no fueran estadísticamente significativas

Tabla A0.1. Resultados de los ensayos con antipsicóticos como *tratamiento inicial* de la esquizofrenia

Comparación		Ensayos clínicos			Medidas resultado (eficacia, seguridad)	Contrastes			Observaciones
Interv	Comp	n EC	>52s	n pac.		(+)	(ns)	(-)	
OLZ	HAL	3	0	331	Mortalidad/Suicidio	0	0	0	Peso, enzimas hepáticas
					Estado general	1	0	0	
					Estado mental	1	1	0	
					Abandonos	2	1	0	
					Ef. Adv. Metabólicos	1	0	6	
					Ef. Adv. Neurológ.	7	0	0	
					Ef. Adv. (Otros)	0	0	0	
RIS	HAL	5	2	1102	Mortalidad/Suicidio	0	0	0	Prolactina-relacionados
					Estado general	0	3	0	
					Estado mental	1	2	0	
					Abandonos	1	2	0	
					Ef. Adv. Metabólicos	0	1	1	
					Ef. Adv. Neurológ.	9	7	0	
					Ef. Adv. (Otros)	0	0	0	
OLZ	QTP	1	0	267	Mortalidad/Suicidio	0	1	0	
					Estado general	0	1	0	
					Estado mental	0	4	0	
					Abandonos	0	1	0	
					Ef. Adv. Metabólicos	0	19	0	
					Ef. Adv. Neurológ.	0	2	0	
					Ef. Adv. (Otros)	0	0	0	
OLZ	RIS	3	1	446	Mortalidad/Suicidio	0	1	0	hiperglucemia
					Estado general	0	1	0	
					Estado mental	0	5	0	
					Abandonos	0	2	0	
					Ef. Adv. Metabólicos	0	17	1	
					Ef. Adv. Neurológ.	0	6	0	
					Ef. Adv. (Otros)	0	0	0	
RIS	QTP	1	0	267	Mortalidad/Suicidio	0	1	0	Prolactina-relacionados
					Estado general	0	1	0	
					Estado mental	0	4	0	
					Abandonos	0	1	0	
					Ef. Adv. Metabólicos	1	15	3	
					Ef. Adv. Neurológ.	0	2	0	
					Ef. Adv. (Otros)	0	0	0	

HAL: Haloperidol; OLZ: Olanzapina; QTP: Quetiapina; RIS: Risperidona; n EC: número de ensayos clínicos; >52s: ensayos que superan las 52 semanas de seguimiento; n pac: total de personas participantes en los ensayos. (+): favorece al fármaco "intervención"; (ns): no hay diferencias significativas entre el fármaco intervención y el comparador; (-): los resultados favorecen al comparador.

Tabla A0.2a. Resultados de los ensayos con antipsicóticos como *tratamiento de los episodios agudos* en la esquizofrenia. Atípicos vs. Haloperidol.

Comparación		Ensayos clínicos			Medidas resultado (eficacia, seguridad)	Contrastes			Observaciones
Interv	Comp	n EC	>15 s	n pac.		(+)	(ns)	(-)	
AMI	HAL	5	1	921	Mortalidad/Suicidio	0	1	0	Δ Peso
					Estado general	1	1	0	
					Estado mental	2	0	0	
					Abandonos	1	1	0	
					Ef. Adv. Metabólicos	0	0	1	
					Ef. Adv. Neurológ. Ef. Adv. (Otros)	5 0	3 0	0 0	
ARI	HAL	2	1	1708	Mortalidad/Suicidio	0	0	0	
					Estado general	0	1	0	
					Estado mental	0	0	1	
					Abandonos	1	1	0	
					Ef. Adv. Metabólicos	0	2	0	
					Ef. Adv. Neurológ. Ef. Adv. (Otros)	6 0	0 0	0 0	
OLZ	HAL	9	3	3071	Mortalidad/Suicidio	0	0	0	Δ Peso
					Estado general	1	0	0	
					Estado mental	3	0	0	
					Abandonos	2	1	0	
					Ef. Adv. Metabólicos	0	3	4	
					Ef. Adv. Neurológ. Ef. Adv. (Otros)	17 0	8 0	0 0	
QTP	HAL	4	1	818	Mortalidad/Suicidio	0	0	0	
					Estado general	0	1	0	
					Estado mental	0	1	0	
					Abandonos	2	0	0	
					Ef. Adv. Metabólicos	0	2	0	
					Ef. Adv. Neurológ. Ef. Adv. (Otros)	4 0	1 0	0 0	
RIS	HAL	15	1	2437	Mortalidad/Suicidio	0	0	0	Δ Peso
					Estado general	0	2	0	
					Estado mental	0	3	0	
					Abandonos	1	0	0	
					Ef. Adv. Metabólicos	0	1	1	
					Ef. Adv. Neurológ. Ef. Adv. (Otros)	6 0	6 0	0 0	

HAL: Haloperidol; OLZ: Olanzapina; QTP: Quetiapina; RIS: Risperidona; EC: Ensayos clínicos; >52s: ensayos que superan las 52 semanas de seguimiento; n pac.: total de personas participantes en los ensayos. (+): favorece al fármaco "intervención"; (ns): no hay diferencias significativas entre el fármaco intervención y el comparador; (-): los resultados favorecen al comparador.

Tabla A0.2b. Resultados de los ensayos con antipsicóticos como tratamiento de los *episodios agudos* en la esquizofrenia. Atípicos vs. otros atípicos.

Comparación		Ensayos clínicos			Medidas resultado (eficacia, seguridad)	Contrastes			Observaciones
Interv.	Comp.	n EC	>52 s	n pac.		(+)	(ns)	(-)	
AMI	OLZ	2	1	329	Mortalidad/Suicidio	0	1	0	Δ Peso, transaminasas, Extrapiramidalismo
					Estado general	0	2	0	
					Estado mental	0	5	0	
					Abandonos	0	2	0	
					Ef. Adv. Metabólicos	0	0	9	
					Ef. Adv. Neurológ.	0	4	1	
					Ef. Adv. (Otros)	0	4	0	
AMI	RIS	3	1	585	Mortalidad/Suicidio	0	0	0	Δ Peso Δ Agitación
					Estado general	0	3	0	
					Estado mental	0	4	1	
					Abandonos	0	3	0	
					Ef. Adv. Metabólicos	0	2	1	
					Ef. Adv. Neurológ.	0	12	1	
					Ef. Adv. (Otros)	0	16	0	
ARI	RIS	2	0	487	Mortalidad/Suicidio	0	0	0	Δ colesterol; Δ prolactina-relac. Temblor Rinitis, taquicardia.
					Estado general	0	2	0	
					Estado mental	0	1	0	
					Abandonos	0	1	0	
					Ef. Adv. Metabólicos	0	3	3	
					Ef. Adv. Neurológ.	1	11	0	
					Ef. Adv. (Otros)	2	31	0	
ARI	ZIP	1	0	256	Mortalidad/Suicidio	0	0	0	Δ Nauseas
					Estado general	0	1	0	
					Estado mental	0	1	0	
					Abandonos	0	1	0	
					Ef. Adv. Metabólicos	0	0	0	
					Ef. Adv. Neurológ.	1	2	0	
					Ef. Adv. (Otros)	0	5	1	
OLZ	QTP	1	1	52	Mortalidad/Suicidio	0	0	0	Δ Estreñimiento
					Estado general	0	1	0	
					Estado mental	0	1	0	
					Abandonos	0	1	0	
					Ef. Adv. Metabólicos	0	1	0	
					Ef. Adv. Neurológ.	0	0	0	
					Ef. Adv. (Otros)	1	3	0	
OLZ	RIS	5	3	928	Mortalidad/Suicidio	0	1	0	Δ peso, Δ triglicéridos. Δ anticolinérgicos, Δ extrapiramidalismo; Δ parkinsonismo Δ sequedad boca, ∇ somnolencia
					Estado general	0	1	0	
					Estado mental	0	4	0	
					Abandonos	2	1	0	
					Ef. Adv. Metabólicos	0	10	3	
					Ef. Adv. Neurológ.	3	9	0	
					Ef. Adv. (Otros)	1	30	1	
OLZ	ZIP	2	1	827	Mortalidad/Suicidio	0	0	0	

Tabla A0.2b. Resultados de los ensayos con antipsicóticos como tratamiento de los *episodios agudos* en la esquizofrenia. Atípicos vs. otros atípicos.

Comparación		Ensayos clínicos			Medidas resultado (eficacia, seguridad)	Contrastes			Observaciones
Interv.	Comp.	n EC	>52s	n pac.		(+)	(ns)	(-)	
					Estado general	2	1	0	Δ peso, Δ glucemia, Δ colesterol, Δ HDL, Δ LDL, Δ triglicéridos. ∇ Parkinsonismo. ∇ Vómitos; ∇ Dolor espalda; Δ Insomnio.
					Estado mental	1	3	0	
					Abandonos	2	1	0	
					Ef. Adv. Metabólicos	0	3	8	
					Ef. Adv. Neurológ.	1	20	0	
					Ef. Adv. (Otros)	2	19	1	
RIS	QTP	1	0	673	Mortalidad/Suicidio	0	0	0	Extrapyramidalismo. akatisia, distonia. Sequedad boca, reproductivo-sexuales
					Estado general	0	0	0	
					Estado mental	0	0	0	
					Abandonos	0	1	0	
					Ef. Adv. Metabólicos	0	3	0	
					Ef. Adv. Neurológ.	0	2	3	
					Ef. Adv. (Otros)	1	17	1	
RIS	ZIP	1	0	296	Mortalidad/Suicidio	0	0	0	Risperidona: Δ salivación, Δ sequedad boca, Δ ef. adversos urogenitales, ∇ insomnio
					Estado general	0	1	0	
					Estado mental	0	1	0	
					Abandonos	0	1	0	
					Ef. Adv. Metabólicos	0	2	0	
					Ef. Adv. Neurológ.	0	6	0	
					Ef. Adv. (Otros)	2	13	2	

HAL: Haloperidol; OLZ: Olanzapina; QTP: Quetiapina; RIS: Risperidona; EC: Ensayos clínicos; >52s: ensayos que superan las 52 semanas de seguimiento; n pac.: total de personas participantes en los ensayos. (+): favorece al fármaco "intervención"; (ns): no hay diferencias significativas entre el fármaco intervención y el comparador; (-): los resultados favorecen al comparador.

Tabla A0.3. Resultados de los ensayos con antipsicóticos para la **prevención de la recaída**

Comparac.		Ensayos clín.			resultado	Contrastes			observaciones
Int	Com	EC	>52s	n pac.		(+)	(ns)	(-)	
AMI	HAL	1	0	60	Recaída	0	1	0	
					Recaída+aband.	0	1	0	
					Aband ef.adv.	0	1	0	
OLZ	HAL	4	1	1570	Recaída	0	1	0	RR:0,86[0,76-0,98]
					Recaída+aband.	1	0	0	
					Aband ef.adv.	0	1	0	
RIS	HAL	2	1	428	Recaída	1	0	0	RR:0,67[0,48-0,92] RR:0,76[0,68-0,84]
					Recaída+aband.	1	0	0	
					Aband ef.adv.	0	1	0	
OLZ	RIS	1	0	339	Recaída	1	0	0	RR:0,38[0,24-0,60]
					Recaída+aband.	0	1	0	
					Aband ef.adv.	0	1	0	
OLZ	ZIP	1	0	126	Recaída	0	1	0	
					Recaída+aband.	0	1	0	
					Aband ef.adv.	0	0	0	

HAL: Haloperidol; OLZ: Olanzapina; QTP: Quetiapina; RIS: Risperidona; EC: Ensayos clínicos; >52s: ensayos que superan las 52 semanas de seguimiento; n pac.: total de personas participantes en los ensayos. (+): favorece al fármaco "intervención"; (ns): no hay diferencias significativas entre el fármaco intervención y el comparador; (-): los resultados favorecen al comparador.

ANEXO 1. ESTUDIOS NO INCLUIDOS Y MOTIVO DE EXCLUSIÓN

<p>Evaluaciones económicas no completas</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Buckman RW, Malan RD. Clozapine for Refractory Schizophrenia: The Illinois Experience. <i>J Clin Psychiatry</i>. 1999;60(suppl 1):18-22. ✓ Byerly MJ, Weber M, Brooks D, Casey SB, Elliot S, Hawkins J. Cost evaluation of risperidone compared with olanzapine. <i>Psychiatr Serv</i>. 2003;54:742-744. ✓ Fuller MA, Shermock KM, Secic M, Laich JS, Durkin MB. Service use and costs among VA patients with schizophrenia taking risperidone or olanzapine. <i>Psychiatr Serv</i>. 2002;53:855-860 ✓ Ghaemi SN, Ziegler DM, Peachey TJ, Goodwin FK. Cost-effectiveness of clozapine therapy for severe psychosis. <i>Psychiatr Serv</i>. 1998;49:829-831. ✓ Gianfrancesco F, Durkin MB, Mahmoud R, Wang RH. Use of healthcare services by patients treated with risperidone versus conventional antipsychotic agents. <i>Pharmacoeconomics</i>. 2002;20:413-427. ✓ Glazer,W.M.; Ereshefsky,L. A pharmaco-economic model of outpatient antipsychotic therapy in "revolving door" schizophrenic patients. <i>J Clin.Psychiatry</i>. 1996; 57(8): 337-345. ✓ Kasper S, Jones M, Duchesne I. Risperidone olanzapine drug outcomes studies in schizophrenia (RODOS): health economic results of an international naturalistic study. <i>Int Clin Psychopharmacol</i>. 2001;16:189-196 ✓ Lewis M, McCrone P, Frangou S. Service use and costs of treating schizophrenia with atypical antipsychotics. <i>J Clin Psychiatry</i>. 2001;62:749-756. ✓ Loonen AJ, Loos JC, Van Zonneveld TH. Outcomes and costs of treatment with risperidone in adult and elderly patients: the Delta patient using risperidone study. <i>Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry</i>. 2002;26:1313-1318. ✓ Luchins DJ, Hanrahan P, Shinderman M, Lagios L, Fichtner CG. Initiating clozapine treatment in the outpatient clinic: service utilization and cost trends. <i>Psychiatr Serv</i>. 1998;49:1034-1038. ✓ Nightengale BS, Crumly JM, Liao J, Lawrence BJ, Jacobs EW. Economic outcomes of antipsychotic agents in a Medicaid population: traditional agents vs. risperidone. <i>Psychopharmacol</i>
--	---

	<p>Bull. 1998;34:373–382.</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Rascati KL, Johnsrud MT, Crismon ML, Lage MJ, Barber BL. Olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia: a comparison of costs among Texas Medicaid recipients. <i>Pharmacoeconomics</i>. 2003;21:683–697. ✓ Rosenheck R, Massari L, Frisman L. Who should receive high-cost mental health treatment and for how long? <i>Schizophr Bull</i>. 1993;19(4):843–52. ✓ Rothbard A, Murrin MR, Jordan N, Kuno E, McFarland BH, Stroup TS, Morrissey JP, Stiles PG, Boothroyd RA, Merwin E, Shern DL. Effects of antipsychotic medication on psychiatric service utilization and cost. <i>J Ment Health Policy Econ</i>. 2005;8:83–93. ✓ Tunis SL. The impact of schizophrenic patient functionality on service utilization and cost. Based on a presentation. <i>Am J Manag Care</i>. 1999;5:S583–S590. ✓ Zhao Z. A retrospective economic evaluation of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia. <i>Manag Care Interface</i>. 2002;15:75–81
<p>Revisiones y trabajos metodológicos</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Hanrahan P, Luchins DJ, Fabian R, Tolley G. Cost-effectiveness of atypical antipsychotic medications versus conventional medication. <i>Expert Opin Pharmacother</i>. 2006;7(13):1749–58 ✓ Keks NA. Impact of newer antipsychotics on outcomes in schizophrenia. <i>Clin Ther</i>. 1997 Jan–Feb;19(1):148–58 ✓ Mahmoud R, Engelhart L, Ollendorf D, Oster G. The Risperidone Outcomes Study of Effectiveness (ROSE): a model for evaluating treatment strategies in typical psychiatric practice. <i>J Clin Psychiatry</i>. 1999;60 Suppl 3:42–47. ✓ Rosenheck R, Leslie D. Administrative prescription review procedures and use of atypical antipsychotic medications in the Department of Veterans Affairs. <i>Ment Health Serv Res</i>. 2003;5:149–153.

<p>Prescripción de antipsicóticos para pacientes no esquizofrénicos</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Calvert NW, Burch SP, Fu AZ, Reeves P, Thompson TR. The cost-effectiveness of lamotrigine in the maintenance treatment of adults with bipolar I disorder. <i>J Manag Care Pharm.</i> 2006 May;12(4):322–30 ✓ Finley PR, Sommer BR, Corbitt JL, Brunson GH, Lum BL. Risperidone: clinical outcome predictors and cost-effectiveness in a naturalistic setting. <i>Psychopharmacol Bull.</i> 1998;34(1):75–81. ✓ McKendrick J, Cerri KH, Lloyd A, D'Ausilio A, Dando S, Chinn C. Cost effectiveness of olanzapine in prevention of affective episodes in bipolar disorder in the United Kingdom. <i>J Psychopharmacol.</i> 2007 Aug;21(6):588–96. ✓ Zhu B, Tunis SL, Zhao Z, Baker RW, Lage MJ, Shi L, Tohen M. Service utilization and costs of olanzapine versus divalproex treatment for acutemania: results from a randomized, 47-week clinical trial. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2005 Apr;21(4):555–64.
<p>No presentaban ratios coste efectividad</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Jerrell JM. Cost-effectiveness of risperidone, olanzapine, and conventional antipsychotic medications. <i>Schizophr Bull.</i> 2002;28:589–605. ✓ Kelly DL, Nelson MW, Love RC, Yu Y, Conley RR. Comparison of discharge rates and drug costs for patients with schizophrenia treated with risperidone or olanzapine. <i>Psychiatr Serv.</i> 2001;52:676–678. ✓ Rosenheck R, Cramer J, Xu W, Thomas J, Henderson W, Frisman L, Fye C, Charney D. A comparison of clozapine and haloperidol in hospitalized patients with refractory schizophrenia. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia. <i>N Engl J Med.</i> 1997 Sep 18;337(12):809–15. <p>Nota: una publicación del año 1998 de los mismos autores (Rosenheck et al., <i>Health Serv Res.</i> 1998) sí presentan ratios CE y es incluida en la revisión.</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Rosenheck R, Doyle J, Leslie D, Fontana A. Changing environments and alternative perspectives in evaluating the cost-effectiveness of new antipsychotic drugs. <i>Schizophr Bull.</i> 2003;29:81–93. ✓ Rosenheck RA, Leslie DL, Sindelar J, Miller EA, Lin H, Stroup TS et al. Cost-Effectiveness of Second-Generation Antipsychotics and

	<p>Perphenazine in a Randomized Trial of Treatment for Chronic Schizophrenia. <i>Am J Psychiatry</i>. 2006; 163: 2080 – 2089</p>
<p>Otras causas</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Aitchison KJ, Kerwin RW. Cost-effectiveness of clozapine. A UK clinic-based study. <i>Br J Psychiatry</i>. 1997 Aug;171:125–30. ✓ Almond S, O'Donnell O. Cost analysis of the treatment of schizophrenia in the UK: a comparison of olanzapine and haloperidol. <i>Pharmacoeconomics</i>. 1998 May;13(5 Pt 2):575–88. <p>Nota: una publicación del año 2000 de los mismos autores (Almond S, O'Donell O, <i>Pharmacoeconomics</i> 2000) es una continuación de este estudio, añadiendo un nuevo comparador, y es incluida en la revisión.</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Bernardo M, Ramón Azanza J, Rubio-Terrés C, Rejas J. Cost-effectiveness analysis of schizophrenia relapse prevention : an economic evaluation of the ZEUS (Ziprasidone-Extended-Use-In-Schizophrenia) study in Spain. <i>Clin Drug Investig</i>. 2006;26(8):447–57. <p>Nota: La publicación del año 2007 de los mismos autores utiliza la misma información y modelos, (Bernardo et al., <i>Actas Esp Psiquiatr</i>. 2007) , incluyéndose en la revisión.</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Bettinger TL, Shuler G, Jones DR, Wilson JP. Schizophrenia: Multi-Attribute Utility Theory Approach to Selection of Atypical Antipsychotics. <i>Ann. Pharmacother</i>. 2007; 41: 201 – 207. ✓ Blieden N, Flinders S, Hawkins K, Reid M, Alphs LD, Arfken CL. Health status and health care costs for publicly funded patients with schizophrenia started on clozapine. <i>Psychiatr Serv</i>. 1998;49:1590–1593. ✓ Edwards NC, Rupnow MF, Pashos CL, Botteman MF, Diamond RJ. Cost-effectiveness model of long-acting risperidone in schizophrenia in the US. <i>Pharmacoeconomics</i>. 2005;23(3):299–314. <p>Nota: una publicación del año 2005 de los mismos autores publicado en <i>Pharmacoeconomics</i> es una continuación de este estudio, añadiendo nuevos comparadores y actualizando el año base, y es incluida en la revisión.</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Honigfeld G, Patin J. A two-year clinical and economic follow-up of

	<p>patients on clozapine. <i>Hosp Community Psychiatry</i>. 1990 Aug;41(8):882-5.</p> <p>✓ Tunis SL. The impact of schizophrenic patient functionality on service utilization and cost. Based on a presentation. <i>Am J Manag Care</i>. 1999;5:S583-S590.</p> <p>✓ Zhang M, Owen RR, Pope SK, Smith GR. Cost-effectiveness of clozapine monitoring after the first 6 months. <i>Arch Gen Psychiatry</i>. 1996 Oct;53(10):954-8.</p>
--	--

ANEXO 2. DESCRIPCIÓN ESTUDIOS INCLUIDOS

TABLA A2.1. CARACTERÍSTICAS DE LAS POBLACIONES INCLUIDAS EN LAS EVALUACIONES ECONÓMICAS DE ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN

Estudio	Año publ.	País	Características de los pacientes			Tamaño muestral	Nombre del estudio	Características
			Edad media	Sexo	Duración de la enfermedad			
Almond et al	2000	RU	no consta	no consta	no consta	339	no consta	ensayo clínico internacional, multicéntrico, doble-ciego, aleatorio; revisión literatura, opinión expertos
Beard et al	2006	Alemania	no consta	no consta	no consta	■	■	revisión literatura, opinión expertos
Bernardo et al	2007	España	no consta	no consta	esquizofrenia crónica estable	393	Estudio ZEUS	ensayo aleatorizado, doble ciego, prospectivo
Bobes et al	2004	España	no consta	no consta	no consta	■	estudio EIRE	estudio epidemiológico
Bounthavong et al	2007	EEUU	no consta	no consta	no consta	■	■	revisión de la literatura
Cañas et al	2007	España	35.2-37.2	71-72% varones	10.6-11.7 años	325	Estudio ZIMO	observacional,prospectivo, multicentrico
Chouinard et al	1997	Canada	37	> 70% hombres	14 años aprox	65	no consta	estudio retrospectivo (se basan en ensayo clínico anterior, doble-ciego, aleatorio, multicéntrico), entrevistas
Chue et al	2005	Canada	34.4	50%	no consta	■	■	revisión literatura, opinión expertos
Coley et al	1999	EEUU	40.6/42.3/42.7	43%:42%; 49% hombres	no consta	202	no consta	observacional, retrospectivo
Davies et al	1998	Australia	no consta	no consta	no consta	■	■	metanálisis anterior, revision literatura, opinion expertos
Davies et al	1993	RU	33	no consta	15 años	47	no consta	estudio anterior no aleatorio (USA), revisión literatura, opinión expertos

Estudio	Año publ.	País	Características de los pacientes			Tamaño muestral	Nombre del estudio	Características
			Edad media	Sexo	Duración de la enfermedad			
Davies et al	2007	RU	40.5/40.9	69%/67% hombres	no consta	275	CUtLASS	ensayo clínico aleatorio, rater-blind, abierto, multicéntrico, integrado
De graeve et al	2005	Belgica	no consta	no consta	no consta	■	■	revisión literatura, opinión expertos
Del paggio et al	2002	EEUU	35.9	63.5% hombres	no consta	189	no consta	observacional, prospectivo
Duggan et al	2003	RU	no consta	no consta	no consta	■	■	revisión literatura
Edwards et al	2005	EEUU	no consta	no consta	no consta	■	■	revisión literatura, opinión expertos
Essock et al	2000	EEUU	42/40	61% hombres	no consta	■	no consta	ensayo abierto, aleatorizado, controlado
Galvin et al	1999	EEUU	37.3	73% hombres	no consta	37	no consta	retrospectivo, no-controlado, abierto, no-aleatorio
Ganguly et al	2003	EEUU	34	no consta	no consta	■	■	revisión literatura, opinión expertos
Ginsberg et al	1998	Israel	no consta	no consta	no consta	■	■	datos del registro nacional de psiquiatría, revisión literatura, opinión expertos
Gutierrez-recacha et al	2006	España	no consta	no consta	no consta	■	■	estudios regionales, metanálisis internacionales
Hamilton et al	1999	EEUU	39 años	75% varones	16.5 años	817	no consta	multicéntrico, aleatorizado, doble ciego
Hayhurst et al	2002	RU	41.92/43.17	65.1% hombres	no consta	63	no consta	retrospectivo, contra-imagen
Heeg et al	2008	Portugal	no consta	no consta	no consta	■	■	revisión literatura, opinión expertos
Hosak et al	2002	Republica Checa	34.6/35.7	42% hombres	15.9/16.5	67	no consta	observacional, retrospectivo, abierto
Jones et al	2006	RU	40.5/40.9	69/67% hombres	13.3/14.4	227	CUtLASS 1	ensayo clínico aleatorio, pragmático, multicéntrico, rater-blinded, controlado
Jonsson et al	1995	Suecia	33	65% hombres	10 años	20	no consta	análisis retrospectivo

Estudio	Año publ.	País	Características de los pacientes			Tamaño muestral	Nombre del estudio	Características
			Edad media	Sexo	Duración de la enfermedad			
Knapp et al	2008	RU	40.1 años	58% varones	11.2 años	10972	estudio SOHO	observacional, prospectivo, multicéntrico
Kongsakon et al	2005	Tailandia	no consta	no consta	no consta	■	■	revisión de la literatura
Laux et al	2005	Alemania	34.4 años	50% varones	no consta	■	■	revisión de la literatura
Lewis et al	2006	RU	40.7	67.8 % hombres	13.3/14.4	227	no consta	ensayo clínico aleatorio, pragmático, abierto
Lewis et al	2006	RU	37.6	68.4 % hombres	13/13.6	136	no consta	ensayo clínico aleatorio, pragmático, abierto
Lynch et al	2001	RU	39 años	71% varones	no consta	21	no consta	observacional, retrospectivo
Magnus et al	2005	Australia	no consta	no consta	no consta	■	■	revisión de la literatura
Meltzer et al	1993	EEUU	32 años	no consta	11.7 años	96	no consta	mirror image design, retrospectivo, ensayo naturalístico, un solo centro
Mortimer et al	2003	RU	no consta	no consta	no consta			secundaria + expertos
Niaz & Haddad	2007	RU	33.9 años	60.8% hombres	11.8 años	74	no consta	observacional, retrospectivo
Nicholls et al	2003	RU	39.4	54% hombres	12.4 +/- 9.4	198	Estudio AMIRIS	ensayo clínico, doble-ciego, aleatorio, parallel-group, multicéntrico
Obradovic et al	2007	Eslovenia	no consta	no consta	no consta	■	■	revisión de la literatura
Oh et al	2001	Canada	no consta	no consta	no consta	■	■	revisión literatura, metanálisis
Palmer et al	2002	Mexico	no consta	no consta	no consta	■	■	revisión literatura (ensayos clínicos anteriores), opinión expertos
Palmer et al	1998	EEUU	no consta	no consta	no consta	2335	■	ensayos clínicos doble-ciegos, revisión literatura, opinión expertos
Percudani et al	1999	Italia	34.8	58% varones	11.6 años	12	no consta	observacional, retrospectivo, un solo centro, mirror image design

Estudio	Año publ.	País	Características de los pacientes			Tamaño muestral	Nombre del estudio	Características
			Edad media	Sexo	Duración de la enfermedad			
Perlis et al	2005	EEUU	30 años	no consta	no consta	■	■	revisión de la literatura
Reid et al	1998	EEUU	no consta	no consta	no consta	606	no consta	observacional, no acara si prospectivo o retrospectivo
Rosenheck et al	1999	EEUU	43.11/45.4	98% hombres	20.91/23.1	423	no consta	observacional
Rosenheck et al	1998	EEUU	no consta	no consta	no consta	423	no consta	observacional, doble ciego, prospectivo, multicéntrico
Sacristán et al	1997	España	no consta	no consta	no consta	1996	Estudio HGAJ	internacional, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, paralelo
Schiller et al	1999	EEUU	40 años	64% varones	no consta	112	no consta	observacional, retrospectivo, método de emparejamiento (matching) entre el grupo de estudio y el control
Surguladze et al	2005	RU	39 años	69% varones	11.7 años	35	no consta	ensayo naturalístico de caso-control, un solo centro, retrospectivo, mirror image design
Taylor et al	2003	RU	36 años	69% varones	10 años, aprox	501	Estudio RODOS	observacional, retrospectivo
Tilden et al	2002	RU	no consta	no consta	no consta	no consta	Estudio PRIZE	multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, prospectivo
Tunis et al	1999	EEUU	39	70% varones	no consta	1155	no consta	ensayo aleatorizado, doble ciego, prospectivo
Tunis et al	2006	EEUU	42.8	63% varones	16.6 años (desde la primera hospitalización)	664	no consta	aleatorizado, abierto, multicéntrico
Yang et al	2005	Taiwan	<35 años	no consta	<5 años	■	■	revisión literatura + opinión expertos

TABLA A2.2. COMPARACIONES Y MEDIDAS DE EFECTIVIDAD VALORADAS EN LAS EVALUACIONES ECONOMICAS DE ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN

Estudio	Año publ.	Análisis	Perspectiva	Alternativas en comparación				Medida efectividad	Fuentes
				Intervención	Dosis	Comparador	Dosis		
Almond et al	2000	ACE	financiador	olanzapina, risperidona	olanzapina: 17 mg; risperidona: 7 mg	haloperidol	haloperidol: 15 mg	BPRS, recaídas evitadas	primaria y secundaria
Beard et al	2006	ACU	financiador	olanzapina	olanzapina: 10 mg	Risperidona	risperidona: 4 mg	AVACs	secundaria
Bernardo et al	2007	ACE	financiador	ziprasidona	varias dosis: 40 mg/día; 80 mg/día; 160 mg/día; dosis ponderada	Placebo		recidiva evitada	primaria
Bobes et al	2004	ACE	financiador	ziprasidona, olanzapina, risperidona	ziprasidona: 120 mg; olanzapina: 13.5 mg; risperidona: 5.3 mg	Haloperidol	haloperidol: 10.6 mg	meses con síntomas psicóticos controlados	primaria y secundaria
Bounthavong et al	2007	ACE	financiador	olanzapina, risperidona	OLAN: 15 mg/día; RIS: 6 mg/día	Haloperidol	HAL: 20 mg/día	respuesta clínica: PANSS-mejora (reducción) de, al menos, un 20%	secundaria
Cañas et al	2007	ACE	financiador	ziprasidona	IM:32.1 mg/día; oral: 113.9 mg/día (inicial) + 137.2 mg/día (final)	haloperidol	(HAL) IM: 14.8 mg/día;oral: 19 mg/día (inicia) + 17.7 mg/día (final)	porcentaje de respuesta clínica (reducción BPRS> 30%)	primaria
Chouinard et al	1997	ACU	proveedor	risperidona	risperidona: 6 mg	haloperidol, placebo	haloperidol: 20 mg	AVACs	primaria y secundaria
Chue et al	2005	ACE	financiador	risperidona (larga acción)	risperidona (larga acción): 2.3 mg día	haloperidol depot, olanzapina, clozapina, risperidona oral	halo depot: 4.76 mg; olan: 15 mg; cloza: 384 mg; risperi oral: 4 mg	recaídas evitadas, PANSS, tiempo en psicosis evitado	secundaria
Coley et al	1999	ACE	proveedor	risperidona	risperidona: 4 mg	perphenazina, haloperidol	haloperidol: 4 mg; perphemazina: 10 mg	Tasas de readmisión	primaria

Estudio	Año publ.	Análisis	Perspectiva	Alternativas en comparación				Medida efectividad	Fuentes
				Intervención	Dosis	Comparador	Dosis		
Davies et al	1998	ACE	financiador	risperidona	risperidona: 6-8 mg	haloperidol	haloperidol: 10-15 mg	Respuesta clínica	secundaria
Davies et al	1993	ACE	financiador	clozapina	clozapina: 310 mg	antipsicóticos convencionales	no consta	años libres de discapacidad o con media discapacidad ganados (basados en BPRS)	Secundaria
Davies et al	2007	ACU	financiador	risperidona, olanzapina, amisulprida, quetiapina	no consta	chlorpromazina, flupentixol, haloperidol, loxapina, sulpirida, trifluiperazina y zuclopenthixol, más variedades depot	no consta	AVACs	primaria
De graeve et al	2005	ACE	financiador	risperidona (larga acción)	risperidona (larga acción): 25 mg cada 14 días	olanzapina oral, haloperidol depot	olanzapina oral: 10/12.5/15 mg; haloperidol depot: 100/125 mg cada 28 días	pacientes tratados con éxito (respuesta + no deterioro)	Secundaria
Del paggio et al	2002	ACE	financiador	olanzapina	no consta	otros antipsicóticos	no consta	PANSS	Primaria
Duggan et al	2003	ACE	financiador	clozapina	no consta	antipsicóticos convencionales	no consta	suicidios evitados	Secundaria
Edwards et al	2005	ACE	financiador	risperidona (larga acción)	risperidona (larga acción): 25/37.5/50 mg cada 14 días	risperidona oral, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, aripiprazol, haloperidol depot	RISP oral: 3.8 mg; OLAN: 15 mg; QUETIA: 390.9 mg; ZIPRA: 144 mg; ARI: 19.6 mg	recaídas evitadas	Secundaria

Estudio	Año publ.	Análisis	Perspectiva	Alternativas en comparación				Medida efectividad	Fuentes
				Intervención	Dosis	Comparador	Dosis		
Essock et al	2000	ACE	social/financiador/proveedor	clozapina	no consta	antipsicóticos convencionales	no consta	efectos secundarios extra-piramidales, disruptividad, BPRS, aumento peso	Primaria
Galvin et al	1999	ACE	financiador	clozapina, risperidona	clozapina: 443.0 +/- 192.4 mg; risperidona: 7.0 +/- 3.2 mg	chlorpromazina, haloperidol	no consta	disminucion síntomas y efectos secundarios	Primaria
Ganguly et al	2003	ACE	financiador	risperidona	risperidona: 4 mg	haloperidol	haloperidol: 10 mg	adultos aptos para el empleo	Secundaria
Ginsberg et al	1998	ACB	social	risperidona, clozapina	risperidona: 6 mg; clozapina: 350 mg	antipsicóticos convencionales	haloperidol: 20 mg	menores recursos consumidos en u.m.	Secundaria
Gutierrez-recacha et al	2006	ACE	financiador	antipsicóticos atípicos (risperidona) solos o combinados con terapia psicosocial y gestión del caso clínico		tratamiento habitual, convencionales combinados con tratamiento psicosocial y gestión del caso clínico		DALYs evitados por año	Secundaria
Hamilton et al	1999	ACE-ACU	financiador	olanzapina	5 a 20 mg/día (dosis media: 10.9 mg/día en la fase aguda y 15.4 en la fase de mantenimiento)	haloperidol	de 5 a 20 mg/día (dosis media 9.9 mg/día en la fase aguda y 14.8 mg/día en la fase de mantenimiento)	respuesta clínica (BPRS y PANSS) y Quality of Life Scale	Primaria
Hayhurst et al	2002	ACE	proveedor	clozapina	clozapina: 425 mg	convencionales y atípicos (excepto clozapina)	no consta	nº admisiones, duración hospitalización	Primaria

Estudio	Año publ.	Análisis	Perspectiva	Alternativas en comparación				Medida efectividad	Fuentes
				Intervención	Dosis	Comparador	Dosis		
Heeg et al	2008	ACE	financiador	risperidona (larga acción)	risperidona (larga acción): 1.8 mg	depot convencional, risperidona oral	haloperidol depot: 3.3 mg; risperidona oral: 5 mg	recaídas evitadas, PANSS	Secundaria
Hosak et al	2002	ACE	financiador	risperidona	risperidona: 4.1 mg	antipsicóticos convencionales	chlorpromaxina: 314.9 mg; haloperidol: 9.4 mg; levomepromazina: 97.6 mg	GAF (Global Assessment of Functioning)	Primaria
Jones et al	2006	ACU	financiador	antipsicóticos atípicos (risperidona, olanzapina, amisulprida, zotepina, quetiapina)	amilsupridia: 610 mg; olanzapina: 15 mg; quetiapina: 450 mg; risperidona: 5 mg	antipsicóticos convencionales	diferentes dosis para cada fármaco (consultar paper)	QLS (y otras)	Primaria
Jonsson et al	1995	ACE	financiador	clozapina	no consta	antipsicóticos convencionales	no consta	Clinical Global Scale, Social Functioning Scale	Primaria
Knapp et al	2008	ACU	financiador	olanzapina	no consta-la empleada en la práctica clínica de los médicos participantes	risperidona, quetiapina, amisulprida, clozapina y antipsicóticos típicos (oral y depot)	no consta-la empleada en la práctica clínica de los médicos participantes	AVACs-EQ5D	Primaria
Kongsakon et al	2005	AMC	social	olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona	quetiapina: 400 mg/día; ziprasidona: 80 mg/día; risperidona: 5 mg/día; olanzapina: 10 mg/día	haloperidol	8 mg/día	varias medidas de eficacia y tolerabilidad (PANSS y BPRS; efectos adversos; abandono de la medicación; uso de anticolinérgicos)	secundaria

Estudio	Año publ.	Análisis	Perspectiva	Alternativas en comparación				Medida efectividad	Fuentes
				Intervención	Dosis	Comparador	Dosis		
Laux et al	2005	ACE-ACU	financiador	risperidona de larga acción como primera línea de tto tras una recaída	RIS (1.8 mg)	2 comparadores: haloperidol y olanzapina oral como ttos de 1ª línea (tras recaída)	HAL: 3.3 mg; OLAN: 10 mg	tiempo acumulado en episodios psicóticos-AVACs	secundaria
Lewis et al	2006	ACU	financiador	amilsuprida, olanzapina, quetiapina, risperidona	amilsuprida: 610 mg; olanzapina: 15 mg; quetiapina: 450 mg; risperidona: 5 mg	antipsicóticos convencionales (incluye depot)	chlorpromazina: 250 mg; haloperidol: 22.5; sulpirida: 813 mg; etc.	AVACs, y otras (PANSS, efectos secundarios, satisfacción)	Primaria
Lewis et al	2006	ACU	financiador	clozapina	clozapina: 333 mg	antipsicóticos atípicos	amilsuprida: 660 mg; olanzapina: 19 mg; quetiapina: 521 mg; risperidona: 6 mg	AVACs, y otras (PANSS, efectos secundarios, satisfacción)	Primaria
Lynch et al	2001	ACE	proveedor	quetiapina	no se recogieron las dosis; el estudio asume una dosis de 400 mg/día para la estimación de costes	tratamiento habitual	no se recogió; se asume (estimación de costes) un tto con thioridazine de 200 mg/día	4 escalas: BPRS; CGI; AIMS; Simpson-Angus Scale	Primaria

Estudio	Año publ.	Análisis	Perspectiva	Alternativas en comparación				Medida efectividad	Fuentes
				Intervención	Dosis	Comparador	Dosis		
Magnus et al	2005	ACE	financiador	olanzapina, risperidona, clozapina	OLAN: 15 mg/día; RIS: 5 mg/día; CLOZ: 400 mg/día	8 comparaciones: RIS vs típicos (pacientes con y sin efectos adversos; dosis bajas); OLAN vs típicos (pacientes con y sin efectos adversos; RIS); CLOZ vs típicos (pacientes resistentes al tto + deterioro bajo/alto)	no se indican en el caso de los antips. típicos	DALY	secundaria
Meltzer et al	1993	ACE-ACU	social	clozapina	dosis media diaria: 555,4 mg (pacientes que siguieron el tto completo) y 410 mg (pacientes que abandonaron el tto)	tratamiento habitual	no consta	BPRS, Global Assessment Scale (GAS), QLS, capacidad para trabajar, indicadores de independencia y tasas de rehospitalización	primaria
Mortimer et al	2003	ACE	no se indica	quetiapina	no consta	olanzapina, risperidona, ziprasidona, antipsicóticos típicos	no consta	relapse/recaída	secundaria
Niaz & Haddad	2007	ACE	financiador	risperidona larga acción inyectable	risperidona larga acción: 38.9 mg cada 2 semanas	tratamiento habitual	no consta	días de hospitalización evitados	primaria
Nicholls et al	2003	AMC	financiador	amilsupirida	amilsupirida: 690 mg	risperidona	risperidona: 7.13 mg	no necesaria	primaria

Estudio	Año publ.	Análisis	Perspectiva	Alternativas en comparación				Medida efectividad	Fuentes
				Intervención	Dosis	Comparador	Dosis		
Obradovic et al	2007	ACE	financiador	amisulprida, aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona (oral y depot) y ziprazidona	aripiprazole: 15 mg/día; risperidona: 3.9 mg/día; olanzapina: 20.1 mg/día; quetiapina: 543.4 mg/día; ziprasidona: 112.8 mg/día	haloperidol (varias formulaciones)	6.7 mg/día	remisión (no hospitalización)	secundaria
Oh et al	2001	ACU	financiador	clozapina	clozapina: 500 mg	haloperidol, chlorpromazina	haloperidol: 20 mg; chlorpromazina: 1000 mg	AVACs	secundaria
Palmer et al	1998	ACE-ACU	financiador	olanzapina	olanzapina: 10 mg	risperidona, haloperidol	risperidona: 6 mg; haloperidol: 15 mg	BPRS, AVACs, recaídas evitadas	primaria y secundaria
Palmer et al	2002	ACE	financiador	olanzapina	olanzapina: 10 mg	haloperidol, risperidona	haloperidol: 15 mg; risperidona: 6 mg	BPRS, proporción pacientes sin recaídas	secundaria
Percudani et al	1999	ACE	proveedor	clozapina	292 mg/día (media)	tratamiento habitual	haloperidol (5-18 mg/día); otros (chlorpromazine: 100-200 mg/día; levoprometazine: 100-400 mg/día; zucopentixole depot: 200 mg/28 días)	respuesta clínica (escalas Clinical Global Impression-CGI- y Global Assessment of Functioning-GAF)	primaria
Perlis et al	2005	ACU	social	clozapina como tto de 1ª línea tras test genético +	425 mg/día	no hacer el test y antipsicóticos típicos como tto. de 1ª línea (clozapina como tto de 3ª línea)	HAL: 15 mg/día; CLOZ: 425 mg/día	AVACs	secundaria

Estudio	Año publ.	Análisis	Perspectiva	Alternativas en comparación				Medida efectividad	Fuentes
				Intervención	Dosis	Comparador	Dosis		
Reid et al	1998	ACE	proveedor	clozapina	no se indica	antipsicóticos convencionales-no clozapina	no se indica	días de hospitalización evitados	primaria
Rosenheck et al	1999	ACU	financiador	clozapina	clozapina: 100-900 mg	haloperidol	haloperidol: 5-30 mg	AVAC	Primaria
Rosenheck et al	1998	ACE	social	clozapina	no se indica	haloperidol	no se indica	Composite Health Index for Schizophrenia, compuesto a partir de otros indicadores como el PANSS, QLS, relaciones sociales, funcionales, efectos adversos de la medicación,...	Primaria
Sacristán et al	1997	ACE	social	olanzapina	olanzapina: 5-20 mg (10 mg)	haloperidol	haloperidol: 5-20 mg (15 mg)	meses de remision parcial-completa (BPRS)	Primaria
Schiller et al	1999	ACE	no se indica	risperidona	no se indica	antipsicóticos convencionales	no se indica	GAF-Global Assessment of Functioning	Primaria
Surguladze et al	2005	ACE-ACU	proveedor	amilsuprida	dosis media diaria: 453 mg (rango 100-1200 mg)	tratamiento convencional	no consta	Global Assessment of Functioning (GAF) y Quality of Life Sacale (QLS)	Primaria
Taylor et al	2003	ACE	proveedor	risperidona	5.5 mg/día	olanzapina	14.1 mg/día	varias: respuestas clínica tras alta del centro (hospital); duración de la estancia	Primaria
Tilden et al	2002	ACE	financiador	quetiapina	600 mg/día	haloperidol	20 mg/día	respuesta clínica (mejora en la escala PANSS>20%)	Primaria

Estudio	Año publ.	Análisis	Perspectiva	Alternativas en comparación				Medida efectividad	Fuentes
				Intervención	Dosis	Comparador	Dosis		
Tunis et al	2006	ACE	financiador	olanzapina	10 mg/día	antipsicóticos convencionales + OLAN en caso de 2 fallos; risperidona	no se indica la dosis de antips. típicos; risperidona (1 mg 2 veces al día)	días de respuesta (BPRS<18 & Lehman QoL Scale>18)	Primaria
Tunis et al	1999	ACE	financiador	olanzapina	5-20 mg/día	haloperidol	5-20 mg/día	SF-36	Primaria
Yang et al	2005	ACE	social	risperidona	diferentes dosis según el estadio; si responde al tto 25 mg/14 días + 3mg/día; respuesta inadecuada 37,5 mg/14 días + 6mg/día	olanzapina y haloperidol	OLAN: si responde 15mg/día; si no responde 20 mg/día; HAL: si responde 100mg/28 días; si no responde 200 mg/28 días	respuesta clínica (% pacientes)	secundaria

TABLA A2.3. COSTES CONSIDERADOS EN LAS EVALUACIONES ECONOMICAS DE ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN

Estudio	Año publ.	Fuentes	Costes sanitarios considerados				Costes sociales		Año de la estimación
			Med.	Hosp.	AE	Otros sanitarios	Pérdidas laborales	Costes de cuidados (formales o informales)	
Almond et al	2000	secundaria	sí	sí	sí	sí	■	■	1996
Beard et al	2006	secundaria	sí	sí	sí	sí	■	■	2002
Bernardo et al	2007	primaria	sí	sí	sí	sí	■	■	2005
Bobes et al	2004	primaria y secundaria	sí	sí	sí	sí	■	■	2002
Bounthavong et al	2007	secundaria	sí	sí	sí	sí	■	■	2005
Cañas et al	2007	primaria	sí	sí	no	sí	■	■	2005
Chouinard et al	1997	secundaria	sí	no	no	no	■	■	1996
Chue et al	2005	secundaria	sí	sí	sí	sí	■	■	2003
Coley et al	1999	primaria y secundaria	sí	sí	no	no	■	■	1995
Davies et al	1998	Secundaria	sí	sí	sí	sí	■	■	no se indica
Davies et al	1993	Secundaria	sí	sí	sí	sí	■	■	no se indica
Davies et al	2007	primaria y secundaria	sí	sí	sí	sí	■	■	2002
De graeve et al	2005	Secundaria	sí	sí	sí	sí	■	■	no se indica
Del paggio et al	2002	primaria y secundaria	sí	sí	sí	sí	■	■	1996
Duggan et al	2003	Secundaria	sí	sí	sí	sí	■	■	no se indica
Edwards et al	2005	Secundaria	sí	sí	sí	sí	■	■	2003
Essock et al	2000	Secundaria	sí	sí	sí	sí	confuso	formal	1991
Galvin et al	1999	Primaria	sí	sí	sí	sí	■	■	1997
Ganguly et al	2003	Secundaria	sí	sí	sí	sí	■	■	2001
Ginsberg et al	1998	Secundaria	sí	sí	sí	sí	sí	no	1996
Gutierrez-recacha et al	2006	Secundaria	sí	sí	sí	sí	■	■	2000
Hamilton et al	1999	primaria + secundaria	sí	sí	sí	sí	■	■	1995
Hayhurst et al	2002	no consta	no	sí	no	no	■	■	no se indica

Estudio	Año publ.	Fuentes	Costes sanitarios considerados				Costes sociales		Año de la estimación
			Med.	Hosp.	AE	Otros sanitarios	Pérdidas laborales	Costes de cuidados (formales o informales)	
Heeg et al	2008	Secundaria	sí	sí	sí	sí	■	■	2003
Hosak et al	2002	primaria y secundaria	sí	sí	sí	no	■	■	1998
Jones et al	2006	primaria y secundaria	sí	sí	sí	sí	■	■	1999
Jonsson et al	1995	Primaria	sí	sí	sí	sí	■	■	1990
Knapp et al	2008	primaria y secundaria	sí	sí	sí	sí	■	■	2004
Kongsakon et al	2005	Secundaria	sí	sí	sí	sí	sí	no	2004
Laux et al	2005	Secundaria	sí	sí	sí	sí	■	■	2004
Lewis et al	2006	primaria y secundaria	sí	sí	sí	sí	■	■	2001
Lewis et al	2006	primaria y secundaria	sí	sí	sí	sí	■	■	2001
Lynch et al	2001	Primaria	sí	sí	no	no	■	■	1999
Magnus et al	2005	Secundaria	sí	no	no	sí	■	■	2000
Meltzer et al	1993	primaria y secundaria	sí	sí	sí	sí	sí	sí	1987
Mortimer et al	2003	Secundaria	sí	no se indica	no se indica	no se indica	■	■	no se indica
Niaz & Haddad	2007	primaria y secundaria	sí	sí	no	no	■	■	2004
Nicholls et al	2003	primaria y secundaria	sí	sí	sí	sí	■	■	2000
Obradovic et al	2007	Secundaria	sí	sí	sí	sí	■	■	2005
Oh et al	2001	Secundaria	sí	sí	sí	sí	■	■	1995
Palmer et al	1998	Secundaria	sí	sí	sí	sí	■	■	1995
Palmer et al	2002	Secundaria	sí	sí	sí	sí	■	■	2000
Percudani et al	1999	Primaria	sí	sí	sí	sí	■	■	1995
Perlis et al	2005	Secundaria	sí	sí	sí	sí	no	no	1999
Reid et al	1998	Primaria	no	sí	no	no	■	■	no se indica
Rosenheck et al	1999	primaria y secundaria	sí	sí	sí	sí	■	■	no se indica

Estudio	Año publ.	Fuentes	Costes sanitarios considerados				Costes sociales		Año de la estimación
			Med.	Hosp.	AE	Otros sanitarios	Pérdidas laborales	Costes de cuidados (formales o informales)	
Rosenheck et al	1998	Primaria	sí	sí	sí	sí	sí	sí	no se indica
Sacristán et al	1997	Secundaria	sí	sí	sí	sí	■	■	1995
Schiller et al	1999	Primaria	sí	sí	sí	sí	■	■	1994
Surguladze et al	2005	Primaria	sí	sí	sí	sí	■	■	1998
Taylor et al	2003	Primaria	sí	no	no	sí	■	■	2000
Tilden et al	2002	primaria y secundaria	sí	sí	sí	sí	■	■	2000
Tunis et al	2006	primaria y secundaria	sí	sí	sí	sí	■	■	2001
Tunis et al	1999	primaria y secundaria	sí	sí	no	no	■	■	1995
Yang et al	2005	Secundaria	sí	sí	sí	sí	no	sí	2001

TABLA A2.4. CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS DE LAS EVALUACIONES ECONÓMICAS DE ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN

Estudio	Año publ.	Horiz. Temp.	Descuento				Análisis sensibilidad		
			Costes		Benef		Sí/no	Tipo de AS	Modelo empleado
			Sí/no	tasa	Sí/no	Tasa			
Almond et al	2000	5 años	sí	6%	no consta		sí	univariante	Markov
Beard et al	2006	12 meses	no necesaria	■	no necesaria	■	sí	univariante	Markov
Bernardo et al	2007	12 meses	no necesaria	■	no necesaria	■	sí	univariante	■
Bobes et al	2004	12 meses	no necesaria	■	no necesaria	■	sí	univariante	Markov
Bounthavong et al	2007	3 meses	no necesaria	■	no necesaria	■	sí	univariante; bivariante	árbol de decisión
Cañas et al	2007	no se indica una fecha-corto plazo	no necesaria	. ■	no necesaria	. ■	sí	univariante; probabilístico	simulación bootstrap
Chouinard et al	1997	toda la vida	no consta	.	no consta		sí	univariante	
Chue et al	2005	5 años	Sí	5%	sí	5%	sí	univariante	simulación Monte Carlo
Coley et al	1999	12 meses	no necesaria	■	no necesaria	■	no	■	■
Davies et al	1993	12 meses/toda la vida	Sí	6%	no consta	.	sí	univariante	árbol de decisión
Davies et al	1998	2 años	no consta	.	no consta	.	sí	univariante	árbol de decisión
Davies et al	2007	12 meses	no necesaria	■	no necesaria	■	sí	univariante; probabilístico	■
De graeve et al	2005	2 años	Sí	3%	no consta	.	sí	univariante	árbol de decisión
Del paggio et al	2002	24 meses (12+12)	no consta	.	no consta	.	no	■	■
Duggan et al	2003	40 años	Sí	6%	sí	1.5%	sí	univariante	■
Edwards et al	2005	12 meses	no necesaria	■	no necesaria	■	sí	univariante	árbol de decisión
Essock et al	2000	2 años	no consta	.	no consta	.	sí	probabilístico	simulación bootstrap

Estudio	Año publ.	Horiz. Temp.	Descuento				Análisis sensibilidad		
			Costes		Benef		Sí/no	Tipo de AS	Modelo empleado
			Sí/no	tasa	Sí/no	Tasa			
Galvin et al	1999	12 meses + 3 meses + 12 meses	no consta	.	no consta	.	no	■	■
Ganguly et al	2003	12 meses	no necesaria	■	no necesaria	■	sí	univariante	simulación Monte Carlo
Ginsberg et al	1998	Toda la vida	sí	5%	Sí	5%	sí	univariante	■
Gutierrez-recacha et al	2006	toda la vida, duración tratamiento 10 años	sí	3%	Sí	3%	sí	univariante	Modelo de transición de estados poblacionales PopMod
Hamilton et al	1999	12 meses	no necesaria	■	no necesaria	■	no	■	■
Hayhurst et al	2002	48 meses (24+24)	no consta	.	no consta	.	no	■	■
Heeg et al	2008	5 años	sí	5%	sí	5%	sí	univariante	simulación Monte Carlo
Hosak et al	2002	24 meses (12+12)	no consta	.	no consta	.	sí	univariante	■
Jones et al	2006	12 meses	no necesaria	■	no necesaria	■	no	■	■
Jonsson et al	1995	36 meses (18+18)	no consta	.	no consta	.	no	■	■
Knapp et al	2008	12 meses	no necesaria	■	no necesaria	■	sí	probabilístico	simulación bootstrap
Kongsakon et al	2005	12 meses	no necesaria	■	no necesaria	■	no	■	■
Laux et al	2005	5 años	Sí	5%	sí	5%	sí	univariante	Modelo de simulación de eventos discretos

Estudio	Año publ.	Horiz. Temp.	Descuento				Análisis sensibilidad		
			Costes		Benef		Sí/no	Tipo de AS	Modelo empleado
			Sí/no	tasa	Sí/no	Tasa			
Lewis et al	2006	12 meses	no necesaria	■	no necesaria	■	sí	univariante; probabilístico	simulación bootstrap
Lewis et al	2006	12 meses	no necesaria	■	no necesaria	■	sí	univariante; probabilístico	simulación bootstrap
Lynch et al	2001	24 meses (12+12)	no consta	.	no consta	.	no	■	■
Magnus et al	2005	toda la vida del paciente	Sí	3%	sí	3%	no	■	Markov con simulación de Montecarlo
Meltzer et al	1993	48 meses (24+24)	IPC, no se indica cifra	.	no se indica	.	no	■	■
Mortimer et al	2003	12 meses	no necesaria	■	no necesaria	■	no	■	Modelo de transiciones entre estados con simulación bootstrap
Niaz & Haddad	2007	35 meses	no consta	.	no consta	.	no	■	■
Nicholls et al	2003	6 meses	no necesaria	■	no necesaria	■	sí	univariante	■
Obradovic et al	2007	12 meses	no necesaria	■	no necesaria	■	sí	univariante	árbol de decisión
Oh et al	2001	12 meses	no necesaria	■	no necesaria	■	sí	univariante	árbol de decisión
Palmer et al	2002	5 años	Sí	5%	sí	5%	sí	univariante	Markov
Palmer et al	1998	5 años	Sí	5%	sí	5%	sí	univariante	Markov
Percudani et al	1999	24 meses (12+12)	no consta		no consta		no	■	■
Perlis et al	2005	toda la vida del paciente	Sí	3%	sí	3%	sí	univariante	Markov

Estudio	Año publ.	Horiz. Temp.	Descuento				Análisis sensibilidad		
			Costes		Benef		Sí/no	Tipo de AS	Modelo empleado
			Sí/no	tasa	Sí/no	Tasa			
Reid et al	1998	12 meses	no consta	.	no consta		no	■	■
Rosenheck et al	1999	12 meses	no necesaria	■	no necesaria	■	sí	mejor/peor escenario	■
Rosenheck et al	1998	12 meses	no necesaria	■	no necesaria	■	sí	mejor/peor escenario	■
Sacristán et al	1997	5 años	sí	6%	sí	6%	sí	univariante	Markov
Schiller et al	1999	24 meses (12+12)	no consta	.	no consta		no	■	simulación bootstrap
Surguladze et al	2005	24 meses (12+12)	no consta		no consta		no	■	■
Taylor et al	2003	8 meses (4+4)	no necesaria	■	no necesaria	■	no	■	■
Tilden et al	2002	5 años	sí	6%	sí	1.5%	sí	univariante	Markov
Tunis et al	1999	12 meses	no necesaria	■	no necesaria	■	no	■	simulación bootstrap
Tunis et al	2006	12 meses	no necesaria	■	no necesaria	■	sí	probabilístico	simulación bootstrap
Yang et al	2005	2 años	no consta		no consta		sí	univariante	árbol de decisión (no mostrado)

TABLA A2.5. CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS DE LOS ESTUDIOS COSTE UTILIDAD DE ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN

Autor	Comparación	Tipo pacientes	Se detallan dosis	Horizonte temporal	Resultado cualitativo	Ratios o resultados detallados	Análisis sensibilidad	Existe conflicto de intereses	El resultado favorece al patrocinador/compañía para la que trabaja uno de los investigadores	Comentarios
Beard et al.	OLZ vs. RISP	Episodios agudos	Sí	12 meses	OLZ domina a RISP	-21.096 €/0,06 AVAC	Univariante	Sí	Sí-Eli Lilly	
Chouinard et al.	RISP vs. HAL	No naive con esquizofrenia en distinto grado	Sí	lifetime	RISP más efectiva y más costosa que HAL	ACU incremental= 24.250 dólares canadienses/AVAC.	Univariante	Sí	Sí-Janssen	Tamaño muestral pequeño. Solo considera coste de los fármacos. El cálculo de los AVAC es muy cuestionable
Davies et al.	Atípicos (exc. CLO) vs. Típicos	Mala tolerancia o falta de respuesta	No	12 meses	Típicos dominan a atípicos	Típicos: 18.858 £/0,74 AVAC. Atípicos: 20.118 £/0,67 AVAC	Univariante y probabilístico	No		Curva de aceptabilidad: 75% de probabilidad de que los antips. típicos sean eficientes para una disposición a pagar de 35.000 £/AVAC

Autor	Comparación	Tipo pacientes	Se detallan dosis	Horizonte temporal	Resultado cualitativo	Ratios o resultados detallados	Análisis sensibilidad	Existe conflicto de intereses	El resultado favorece al patrocinador/compañía para la que trabaja uno de los investigadores	Comentarios
Hamilton et al.	OLZ vs. HAL	Mala tolerancia y falta de respuesta	Sí	12 meses	OLZ domina a HAL	Fase aguda Costes: 6114 vs 6502 (dif. Significativa) QoL scale (% pacientes que mejoran): 32.7 vs. 24.8	No. Tests estadísticos	Sí	Sí-Eli Lilly	Se incluye asistencia sociosanitaria. En las fases de mantenimiento (semanas 14, 22, 30, 38 y 46) las diferencias en respuestas clínica y QoL no fueron estadísticamente significativas
						fase de mantenimiento Costes: 15.594 vs. 16.230 QoL scale (% pacientes que mejoran): 55.7 vs. 39.3				

Autor	Comparación	Tipo pacientes	Se detallan dosis	Horizonte temporal	Resultado cualitativo	Ratios o resultados detallados	Análisis sensibilidad	Existe conflicto de intereses	El resultado favorece al patrocinador/compañía para la que trabaja uno de los investigadores	Comentarios
Jones et al.	Atípicos (exc. CLO) vs. Típicos	Resistentes a otros ttos.	Sí	12 meses	Típicos dominan a atípicos	Típicos: 34.750 \$ / 53,2 QLS. Atípicos: 37.185 \$ / 51,3 QLS.	No. Presentación de resultados con IC.	No		Los resultados de QLS las 12, 26 y 52 semanas son favorables a los Antipsicóticos Primera Generación (diferencias estadísticamente no significativas)
Knapp et al.	OLZ vs. otros atípicos y típicos	No naive en su mayoría	No	12 meses	OLZ domina a QUETIA y AMIL; en el resto de comparaciones OLZ presenta una relación CE muy favorable	<ul style="list-style-type: none"> - OLZ vs. RISP: ACU incr. = 5.156 £/AVAC - OLZ vs. QUETIAP: ACU incr: OLZ dominante - OLZ vs. AMIIS: ACU incr: OLZ dominante - OLZ vs. Típicos orales: ACU incr = 15.696 £/AVAC - OLZ vs. CLO: ACU incr = 775 £/AVAC - OLZ vs. Típicos depot: ACU incr = 23.331 £/AVAC 	Probabilística	Sí	Sí-Eli Lilly	<p>Tamaño muestral muy alto (estudio SOHO)</p> <p>No constan dosis (se refiere práctica clínica habitual)</p> <p>El análisis de sensibilidad probabilística indica un resultado muy favorable a OLZ para un umbral de aceptabilidad de 30.000 £/AVAC</p>

Autor	Comparación	Tipo pacientes	Se detallan dosis	Horizonte temporal	Resultado cualitativo	Ratios o resultados detallados	Análisis sensibilidad	Existe conflicto de intereses	El resultado favorece al patrocinador/compañía para la que trabaja uno de los investigadores	Comentarios
Laux et al.	RISP LA vs. Atípicos orales vs. Típicos Depot	Que han experimentado varias recaídas con recuperación total o parcial entre episodios	Sí	5 años	RISP LA domina a HAL DEPOT y a OLZ como tratamiento de primera línea tras una recaída	<p>AVAC ganados en pacientes que comienzan con HAL depot= 1,78</p> <p>AVAC ganados en pacientes que comienzan con RIS LA= 1,7</p> <p>AVAC ganados en pacientes que comienzan con OLZ oral= 1,79</p> <p>Costes incrementales RISP LA vs. HAL depot= -1.608 euros</p> <p>Costes incrementales RISP LA vs OLZ oral= -5.422 euros</p>	Univariante	Sí	Sí-Janssen	También figura el coste incremental por PANSS y por recaídas evitadas

Autor	Comparación	Tipo pacientes	Se detallan dosis	Horizonte temporal	Resultado cualitativo	Ratios o resultados detallados	Análisis sensibilidad	Existe conflicto de intereses	El resultado favorece al patrocinador/compañía para la que trabaja uno de los investigadores	Comentarios
Lewis et al. (a)	Atípicos (exc. CLO) vs. Típicos	Con inadecuada respuesta clínica o efectos secundarios	Sí	12 meses	Típicos dominan a Atípicos (aunque la dominancia no es estadísticamente significativa para el caso base)	<i>Outcomes:</i> Típicos= 0.74 AVAC; Atípicos= 0.66 AVAC; diferencia en AVAC=0.08 <i>Costes:</i> Típicos=18849 £; Atípicos= 20123 £; diferencia en costes=-1274 £.	Univariante y probabilístico. Simulación bootstrap	No		Curva de aceptabilidad: 65% de probabilidad de que los antipsicóticos atípicos fueran coste efectivos para un umbral de 0 euros por AVAC
Lewis et al. (b)	CLO vs Atípicos	Con falta de respuesta clínica a dos o más antipsicóticos	Sí	12 meses	No se puede establecer dominancia. Mejora significativa en síntomas pero no en calidad de vida al utilizar clozapina; también mayores costes	<i>Outcomes:</i> CLO= 0.74 AVAC; Atípicos= 0.68 AVAC; diferencia en AVAC=0.07. <i>Costes:</i> CLO=33781 £; Atípicos= 28431 £; diferencia en costes=5350 £ ICER= 80400 £	Univariante y probabilístico. Simulación bootstrap	No		Curva de aceptabilidad: para una disposición a pagar de 50000 £ por AVAC ganado, la probabilidad de que clozapina sea coste efectiva es del 36%

Autor	Comparación	Tipo pacientes	Se detallan dosis	Horizonte temporal	Resultado cualitativo	Ratios o resultados detallados	Análisis sensibilidad	Existe conflicto de intereses	El resultado favorece al patrocinador/compañía para la que trabaja uno de los investigadores	Comentarios
Meltzer et al.	CLO vs. tto. Habitual	Resistentes al tto.	Sí en atípicos; No en tto. habitual	2 años (pre) + 2 años (post) (Mirror image design)	Según autores, CLO domina al tto. Habitual. Ahora bien, hay 2 grupos diferenciados.	<p>Costes (comparación pre vs. Post): Pacientes que completan el tratamiento (n=37): 42.935 \$ vs. (mediana) 23.772 \$ (mediana) Pacientes que abandonaron (n=10) 35.752 \$ (mediana) vs 89.824 \$ (mediana)</p> <p>QLS score:</p> <p>Pacientes que completan el tratamiento (n=37): 29,7vs. 70,3 Pacientes que abandonaron (n=10): 29,6 vs. 24</p>	No. Estadísticos descriptivos	Sí	Sí-Sandoz	<p>No indica de forma precisa la tasa de descuento</p> <p>La muestra pasa de 96 paciente a sólo 37 sobre los que se tiene información sobre el coste</p> <p>Aunque los autores señalan como dominante la clozapina, parece que hay dos grupos claramente diferenciados. Aquellos que completan el tratamiento a los dos años y aquellos que abandonan antes. En todo caso, de 96 pacientes que inician el estudio sobre 46 no se recogieron datos de costes.</p>

Autor	Comparación	Tipo pacientes	Se detallan dosis	Horizonte temporal	Resultado cualitativo	Ratios o resultados detallados	Análisis sensibilidad	Existe conflicto de intereses	El resultado favorece al patrocinador/compañía para la que trabaja uno de los investigadores	Comentarios
Oh et al.	OLZ vs. HAL vs. CHLOR	Resistentes al tto.	Sí	12 meses	CLO domina a HAL y a CHLOR	CLO: 90.727\$ / 0,86 AVAC. HAL & CHLOR: 129.607 \$ / 0,82 AVAC.	Univariante	No consta		
Palmer et al.	OLZ vs. RISP vs. HAL	Que han padecido múltiples episodios	Sí	5 años	OLZ domina a sus alternativas	OLZ: 92.593 \$ / 3,25 AVAC. RISP: 94.468 \$ / 3,12 AVAC. HAL: 94.132 \$ / 2,96 AVAC.	Univariante	Sí	Sí-Eli Lilly	Costes unitarios de los recursos empleados muy elevados.
Perlis et al.	Combinación test genético y tto. Con CLO	Episodios agudos	Sí	Toda la vida del paciente	Test genético+CLO es coste-efectivo frente a CLO como primera línea y frente a CLO como tto. de rescate	ACU incremental [Test + Test (+) + CLO 1 st vs No test + CLO 3 st]= 47.705 \$ / AVAC	Univariante	No consta		
Rosenheck et al.	CLO vs. HAL	Resistentes a ttos. Con otros fármacos	No en CLO; Sí en HAL	12 meses	CLO domina a HAL	Δ costes = -759 (<i>low hospital users</i>); -7.134 (<i>high hospital users</i>) Δ AVAC = 2,2 (<i>low hospital users</i>); 3,7 (<i>high hospital users</i>)	Tipo mejor/peor escenario	No consta		

TABLA A2.6. RESULTADOS DE LAS EVALUACIONES ECONOMICAS DE ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN

Estudio	Año publ.	Ratios Coste efectividad incrementales	Ratios Coste utilidad incrementales	Dominancia	Curva de aceptabilidad	Estadio de los pacientes	Conclusión cualitativa
Almond et al	2000	no	■	sí	■	mala tolerancia y falta de respuesta clínica	las 3 terapias son neutrales en costes, los de segunda generación son más efectivos
Beard et al	2006	■	no	sí	■	episodio agudo	olanzapina domina a risperidona
Bernardo et al	2007	Sí	■	no	No	situación estable	Ziprasidona coste-efectiva vs placebo
Bobes et al	2004	Sí	■	sí		no está claro	ziprasidona domina al resto de antipsicóticos típicos y atípicos
Bounthavong et al	2007	No	■	sí (atípicos frente a típico; no comparación entre atípicos)	No	no está claro	olanzapina, risperidona son dominantes frente a haloperidol
Cañas et al	2007	Sí	■	no	Sí	episodio agudo	Ziprasidona es coste-efectiva vs haloperidol
Chouinard et al	1997		sí	no	No	pacientes no naive con esquizofrenia en distinto grado	risperidona es coste-efectiva frente a haloperidol
Chue et al	2005	■	■	sí	■	resistentes a tratamiento	risperidona de larga acción domina risperidona oral y haloperidol depot
Coley et al	1999	No	■	sí	■	episodio agudo	risperidona no mejora tasas de rehospitalización, y es más cara que los antipsicóticos convencionales
Davies et al	1993	Sí	■	sí	■	pacientes estables para prevenir recaídas, se incluye clozapina para como alternativa de tratamiento para pacientes resistentes	risperidona domina a haloperidol

Estudio	Año publ.	Ratios Coste efectividad incrementales	Ratios Coste utilidad incrementales	Dominancia	Curva de aceptabilidad	Estadio de los pacientes	Conclusión cualitativa
Davies et al	1998	No	■	sí	■	mala tolerabilidad o falta de respuesta clínica	clozapina domina a los antipsicóticos convencionales
Davies et al	2007	■	No	Sí	Sí	pacientes resistentes al tratamiento, de larga duración/crónicos	Medicamentos convencionales ocasionan un menor coste y mejores resultados en AVAC que los atípicos
De graeve et al	2005	Sí	■	sí	■	pacientes diagnosticados hace menos de 5 años y tratados durante al menos 1 año	risperidona de larga acción domina a olanzapina oral y haloperidol depot
Del paggio et al	2002	No	■	sí	■	no está claro (pacientes indigentes cubiertos que comienzan tto con olanzapina)	olanzapina es más efectiva que convencionales; descenso en coste no significativo
Duggan et al	2003	Sí	■	no	No	resistentes a tratamiento	clozapina es coste-efectiva frente a los antipsicóticos convencionales
Edwards et al	2005	No	■	sí	■	recaída que supone hospitalización	risperidona de larga acción domina a RISP oral, QUE, ZIP, ARI, HAL depot
Essock et al	2000	No	■	Sobre algunos medicamentos	Sí	pacientes resistentes al tratamiento, hospitalizados de larga duración	clozapina es más efectiva que los antipsicóticos convencionales en algunas, pero no en todas, medidas de efectividad, siendo similar en costes
Galvin et al	1999	No	■	Sí	■	pacientes no naive	Los antipsicóticos atípicos son más efectivos y menos costosos que los antipsicóticos convencionales
Ganguly et al	2003	Sí	■	No	No	pacientes no internados, o recientemente dados de alta del hospital	risperidona aumenta nº personas aptas para trabajo con mayores costes. Desde un punto de vista social su uso estaría justificado

Estudio	Año publ.	Ratios Coste efectividad incrementales	Ratios Coste utilidad incrementales	Dominancia	Curva de aceptabilidad	Estadio de los pacientes	Conclusión cualitativa
Ginsberg et al	1998	■	■	Sí	■	pacientes resistentes al tratamiento con convencionales	Beneficio neto para risperidona y clozapina respecto típicos; clozapina domina risperidona
Gutierrez-recacha et al	2006	Sí	■	No	No	no está claro (pacientes esquizofrénicos en general)	Haloperidol más terapia psicosocial (solo o junto a gestión del caso clínico) es la opción con mejor relación coste-efectividad
Hamilton et al	1999	No	no	Sí	■	mala tolerancia y falta de respuesta clínica	olanzapina domina a haloperidol
Hayhurst et al	2002	no	■	Sí	■	no está claro aunque parece ser pacientes resistentes al tratamiento	clozapina es una opción coste-efectiva en pacientes con esquizofrenia severa en condiciones clínicas habituales
Heeg et al	2008	no	■	Sí	■	episodio agudo	risperidona de larga acción domina risperidona oral y haloperidol depot
Hosak et al	2002	no	■	Sí	■	no está claro (pacientes estables para prevenir recaídas)	outcomes similares, pero risperidona más cara que convencionales
Jones et al	2006	■	no	sí (convencionales dominan débilmente!)	No	pacientes resistentes al tratamiento	neutralidad en costes y en resultados, dominancia débil a favor convencionales
Jonsson et al	1995	sí	■	no	No	resistentes a tratamiento	clozapina es más efectiva que los tratamientos convencionales; es más costosa a corto plazo pero genera ahorros a largo plazo
Knapp et al	2008	■	sí	frente a parte de los comparadores	Sí	Pacientes no naive en su mayoría (86%)	olanzapina domina a quitapina y amilsuprida; en el resto de comparaciones olanzapina presenta una relación CE muy favorable

Estudio	Año publ.	Ratios Coste efectividad incrementales	Ratios Coste utilidad incrementales	Dominancia	Curva de aceptabilidad	Estadio de los pacientes	Conclusión cualitativa
Kongsakon et al	2005	no	■	olanzapina domina al resto de ant.atip, pero no a haloperidol	No	no se indica	se recomienda olanzapina frente al resto de medicamentos
Laux et al	2005	no	no	Sí	■	pacientes que habían experimentado varias recaídas con recuperación total o parcial entre episodios	risperidona domina a haloperidol y a onlanzapina como tratamiento de primera línea tras una recaída
Lewis et al	2006	■	sí	sí, pero no significativa (convencionales)	Sí	pacientes resistentes al tratamiento (en sentido estricto)	convencionales son más baratos (estdíst. no signif.) y con mejores resultados en salud
Lewis et al	2006	■	sí	No	Sí	pacientes resistentes al tratamiento (en sentido amplio)	clozapina más efectiva en remisión de síntomas pero ello no se refleja en mejor CVRS, presentando mayores costes que el resto de atípicos
Lynch et al	2001	no	■	Sí	■	episodios agudos y con respuesta parcial a tto previos	quetapine mejora el resultado clínico y no supone un mayor coste
Magnus et al	2005	sí	■	No	No	varios escenarios	el medicamento recomendado depende del riesgo del paciente concreto que recibe el tratamiento
Meltzer et al	1993	no	no	sí	■	resistentes a tratamiento	clozapina ahorra costes sanitarios y sociales y mejora la respuesta clínica de los pacientes resistentes a otros tratamientos
Mortimer et al	2003	no	■	frente a parte de los comparadores	No	no está claro	quetiapinadomina a los antipsicóticos típicos, a olanzapina y a risperidona y es similar en efectividad y costes a la ziprasidona

Estudio	Año publ.	Ratios Coste efectividad incrementales	Ratios Coste utilidad incrementales	Dominancia	Curva de aceptabilidad	Estadio de los pacientes	Conclusión cualitativa
Niaz & Haddad	2007	no	■	sí	No	resistentes a tratamiento	risperidona de larga acción inyectable es coste efectiva frente al tratamiento habitual
Nicholls et al	2003		■	sí	No	pacientes no naive con falta de respuesta clínica	amilsuprida domina a risperidona (diferencia en costes no es est. signif.)
Obradovic et al	2007	sí	■	olanzapina domina al resto de ant.atip, pero no a haloperidol	No	recaída que supone hospitalización	olanzapina y risperidona son las estrategias recomendadas
Oh et al	2001		sí	sí	■	resistentes a tratamiento	clozapina domina a haloperidol y chlorpromazina
Palmer et al	2002	sí	sí	sí	■	pacientes que han experimentado múltiples episodios	olanzapina domina a risperidona y presenta un favorable resultado CE frente a haloperidol
Palmer et al	1998	sí	■	sí	No	pacientes que han experimentado múltiples episodios	olanzapina domina a haloperidol y a risperidona
Percudani et al	1999	no	■	sí	■	resistentes a tratamiento	clozapina dominante vs tratamiento convencional
Perlis et al	2005	Sí	■	no	No	episodio agudo	test genético+clozapina es coste-efectivo frente a clozapina como primera línea y frente a clozapina como tratamiento de rescate
Reid et al	1998	Sí	■	sí	■	resistentes a tratamiento	clozapina es dominante vs antipsicóticos habituales
Rosenheck et al	1999		no	sí	■	resistentes a tratamiento	clozapina domina a haloperidol (neutralidad en costes, superior efectividad)
Rosenheck et al	1998		■	sí	■	resistentes a tratamiento	clozapina domina a haloperidol en pacientes resistentes a otros tratamientos

Estudio	Año publ.	Ratios Coste efectividad incrementales	Ratios Coste utilidad incrementales	Dominancia	Curva de aceptabilidad	Estadio de los pacientes	Conclusión cualitativa
Sacristán et al	1997	Sí	■	no	No	episodio agudo	olanzapina demuestra buena relación coste-efectividad
Schiller et al	1999	No	■	no	No	situación estable	no existieron diferencias estadísticamente significativas ni en costes ni en efectividad
Surguladze et al	2005	No	no	sí	■	no está claro	el uso de amisuprida podría ser coste efectivo en ciertos grupos de pacientes con esquizofrenia
Taylor et al	2003	No	■	sí	■	episodio agudo	risperidona domina a olanzapina
Tilden et al	2002	No	■	sí	■	resistentes a tratamiento	quetiapinaes dominante vs haloperidol
Tunis et al	1999	no	■	sí	■	episodio agudo y recaída	OLAN domina a antipsicóticos convencionales y a RIS (similares costes, mejores resultados de efectividad)
Tunis et al	2006	no	■	sí	■	efecto adverso	olanzapina donima a haloperidol
Yang et al	2005	no	■	sí	■	situación estable	risperidona es CE feente a olanzapina y frente a los antipsicótico habituales

TABLA A2.7. RESULTADOS POSITIVOS Y FINANCIACION DE LOS ESTUDIOS

Autor	Año Publ	Comparación	Medicamento	Financiación	Financiación Laboratorio	Conflicto de intereses	Estadio de los pacientes	Resultado Evaluación	Favorece Financiado (si es un laboratorio)
Almond et al	2000	olanzapina, risperidona	haloperidol	privada	Sí	sí	mala tolerancia y falta de respuesta clínica	las 3 terapias son neutrales en costes, los atípicos son más efectivos	Sí
Beard et al	2006	olanzapina	risperidona	no consta	.	sí	episodio agudo	olanzapina domina a risperidona	.
Bernardo et al	2007	ziprasidona	placebo	privada	Sí	sí	situación estable	Ziprasidona coste-efectiva vs placebo	Sí
Bobes et al	2004	ziprasidona, olanzapina, risperidona	haloperidol	no consta	no consta	sí	no está claro	ziprasidona domina al resto de antipsicóticos típicos y atípicos	sí
Bounthavong et al	2007	olanzapina, risperidona	haloperidol	no consta	no consta	no consta	no está claro	olanzapina, risperidona son dominantes frente a haloperidol	.
Cañas et al	2007	ziprasidona	haloperidol	privada	Sí	Sí	episodio agudo	Ziprasidona es coste-efectiva vs haloperidol	Sí
Chouinard et al	1997	risperidona	haloperidol, placebo	privada	Sí	Sí	pacientes no naive con esquizofrenia en distinto grado	risperidona es coste-efectiva frente a haloperidol	Sí
Chue et al	2005	risperidona (larga acción)	haloperidol depot, olanzapina, clozapina, risperidona oral	privada	Sí	Sí	resistentes a tratamiento	risperidona de larga acción domina risperidona oral y haloperidol depot	Sí

Autor	Año Publ	Comparación	Medicamento	Financiación	Financiación Laboratorio	Conflicto de intereses	Estadio de los pacientes	Resultado Evaluación	Favorece Financiado (si es un laboratorio)
Coley et al	1999	risperidona	perphenazina, haloperidol	no consta	no consta	no consta	episodio agudo	risperidona no mejora tasas de rehospitalización, y es más cara que los antipsicóticos convencionales	.
Davies et al	1993	risperidona	haloperidol	privada	Sí	Sí	pacientes estables para prevenir recaídas, se incluye clozapina para como alternativa de tratamiento para pacientes resistentes	risperidona domina a haloperidol	sí
Davies et al	1998	clozapina	antipsicóticos convencionales	privada	Sí	sí	mala tolerabilidad o falta de respuesta clínica	clozapina domina a los antipsicóticos convencionales	sí
Davies et al	2007	Antipsicóticos atípicos (risperidona, olanzapina, amisulprida, quetiapina)	antipsicóticos convencionales	Pública	No	No	pacientes resistentes al tratamiento, de larga duración/crónicos	Medicamentos convencionales ocasionan un menor coste y mejores resultados en AVAC que los atípicos	

Autor	Año Publ	Comparación	Medicamento	Financiación	Financiación Laboratorio	Conflicto de intereses	Estadio de los pacientes	Resultado Evaluación	Favorece Financiado (si es un laboratorio)
De graeve et al	2005	risperidona (larga acción)	olanzapina oral, haloperidol depot	no consta	no consta	sí	pacientes diagnosticados hace menos de 5 años y tratados durante al menos 1 año	risperidona de larga acción domina a olanzapina oral y haloperidol depot	sí
Del paggio et al	2002	olanzapina	otros antipsicóticos	no consta	no consta	no consta	no está claro (pacientes indigentes cubiertos que comienzan tto con olanzapina)	olanzapina es más efectiva que convencionales; descenso en coste no significativo	.
Duggan et al	2003	clozapina	antipsicóticos convencionales	privada	Sí	sí	resistentes a tratamiento	clozapina es coste-efectiva frente a los antipsicóticos convencionales	sí
Edwards et al	2005	risperidona (larga acción)	risperidona oral, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, aripiprazol, haloperidol depot	privada	Sí	sí	recaída que supone hospitalización	risperidona de larga acción domina a RISP oral, QUE, ZIP, ARI, HAL depot	Sí

Autor	Año Publ	Comparación	Medicamento	Financiación	Financiación Laboratorio	Conflicto de intereses	Estadio de los pacientes	Resultado Evaluación	Favorece Financiado (si es un laboratorio)
Essock et al	2000	clozapina	antipsicóticos convencionales	pública	no	no	pacientes resistentes al tratamiento, hospitalizados de larga duración	clozapina es más efectiva que los antipsicóticos convencionales en algunas, pero no en todas, medidas de efectividad, siendo similar en costes	.
Galvin et al	1999	clozapina, risperidona	chlorpromazina, haloperidol	publica/privada	Sí	sí	pacientes no naive	Los antipsicóticos atípicos son más efectivos y menos costosos que los antipsicóticos convencionales	sí
Ganguly et al	2003	risperidona	haloperidol	no consta	no consta	no consta	pacientes no internados, o recientemente dados de alta del hospital	risperidona aumenta nº personas aptas para trabajo con mayores costes. Desde un punto de vista social su uso estaría justificado	.
Ginsberg et al	1998	risperidona, clozapina	antipsicóticos convencionales	no	No	no	pacientes resistentes al tratamiento con convencionales	Beneficio neto para risperidona y clozapina respecto típicos; clozapina domina risperidona	.

Autor	Año Publ	Comparación	Medicamento	Financiación	Financiación Laboratorio	Conflicto de intereses	Estadio de los pacientes	Resultado Evaluación	Favorece Financiado (si es un laboratorio)
Gutierrez-recacha et al	2006	antipsicóticos atípicos (risperidona) solos o combinados con terapia psicosocial y gestión del caso clínico	tratamiento habitual, convencionales combinados con tratamiento psicosocial y gestión del caso clínico	Privada	No	no	no está claro (pacientes esquizofrénicos en general)	Haloperidol más terapia psicosocial (solo o junto a gestión del caso clínico) es la opción con mejor relación coste-efectividad	.
Hamilton et al	1999	olanzapina	haloperidol	Privada	Sí	sí	mala tolerancia y falta de respuesta clínica	olanzapina domina a haloperidol	sí
Hayhurst et al	2002	clozapina	convencionales y atípicos (excepto clozapina)	Privada	no	no	no está claro aunque parece ser pacientes resistentes al tratamiento	clozapina es una opción coste-efectiva en pacientes con esquizofrenia severa en condiciones clínicas habituales	.
Heeg et al	2008	risperidona (larga acción)	depot convencional, risperidona oral	Privada	sí	Se declara que no	episodio agudo	risperidona de larga acción domina risperidona oral y haloperidol depot	sí
Hosak et al	2002	risperidona	antipsicóticos convencionales	Pública	no	no	no está claro (pacientes estables para prevenir recaídas)	outcomes similares, pero risperidona más cara que convencionales	.

Autor	Año Publ	Comparación	Medicamento	Financiación	Financiación Laboratorio	Conflicto de intereses	Estadio de los pacientes	Resultado Evaluación	Favorece Financiado (si es un laboratorio)
Jones et al	2006	antipsicóticos atípicos (risperidona, olanzapina, amisulprida, zotepina, quetiapina)	antipsicóticos convencionales	pública	no	no	pacientes resistentes al tratamiento	neutralidad en costes y en resultados, dominancia débil a favor convencionales	.
Jonsson et al	1995	clozapina	antipsicóticos convencionales	no consta	no consta	no consta	resistentes a tratamiento	clozapina es más efectiva que los tratamientos convencionales; es más costosa a corto plazo pero genera ahorros a largo plazo	.
Knapp et al	2008	olanzapina	risperidona, quetiapina, amisulprida, clozapina y antipsicóticos típicos (oral y depot)	privada	Sí	sí	no naive en su mayoría (86%)	olanzapina domina a quetiapina y amisulprida; en el resto de comparaciones olanzapina presenta una relación CE muy favorable	sí
Kongsakon et al	2005	olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona	haloperidol	no consta	no consta	no consta	no se indica	se recomienda olanzapina frente al resto de medicamentos	.

Autor	Año Publ	Comparación	Medicamento	Financiación	Financiación Laboratorio	Conflicto de intereses	Estadio de los pacientes	Resultado Evaluación	Favorece Financiadore (si es un laboratorio)
Laux et al	2005	risperidona de larga acción como primera línea de tto tras una recaída	2 comparadores: haloperidol y olanzapina oral como ttos de 1ª línea (tras recaída)	privada	Sí	sí	pacientes que habían experimentado varias recaídas con recuperación total o parcial entre episodios	risperidona domina a haloperidol y a onlanzapina como tratamiento de primera línea tras una recaída	sí
Lewis et al	2006	amilsuprida, olanzapina, quetiapina, risperidona	antipsicóticos convencionales (incluye depot)	pública	No	no	pacientes resistentes al tratamiento (en sentido estricto)	convencionales son más baratos (estdíst. no signif.) y con mejores resultados en salud	.
Lewis et al	2006	clozapina	antipsicóticos atípicos	pública	no	no	pacientes resistentes al tratamiento (en sentido amplio)	clozapina más efectiva en remisión de síntomas pero ello no se refleja en mejor CVRS, presentando mayores costes que el resto de atípicos	.
Lynch et al	2001	quetiapina	tratamiento habitual	privada	sí	sí	episodios agudos (10/21) y con respuesta parcial a tto previos (17/21)	quetapine mejora el resultado clínico y no supone un mayor coste	sí

Autor	Año Publ	Comparación	Medicamento	Financiación	Financiación Laboratorio	Conflicto de intereses	Estadio de los pacientes	Resultado Evaluación	Favorece Financiado (si es un laboratorio)
Magnus et al	2005	olanzapina, risperidona, clozapina	8 comparaciones: RIS vs típicos (pacientes con y sin efectos adversos; dosis bajas); OLAN vs típicos (pacientes con y sin efectos adversos; RIS); CLOZ vs típicos (pacientes resistentes al tto + deterioro bajo/alto)	pública	no	no	varios escenarios	el medicamento recomendado depende del riesgo del paciente concreto que recibe el tratamiento	.
Meltzer et al	1993	clozapina	tratamiento habitual	pública+privada	Sí	sí	resistentes a tratamiento	clozapina más efectiva en remisión de síntomas pero ello no se refleja en mejor CVRS, presentando mayores costes que el resto de atípicos	sí
Mortimer et al	2003	quetiapina	olanzapina, risperidona, ziprasidona, antipsicóticos típicos	privada	Sí	Sí	no está claro	quetiapina mejora el resultado clínico y no supone un mayor coste	sí
Niaz & Haddad	2007	risperidona larga acción inyectable	tratamiento habitual	no	No	No	resistentes a tratamiento	risperidona de larga acción inyectable es coste efectiva frente al tratamiento habitual	.

Autor	Año Publ	Comparación	Medicamento	Financiación	Financiación Laboratorio	Conflicto de intereses	Estadio de los pacientes	Resultado Evaluación	Favorece Financiado (si es un laboratorio)
Nicholls et al	2003	amilsupirida	risperidona	privada	Sí	Sí	pacientes no naive con falta de respuesta clínica	amilsupirida domina a risperidona	sí
Obradovic et al	2007	amisulprida, aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona (oral y depot) y ziprazidona	haloperidol (varias formulaciones)	no	No	No	recaída que supone hospitalización	onanzapina y risperidona son las estrategias recomendadas	.
Oh et al	2001	clozapina	haloperidol, chlorpromazina	no consta	no consta	No consta	resistentes a tratamiento	clozapina domina a haloperidol y chlorpromazina	.
Palmer et al	2002	olanzapina	risperidona, haloperidol	privada	Sí	Sí	pacientes que han experimentado múltiples episodios	olanzapina domina a risperidona y presenta un favorable resultado CE frente a haloperidol	sí
Palmer et al	1998	olanzapina	haloperidol, risperidona	privada	Sí	Sí	pacientes que han experimentado múltiples episodios	olanzapina domina a haloperidol y a risperidona	sí
Percudani et al	1999	clozapina	tratamiento habitual	no consta	no consta	No consta	resistentes a tratamiento	clozapina dominante vs tratamiento convencional	.

Autor	Año Publ	Comparación	Medicamento	Financiación	Financiación Laboratorio	Conflicto de intereses	Estadio de los pacientes	Resultado Evaluación	Favorece Financiado (si es un laboratorio)
Perlis et al	2005	clozapina como tto de 1ª línea tras test genético +	no hacer el test y antipsicóticos típicos como tto. de 1ª línea (clozapina como tto de 3ª línea)	no consta	no consta	No consta	episodio agudo	test genético+clozapina es coste-efectivo frente a clozapina como primera línea y frente a clozapina como tratamiento de rescate	.
Reid et al	1998	clozapina	antipsicóticos convencionales-no clozapina	no está claro	no está claro	no está claro	resistentes a tratamiento	clozapina es dominante vs antipsicóticos habituales	.
Rosenheck et al	1999	clozapina	haloperidol	Pública	No	No consta	resistentes a tratamiento	clozapina domina a haloperidol (neutralidad en costes, superior efectividad)	.
Rosenheck et al	1998	clozapina	haloperidol	Pública	No	no consta	resistentes a tratamiento	clozapina domina a haloperidol en pacientes resistentes a otros tratamientos	.
Sacristán et al	1997	olanzapina	haloperidol	Privada	Sí	Sí	episodio agudo	olanzapina demuestra buena relación coste-efectividad	sí
Schiller et al	1999	risperidona	antipsicóticos convencionales	Pública+privada	Sí	No	situación estable	no existieron diferencias estadísticamente significativas ni en costes ni en efectividad	no

Autor	Año Publ	Comparación	Medicamento	Financiación	Financiación Laboratorio	Conflicto de intereses	Estadio de los pacientes	Resultado Evaluación	Favorece Financiador (si es un laboratorio)
Surguladze et al	2005	amilsuprida	tratamiento convencional	Privada	Sí	Sí	no está claro	el uso de amilsuprida podría ser coste efectivo en ciertos grupos de pacientes con esquizofrenia	sí
Taylor et al	2003	risperidona	olanzapina	Privada	Sí	Sí	episodio agudo	risperidona domina a olanzapina	sí
Tilden et al	2002	quetiapina	haloperidol	Privada	sí	Sí	resistentes a tratamiento	quetiapinaes dominante vs haloperidol	sí
Tunis et al	1999	olanzapina	antipsicóticos convencionales + OLAN en caso de 2 fallos; risperidona	Privada	sí	Sí	episodio agudo y recaída	OLAN domina a antipsicóticos convencionales y a RIS (similares costes, mejores resultados de efectividad)	sí
Tunis et al	2006	olanzapina	haloperidol	Privada	sí	Sí	efecto adverso	olanzapina donima a haloperidol	sí
Yang et al	2005	risperidona	olanzapina y haloperidol	Privada	sí	sí	situación estable	risperidona es CE frente a olanzapina y frente a los antipsicótico habituales	sí

TABLA A2.8. CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS DE LAS EVALUACIONES DONDE SE COMPARA, DIRECTA O INDIRECTAMENTE, OLANZAPINA Y RISPERIDONA

Autor	Tipo de estudio	Comparación	Tipo de pacientes	Horizonte temporal	Indicación de dosis	Ratios o resultados detallados	Análisis de sensibilidad	Resultado cualitativo	Existe conflicto de intereses	El resultado favorece al patrocinador/compañía para la que trabaja uno de los investigadores
Almond et al.	ACE	OLZ vs. RIPS vs. HAL	No da detalles (parece ser con mala tolerancia y/o falta de respuesta clínica)	5 años	Sí	Costes: OLZ= 35.701 £; RISP= 36.590 £; HAL= 36.653 £. Puntuación BPRS < 18: OLZ= 63,6%; RISP= 63%; HAL= 52,2%	Univariante	las 3 terapias son neutrales en costes, los atípicos son más efectivos	<input type="checkbox"/> sí	Sí-Eli Lilly
Beard et al.	ACU	OLZ vs. RISP	Episodios agudos	12 meses	Sí	-21.096 € / 0,06 AVAC	Univariante	olanzapina domina a risperidona	sí	Sí-Eli Lilly
Bounthanvong et al.	ACE	OLZ vs. RIPS vs. HAL	No se indica	3 meses	Sí	Costes: HAL= 15.513.379,42 \$; OLZ= 13.591.573,24 \$; RISP= 13.409.892,71 \$. Nº de pacientes que responden: HAL= 340; OLZ= 600; RISP= 630	Univariante y bivalente	olanzapina, risperidona son dominantes frente a haloperidol	no consta	
De Graeve et al.	ACE	RISP LA vs. OLZ oral vs HAL Depot	Jóvenes tratados como mín. 1 año y con diagnóstico inferior a 5 años	2 años	Sí	Ratio CE por paciente tratado con éxito: RISP= 19.839 \$; OLZ= 22.826\$; HAL= 38.008 \$.	Univariante	risperidona de larga acción domina a olanzapina oral y haloperidol depot	sí	Sí-Janssen

Autor	Tipo de estudio	Comparación	Tipo de pacientes	Horizonte temporal	Indicación de dosis	Ratios o resultados detallados	Análisis de sensibilidad	Resultado cualitativo	Existe conflicto de intereses	El resultado favorece al patrocinador/compañía para la que trabaja uno de los investigadores
Edwards et al.	ACE	RISP LA vs. RISP oral vs. OLZ vs. QUETIAP vs. ZIPRA vs. ARIPI vs. HAL Depot	Que han experimentado una recaída que ha supuesto hospitalización	12 meses	Sí	Costes: RISP LA= 20.176 \$; RISP oral= 20.929 \$; OLZ= 22.194 \$; QUETIA= 21.276 \$; ZIPRA= 21.028 \$; ARIPI= 21.837 \$; HAL Depot= 28.992 \$. Nº medio de días estables por paciente: RISP LA= 350,7; RISP oral= 342,4; OLZ= 342,4; QUETIA= 342,4; ARIPI= 342,4; HAL Depot= 328,7	Univariante	risperidona de larga acción domina a RISP oral, QUE, ZIP, ARI, HAL depot	sí	Sí-Janssen
Jones et al.	ACU	Atípicos (excluida CLOZ) vs. Típicos	Resistentes a otros ttos.	12 meses	Sí	Costes: Típicos= 34.750 \$; Atípicos= 37.185 \$. QLS: Típicos= 53,2; Atípicos= 51,3	No. Los resultados se presentan con IC pero no modifican ningún parámetro de interés.	neutralidad en costes y en resultados, dominancia débil a favor convencionales	no	

Autor	Tipo de estudio	Comparación	Tipo de pacientes	Horizonte temporal	Indicación de dosis	Ratios o resultados detallados	Análisis de sensibilidad	Resultado cualitativo	Existe conflicto de intereses	El resultado favorece al patrocinador/compañía para la que trabaja uno de los investigadores
Knapp et al.	ACU	OLZ vs. otros antipsicóticos típicos y atípicos	No naive en su mayoría	12 meses	No (se refiere práctica clínica habitual)	Ratios incrementales: OLZ vs. RISP= 5.156 £/AVAC OLZ vs. QUETIA= OLZ dominante OLZ vs. AMI= OLZ dominante OLZ vs. Típicos orales= 15.696 £/AVAC OLZ vs. CLOZ= 775 £/AVAC OLZ vs. Típicos depot= 23.331 £/AVAC	Probabilística	olanzapina domina a quetiapina y amisuprida; en el resto de comparaciones olanzapina presenta una relación CE muy favorable	sí	Sí-Eli Lilly
Kongsakon et al.	AMC	OLAN vs. RISP vs. QETIAP vs. ZIPRA vs. HAL	No se indica	12 meses	Sí	Costes: OLZ= 103.225 THB; RISP= 104.564 THB; HAL= 86.004 THB; QUETIA= 146.526 THB; ZIPRA= 118.314 THB. Diferencias muy modestas en eficacia clínica se trasladan a cambios muy importantes en PANSS	No	se recomienda olanzapina frente al resto de medicamentos	no consta	
Laux et al.	ACE-ACU	RISP LA vs. Atípicos Orales vs. Típicos Depot	Que han experimentado varias recaídas con recuperación total o parcial entre episodios	5 años	Sí	Coste incremental (descontado) de RISP LA: vs. HAL= -1.608 €; vs. OLZ= -5.422 €. AVAC acumulados (descontados) si se empieza con: RISP LA= 1,87; OLZ= 1,79; HAL= 1,78	Univariante	risperidona domina a haloperidol y a olanzapina como tratamiento de primera línea tras una recaída	sí	Sí-Janssen

Autor	Tipo de estudio	Comparación	Tipo de pacientes	Horizonte temporal	Indicación de dosis	Ratios o resultados detallados	Análisis de sensibilidad	Resultado cualitativo	Existe conflicto de intereses	El resultado favorece al patrocinador/compañía para la que trabaja uno de los investigadores
Lewis et al	ACU	amilsuprida, olanzapina, quetiapina, risperidona antipsicóticos convencionales (incluye depot)	pacientes resistentes al tratamiento	12 meses	Sí	<p><i>Outcomes:</i> Típicos= 0.74 AVAC; Atípicos= 0.66 AVAC; diferencia en AVAC=0.08</p> <p>Costes: Típicos=18849 £; Atípicos= 20123 £; diferencia en costes=-1274 £.</p>	univariante; probabilística	convencionales son más baratos y con mejores resultados en salud	no	
Magnus et al.	ACE	RISP vs. Típicos; RISP vs. Típicos con efectos adversos; RISP vs. Típicos a dosis bajas; OLZ vs. Típicos; OLZ vs. Típicos con efectos adversos; OLZ vs. RISP; CLOZ vs. Típicos con bajo deterioro; CLOZ vs. Típicos con claro deterioro	Varios tipos	Toda la vida del paciente	Sí	RCEI en millones de \$ australianos por DALY: RISP vs. Típicos= 48 (27-110) RISP vs. Típicos con efectos adversos= 20 (15-27) RISP vs. Típicos a dosis bajas= 80 (36-infinito) OLZ vs. Típicos= 92 (53-170) OLZ vs. Típicos con efectos adversos= 38 (28-50) OLZ vs. RISP= 160 (44-infinito) CLOZ vs. Típicos con bajo deterioro= 92 (53-170) CLOZ vs. Típicos con claro deterioro: 23 (17-47)	No	el medicamento recomendado depende del riesgo del paciente concreto que recibe el tratamiento	no	

Autor	Tipo de estudio	Comparación	Tipo de pacientes	Horizonte temporal	Indicación de dosis	Ratios o resultados detallados	Análisis de sensibilidad	Resultado cualitativo	Existe conflicto de intereses	El resultado favorece al patrocinador/compañía para la que trabaja uno de los investigadores
Obradovic et al.	ACE	AMI vs. ARIPI vs. HAL oral vs. HAL Depot vs. OLZ vs. QUETIA vs. RISP oral vs. RISP Depot vs. ZIPRA	Paciente tras recaída que supone hospitalización	12 meses	Sí	Costes (en €): HAL= 3.727; HAL Depot= 3.730; RISP= 4.033; ARIPI= 4.975; AMI= 5.059; OLZ= 5.513; ZIPRA= 6.175; QUETIA= 6.680; RISP LA= 8.157. % de pacientes en remisión: HAL= 41,8; HAL Depot= 45,4; RISP= 47,5; ARIPI= 50,5; AMI= 50,5; OLZ= 64,1; ZIPRA= 40,3; QUETIA= 32,7; RISP LA= 52	Univariante	olanzapina y risperidona son las estrategias recomendadas	No	
Palmer et al. (a)	ACE-ACU	OLZ vs. RISP vs. HAL	Que han padecido múltiples episodios	5 años	Sí	Costes (en \$): OLZ= 92.593; HAL= 94.132; RISP= 94.468. AVACS: OLZ= 3,25; HAL= 2,96; RISP= 3,12	Univariante	olanzapina domina a risperidona y presenta un favorable resultado CE frente a haloperidol	Sí	Sí-Eli Lilly
Palmer et al. (b)	ACE	OLZ vs. RISP vs. HAL	Que han padecido múltiples episodios	5 años	Sí	Costes (en pesos mexicanos): OLZ= 225.100; RISP= 226.700; HAL= 196.620. Puntuación BPRS: OLZ= 3,04; RISP= 3,01; HAL= 2,50	Univariante	olanzapina domina a haloperidol y a risperidona	Sí	Sí-Eli Lilly

Autor	Tipo de estudio	Comparación	Tipo de pacientes	Horizonte temporal	Indicación de dosis	Ratios o resultados detallados	Análisis de sensibilidad	Resultado cualitativo	Existe conflicto de intereses	El resultado favorece al patrocinador/compañía para la que trabaja uno de los investigadores
Taylor et al.	ACE	RISP vs OLZ	Episodio agudo	8 meses (4+4)	Sí	Se encuentran diferencias estadísticamente significativas en costes a favor de RISP. No se encuentran diferencias estadísticamente significativas en varias medidas de resultado (efectos adversos, % pacientes con tto. efectivo), aunque sí hay ligeras ventajas a favor de RISP en días de estancia por ingreso y en nº de días antes de identificar eficacia en el tto.	No	risperidona domina a olanzapina	Sí	Sí-Janssen
Tunis et al.	ACE	Tto. inicial con OLZ vs. Típicos (y después OLZ si se indica) vs. Tto. inicial con RISP	Con puntuación ≥ 18 en escala BPRS y/o con recientes efectos adversos a ttos.	12 meses	Se indican dosis de OLZ y RISP, pero no de los típicos	Costes (en \$): OLZ= 20.891; Típicos= 21.283; RISP= 21.347. En cuanto a la medida de resultado (días de respuesta), OLZ fue significativamente más efectiva que los típicos en las medidas clínica y social, y significativamente más efectiva en la medida social que la RISP.	Probabilística	OLZ domina a antipsicóticos convencionales y a RIS (similares costes, mejores resultados de efectividad)	Sí	Sí-Eli Lilly

Autor	Tipo de estudio	Comparación	Tipo de pacientes	Horizonte temporal	Indicación de dosis	Ratios o resultados detallados	Análisis de sensibilidad	Resultado cualitativo	Existe conflicto de intereses	El resultado favorece al patrocinador/compañía para la que trabaja uno de los investigadores
Yang et al.	ACE	RISP LA vs. OLZ y HAL Depot	En situación estable	2 años	Sí	Costes (en \$ taiwaneses), para el Modelo I y II, respectivamente: RISP LA= 374.187-252.885; HAL Depot= 315.834-167.036; OLZ= 381.285-244.055. Las tasas de respuesta al tto. fueron de 0.55 para RISP LA, 0.32 para HAL Depot, y 0.45 para OLZ	Univariante	risperidona es CE frente a olanzapina y frente a los antipsicóticos habituales	sí	Sí-Janssen

ANEXO 3. CALIDAD DE LOS ESTUDIOS

TABLA A3.1. CALIDAD DE LOS ESTUDIOS									
Autor	Año	Revista	FI	Perspec costes	Fuente de efectividad primaria	Horizonte 5 ó más años	Horizonte 2 ó más años		
Almond et al	RU	Pharmacoeconomics	1.459	sí	sí	sí	sí		
Beard et al	Alemania	Eur J Health Econ	.	sí	no	no	no		
Bernardo et al	España	Actas Esp Psquiatr	.316	sí	sí	no	no		
Bobes et al	España	Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry	2.149	sí	sí	no	no		
Bounthavong et al	EEUU	J Eval Clin Pract	1.57	sí	no	no	no		
Cañas et al	España	Clin Drug Investig	.602	sí	sí	no	no		
Chouinard et al	Canada	J Clin Psychopharmacol	5.338	sí	sí	sí	sí		
Chue et al	Canada	Pharmacoeconomics	2.198	sí	no	sí	sí		
Coley et al	EEUU	J Clin Psychiatry	4.172	sí	sí	no	no		
Davies et al	Australia	Clin Ther	1.539	sí	no	no	sí		
Davies et al	RU	Br J Psychiatry	3.503	sí	no	sí	sí		
Davies et al (b)	RU	Br J Psychiatry	5.446	sí	sí	no	no		
De graeve et al	Belgica	Pharmacoeconomics	2.198	sí	no	no	sí		
Del paggio et al	EEUU	Clin Ther	3.073	sí	sí	no	sí		
Duggan et al	RU	Br J Psychiatry	4.421	sí	no	sí	sí		
Edwards et al	EEUU	Pharmacoeconomics	2.198	sí	no	no	no		
Essock et al	EEUU	Arch Gen Psychiatry	11.778	sí	sí	no	sí		
Galvin et al	EEUU	Clin Ther	1.955	sí	sí	no	sí		
Ganguly et al	EEUU	Schizophr Res	4.072	sí	no	no	no		
Ginsberg et al	Israel	Pharmacoeconomics	1.367	sí	no	sí	sí		

TABLA A3.1. CALIDAD DE LOS ESTUDIOS

Autor	Año	Revista	FI	Perspec costes	Fuente de efectividad primaria	Horizonte 5 ó más años	Horizonte 2 ó más años		
Gutierrez-recacha et al	España	Acta Psychiatr Scand	3.857	sí	no	sí	sí		
Hamilton et al	EEUU	Pharmacoeconomics	1.367	sí	sí	no	no		
Hayhurst et al	RU	J Psychopharmacol	3.173	sí	sí	no	sí		
Heeg et al	Portugal	Curr Med Res Opin	2.962	sí	no	sí	sí		
Hosak et al	Republica Checa	Eur Psychiatry	1.327	sí	sí	no	sí		
Jones et al	RU	Arch Gen Psychiatry	13.936	sí	sí	no	no		
Jonsson et al	Suecia	Acta Psychiatr Scand	1.554	sí	sí	no	sí		
Knapp et al	RU	Pharmacoeconomics	2.623	sí	sí	no	no		
Kongsakon et al	Tailandia	J Med Assoc Thai	.	sí	no	no	no		
Laux et al	Alemania	Pharmacoeconomics	2.198	sí	no	sí	sí		
Lewis et al	RU	Health Technol Assess	5.29	sí	sí	no	no		
Lewis et al	RU	Health Technol Assess	5.29	sí	sí	no	no		
Lynch et al	RU	Eur Psychiatry	1.072	sí	sí	no	sí		
Magnus et al	Australia	Aust N Z J Psychiatry	1.607	sí	no	sí	sí		
Meltzer et al	EEUU	Am J Psychiatry	5.939	sí	sí	no	sí		
Mortimer et al	RU	J Int Med Res	.628	no	no	no	no		
Niaz & Haddad	RU	Acta Psychiatr Scand	3.782	sí	sí	no	sí		
Nicholls et al	RU	Journal of Drug Assessment		sí	sí	no	no		
Obradovic et al	Eslovenia	Int J Clin Pract	1.594	sí	no	no	no		
Oh et al	Canada	Can J Clin Pharmacol	.	sí	no	no	no		
Palmer et al	EEUU	Am J Manag Care	.	sí	no	sí	sí		
Palmer et al	Mexico	Arch Med Res	.606	sí	sí	sí	sí		
Percudani et al	Italia	Acta Psychiatr Scand	1.619	sí	sí	no	sí		
Perlis et al	EEUU	J Clin Psychopharmacol	5.145	sí	no	sí	sí		
Reid et al	EEUU	J Clin Psychiatry	4.073	sí	sí	no	no		

TABLA A3.1. CALIDAD DE LOS ESTUDIOS									
Autor	Año	Revista	FI	Perspec costes	Fuente de efectividad primaria	Horizonte 5 ó más años	Horizonte 2 ó más años		
Rosenheck et al	EEUU	Arch Gen Psychiatry	10.952	sí	sí	no	no		
Rosenheck et al	EEUU	Health Serv Res	28.66	sí	sí	no	no		
Sacristán et al	España	Actas Lus Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines	.013	sí	sí	sí	sí		
Schiller et al	EEUU	Psychiatr Serv	1.747	no	sí	no	sí		
Surguladze et al	RU	Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry	2.769	sí	sí	no	sí		
Taylor et al	RU	J Clin Psychiatry	4.978	sí	sí	no	no		
Tilden et al	RU	Clin Ther	3.073	sí	sí	sí	sí		
Tunis et al	EEUU	Value Health	3.433	sí	sí	no	no		
Tunis et al	EEUU	J Clin Psychiatry	4.172	sí	sí	no	no		
Yang et al	Taiwan	Psychiatry Clin Neurosci	.98	sí	no	no	sí		

ANEXO 4. RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS POR TIPO DE PACIENTE

Tabla A4.1. Pacientes que padecen un episodio agudo

Estudio	Año publ.	Antipsicótico atípico	comparadores	¿Conflicto de intereses?	Resultados	Conclusión cualitativa
Beard et al	2006	olanzapina	Risperidona	sí	atípico eficiente frente a otro atípico	olanzapina domina a risperidona
Cañas et al	2007	ziprasidona	haloperidol	sí	atípico eficiente frente a típico	Ziprasidona es coste-efectiva vs haloperidol
Coley et al	1999	risperidona	perphenazina, haloperidol	no consta	típico eficiente frente a atípicos	risperidona no mejora tasas de rehospitalización, y es más cara que los antipsicóticos convencionales
Heeg et al	2008	risperidona (larga acción)	depot convencional, risperidona oral	no	atípico eficiente frente a otros típicos y atípicos	risperidona de larga acción domina risperidona oral y haloperidol depot
Lynch et al	2001	quetiapina	tratamiento habitual	sí	atípico eficiente frente a típico	quetiapina mejora el resultado clínico y no supone un mayor coste
Perlis et al	2005	clozapina como tto de 1ª línea tras test genético +	No hacer el test y antip. típicos o clozapina como tto. de 1ª línea	no consta	El test seguido del tratamiento con Clozapina es eficiente	test genético+clozapina es coste-efectivo frente a clozapina como primera línea y frente a clozapina como tratamiento de rescate
Sacristán et al	1997	olanzapina	haloperidol	sí	atípico eficiente frente a típico	olanzapina demuestra buena relación coste-efectividad frente a haloperidol
Taylor et al	2003	risperidona	olanzapina	sí	atípico eficiente frente a otro atípico	risperidona domina a olanzapina
Tunis et al	1999	olanzapina	haloperidol	sí	atípico eficiente frente a típico	olanzapina domina a haloperidol

Tabla A4.2. Pacientes resistentes a tratamiento con otros antipsicóticos

Estudio	Año publ.	Antipsicótico atípico	comparadores	¿Conflicto de intereses?	Resultados	Conclusión cualitativa
Chue et al	2005	risperidona (larga acción)	haloperidol depot, olanzapina, clozapina, risperidona oral	sí	atípico eficiente frente a otros típicos y atípicos	risperidona de larga acción domina risperidona oral y haloperidol depot
Davies et al	1993	clozapina	antipsicóticos convencionales	sí	atípico eficiente frente a típico	clozapina domina a los antipsicóticos convencionales
Duggan et al	2003	clozapina	antipsicóticos convencionales	sí	atípico eficiente frente a típico	clozapina es coste-efectiva frente a los antipsicóticos convencionales
Essock et al	2000	clozapina	antipsicóticos convencionales	no	atípico eficiente frente a típico	clozapina es más efectiva que los antipsicóticos convencionales en algunas, pero no en todas, medidas de efectividad, siendo similar en costes
Ginsberg et al	1998	risperidona, clozapina	antipsicóticos convencionales	no	atípico eficiente frente a otros típicos y atípicos	Beneficio neto para risperidona y clozapina respecto típicos; clozapina domina risperidona
Hayhurst et al	2002	clozapina	convencionales y atípicos (excepto clozapina)	no	atípico eficiente frente a otros típicos y atípicos	clozapina es una opción coste-efectiva en pacientes con esquizofrenia severa en condiciones clínicas habituales
Jones et al	2006	antipsicóticos atípicos (risperidona, olanzapina, amisulprida, zotepina, quetiapina)	antipsicóticos convencionales	no	típico eficiente frente a atípicos	neutralidad en costes y en resultados, dominancia débil a favor convencionales

Estudio	Año publ.	Antipsicótico atípico	comparadores	¿Conflicto de intereses?	Resultados	Conclusión cualitativa
Jonsson et al	1995	clozapina	antipsicóticos convencionales	no consta	atípico eficiente frente a típico	clozapina es más efectiva que los tratamientos convencionales; es más costosa a corto plazo pero genera ahorros a largo plazo
Lewis et al	2006	clozapina	antipsicóticos atípicos	no	otras situaciones	clozapina más efectiva en remisión de síntomas pero ello no se refleja en mejor CVRS, presentando mayores costes que el resto de atípicos
Lewis et al	2006	amilsuprida, olanzapina, quetiapina, risperidona	antipsicóticos convencionales (incluye depot)	no	típico eficiente frente a atípicos	convencionales son más baratos (estdíst. no signif.) y con mejores resultados en salud
Meltzer et al	1993	clozapina	tratamiento habitual	sí	atípico eficiente frente a típico	clozapina ahorra costes sanitarios y sociales y mejora la respuesta clínica de los pacientes resistentes a otros tratamientos
Niaz & Haddad	2007	risperidona larga acción inyectable	tratamiento habitual	no	atípico eficiente frente a típico	risperidona de larga acción inyectable es coste efectiva frente al tratamiento habitual
Oh et al	2001	clozapina	haloperidol, chlorpromazina	no consta	atípico eficiente frente a otros típicos y atípicos	clozapina domina a haloperidol y chlorpromazina
Percudani et al	1999	clozapina	tratamiento habitual	no consta	atípico eficiente frente a típico	clozapina dominante vs tratamiento convencional
Reid et al	1998	clozapina	antipsicóticos convencionales-no clozapina	no consta	atípico eficiente frente a típico	clozapina es dominante vs antipsicóticos habituales
Rosenheck et al	1999	clozapina	haloperidol	no consta	atípico eficiente frente a típico	clozapina domina a haloperidol (neutralidad en costes, superior efectividad)

Estudio	Año publ.	Antipsicótico atípico	comparadores	¿Conflicto de intereses?	Resultados	Conclusión cualitativa
Rosenheck et al	1998	clozapina	haloperidol	no consta	atípico eficiente frente a típico	clozapina domina a haloperidol en pacientes resistentes a otros tratamientos
Tilden et al	2002	quetiapina	haloperidol	sí	atípico eficiente frente a típico	quetiapina es dominante vs haloperidol

Tabla A4.3. Pacientes que han padecido una recaídas o padecen una mala tolerabilidad o falta de respuesta clínica

Estudio	Año publ.	Antipsicótico atípico	comparadores	¿Conflicto de intereses?	Resultados	Conclusión cualitativa
Almond et al	2000	olanzapina, risperidona	haloperidol	sí	atípico eficiente frente a otros típicos y atípicos	las 3 terapias son neutrales en costes, los atípicos son más efectivos
Davies et al	2007	risperidona, olanzapina, amisulprida, quetiapina	chlorpromazina, flupentixol, haloperidol, loxapina, sulpirida, trifluiperazina y zuclopentixol, más variedades depot	no	típico eficiente frente a atípicos	convencionales más baratos y más QALYs que atípicos
Edwards et al	2005	risperidona (larga acción)	risperidona oral, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, aripiprazol, haloperidol depot	sí	atípico eficiente frente a otros típicos y atípicos	risperidona de larga acción domina a RISP oral, QUE, ZIP, ARI, HAL depot
Hamilton et al	1999	olanzapina	haloperidol	sí	atípico eficiente frente a típico	olanzapina domina a haloperidol
Laux et al	2005	risperidona de larga acción como primera línea de tto tras una recaída	2 comparadores: haloperidol y olanzapina oral como ttos de 1ª línea (tras recaída)	sí	atípico eficiente frente a otros típicos y atípicos	risperidona domina a haloperidol y a onlanzapina como tratamiento de primera línea tras una recaída
Nicholls et al	2003	amilsupirida	risperidona	sí	atípico eficiente frente a otro atípico	amilsupirida domina a risperidona (diferencia en costes no es est. signif.)

Estudio	Año publ.	Antipsicótico atípico	comparadores	¿Conflicto de intereses?	Resultados	Conclusión cualitativa
Obradovic et al	2007	amisulprida, aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona (oral y depot) y ziprazidona	haloperidol (varias formulaciones)	no	atípico eficiente frente a otros típicos y atípicos	olanzapina y risperidona son las estrategias recomendadas
Palmer et al	1998	olanzapina	risperidona, haloperidol	sí	atípico eficiente frente a otros típicos y atípicos	olanzapina domina a risperidona y presenta un favorable resultado CE frente a haloperidol
Palmer et al	2002	olanzapina	haloperidol, risperidona	sí	atípico eficiente frente a otros típicos y atípicos	olanzapina domina a haloperidol y a risperidona
Tunis et al	2006	olanzapina	antipsicóticos convencionales + OLAN en caso de 2 fallos; risperidona	sí	atípico eficiente frente a otros típicos y atípicos	OLAN domina a antipsicóticos convencionales y a RIS (similares costes, mejores resultados de efectividad)

Tabla A4.4. Pacientes estables

Estudio	Año publ.	Antipsicótico atípico	comparadores	¿Conflicto de intereses?	Resultados	Conclusión cualitativa
Bernardo et al	2007	ziprasidona	Placebo	sí	atípico eficiente frente a típico	Ziprasidona coste-efectiva vs placebo
Davies et al	1998	risperidona	haloperidol	sí	atípico eficiente frente a típico	risperidona domina a haloperidol
Ganguly et al	2003	risperidona	haloperidol	no consta	atípico eficiente frente a típico	risperidona aumenta nº personas aptas para trabajo con mayores costes. Desde un punto de vista social su uso estaría justificado
Hosak et al	2002	risperidona	antipsicóticos convencionales	no	típico eficiente frente a atípicos	outcomes similares, pero risperidona más cara que convencionales
Schiller et al	1999	risperidona	antipsicóticos convencionales	no	otras situaciones	no existieron diferencias estadísticamente significativas ni en costes ni en efectividad
Yang et al	2005	risperidona	olanzapina y haloperidol	sí	atípico eficiente frente a otros típicos y atípicos	risperidona es CE frente a olanzapina y frente a los antipsicóticos habituales

Tabla A4.5. Pacientes sin un perfil claramente definido

Estudio	Año publ.	Antipsicótico atípico	comparadores	¿Conflicto de intereses?	Resultados	Conclusión cualitativa
Bobes et al	2004	ziprasidona, olanzapina, risperidona	Haloperidol	sí	atípico eficiente frente a otros típicos y atípicos	ziprasidona domina al resto de antipsicóticos típicos y atípicos
Bounthavong et al	2007	olanzapina, risperidona	Haloperidol	no consta	atípico eficiente frente a típico	olanzapina, risperidona son dominantes frente a haloperidol
De graeve et al	2005	risperidona (larga acción)	olanzapina oral, haloperidol depot	sí	atípico eficiente frente a otros típicos y atípicos	risperidona de larga acción domina a olanzapina oral y haloperidol depot
Del paggio et al	2002	olanzapina	otros antipsicóticos	no consta	atípico eficiente frente a típico	olanzapina es más efectiva que convencionales; descenso en coste no significativo
Galvin et al	1999	clozapina, risperidona	chlorpromazina, haloperidol	sí	atípico eficiente frente a típico	Los antipsicóticos atípicos son más efectivos y menos costosos que los antipsicóticos convencionales
Gutierrez–recacha et al	2006	antipsicóticos atípicos (risperidona) solos o combinados con terapia psicosocial y gestión del caso clínico	tratamiento habitual, convencionales combinados con tratamiento psicosocial y gestión del caso clínico	no	típico eficiente frente a atípicos	Haloperidol más terapia psicosocial (solo o junto a gestión del caso clínico) es la opción con mejor relación coste–efectividad
Knapp et al	2008	olanzapina	risperidona, quetiapina, amisulprida, clozapina y antipsicóticos típicos (oral y depot)	sí	atípico eficiente frente a otros típicos y atípicos	olanzapina domina a quetiapina y amisulprida; en el resto de comparaciones olanzapina presenta una relación CE muy favorable

Estudio	Año publ.	Antipsicótico atípico	comparadores	¿Conflicto de intereses?	Resultados	Conclusión cualitativa
Kongsakon et al	2005	olanzapina, quetapina, risperidona, ziprasidona	haloperidol	no consta	atípico eficiente frente a otros típicos y atípicos	se recomienda olanzapina frente al resto de medicamentos
Mortimer et al	2003	quetiapina	olanzapina, risperidona, ziprasidona, antipsicóticos típicos	sí	atípico eficiente frente a otros típicos y atípicos	quetiapinadomina a los antipsicóticos típicos, a olanzapina y a risperidona y es similar en efectividad y costes a la ziprasidona
Surguladze et al	2005	amilsuprida	tratamiento convencional	sí	atípico eficiente frente a típico	el uso de amilsuprida podría ser coste efectivo en ciertos grupos de pacientes con esquizofrenia

Tabla A4.6. Otros casos

Estudio	Año publ.	Antipsicótico atípico	comparadores	¿Conflicto de intereses?	Resultados	Conclusión cualitativa
Chouinard et al	1997	risperidona	haloperidol, placebo	sí	atípico eficiente frente a típico	risperidona es coste-efectiva frente a haloperidol
Magnus et al	2005	olanzapina, risperidona, clozapina	8 comparaciones: RIS vs típicos (pacientes con y sin efectos adversos; dosis bajas); OLAN vs típicos (pacientes con y sin efectos adversos; RIS); CLOZ vs típicos (pacientes resistentes al tto + deterioro bajo/alto)	no	otras situaciones	el medicamento recomendado depende del riesgo del paciente concreto que recibe el tratamiento

LISTADO DE ABREVIATURAS EMPLEADAS

AVAC	años de vida ajustados por calidad
ACB	análisis coste-beneficio
ACE	análisis coste-efectividad
AMC	análisis de minimización de costes
ACU	análisis coste-utilidad
DDD	Dosis Diaria Definida
AMI	Amisulprida
ARI	Aripiprazol
CLO	Clozapina
OLZ	Olanzapina
QTP	Quetiapina
RIS	Risperidona
ZIP	Ziprasidona
FI	Factor de Impacto
JCR	Journal Citation Reports
SNS	Sistema Nacional de Salud

CONFLICTO DE INTERESES

Juan Oliva ha recibido honorarios de Eli Lilly S.A. por su participación en varias investigaciones sobre el impacto económico de las enfermedades mentales en España durante los años 2004/2005.

RESUMEN EJECUTIVO

ANTECEDENTES	<p>La esquizofrenia es una enfermedad estigmatizante que provoca un fuerte rechazo social y que requiere de una importante asignación de recursos sociosanitarios, derivados de su tendencia a la cronicidad y de la necesidad de atención continua que precisan los pacientes. Los síntomas negativos y los déficits cognitivos son extremadamente importantes tanto clínicamente como en términos de rehabilitación, pues afectan a la capacidad de trabajo, las relaciones sociales y los lazos emocionales, es decir, a la capacidad del paciente para llevar una vida normal.</p> <p>Los antipsicóticos de segunda generación, también denominados atípicos, podrían ser tan eficaces como los convencionales en el control de los síntomas positivos y ofrecer mejores resultados en el control de los síntomas negativos y efectos adversos neurológicos (extrapiramidalismo, parkinsonismo). Esto no significa, no obstante, que este tipo de medicamentos esté exento de efectos adversos.</p> <p>No existe una evidencia sólida, basadas en ensayos clínicos aleatorizados y en metaanálisis, de que un tipo de medicamento antipsicótico de segunda generación sea claramente superior al resto en resultados clínicos o sobre calidad de vida relacionada con la salud, salvo en el caso de la clozapina, indicada como terapia de rescate en pacientes refractarios a otros tratamientos.</p> <p>Desde la óptica de la eficiencia (balance entre coste y valor terapéutico, cabe preguntarse si los antipsicóticos de segunda generación presentan claras ventajas frente a los antipsicóticos convencionales en cuanto a los efectos sobre la salud de las personas que padecen esquizofrenia y, en caso afirmativo, si existe un tipo o varios tipos de antipsicóticos de segunda generación claramente superiores al resto.</p>
OBJETIVOS	<p>El objetivo de este informe es revisar las evaluaciones económicas que hayan analizado la relación coste–efectividad de los medicamentos antipsicóticos de segunda generación comercializados en España.</p>
MÉTODOS	<p>Búsqueda de evaluaciones económicas completas en la base de datos MEDLINE complementada por las bases de datos de evaluación de tecnologías sanitarias (CCOHTA, HTA), la base de datos de evaluaciones económicas del NHS (NHS EED), la base</p>

	<p>de datos sobre abstracts de revisiones sistemáticas (DARE) y la base de datos de la colaboración Cochrane. La búsqueda se limitó a artículos en español o en inglés, realizados en humanos y publicados desde 1985 hasta abril de 2008. Adicionalmente se hizo una revisión manual de la bibliografía de los trabajos seleccionados, de la bibliografía de los artículos de revisión sobre el tema, así como editoriales y documentos de consenso.</p> <p>Los trabajos fueron seleccionados por dos investigadores aplicando los criterios de inclusión/exclusión a partir de los resúmenes o, cuando estaban disponibles <i>on-line</i>, de los textos completos. Tras la selección, los trabajos fueron revisados por dos investigadores. En caso de duda, en la selección en los datos extraídos, se revisó la información por ambos investigadores.</p> <p>Se realizó un análisis descriptivo de las características de las evaluaciones seleccionadas. También se realizó una revisión narrativa de los artículos españoles. Tras la revisión, y dada la heterogeneidad entre estudios, no se considero factible realizar ningún tipo de síntesis cuantitativa (meta-análisis).</p>
<p>RESULTADOS</p>	<p>En 24 trabajos (el 43,6% del total) los antipsicóticos de segunda generación dominan o presentan una relación coste–efectividad favorable respecto a los antipsicóticos convencionales. En 3 trabajos (el 5,5%) un antipsicótico de segunda generación domina o presenta una relación coste–efectividad favorable respecto a otro antipsicótico de segunda generación. En 19 estudios (34,5%) los antipsicóticos de segunda generación dominan o presentan una relación coste–efectividad favorable respecto tanto a los antipsicóticos convencionales como a otros de segunda generación frente a los que se comparan. En 6 trabajos (el 10,9%) son los medicamentos convencionales quienes dominan o presentan una relación coste–efectividad favorable respecto a los antipsicóticos de segunda generación. Finalmente, en 3 estudios se dieron otras situaciones (5,5%).</p> <p>Existen 5 evaluaciones económicas españolas que comparan antipsicóticos. En 1 estudio la ziprasidona domina a la opción de no tratar. En otro estudio la ziprasidona domina tanto a los antipsicóticos convencionales como a los antipsicóticos de segunda generación frente a los que se compara. En otro trabajo la ziprasidona presenta una relación coste–efectividad favorable respecto al antipsicótico convencional que se usa como comparador (haloperidol). En otro estudio es el antipsicótico convencional (haloperidol) combinado con terapia</p>

	<p>psicosocial o bien combinado con terapia psicosocial y gestión del caso clínico las opciones que presentan la mejor relación coste–efectividad. Por último, en un trabajo la olanzapina presenta una mejor relación coste–efectividad respecto al antipsicótico convencional (haloperidol).</p> <p>En 9 estudios (16,4%) se analizó el efecto de los medicamentos antipsicóticos de segunda generación sobre pacientes que padecían episodios agudos; en 18 casos (32,7%) se analizó su efecto en pacientes resistentes a otros tratamientos con fármacos; en 10 estudios (18,2%) se analizó su efecto en pacientes que habían sufrido una recaída o bien su medicación no parecía ser la más adecuada (mala tolerabilidad/falta de respuesta clínica); en 6 estudios se trataba de pacientes en situación estable (10,9%), mientras que en otros 10 trabajos se analizaba el efecto sobre población esquizofrénica en general o no se daba más información que permitiera conocer el estado inicial de los pacientes. Dos estudios quedan clasificados bajo la categoría de “otros casos”.</p> <p>Se debe señalar que, frente a trabajos técnicamente muy completos, que manejan buenas fuentes de información en costes y resultados en salud y donde existe concordancia entre los resultados obtenidos y las conclusiones alcanzadas por los investigadores, existe otra serie de trabajos que presentan una baja calidad científica. Entre los defectos encontrados en varios estudios destacan estudios con diseños cuestionables, estudios con escaso número de pacientes, falta de concordancia entre resultados y conclusiones, inexistencia de análisis de sensibilidad, ausencia de aplicación de tasas de descuento y potenciales sesgos de financiación.</p>
<p>CONCLUSIONES</p>	<p>El conjunto de las evaluaciones económicas sugiere que los medicamentos antipsicóticos de segunda generación son, como mínimo iguales y tal vez superiores, a los antipsicóticos convencionales, aunque estas diferencias pueden ser más importantes o más modestas en función del tipo de paciente tratado. El mayor coste de los antipsicóticos de segunda generación se podría compensar en parte por los ahorros en gastos hospitalarios. Por tanto, la relación coste–efectividad parecería resultar favorable para los antipsicóticos de segunda generación.</p> <p>De la revisión de la literatura no parece poder concluirse que</p>

	<p>un tipo de medicamento antipsicótico de segunda generación sea claramente más eficiente que el resto en el tratamiento de pacientes estables, pacientes que sufren recaídas, pacientes con falta de respuesta clínica y pacientes que padecen un episodio agudo. Es más, los resultados parecen claramente influidos por sesgos de publicación relacionados con el patrocinio de los estudios.</p> <p>Existe coincidencia en la literatura de evaluación económica en señalar que el tratamiento con clozapina en pacientes resistentes a otros fármacos es eficiente.</p> <p>No existen evaluaciones económicas donde se estudie los efectos de los antipsicóticos de segunda generación en pacientes de reciente diagnóstico de esquizofrenia</p> <p>Las conclusiones alcanzadas en los estudios internacionales revisados no son necesariamente extrapolables a nuestro medio y la escasez de evaluaciones económicas realizadas en España no permite obtener conclusiones robustas que orienten la toma de decisiones de gestión de la prescripción.</p>
<p>RECOMENDACIONES</p>	<p>Desde las Administraciones Públicas se debería promocionar estudios donde el periodo de seguimiento sea mayor al empleado habitualmente, complementariamente se demanden estudios que empleen técnicas para simular escenarios de análisis a largo plazo y se demande estudios donde se incluya estimaciones de costes sociales relacionados con la esquizofrenia.</p> <p>Dada la ausencia de evaluaciones económicas sobre tratamientos en pacientes recién diagnosticados de esquizofrenia, o que no han sido tratados con antipsicóticos, primero, se debería promover estudios en este campo y, en segundo lugar, debería promoverse la realización de contratos de riesgo compartido con las empresas comercializadoras de estos medicamentos</p> <p>Dada la inexistencia de evidencias sólidas sobre la superioridad de un tipo concreto de antipsicótico de segunda generación sobre el resto, no se puede recomendar el uso concreto de ninguno de ellos, con la excepción de la clozapina en pacientes resistentes a otros tratamientos con fármacos.</p> <p>En la elección del fármaco más adecuado desde la óptica de la eficiencia social no parece que sea correcto el planteamiento</p>

	<p>entre elegir entre antipsicóticos convencionales vs. antipsicóticos de segunda generación, sino el plantearse qué medicamento es el más eficiente, con independencia de que sea un antipsicótico de primera o segunda generación.</p> <p>Por tanto, el médico deberá considerar la opción terapéutica más adecuada teniendo en cuenta la situación clínica y el historial del paciente, junto con los perfiles de eficacia y seguridad tanto de los antipsicóticos convencionales como de los de segunda generación.</p> <p>En estas circunstancias (estudios de eficacia y eficiencia similares o próximos, pero con precios por tratamiento/día muy diferentes), las estrategias de recomendación por el Servei Català de la Salut de unos u otros fármacos habrán de tener en cuenta elementos tanto clínicos como presupuestarios.</p> <p>Entre los elementos clínicos, parece razonable recomendar que los clínicos consideren la opción terapéutica más adecuada teniendo en cuenta la situación clínica y el historial del paciente, junto con los perfiles de eficacia y seguridad tanto de los antipsicóticos convencionales como de los de segunda generación. En este sentido, el balance entre los efectos adversos neurológicos prevenidos por los antipsicóticos de segunda generación pero su mayor riesgo en cuanto a problemas metabólicos debe ser especialmente considerado en grupos amplios de pacientes (diabéticos, obesos, ...).</p> <p>Entre los presupuestarios, parece razonable desincentivar, en situaciones de indiferencia clínica por uno u otro fármaco, aquellos de precio por día de tratamiento más elevado. Ello incluiría recomendar el uso de antipsicóticos convencionales en aquellas situaciones en que sus resultados clínicos parezcan más equiparables a los que se obtendrían con los antipsicóticos de segunda generación.</p>
--	--

ANEXO 2. DESCRIPCIÓN ESTUDIOS INCLUIDOS

TABLA A2.1. CARACTERÍSTICAS DE LAS POBLACIONES INCLUIDAS EN LAS EVALUACIONES ECONÓMICAS DE ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN

Estudio	Año publ.	País	Características de los pacientes			Tamaño muestral	Nombre del estudio	Características
			Edad media	Sexo	Duración de la enfermedad			
Almond et al	2000	RU	no consta	no consta	no consta	339	no consta	ensayo clínico internacional, multicéntrico, doble-ciego, aleatorio; revisión literatura, opinión expertos
Beard et al	2006	Alemania	no consta	no consta	no consta	■	■	revisión literatura, opinión expertos
Bernardo et al	2007	España	no consta	no consta	esquizofrenia crónica estable	393	Estudio ZEUS	ensayo aleatorizado, doble ciego, prospectivo
Bobes et al	2004	España	no consta	no consta	no consta	■	estudio EIRE	estudio epidemiológico
Bounthavong et al	2007	EEUU	no consta	no consta	no consta	■	■	revisión de la literatura
Cañas et al	2007	España	35.2-37.2	71-72% varones	10.6-11.7 años	325	Estudio ZIMO	observacional, prospectivo, multicéntrico
Chouinard et al	1997	Canada	37	> 70% hombres	14 años aprox	65	no consta	estudio retrospectivo (se basan en ensayo clínico anterior, doble-ciego, aleatorio, multicéntrico), entrevistas
Chue et al	2005	Canada	34.4	50%	no consta	■	■	revisión literatura, opinión expertos
Coley et al	1999	EEUU	40.6/42.3/42.7	43%:42%; 49% hombres	no consta	202	no consta	observacional, retrospectivo
Davies et al	1998	Australia	no consta	no consta	no consta	■	■	metanálisis anterior, revisión literatura, opinión expertos
Davies et al	1993	RU	33	no consta	15 años	47	no consta	estudio anterior no aleatorio (USA), revisión literatura, opinión expertos

Estudio	Año publ.	País	Características de los pacientes			Tamaño muestral	Nombre del estudio	Características
			Edad media	Sexo	Duración de la enfermedad			
Davies et al	2007	RU	40.5/40.9	69%/67% hombres	no consta	275	CUtLASS	ensayo clínico aleatorio, rater-blind, abierto, multicéntrico, integrado
De graeve et al	2005	Belgica	no consta	no consta	no consta	■	■	revisión literatura, opinión expertos
Del paggio et al	2002	EEUU	35.9	63.5% hombres	no consta	189	no consta	observacional, prospectivo
Duggan et al	2003	RU	no consta	no consta	no consta	■	■	revisión literatura
Edwards et al	2005	EEUU	no consta	no consta	no consta	■	■	revisión literatura, opinión expertos
Essock et al	2000	EEUU	42/40	61% hombres	no consta	■	no consta	ensayo abierto, aleatorizado, controlado
Galvin et al	1999	EEUU	37.3	73% hombres	no consta	37	no consta	retrospectivo, no-controlado, abierto, no-aleatorio
Ganguly et al	2003	EEUU	34	no consta	no consta	■	■	revisión literatura, opinión expertos
Ginsberg et al	1998	Israel	no consta	no consta	no consta	■	■	datos del registro nacional de psiquiatría, revisión literatura, opinión expertos
Gutierrez-recacha et al	2006	España	no consta	no consta	no consta	■	■	estudios regionales, metanálisis internacionales
Hamilton et al	1999	EEUU	39 años	75% varones	16.5 años	817	no consta	multicéntrico, aleatorizado, doble ciego
Hayhurst et al	2002	RU	41.92/43.17	65.1% hombres	no consta	63	no consta	retrospectivo, contra-imagen
Heeg et al	2008	Portugal	no consta	no consta	no consta	■	■	revisión literatura, opinión expertos
Hosak et al	2002	Republica Checa	34.6/35.7	42% hombres	15.9/16.5	67	no consta	observacional, retrospectivo, abierto
Jones et al	2006	RU	40.5/40.9	69/67% hombres	13.3/14.4	227	CUtLASS 1	ensayo clínico aleatorio, pragmático, multicéntrico, rater-blinded, controlado
Jonsson et al	1995	Suecia	33	65% hombres	10 años	20	no consta	análisis retrospectivo

Estudio	Año publ.	País	Características de los pacientes			Tamaño muestral	Nombre del estudio	Características
			Edad media	Sexo	Duración de la enfermedad			
Knapp et al	2008	RU	40.1 años	58% varones	11.2 años	10972	estudio SOHO	observacional, prospectivo, multicéntrico
Kongsakon et al	2005	Tailandia	no consta	no consta	no consta	■	■	revisión de la literatura
Laux et al	2005	Alemania	34.4 años	50% varones	no consta	■	■	revisión de la literatura
Lewis et al	2006	RU	40.7	67.8 % hombres	13.3/14.4	227	no consta	ensayo clínico aleatorio, pragmático, abierto
Lewis et al	2006	RU	37.6	68.4 % hombres	13/13.6	136	no consta	ensayo clínico aleatorio, pragmático, abierto
Lynch et al	2001	RU	39 años	71% varones	no consta	21	no consta	observacional, retrospectivo
Magnus et al	2005	Australia	no consta	no consta	no consta	■	■	revisión de la literatura
Meltzer et al	1993	EEUU	32 años	no consta	11.7 años	96	no consta	mirror image design, retrospectivo, ensayo naturalístico, un solo centro
Mortimer et al	2003	RU	no consta	no consta	no consta			secundaria + expertos
Niaz & Haddad	2007	RU	33.9 años	60.8% hombres	11.8 años	74	no consta	observacional, retrospectivo
Nicholls et al	2003	RU	39.4	54% hombres	12.4 +/- 9.4	198	Estudio AMIRIS	ensayo clínico, doble-ciego, aleatorio, parallel-group, multicéntrico
Obradovic et al	2007	Eslovenia	no consta	no consta	no consta	■	■	revisión de la literatura
Oh et al	2001	Canada	no consta	no consta	no consta	■	■	revisión literatura, metanálisis
Palmer et al	2002	Mexico	no consta	no consta	no consta	■	■	revisión literatura (ensayos clínicos anteriores), opinión expertos
Palmer et al	1998	EEUU	no consta	no consta	no consta	2335	■	ensayos clínicos doble-ciegos, revisión literatura, opinión expertos
Percudani et al	1999	Italia	34.8	58% varones	11.6 años	12	no consta	observacional, retrospectivo, un solo centro, mirror image design

Estudio	Año publ.	País	Características de los pacientes			Tamaño muestral	Nombre del estudio	Características
			Edad media	Sexo	Duración de la enfermedad			
Perlis et al	2005	EEUU	30 años	no consta	no consta	■	■	revisión de la literatura
Reid et al	1998	EEUU	no consta	no consta	no consta	606	no consta	observacional, no acara si prospectivo o retrospectivo
Rosenheck et al	1999	EEUU	43.11/45.4	98% hombres	20.91/23.1	423	no consta	observacional
Rosenheck et al	1998	EEUU	no consta	no consta	no consta	423	no consta	observacional, doble ciego, prospectivo, multicéntrico
Sacristán et al	1997	España	no consta	no consta	no consta	1996	Estudio HGAJ	internacional, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, paralelo
Schiller et al	1999	EEUU	40 años	64% varones	no consta	112	no consta	observacional, retrospectivo, método de emparejamiento (matching) entre el grupo de estudio y el control
Surguladze et al	2005	RU	39 años	69% varones	11.7 años	35	no consta	ensayo naturalístico de caso-control, un solo centro, retrospectivo, mirror image design
Taylor et al	2003	RU	36 años	69% varones	10 años, aprox	501	Estudio RODOS	observacional, retrospectivo
Tilden et al	2002	RU	no consta	no consta	no consta	no consta	Estudio PRIZE	multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, prospectivo
Tunis et al	1999	EEUU	39	70% varones	no consta	1155	no consta	ensayo aleatorizado, doble ciego, prospectivo
Tunis et al	2006	EEUU	42.8	63% varones	16.6 años (desde la primera hospitalización)	664	no consta	aleatorizado, abierto, multicéntrico
Yang et al	2005	Taiwan	<35 años	no consta	<5 años	■	■	revisión literatura + opinión expertos

TABLA A2.2. COMPARACIONES Y MEDIDAS DE EFECTIVIDAD VALORADAS EN LAS EVALUACIONES ECONOMICAS DE ANTI PSI CÓTI COS DE SEGUNDA GENERACI ÓN

Estudio	Año publ.	Análisis	Perspectiva	Alternativas en comparación				Medida efectividad	Fuentes
				Intervención	Dosis	Comparador	Dosis		
Almond et al	2000	ACE	financiador	olanzapina, risperidona	olanzapina: 17 mg; risperidona: 7 mg	haloperidol	haloperidol: 15 mg	BPRS, recaídas evitadas	primaria y secundaria
Beard et al	2006	ACU	financiador	olanzapina	olanzapina: 10 mg	Risperidona	risperidona: 4 mg	AVACs	secundaria
Bernardo et al	2007	ACE	financiador	ziprasidona	varias dosis: 40 mg/día; 80 mg/día; 160 mg/día; dosis ponderada	Placebo		recidiva evitada	primaria
Bobes et al	2004	ACE	financiador	ziprasidona, olanzapina, risperidona	ziprasidona: 120 mg; olanzapina: 13.5 mg; risperidona: 5.3 mg	Haloperidol	haloperidol: 10.6 mg	meses con síntomas psicóticos controlados	primaria y secundaria
Bounthavong et al	2007	ACE	financiador	olanzapina, risperidona	OLAN: 15 mg/día; RIS: 6 mg/día	Haloperidol	HAL: 20 mg/día	respuesta clínica: PANSS–mejora (reducción) de, al menos, un 20%	secundaria
Cañas et al	2007	ACE	financiador	ziprasidona	IM:32.1 mg/día; oral: 113.9 mg/día (inicial) + 137.2 mg/día (final)	haloperidol	(HAL) IM: 14.8 mg/día;oral: 19 mg/día (inicia) + 17.7 mg/día (final)	porcentaje de respuesta clínica (reducción BPRS>30%)	primaria
Chouinard et al	1997	ACU	proveedor	risperidona	risperidona: 6 mg	haloperidol, placebo	haloperidol: 20 mg	AVACs	primaria y secundaria
Chue et al	2005	ACE	financiador	risperidona (larga acción)	risperidona (larga acción): 2.3 mg día	haloperidol depot, olanzapina, clozapina, risperidona oral	halo depot: 4.76 mg; olan: 15 mg; cloza: 384 mg; risperi oral: 4 mg	recaídas evitadas, PANSS, tiempo en psicosis evitado	secundaria
Coley et al	1999	ACE	proveedor	risperidona	risperidona: 4 mg	perphenazina, haloperidol	haloperidol: 4 mg; perphemazina: 10 mg	Tasas de readmisión	primaria

Estudio	Año publ.	Análisis	Perspectiva	Alternativas en comparación				Medida efectividad	Fuentes
				Intervención	Dosis	Comparador	Dosis		
Davies et al	1998	ACE	financiador	risperidona	risperidona: 6-8 mg	haloperidol	haloperidol: 10-15 mg	Respuesta clínica	secundaria
Davies et al	1993	ACE	financiador	clozapina	clozapina: 310 mg	antipsicóticos convencionales	no consta	años libres de discapacidad o con media discapacidad ganados (basados en BPRS)	Secundaria
Davies et al	2007	ACU	financiador	risperidona, olanzapina, amisulprida, quetiapina	no consta	chlorpromazina, flupentixol, haloperidol, loxapina, sulpirida, trifluiperazina y zuclopenthixol, más variedades depot	no consta	AVACs	primaria
De graeve et al	2005	ACE	financiador	risperidona (larga acción)	risperidona (larga acción): 25 mg cada 14 días	olanzapina oral, haloperidol depot	olanzapina oral: 10/12.5/15 mg; haloperidol depot: 100/125 mg cada 28 días	pacientes tratados con éxito (respuesta + no deterioro)	Secundaria
Del paggio et al	2002	ACE	financiador	olanzapina	no consta	otros antipsicóticos	no consta	PANSS	Primaria
Duggan et al	2003	ACE	financiador	clozapina	no consta	antipsicóticos convencionales	no consta	suicidios evitados	Secundaria
Edwards et al	2005	ACE	financiador	risperidona (larga acción)	risperidona (larga acción): 25/37.5/50 mg cada 14 días	risperidona oral, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, aripiprazol, haloperidol depot	RISP oral: 3.8 mg; OLAN: 15 mg; QUETIA: 390.9 mg; ZIPRA: 144 mg; ARI: 19.6 mg	recaídas evitadas	Secundaria

Estudio	Año publ.	Análisis	Perspectiva	Alternativas en comparación				Medida efectividad	Fuentes
				Intervención	Dosis	Comparador	Dosis		
Essock et al	2000	ACE	social/financiador/proveedor	clozapina	no consta	antipsicóticos convencionales	no consta	efectos secundarios extra-piramidales, disruptividad, BPRS, aumento peso	Primaria
Galvin et al	1999	ACE	financiador	clozapina, risperidona	clozapina: 443.0 +/- 192.4 mg; risperidona: 7.0 +/- 3.2 mg	chlorpromazina, haloperidol	no consta	disminucion síntomas y efectos secundarios	Primaria
Ganguly et al	2003	ACE	financiador	risperidona	risperidona: 4 mg	haloperidol	haloperidol: 10 mg	adultos aptos para el empleo	Secundaria
Ginsberg et al	1998	ACB	social	risperidona, clozapina	risperidona: 6 mg; clozapina: 350 mg	antipsicóticos convencionales	haloperidol: 20 mg	menores recursos consumidos en u.m.	Secundaria
Gutierrez-recacha et al	2006	ACE	financiador	antipsicóticos atípicos (risperidona) solos o combinados con terapia psicosocial y gestión del caso clínico		tratamiento habitual, convencionales combinados con tratamiento psicosocial y gestión del caso clínico		DALYs evitados por año	Secundaria
Hamilton et al	1999	ACE-ACU	financiador	olanzapina	5 a 20 mg/día (dosis media: 10.9 mg/día en la fase aguda y 15.4 en la fase de mantenimiento)	haloperidol	de 5 a 20 mg/día (dosis media 9.9 mg/día en la fase aguda y 14.8 mg/día en la fase de mantenimiento)	respuesta clínica (BPRS y PANSS) y Quality of Life Scale	Primaria
Hayhurst et al	2002	ACE	proveedor	clozapina	clozapina: 425 mg	convencionales y atípicos (excepto clozapina)	no consta	nº admisiones, duración hospitalización	Primaria

Estudio	Año publ.	Análisis	Perspectiva	Alternativas en comparación				Medida efectividad	Fuentes
				Intervención	Dosis	Comparador	Dosis		
Heeg et al	2008	ACE	financiador	risperidona (larga acción)	risperidona (larga acción): 1.8 mg	depot convencional, risperidona oral	haloperidol depot: 3.3 mg; risperidona oral: 5 mg	recaídas evitadas, PANSS	Secundaria
Hosak et al	2002	ACE	financiador	risperidona	risperidona: 4.1 mg	antipsicóticos convencionales	chlorpromaxina: 314.9 mg; haloperidol: 9.4 mg; levomepromazina: 97.6 mg	GAF (Global Assessment of Functioning)	Primaria
Jones et al	2006	ACU	financiador	antipsicóticos atípicos (risperidona, olanzapina, amisulprida, zotepina, quetiapina)	amilsupridia: 610 mg; olanzapina: 15 mg; quetiapina: 450 mg; risperidona: 5 mg	antipsicóticos convencionales	diferentes dosis para cada fármaco (consultar paper)	QLS (y otras)	Primaria
Jonsson et al	1995	ACE	financiador	clozapina	no consta	antipsicóticos convencionales	no consta	Clinical Global Scale, Social Functioning Scale	Primaria
Knapp et al	2008	ACU	financiador	olanzapina	no consta–la empleada en la práctica clínica de los médicos participantes	risperidona, quetiapina, amisulprida, clozapina y antipsicóticos típicos (oral y depot)	no consta–la empleada en la práctica clínica de los médicos participantes	AVACs–EQ5D	Primaria
Kongsakon et al	2005	AMC	social	olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona	quetiapina: 400 mg/día; ziprasidona: 80 mg/día; risperidona: 5 mg/día; olanzapina: 10 mg/día	haloperidol	8 mg/día	varias medidas de eficacia y tolerabilidad (PANSS y BPRS; efectos adversos; abandono de la medicación; uso de anticolinérgicos)	secundaria

Estudio	Año publ.	Análisis	Perspectiva	Alternativas en comparación				Medida efectividad	Fuentes
				Intervención	Dosis	Comparador	Dosis		
Laux et al	2005	ACE-ACU	financiador	risperidona de larga acción como primera línea de tto tras una recaída	RIS (1.8 mg)	2 comparadores: haloperidol y olanzapina oral como ttos de 1ª línea (tras recaída)	HAL: 3.3 mg; OLAN: 10 mg	tiempo acumulado en episodios psicóticos-AVACs	secundaria
Lewis et al	2006	ACU	financiador	amilsuprida, olanzapina, quetiapina, risperidona	amilsuprida: 610 mg; olanzapina: 15 mg; quetiapina: 450 mg; risperidona: 5 mg	antipsicóticos convencionales (incluye depot)	chlorpromazina: 250 mg; haloperidol: 22.5; sulpirida: 813 mg; etc.	AVACs, y otras (PANSS, efectos secundarios, satisfacción)	Primaria
Lewis et al	2006	ACU	financiador	clozapina	clozapina: 333 mg	antipsicóticos atípicos	amilsuprida: 660 mg; olanzapina: 19 mg; quetiapina: 521 mg; risperidona: 6 mg	AVACs, y otras (PANSS, efectos secundarios, satisfacción)	Primaria
Lynch et al	2001	ACE	proveedor	quetiapina	no se recogieron las dosis; el estudio asume una dosis de 400 mg/día para la estimación de costes	tratamiento habitual	no se recogió; se asume (estimación de costes) un tto con thioridazine de 200 mg/día	4 escalas: BPRS; CGI; AIMS; Simpson-Angus Scale	Primaria

Estudio	Año publ.	Análisis	Perspectiva	Alternativas en comparación				Medida efectividad	Fuentes
				Intervención	Dosis	Comparador	Dosis		
Magnus et al	2005	ACE	financiador	olanzapina, risperidona, clozapina	OLAN: 15 mg/día; RIS: 5 mg/día; CLOZ: 400 mg/día	8 comparaciones: RIS vs típicos (pacientes con y sin efectos adversos; dosis bajas); OLAN vs típicos (pacientes con y sin efectos adversos; RIS); CLOZ vs típicos (pacientes resistentes al tto + deterioro bajo/alto)	no se indican en el caso de los antips. típicos	DALY	secundaria
Meltzer et al	1993	ACE-ACU	social	clozapina	dosis media diaria: 555,4 mg (pacientes que siguieron el tto completo) y 410 mg (pacientes que abandonaron el tto)	tratamiento habitual	no consta	BPRS, Global Assessment Scale (GAS), QLS, capacidad para trabajar, indicadores de independencia y tasas de rehospitalización	primaria
Mortimer et al	2003	ACE	no se indica	quetiapina	no consta	olanzapina, risperidona, ziprasidona, antipsicóticos típicos	no consta	relapse/recaída	secundaria
Niaz & Haddad	2007	ACE	financiador	risperidona larga acción inyectable	risperidona larga acción: 38.9 mg cada 2 semanas	tratamiento habitual	no consta	días de hospitalización evitados	primaria
Nicholls et al	2003	AMC	financiador	amilsupirida	amilsupirida: 690 mg	risperidona	risperidona: 7.13 mg	no necesaria	primaria

Estudio	Año publ.	Análisis	Perspectiva	Alternativas en comparación				Medida efectividad	Fuentes
				Intervención	Dosis	Comparador	Dosis		
Obradovic et al	2007	ACE	financiador	amisulprida, aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona (oral y depot) y ziprazidona	aripiprazole: 15 mg/día; risperidona: 3.9 mg/día; olanzapina: 20.1 mg/día; quetiapina: 543.4 mg/día; ziprasidona: 112.8 mg/día	haloperidol (varias formulaciones)	6.7 mg/día	remisión (no hospitalización)	secundaria
Oh et al	2001	ACU	financiador	clozapina	clozapina: 500 mg	haloperidol, chlorpromazina	haloperidol: 20 mg; chlorpromazina: 1000 mg	AVACs	secundaria
Palmer et al	1998	ACE-ACU	financiador	olanzapina	olanzapina: 10 mg	risperidona, haloperidol	risperidona: 6 mg; haloperidol: 15 mg	BPRS, AVACs, recaídas evitadas	primaria y secundaria
Palmer et al	2002	ACE	financiador	olanzapina	olanzapina: 10 mg	haloperidol, risperidona	haloperidol: 15 mg; risperidona: 6 mg	BPRS, proporción pacientes sin recaídas	secundaria
Percudani et al	1999	ACE	proveedor	clozapina	292 mg/día (media)	tratamiento habitual	haloperidol (5-18 mg/día); otros (chlorpromazine: 100-200 mg/día; levoprometazine: 100-400 mg/día; zucopentixole depot: 200 mg/28 días)	respuesta clínica (escalas Clinical Global Impression-CGI- y Global Assessment of Functioning-GAF)	primaria
Perlis et al	2005	ACU	social	clozapina como tto de 1ª línea tras test genético +	425 mg/día	no hacer el test y antipsicóticos típicos como tto. de 1ª línea (clozapina como tto de 3ª línea)	HAL: 15 mg/día; CLOZ: 425 mg/día	AVACs	secundaria

Estudio	Año publ.	Análisis	Perspectiva	Alternativas en comparación				Medida efectividad	Fuentes
				Intervención	Dosis	Comparador	Dosis		
Reid et al	1998	ACE	proveedor	clozapina	no se indica	antipsicóticos convencionales–no clozapina	no se indica	días de hospitalización evitados	primaria
Rosenheck et al	1999	ACU	financiador	clozapina	clozapina: 100–900 mg	haloperidol	haloperidol: 5–30 mg	AVAC	Primaria
Rosenheck et al	1998	ACE	social	clozapina	no se indica	haloperidol	no se indica	Composite Health Index for Schizophrenia, compuesto a partir de otros indicadores como el PANSS, QLS, relaciones sociales, funcionales, efectos adversos de la medicación,...	Primaria
Sacristán et al	1997	ACE	social	olanzapina	olanzapina: 5–20 mg (10 mg)	haloperidol	haloperidol: 5–20 mg (15 mg)	meses de remision parcial–completa (BPRS)	Primaria
Schiller et al	1999	ACE	no se indica	risperidona	no se indica	antipsicóticos convencionales	no se indica	GAF–Global Assessment of Functioning	Primaria
Surguladze et al	2005	ACE–ACU	proveedor	amilsuprida	dosis media diaria: 453 mg (rango 100–1200 mg)	tratamiento convencional	no consta	Global Assessment of Functioning (GAF) y Quality of Life Sacale (QLS)	Primaria
Taylor et al	2003	ACE	proveedor	risperidona	5.5 mg/día	olanzapina	14.1 mg/día	varias: respuestas clínica tras alta del centro (hospital); duración de la estancia	Primaria
Tilden et al	2002	ACE	financiador	quetiapina	600 mg/día	haloperidol	20 mg/día	respuesta clínica (mejora en la escala PANSS>20%)	Primaria

Estudio	Año publ.	Análisis	Perspectiva	Alternativas en comparación				Medida efectividad	Fuentes
				Intervención	Dosis	Comparador	Dosis		
Tunis et al	2006	ACE	financiador	olanzapina	10 mg/día	antipsicóticos convencionales + OLAN en caso de 2 fallos; risperidona	no se indica la dosis de antips. típicos; risperidona (1 mg 2 veces al día)	días de respuesta (BPRS<18 & Lehman QoL Scale>18)	Primaria
Tunis et al	1999	ACE	financiador	olanzapina	5-20 mg/día	haloperidol	5-20 mg/día	SF-36	Primaria
Yang et al	2005	ACE	social	risperidona	diferentes dosis según el estadio; si responde al tto 25 mg/14 días + 3mg/día; respuesta inadecuada 37,5 mg/14 días + 6mg/día	olanzapina y haloperidol	OLAN: si responde 15mg/día; si no responde 20 mg/día; HAL: si responde 100mg/28 días; si no responde 200 mg/28 días	respuesta clínica (% pacientes)	secundaria

TABLA A2.3. COSTES CONSIDERADOS EN LAS EVALUACIONES ECONÓMICAS DE ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN

Estudio	Año publ.	Fuentes	Costes sanitarios considerados				Costes sociales		Año de la estimación
			Med.	Hosp.	AE	Otros sanitarios	Pérdidas laborales	Costes de cuidados (formales o informales)	
Almond et al	2000	secundaria	sí	sí	sí	sí	■	■	1996
Beard et al	2006	secundaria	sí	sí	sí	sí	■	■	2002
Bernardo et al	2007	primaria	sí	sí	sí	sí	■	■	2005
Bobes et al	2004	primaria y secundaria	sí	sí	sí	sí	■	■	2002
Bounthavong et al	2007	secundaria	sí	sí	sí	sí	■	■	2005
Cañas et al	2007	primaria	sí	sí	no	sí	■	■	2005
Chouinard et al	1997	secundaria	sí	no	no	no	■	■	1996
Chue et al	2005	secundaria	sí	sí	sí	sí	■	■	2003
Coley et al	1999	primaria y secundaria	sí	sí	no	no	■	■	1995
Davies et al	1998	Secundaria	sí	sí	sí	sí	■	■	no se indica
Davies et al	1993	Secundaria	sí	sí	sí	sí	■	■	no se indica
Davies et al	2007	primaria y secundaria	sí	sí	sí	sí	■	■	2002
De graeve et al	2005	Secundaria	sí	sí	sí	sí	■	■	no se indica
Del paggio et al	2002	primaria y secundaria	sí	sí	sí	sí	■	■	1996
Duggan et al	2003	Secundaria	sí	sí	sí	sí	■	■	no se indica
Edwards et al	2005	Secundaria	sí	sí	sí	sí	■	■	2003
Essock et al	2000	Secundaria	sí	sí	sí	sí	confuso	formal	1991
Galvin et al	1999	Primaria	sí	sí	sí	sí	■	■	1997
Ganguly et al	2003	Secundaria	sí	sí	sí	sí	■	■	2001
Ginsberg et al	1998	Secundaria	sí	sí	sí	sí	sí	no	1996
Gutierrez-recacha et al	2006	Secundaria	sí	sí	sí	sí	■	■	2000
Hamilton et al	1999	primaria + secundaria	sí	sí	sí	sí	■	■	1995
Hayhurst et al	2002	no consta	no	sí	no	no	■	■	no se indica

Estudio	Año publ.	Fuentes	Costes sanitarios considerados				Costes sociales		Año de la estimación
			Med.	Hosp.	AE	Otros sanitarios	Pérdidas laborales	Costes de cuidados (formales o informales)	
Heeg et al	2008	Secundaria	sí	sí	sí	sí	■	■	2003
Hosak et al	2002	primaria y secundaria	sí	sí	sí	no	■	■	1998
Jones et al	2006	primaria y secundaria	sí	sí	sí	sí	■	■	1999
Jonsson et al	1995	Primaria	sí	sí	sí	sí	■	■	1990
Knapp et al	2008	primaria y secundaria	sí	sí	sí	sí	■	■	2004
Kongsakon et al	2005	Secundaria	sí	sí	sí	sí	sí	no	2004
Laux et al	2005	Secundaria	sí	sí	sí	sí	■	■	2004
Lewis et al	2006	primaria y secundaria	sí	sí	sí	sí	■	■	2001
Lewis et al	2006	primaria y secundaria	sí	sí	sí	sí	■	■	2001
Lynch et al	2001	Primaria	sí	sí	no	no	■	■	1999
Magnus et al	2005	Secundaria	sí	no	no	sí	■	■	2000
Meltzer et al	1993	primaria y secundaria	sí	sí	sí	sí	sí	sí	1987
Mortimer et al	2003	Secundaria	sí	no se indica	no se indica	no se indica	■	■	no se indica
Niaz & Haddad	2007	primaria y secundaria	sí	sí	no	no	■	■	2004
Nicholls et al	2003	primaria y secundaria	sí	sí	sí	sí	■	■	2000
Obradovic et al	2007	Secundaria	sí	sí	sí	sí	■	■	2005
Oh et al	2001	Secundaria	sí	sí	sí	sí	■	■	1995
Palmer et al	1998	Secundaria	sí	sí	sí	sí	■	■	1995
Palmer et al	2002	Secundaria	sí	sí	sí	sí	■	■	2000
Percudani et al	1999	Primaria	sí	sí	sí	sí	■	■	1995
Perlis et al	2005	Secundaria	sí	sí	sí	sí	no	no	1999
Reid et al	1998	Primaria	no	sí	no	no	■	■	no se indica
Rosenheck et al	1999	primaria y secundaria	sí	sí	sí	sí	■	■	no se indica

Estudio	Año publ.	Fuentes	Costes sanitarios considerados				Costes sociales		Año de la estimación
			Med.	Hosp.	AE	Otros sanitarios	Pérdidas laborales	Costes de cuidados (formales o informales)	
Rosenheck et al	1998	Primaria	sí	sí	sí	sí	sí	sí	no se indica
Sacristán et al	1997	Secundaria	sí	sí	sí	sí	■	■	1995
Schiller et al	1999	Primaria	sí	sí	sí	sí	■	■	1994
Surguladze et al	2005	Primaria	sí	sí	sí	sí	■	■	1998
Taylor et al	2003	Primaria	sí	no	no	sí	■	■	2000
Tilden et al	2002	primaria y secundaria	sí	sí	sí	sí	■	■	2000
Tunis et al	2006	primaria y secundaria	sí	sí	sí	sí	■	■	2001
Tunis et al	1999	primaria y secundaria	sí	sí	no	no	■	■	1995
Yang et al	2005	Secundaria	sí	sí	sí	sí	no	sí	2001

TABLA A2. 4. CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS DE LAS EVALUACIONES ECONÓMICAS DE ANTIPSIÓTICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN

Estudio	Año publ.	Horiz. Temp.	Descuento				Análisis sensibilidad		
			Costes		Benef		Sí/no	Tipo de AS	Modelo empleado
			Sí/no	tasa	Sí/no	Tasa			
Almond et al	2000	5 años	sí	6%	no consta		sí	univariante	Markov
Beard et al	2006	12 meses	no necesaria	■	no necesaria	■	sí	univariante	Markov
Bernardo et al	2007	12 meses	no necesaria	■	no necesaria	■	sí	univariante	■
Bobes et al	2004	12 meses	no necesaria	■	no necesaria	■	sí	univariante	Markov
Bounthavong et al	2007	3 meses	no necesaria	■	no necesaria	■	sí	univariante; bivariante	árbol de decisión
Cañas et al	2007	no se indica una fecha-corto plazo	no necesaria	. ■	no necesaria	. ■	sí	univariante; probabilístico	simulación bootstrap
Chouinard et al	1997	toda la vida	no consta	.	no consta		sí	univariante	
Chue et al	2005	5 años	Sí	5%	sí	5%	sí	univariante	simulación Monte Carlo
Coley et al	1999	12 meses	no necesaria	■	no necesaria	■	no	■	■
Davies et al	1993	12 meses/toda la vida	Sí	6%	no consta	.	sí	univariante	árbol de decisión
Davies et al	1998	2 años	no consta	.	no consta	.	sí	univariante	árbol de decisión
Davies et al	2007	12 meses	no necesaria	■	no necesaria	■	sí	univariante; probabilístico	■
De graeve et al	2005	2 años	Sí	3%	no consta	.	sí	univariante	árbol de decisión
Del paggio et al	2002	24 meses (12+12)	no consta	.	no consta	.	no	■	■
Duggan et al	2003	40 años	Sí	6%	sí	1.5%	sí	univariante	■
Edwards et al	2005	12 meses	no necesaria	■	no necesaria	■	sí	univariante	árbol de decisión
Essock et al	2000	2 años	no consta	.	no consta	.	sí	probabilístico	simulación bootstrap

Estudio	Año publ.	Horiz. Temp.	Descuento				Análisis sensibilidad		
			Costes		Benef		Sí/no	Tipo de AS	Modelo empleado
			Sí/no	tasa	Sí/no	Tasa			
Galvin et al	1999	12 meses + 3 meses + 12 meses	no consta	.	no consta	.	no	■	■
Ganguly et al	2003	12 meses	no necesaria	■	no necesaria	■	sí	univariante	simulación Monte Carlo
Ginsberg et al	1998	Toda la vida	sí	5%	Sí	5%	sí	univariante	■
Gutierrez-recacha et al	2006	toda la vida, duración tratamiento 10 años	sí	3%	Sí	3%	sí	univariante	Modelo de transición de estados poblacionales PopMod
Hamilton et al	1999	12 meses	no necesaria	■	no necesaria	■	no	■	■
Hayhurst et al	2002	48 meses (24+24)	no consta	.	no consta	.	no	■	■
Heeg et al	2008	5 años	sí	5%	sí	5%	sí	univariante	simulación Monte Carlo
Hosak et al	2002	24 meses (12+12)	no consta	.	no consta	.	sí	univariante	■
Jones et al	2006	12 meses	no necesaria	■	no necesaria	■	no	■	■
Jonsson et al	1995	36 meses (18+18)	no consta	.	no consta	.	no	■	■
Knapp et al	2008	12 meses	no necesaria	■	no necesaria	■	sí	probabilístico	simulación bootstrap
Kongsakon et al	2005	12 meses	no necesaria	■	no necesaria	■	no	■	■
Laux et al	2005	5 años	Sí	5%	sí	5%	sí	univariante	Modelo de simulación de eventos discretos

Estudio	Año publ.	Horiz. Temp.	Descuento				Análisis sensibilidad		
			Costes		Benef		Sí/no	Tipo de AS	Modelo empleado
			Sí/no	tasa	Sí/no	Tasa			
Lewis et al	2006	12 meses	no necesaria	■	no necesaria	■	sí	univariante; probabilístico	simulación bootstrap
Lewis et al	2006	12 meses	no necesaria	■	no necesaria	■	sí	univariante; probabilístico	simulación bootstrap
Lynch et al	2001	24 meses (12+12)	no consta	.	no consta	.	no	■	■
Magnus et al	2005	toda la vida del paciente	Sí	3%	sí	3%	no	■	Markov con simulación de Montecarlo
Meltzer et al	1993	48 meses (24+24)	IPC, no se indica cifra	.	no se indica	.	no	■	■
Mortimer et al	2003	12 meses	no necesaria	■	no necesaria	■	no	■	Modelo de transiciones entre estados con simulación bootstrap
Niaz & Haddad	2007	35 meses	no consta	.	no consta	.	no	■	■
Nicholls et al	2003	6 meses	no necesaria	■	no necesaria	■	sí	univariante	■
Obradovic et al	2007	12 meses	no necesaria	■	no necesaria	■	sí	univariante	árbol de decisión
Oh et al	2001	12 meses	no necesaria	■	no necesaria	■	sí	univariante	árbol de decisión
Palmer et al	2002	5 años	Sí	5%	sí	5%	sí	univariante	Markov
Palmer et al	1998	5 años	Sí	5%	sí	5%	sí	univariante	Markov
Percudani et al	1999	24 meses (12+12)	no consta		no consta		no	■	■
Perlis et al	2005	toda la vida del paciente	Sí	3%	sí	3%	sí	univariante	Markov

Estudio	Año publ.	Horiz. Temp.	Descuento				Análisis sensibilidad		
			Costes		Benef		Sí/no	Tipo de AS	Modelo empleado
			Sí/no	tasa	Sí/no	Tasa			
Reid et al	1998	12 meses	no consta	.	no consta		no	■	■
Rosenheck et al	1999	12 meses	no necesaria	■	no necesaria	■	sí	mejor/peor escenario	■
Rosenheck et al	1998	12 meses	no necesaria	■	no necesaria	■	sí	mejor/peor escenario	■
Sacristán et al	1997	5 años	sí	6%	sí	6%	sí	univariante	Markov
Schiller et al	1999	24 meses (12+12)	no consta	.	no consta		no	■	simulación bootstrap
Surguladze et al	2005	24 meses (12+12)	no consta		no consta		no	■	■
Taylor et al	2003	8 meses (4+4)	no necesaria	■	no necesaria	■	no	■	■
Tilden et al	2002	5 años	sí	6%	sí	1.5%	sí	univariante	Markov
Tunis et al	1999	12 meses	no necesaria	■	no necesaria	■	no	■	simulación bootstrap
Tunis et al	2006	12 meses	no necesaria	■	no necesaria	■	sí	probabilístico	simulación bootstrap
Yang et al	2005	2 años	no consta		no consta		sí	univariante	árbol de decisión (no mostrado)

TABLA A2.5. CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS DE LOS ESTUDIOS COSTE UTILIDAD DE ANTIPSIÓTICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN

Autor	Comparación	Tipo pacientes	Se detallan dosis	Horizonte temporal	Resultado cualitativo	Ratios o resultados detallados	Análisis sensibilidad	Existe conflicto de intereses	El resultado favorece al patrocinador/compañía para la que trabaja uno de los investigadores	Comentarios
Beard et al.	OLZ vs. RISP	Episodios agudos	Sí	12 meses	OLZ domina a RISP	-21.096 €/0,06 AVAC	Univariante	Sí	Sí-Eli Lilly	
Chouinard et al.	RISP vs. HAL	No naive con esquizofrenia en distinto grado	Sí	lifetime	RISP más efectiva y más costosa que HAL	ACU incremental= 24.250 dólares canadienses/AVAC.	Univariante	Sí	Sí-Janssen	Tamaño muestral pequeño. Solo considera coste de los fármacos. El cálculo de los AVAC es muy cuestionable
Davies et al.	Atípicos (exc. CLO) vs. Típicos	Mala tolerancia o falta de respuesta	No	12 meses	Típicos dominan a atípicos	Típicos: 18.858 £/0,74 AVAC. Atípicos: 20.118 £/0,67 AVAC	Univariante y probabilístico	No		Curva de aceptabilidad: 75% de probabilidad de que los antips. típicos sean eficientes para una disposición a pagar de 35.000 £/AVAC

Autor	Comparación	Tipo pacientes	Se detallan dosis	Horizonte temporal	Resultado cualitativo	Ratios o resultados detallados	Análisis sensibilidad	Existe conflicto de intereses	El resultado favorece al patrocinador/compañía para la que trabaja uno de los investigadores	Comentarios
Hamilton et al.	OLZ vs. HAL	Mala tolerancia y falta de respuesta	Sí	12 meses	OLZ domina a HAL	<p>Fase aguda Costes: 6114 vs 6502 (dif. Significativa)</p> <p>QoL scale (% pacientes que mejoran): 32.7 vs. 24.8</p>	No. Tests estadísticos	Sí	Sí-Eli Lilly	<p>Se incluye asistencia socio sanitaria.</p> <p>En las fases de mantenimiento (semanas 14, 22, 30, 38 y 46) las diferencias en respuestas clínica y QoL no fueron estadísticamente significativas</p>
						<p>fase de mantenimiento Costes: 15.594 vs. 16.230</p> <p>QoL scale (% pacientes que mejoran): 55.7 vs. 39.3</p>				

Autor	Comparación	Tipo pacientes	Se detallan dosis	Horizonte temporal	Resultado cualitativo	Ratios o resultados detallados	Análisis sensibilidad	Existe conflicto de intereses	El resultado favorece al patrocinador/compañía para la que trabaja uno de los investigadores	Comentarios
Jones et al.	Atípicos (exc. CLO) vs. Típicos	Resistentes a otros ttos.	Sí	12 meses	Típicos dominan a atípicos	Típicos: 34.750 \$/ 53,2 QLS. Atípicos: 37.185 \$ / 51,3 QLS.	No. Presentación de resultados con IC.	No		Los resultados de QLS las 12, 26 y 52 semanas son favorables a los Antipsicóticos Primera Generación (diferencias estadísticamente no significativas)
Knapp et al.	OLZ vs. otros atípicos y típicos	No naive en su mayoría	No	12 meses	OLZ domina a QUETIA y AMIL; en el resto de comparaciones OLZ presenta una relación CE muy favorable	<ul style="list-style-type: none"> - OLZ vs. RISP: ACU incr. = 5.156 £/AVAC - OLZ vs. QUETIAP: ACU incr: OLZ dominante - OLZ vs. AMIIS: ACU incr: OLZ dominante - OLZ vs. Típicos orales: ACU incr = 15.696 £/AVAC - OLZ vs. CLO: ACU incr = 775 £/AVAC - OLZ vs. Típicos depot: ACU incr = 23.331 £/AVAC 	Probabilística	Sí	Sí-Eli Lilly	<p>Tamaño muestral muy alto (estudio SOHO)</p> <p>No constan dosis (se refiere práctica clínica habitual)</p> <p>El análisis de sensibilidad probabilística indica un resultado muy favorable a OLZ para un umbral de aceptabilidad de 30.000 £/AVAC</p>

Autor	Comparación	Tipo pacientes	Se detallan dosis	Horizonte temporal	Resultado cualitativo	Ratios o resultados detallados	Análisis sensibilidad	Existe conflicto de intereses	El resultado favorece al patrocinador/compañía para la que trabaja uno de los investigadores	Comentarios
Laux et al.	RISP LA vs. Atípicos orales vs. Típicos Depot	Que han experimentado varias recaídas con recuperación total o parcial entre episodios	Sí	5 años	RISP LA domina a HAL DEPOT y a OLZ como tratamiento de primera línea tras una recaída	<p>AVAC ganados en pacientes que comienzan con HAL depot= 1,78</p> <p>AVAC ganados en pacientes que comienzan con RIS LA= 1,7</p> <p>AVAC ganados en pacientes que comienzan con OLZ oral= 1,79</p> <p>Costes incrementales RISP LA vs. HAL depot= -1.608 euros</p> <p>Costes incrementales RISP LA vs OLZ oral= -5.422 euros</p>	Univariante	Sí	Sí-Janssen	También figura el coste incremental por PANSS y por recaídas evitadas

Autor	Comparación	Tipo pacientes	Se detallan dosis	Horizonte temporal	Resultado cualitativo	Ratios o resultados detallados	Análisis sensibilidad	Existe conflicto de intereses	El resultado favorece al patrocinador/compañía para la que trabaja uno de los investigadores	Comentarios
Lewis et al. (a)	Atípicos (exc. CLO) vs. Típicos	Con inadecuada respuesta clínica o efectos secundarios	Sí	12 meses	Típicos dominan a Atípicos (aunque la dominancia no es estadísticamente significativa para el caso base)	<i>Outcomes:</i> Típicos= 0.74 AVAC; Atípicos= 0.66 AVAC; diferencia en AVAC=0.08 <i>Costes:</i> Típicos=18849 £; Atípicos= 20123 £; diferencia en costes=-1274 £.	Univariante y probabilístico. Simulación bootstrap	No		Curva de aceptabilidad: 65% de probabilidad de que los antipsicóticos atípicos fueran coste efectivos para un umbral de 0 euros por AVAC
Lewis et al. (b)	CLO vs Atípicos	Con falta de respuesta clínica a dos o más antipsicóticos	Si	12 meses	No se puede establecer dominancia. Mejora significativa en síntomas pero no en calidad de vida al utilizar clozapina; también mayores costes	<i>Outcomes:</i> CLO= 0.74 AVAC; Atípicos= 0.68 AVAC; diferencia en AVAC=0.07. <i>Costes:</i> CLO=33781 £; Atípicos= 28431 £; diferencia en costes=5350 £ ICER= 80400 £	Univariante y probabilístico. Simulación bootstrap	No		Curva de aceptabilidad: para una disposición a pagar de 50000 £ por AVAC ganado, la probabilidad de que clozapina sea coste efectiva es del 36%

Autor	Comparación	Tipo pacientes	Se detallan dosis	Horizonte temporal	Resultado cualitativo	Ratios o resultados detallados	Análisis sensibilidad	Existe conflicto de intereses	El resultado favorece al patrocinador/compañía para la que trabaja uno de los investigadores	Comentarios
Meltzer et al.	CLO vs. tto. Habitual	Resistentes al tto.	Sí en atípicos; No en tto. habitual	2 años (pre) + 2 años (post) (Mirror image design)	Según autores, CLO domina al tto. Habitual. Ahora bien, hay 2 grupos diferenciados.	<p>Costes (comparación pre vs. Post): Pacientes que completan el tratamiento (n=37): 42.935 \$ vs. (mediana) 23.772 \$ (mediana) Pacientes que abandonaron (n=10): 35.752 \$ (mediana) vs 89.824 \$ (mediana)</p> <p>QLS score:</p> <p>Pacientes que completan el tratamiento (n=37): 29,7 vs. 70,3 Pacientes que abandonaron (n=10): 29,6 vs. 24</p>	No. Estadísticos descriptivos	Sí	Sí-Sandoz	<p>No indica de forma precisa la tasa de descuento</p> <p>La muestra pasa de 96 paciente a sólo 37 sobre los que se tiene información sobre el coste</p> <p>Aunque los autores señalan como dominante la clozapina, parece que hay dos grupos claramente diferenciados. Aquellos que completan el tratamiento a los dos años y aquellos que abandonan antes. En todo caso, de 96 pacientes que inician el estudio sobre 46 no se recogieron datos de costes.</p>

Autor	Comparación	Tipo pacientes	Se detallan dosis	Horizonte temporal	Resultado cualitativo	Ratios o resultados detallados	Análisis sensibilidad	Existe conflicto de intereses	El resultado favorece al patrocinador/compañía para la que trabaja uno de los investigadores	Comentarios
Oh et al.	OLZ vs. HAL vs. CHLOR	Resistentes al tto.	Sí	12 meses	CLO domina a HAL y a CHLOR	CLO: 90.727\$ / 0,86 AVAC. HAL & CHLOR: 129.607 \$ / 0,82 AVAC.	Univariante	No consta		
Palmer et al.	OLZ vs. RISP vs. HAL	Que han padecido múltiples episodios	Sí	5 años	OLZ domina a sus alternativas	OLZ: 92.593 \$ / 3,25 AVAC. RISP: 94.468 \$ / 3,12 AVAC. HAL: 94.132 \$ / 2,96 AVAC.	Univariante	Sí	Sí-Eli Lilly	Costes unitarios de los recursos empleados muy elevados.
Perlis et al.	Combinación test genético y tto. Con CLO	Episodios agudos	Sí	Toda la vida del paciente	Test genético+CLO es coste-efectivo frente a CLO como primera línea y frente a CLO como tto. de rescate	ACU incremental [Test + Test (+) + CLO 1 st vs No test + CLO 3 st]= 47.705 \$ / AVAC	Univariante	No consta		
Rosenheck et al.	CLO vs. HAL	Resistentes a ttos. Con otros fármacos	No en CLO; Sí en HAL	12 meses	CLO domina a HAL	Δ costes = -759 (<i>low hospital users</i>); -7.134 (<i>high hospital users</i>) Δ AVAC = 2,2 (<i>low hospital users</i>); 3,7 (<i>high hospital users</i>)	Tipo mejor/peor escenario	No consta		

TABLA A2.6. RESULTADOS DE LAS EVALUACIONES ECONOMICAS DE ANTIPSI CÓTICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN

Estudio	Año publ.	Ratios Coste efectividad incrementales	Ratios Coste utilidad incrementales	Dominancia	Curva de aceptabilidad	Estadio de los pacientes	Conclusión cualitativa
Almond et al	2000	no	■	sí	■	mala tolerancia y falta de respuesta clínica	las 3 terapias son neutrales en costes, los de segunda generación son más efectivos
Beard et al	2006	■	no	sí	■	episodio agudo	olanzapina domina a risperidona
Bernardo et al	2007	Sí	■	no	No	situación estable	Ziprasidona coste-efectiva vs placebo
Bobes et al	2004	Sí	■	sí		no está claro	ziprasidona domina al resto de antipsicóticos típicos y atípicos
Bounthavong et al	2007	No	■	sí (atípicos frente a típico; no comparación entre atípicos)	No	no está claro	olanzapina, risperidona son dominantes frente a haloperidol
Cañas et al	2007	Sí	■	no	Sí	episodio agudo	Ziprasidona es coste-efectiva vs haloperidol
Chouinard et al	1997		sí	no	No	pacientes no naive con esquizofrenia en distinto grado	risperidona es coste-efectiva frente a haloperidol
Chue et al	2005	■	■	sí	■	resistentes a tratamiento	risperidona de larga acción domina risperidona oral y haloperidol depot
Coley et al	1999	No	■	sí	■	episodio agudo	risperidona no mejora tasas de rehospitalización, y es más cara que los antipsicóticos convencionales
Davies et al	1993	Sí	■	sí	■	pacientes estables para prevenir recaídas, se incluye clozapina para como alternativa de tratamiento para pacientes resistentes	risperidona domina a haloperidol

Estudio	Año publ.	Ratios Coste efectividad incrementales	Ratios Coste utilidad incrementales	Dominancia	Curva de aceptabilidad	Estadio de los pacientes	Conclusión cualitativa
Davies et al	1998	No	■	sí	■	mala tolerabilidad o falta de respuesta clínica	clozapina domina a los antipsicóticos convencionales
Davies et al	2007	■	No	Sí	Sí	pacientes resistentes al tratamiento, de larga duración/crónicos	Medicamentos convencionales ocasionan un menor coste y mejores resultados en AVAC que los atípicos
De graeve et al	2005	Sí	■	sí	■	pacientes diagnosticados hace menos de 5 años y tratados durante al menos 1 año	risperidona de larga acción domina a olanzapina oral y haloperidol depot
Del paggio et al	2002	No	■	sí	■	no está claro (pacientes indigentes cubiertos que comienzan tto con olanzapina)	olanzapina es más efectiva que convencionales; descenso en coste no significativo
Duggan et al	2003	Sí	■	no	No	resistentes a tratamiento	clozapina es coste-efectiva frente a los antipsicóticos convencionales
Edwards et al	2005	No	■	sí	■	recaída que supone hospitalización	risperidona de larga acción domina a RISP oral, QUE, ZIP, ARI, HAL depot
Essock et al	2000	No	■	Sobre algunos medicamentos	Sí	pacientes resistentes al tratamiento, hospitalizados de larga duración	clozapina es más efectiva que los antipsicóticos convencionales en algunas, pero no en todas, medidas de efectividad, siendo similar en costes
Galvin et al	1999	No	■	Sí	■	pacientes no naive	Los antipsicóticos atípicos son más efectivos y menos costosos que los antipsicóticos convencionales
Ganguly et al	2003	Sí	■	No	No	pacientes no internados, o recientemente dados de alta del hospital	risperidona aumenta nº personas aptas para trabajo con mayores costes. Desde un punto de vista social su uso estaría justificado

Estudio	Año publ.	Ratios Coste efectividad incrementales	Ratios Coste utilidad incrementales	Dominancia	Curva de aceptabilidad	Estadio de los pacientes	Conclusión cualitativa
Ginsberg et al	1998	■	■	Sí	■	pacientes resistentes al tratamiento con convencionales	Beneficio neto para risperidona y clozapina respecto típicos; clozapina domina risperidona
Gutierrez-recacha et al	2006	Sí	■	No	No	no está claro (pacientes esquizofrénicos en general)	Haloperidol más terapia psicosocial (solo o junto a gestión del caso clínico) es la opción con mejor relación coste-efectividad
Hamilton et al	1999	No	no	Sí	■	mala tolerancia y falta de respuesta clínica	olanzapina domina a haloperidol
Hayhurst et al	2002	no	■	Sí	■	no está claro aunque parece ser pacientes resistentes al tratamiento	clozapina es una opción coste-efectiva en pacientes con esquizofrenia severa en condiciones clínicas habituales
Heeg et al	2008	no	■	Sí	■	episodio agudo	risperidona de larga acción domina risperidona oral y haloperidol depot
Hosak et al	2002	no	■	Sí	■	no está claro (pacientes estables para prevenir recaídas)	outcomes similares, pero risperidona más cara que convencionales
Jones et al	2006	■	no	sí (convencionales dominan débilmente!)	No	pacientes resistentes al tratamiento	neutralidad en costes y en resultados, dominancia débil a favor convencionales
Jonsson et al	1995	sí	■	no	No	resistentes a tratamiento	clozapina es más efectiva que los tratamientos convencionales; es más costosa a corto plazo pero genera ahorros a largo plazo
Knapp et al	2008	■	sí	frente a parte de los comparadores	Sí	Pacientes no naive en su mayoría (86%)	olanzapina domina a quitapina y amilsuprida; en el resto de comparaciones olanzapina presenta una relación CE muy favorable

Estudio	Año publ.	Ratios Coste efectividad incrementales	Ratios Coste utilidad incrementales	Dominancia	Curva de aceptabilidad	Estadio de los pacientes	Conclusión cualitativa
Kongsakon et al	2005	no ■	■	olanzapina domina al resto de ant.atip, pero no a haloperidol	No	no se indica	se recomienda olanzapina frente al resto de medicamentos
Laux et al	2005	no ■	no	Sí	■	pacientes que habían experimentado varias recaídas con recuperación total o parcial entre episodios	risperidona domina a haloperidol y a onlanzapina como tratamiento de primera línea tras una recaída
Lewis et al	2006	■	sí	sí, pero no significativa (convencionales)	Sí	pacientes resistentes al tratamiento (en sentido estricto)	convencionales son más baratos (estdíst. no signif.) y con mejores resultados en salud
Lewis et al	2006	■	sí ■	No	Sí	pacientes resistentes al tratamiento (en sentido amplio)	clozapina más efectiva en remisión de síntomas pero ello no se refleja en mejor CVRS, presentando mayores costes que el resto de atípicos
Lynch et al	2001	no	■	Sí	■	episodios agudos y con respuesta parcial a tto previos	quetapine mejora el resultado clínico y no supone un mayor coste
Magnus et al	2005	sí	■	No	No	varios escenarios	el medicamento recomendado depende del riesgo del paciente concreto que recibe el tratamiento
Meltzer et al	1993	no	no ■	sí	■	resistentes a tratamiento	clozapina ahorra costes sanitarios y sociales y mejora la respuesta clínica de los pacientes resistentes a otros tratamientos
Mortimer et al	2003	no	■	frente a parte de los comparadores	No	no está claro	quetiapinadomina a los antipsicóticos típicos, a olanzapina y a risperidona y es similar en efectividad y costes a la ziprasidona

Estudio	Año publ.	Ratios Coste efectividad incrementales	Ratios Coste utilidad incrementales	Dominancia	Curva de aceptabilidad	Estadio de los pacientes	Conclusión cualitativa
Niaz & Haddad	2007	no	■	sí	No	resistentes a tratamiento	risperidona de larga acción inyectable es coste efectiva frente al tratamiento habitual
Nicholls et al	2003		■	sí	No	pacientes no naive con falta de respuesta clínica	amilsuprida domina a risperidona (diferencia en costes no es est. signif.)
Obradovic et al	2007	sí	■	olanzapina domina al resto de ant.atip, pero no a haloperidol	No	recaída que supone hospitalización	onlanzapina y risperidona son las estrategias recomendadas
Oh et al	2001		sí	sí	■	resistentes a tratamiento	clozapina domina a haloperidol y chlorpromazina
Palmer et al	2002	sí	sí	sí	■	pacientes que han experimentado múltiples episodios	olanzapina domina a risperidona y presenta un favorable resultado CE frente a haloperidol
Palmer et al	1998	sí	■	sí	No	pacientes que han experimentado múltiples episodios	olanzapina domina a haloperidol y a risperidona
Percudani et al	1999	no	■	sí	■	resistentes a tratamiento	clozapina dominante vs tratamiento convencional
Perlis et al	2005	Sí	■	no	No	episodio agudo	test genético+clozapina es cosdte-efectivo frente a clozapina como primera línea y frente a clozapina como tratamiento de rescate
Reid et al	1998	Sí	■	sí	■	resistentes a tratamiento	clozapina es dominante vs antipsicóticos habituales
Rosenheck et al	1999		no	sí	■	resistentes a tratamiento	clozapina domina a haloperidol (neutralidad en costes, superior efectividad)
Rosenheck et al	1998		■	sí	■	resistentes a tratamiento	clozapina domina a haloperidol en pacientes resistentes a otros tratamientos

Estudio	Año publ.	Ratios Coste efectividad incrementales	Ratios Coste utilidad incrementales	Dominancia	Curva de aceptabilidad	Estadio de los pacientes	Conclusión cualitativa
Sacristán et al	1997	Sí	■	no	No	episodio agudo	olanzapina demuestra buena relación coste-efectividad
Schiller et al	1999	No	■	no	No	situación estable	no existieron diferencias estadísticamente significativas ni en costes ni en efectividad
Surguladze et al	2005	No	no	sí	■	no está claro	el uso de amisuprida podría ser coste efectivo en ciertos grupos de pacientes con esquizofrenia
Taylor et al	2003	No	■	sí	■	episodio agudo	risperidona domina a olanzapina
Tilden et al	2002	No	■	sí	■	resistentes a tratamiento	quetiapinaes dominante vs haloperidol
Tunis et al	1999	no	■	sí	■	episodio agudo y recaída	OLAN domina a antipsicóticos convencionales y a RIS (similares costes, mejores resultados de efectividad)
Tunis et al	2006	no	■	sí	■	efecto adverso	olanzapina donima a haloperidol
Yang et al	2005	no	■	sí	■	situación estable	risperidona es CE feente a olanzapina y frente a los antipsicótico habituales

TABLA A2.7. RESULTADOS POSITIVOS Y FINANCIACION DE LOS ESTUDIOS

Autor	Año Publ	Comparación	Medicamento	Financiación	Financiación Laboratorio	Conflicto de intereses	Estadio de los pacientes	Resultado Evaluación	Favorece Financiado (si es un laboratorio)
Almond et al	2000	olanzapina, risperidona	haloperidol	privada	Sí	sí	mala tolerancia y falta de respuesta clínica	las 3 terapias son neutrales en costes, los atípicos son más efectivos	Sí
Beard et al	2006	olanzapina	risperidona	no consta	.	sí	episodio agudo	olanzapina domina a risperidona	.
Bernardo et al	2007	ziprasidona	placebo	privada	Sí	sí	situación estable	Ziprasidona coste-efectiva vs placebo	Sí
Bobes et al	2004	ziprasidona, olanzapina, risperidona	haloperidol	no consta	no consta	sí	no está claro	ziprasidona domina al resto de antipsicóticos típicos y atípicos	sí
Bounthavong et al	2007	olanzapina, risperidona	haloperidol	no consta	no consta	no consta	no está claro	olanzapina, risperidona son dominantes frente a haloperidol	.
Cañas et al	2007	ziprasidona	haloperidol	privada	Sí	Sí	episodio agudo	Ziprasidona es coste-efectiva vs haloperidol	Sí
Chouinard et al	1997	risperidona	haloperidol, placebo	privada	Sí	Sí	pacientes no naive con esquizofrenia en distinto grado	risperidona es coste-efectiva frente a haloperidol	Sí
Chue et al	2005	risperidona (larga acción)	haloperidol depot, olanzapina, clozapina, risperidona oral	privada	Sí	Sí	resistentes a tratamiento	risperidona de larga acción domina risperidona oral y haloperidol depot	Sí

Autor	Año Publ	Comparación	Medicamento	Financiación	Financiación Laboratorio	Conflicto de intereses	Estadio de los pacientes	Resultado Evaluación	Favorece Financiador (si es un laboratorio)
Coley et al	1999	risperidona	perphenazina, haloperidol	no consta	no consta	no consta	episodio agudo	risperidona no mejora tasas de rehospitalización, y es más cara que los antipsicóticos convencionales	.
Davies et al	1993	risperidona	haloperidol	privada	Sí	Sí	pacientes estables para prevenir recaídas, se incluye clozapina para como alternativa de tratamiento para pacientes resistentes	risperidona domina a haloperidol	sí
Davies et al	1998	clozapina	antipsicóticos convencionales	privada	Sí	sí	mala tolerabilidad o falta de respuesta clínica	clozapina domina a los antipsicóticos convencionales	sí
Davies et al	2007	Antipsicóticos atípicos (risperidona, olanzapina, amisulprida, quetiapina)	antipsicóticos convencionales	Pública	No	No	pacientes resistentes al tratamiento, de larga duración/crónicos	Medicamentos convencionales ocasionan un menor coste y mejores resultados en AVAC que los atípicos	

Autor	Año Publ	Comparación	Medicamento	Financiación	Financiación Laboratorio	Conflicto de intereses	Estadio de los pacientes	Resultado Evaluación	Favorece Financiadore (si es un laboratorio)
De graeve et al	2005	risperidona (larga acción)	olanzapina oral, haloperidol depot	no consta	no consta	sí	pacientes diagnosticados hace menos de 5 años y tratados durante al menos 1 año	risperidona de larga acción domina a olanzapina oral y haloperidol depot	sí
Del paggio et al	2002	olanzapina	otros antipsicóticos	no consta	no consta	no consta	no está claro (pacientes indigentes cubiertos que comienzan tto con olanzapina)	olanzapina es más efectiva que convencionales; descenso en coste no significativo	.
Duggan et al	2003	clozapina	antipsicóticos convencionales	privada	Sí	sí	resistentes a tratamiento	clozapina es coste-efectiva frente a los antipsicóticos convencionales	sí
Edwards et al	2005	risperidona (larga acción)	risperidona oral, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, aripiprazol, haloperidol depot	privada	Sí	sí	recaída que supone hospitalización	risperidona de larga acción domina a RISP oral, QUE, ZIP, ARI, HAL depot	Sí

Autor	Año Publ	Comparación	Medicamento	Financiación	Financiación Laboratorio	Conflicto de intereses	Estadio de los pacientes	Resultado Evaluación	Favorece Financiado (si es un laboratorio)
Essock et al	2000	clozapina	antipsicóticos convencionales	pública	no	no	pacientes resistentes al tratamiento, hospitalizados de larga duración	clozapina es más efectiva que los antipsicóticos convencionales en algunas, pero no en todas, medidas de efectividad, siendo similar en costes	.
Galvin et al	1999	clozapina, risperidona	chlorpromazina, haloperidol	publica/privada	Sí	sí	pacientes no naive	Los antipsicóticos atípicos son más efectivos y menos costosos que los antipsicóticos convencionales	sí
Ganguly et al	2003	risperidona	haloperidol	no consta	no consta	no consta	pacientes no internados, o recientemente dados de alta del hospital	risperidona aumenta nº personas aptas para trabajo con mayores costes. Desde un punto de vista social su uso estaría justificado	.
Ginsberg et al	1998	risperidona, clozapina	antipsicóticos convencionales	no	No	no	pacientes resistentes al tratamiento con convencionales	Beneficio neto para risperidona y clozapina respecto típicos; clozapina domina risperidona	.

Autor	Año Publ	Comparación	Medicamento	Financiación	Financiación Laboratorio	Conflicto de intereses	Estadio de los pacientes	Resultado Evaluación	Favorece Financiado (si es un laboratorio)
Gutierrez-recacha et al	2006	antipsicóticos atípicos (risperidona) solos o combinados con terapia psicosocial y gestión del caso clínico	tratamiento habitual, convencionales combinados con tratamiento psicosocial y gestión del caso clínico	Privada	No	no	no está claro (pacientes esquizofrénicos en general)	Haloperidol más terapia psicosocial (solo o junto a gestión del caso clínico) es la opción con mejor relación coste-efectividad	.
Hamilton et al	1999	olanzapina	haloperidol	Privada	Sí	sí	mala tolerancia y falta de respuesta clínica	olanzapina domina a haloperidol	sí
Hayhurst et al	2002	clozapina	convencionales y atípicos (excepto clozapina)	Privada	no	no	no está claro aunque parece ser pacientes resistentes al tratamiento	clozapina es una opción coste-efectiva en pacientes con esquizofrenia severa en condiciones clínicas habituales	.
Heeg et al	2008	risperidona (larga acción)	depot convencional, risperidona oral	Privada	sí	Se declara que no	episodio agudo	risperidona de larga acción domina risperidona oral y haloperidol depot	sí
Hosak et al	2002	risperidona	antipsicóticos convencionales	Pública	no	no	no está claro (pacientes estables para prevenir recaídas)	outcomes similares, pero risperidona más cara que convencionales	.

Autor	Año Publ	Comparación	Medicamento	Financiación	Financiación Laboratorio	Conflicto de intereses	Estadio de los pacientes	Resultado Evaluación	Favorece Financiado (si es un laboratorio)
Jones et al	2006	antipsicóticos atípicos (risperidona, olanzapina, amisulprida, zotepina, quetiapina)	antipsicóticos convencionales	pública	no	no	pacientes resistentes al tratamiento	neutralidad en costes y en resultados, dominancia débil a favor convencionales	.
Jonsson et al	1995	clozapina	antipsicóticos convencionales	no consta	no consta	no consta	resistentes a tratamiento	clozapina es más efectiva que los tratamientos convencionales; es más costosa a corto plazo pero genera ahorros a largo plazo	.
Knapp et al	2008	olanzapina	risperidona, quetiapina, amisulprida, clozapina y antipsicóticos típicos (oral y depot)	privada	Sí	sí	no naive en su mayoría (86%)	olanzapina domina a quetiapina y amisulprida; en el resto de comparaciones olanzapina presenta una relación CE muy favorable	sí
Kongsakon et al	2005	olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona	haloperidol	no consta	no consta	no consta	no se indica	se recomienda olanzapina frente al resto de medicamentos	.

Autor	Año Publ	Comparación	Medicamento	Financiación	Financiación Laboratorio	Conflicto de intereses	Estadio de los pacientes	Resultado Evaluación	Favorece Financiado (si es un laboratorio)
Laux et al	2005	risperidona de larga acción como primera línea de tto tras una recaída	2 comparadores: haloperidol y olanzapina oral como ttos de 1ª línea (tras recaída)	privada	Sí	sí	pacientes que habían experimentado varias recaídas con recuperación total o parcial entre episodios	risperidona domina a haloperidol y a onlanzapina como tratamiento de primera línea tras una recaída	sí
Lewis et al	2006	amilsuprida, olanzapina, quetiapina, risperidona	antipsicóticos convencionales (incluye depot)	pública	No	no	pacientes resistentes al tratamiento (en sentido estricto)	convencionales son más baratos (estdíst. no signif.) y con mejores resultados en salud	.
Lewis et al	2006	clozapina	antipsicóticos atípicos	pública	no	no	pacientes resistentes al tratamiento (en sentido amplio)	clozapina más efectiva en remisión de síntomas pero ello no se refleja en mejor CVRS, presentando mayores costes que el resto de atípicos	.
Lynch et al	2001	quetiapina	tratamiento habitual	privada	sí	sí	episodios agudos (10/21) y con respuesta parcial a tto previos (17/21)	quetapine mejora el resultado clínico y no supone un mayor coste	sí

Autor	Año Publ	Comparación	Medicamento	Financiación	Financiación Laboratorio	Conflicto de intereses	Estadio de los pacientes	Resultado Evaluación	Favorece Financiadore (si es un laboratorio)
Magnus et al	2005	olanzapina, risperidona, clozapina	8 comparaciones: RIS vs típicos (pacientes con y sin efectos adversos; dosis bajas); OLAN vs típicos (pacientes con y sin efectos adversos; RIS); CLOZ vs típicos (pacientes resistentes al tto + deterioro bajo/alto)	pública	no	no	varios escenarios	el medicamento recomendado depende del riesgo del paciente concreto que recibe el tratamiento	.
Meltzer et al	1993	clozapina	tratamiento habitual	pública+privada	Sí	sí	resistentes a tratamiento	clozapina más efectiva en remisión de síntomas pero ello no se refleja en mejor CVRS, presentando mayores costes que el resto de atípicos	sí
Mortimer et al	2003	quetiapina	olanzapina, risperidona, ziprasidona, antipsicóticos típicos	privada	Sí	Sí	no está claro	quetiapine mejora el resultado clínico y no supone un mayor coste	sí
Niaz & Haddad	2007	risperidona larga acción inyectable	tratamiento habitual	no	No	No	resistentes a tratamiento	risperidona de larga acción inyectable es coste efectiva frente al tratamiento habitual	.

Autor	Año Publ	Comparación	Medicamento	Financiación	Financiación Laboratorio	Conflicto de intereses	Estadio de los pacientes	Resultado Evaluación	Favorece Financiado (si es un laboratorio)
Nicholls et al	2003	amilsupirida	risperidona	privada	Sí	Sí	pacientes no naive con falta de respuesta clínica	amilsupirida domina a risperidona	sí
Obradovic et al	2007	amisulprida, aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona (oral y depot) y ziprazidona	haloperidol (varias formulaciones)	no	No	No	recaída que supone hospitalización	onanzapina y risperidona son las estrategias recomendadas	.
Oh et al	2001	clozapina	haloperidol, chlorpromazina	no consta	no consta	No consta	resistentes a tratamiento	clozapina domina a haloperidol y chlorpromazina	.
Palmer et al	2002	olanzapina	risperidona, haloperidol	privada	Sí	Sí	pacientes que han experimentado múltiples episodios	olanzapina domina a risperidona y presenta un favorable resultado CE frente a haloperidol	sí
Palmer et al	1998	olanzapina	haloperidol, risperidona	privada	Sí	Sí	pacientes que han experimentado múltiples episodios	olanzapina domina a haloperidol y a risperidona	sí
Percudani et al	1999	clozapina	tratamiento habitual	no consta	no consta	No consta	resistentes a tratamiento	clozapina dominante vs tratamiento convencional	.

Autor	Año Publ	Comparación	Medicamento	Financiación	Financiación Laboratorio	Conflicto de intereses	Estadio de los pacientes	Resultado Evaluación	Favorece Financiado (si es un laboratorio)
Perlis et al	2005	clozapina como tto de 1ª línea tras test genético +	no hacer el test y antipsicóticos típicos como tto. de 1ª línea (clozapina como tto de 3ª línea)	no consta	no consta	No consta	episodio agudo	test genético+clozapina es coste-efectivo frente a clozapina como primera línea y frente a clozapina como tratamiento de rescate	.
Reid et al	1998	clozapina	antipsicóticos convencionales-no clozapina	no está claro	no está claro	no está claro	resistentes a tratamiento	clozapina es dominante vs antipsicóticos habituales	.
Rosenheck et al	1999	clozapina	haloperidol	Pública	No	No consta	resistentes a tratamiento	clozapina domina a haloperidol (neutralidad en costes, superior efectividad)	.
Rosenheck et al	1998	clozapina	haloperidol	Pública	No	no consta	resistentes a tratamiento	clozapina domina a haloperidol en pacientes resistentes a otros tratamientos	.
Sacristán et al	1997	olanzapina	haloperidol	Privada	Sí	Sí	episodio agudo	olanzapina demuestra buena relación coste-efectividad	sí
Schiller et al	1999	risperidona	antipsicóticos convencionales	Pública+privada	Sí	No	situación estable	no existieron diferencias estadísticamente significativas ni en costes ni en efectividad	no

Autor	Año Publ	Comparación	Medicamento	Financiación	Financiación Laboratorio	Conflicto de intereses	Estadio de los pacientes	Resultado Evaluación	Favorece Financiado (si es un laboratorio)
Surguladze et al	2005	amilsuprida	tratamiento convencional	Privada	Sí	Sí	no está claro	el uso de amilsuprida podría ser coste efectivo en ciertos grupos de pacientes con esquizofrenia	sí
Taylor et al	2003	risperidona	olanzapina	Privada	Sí	Sí	episodio agudo	risperidona domina a olanzapina	sí
Tilden et al	2002	quetiapina	haloperidol	Privada	sí	Sí	resistentes a tratamiento	quetiapina es dominante vs haloperidol	sí
Tunis et al	1999	olanzapina	antipsicóticos convencionales + OLAN en caso de 2 fallos; risperidona	Privada	sí	Sí	episodio agudo y recaída	OLAN domina a antipsicóticos convencionales y a RIS (similares costes, mejores resultados de efectividad)	sí
Tunis et al	2006	olanzapina	haloperidol	Privada	sí	Sí	efecto adverso	olanzapina domina a haloperidol	sí
Yang et al	2005	risperidona	olanzapina y haloperidol	Privada	sí	sí	situación estable	risperidona es CE frente a olanzapina y frente a los antipsicóticos habituales	sí

TABLA A2.8. CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS DE LAS EVALUACIONES DONDE SE COMPARA, DIRECTA O INDIRECTAMENTE, OLANZAPINA Y RISPERIDONA

Autor	Tipo de estudio	Comparación	Tipo de pacientes	Horizonte temporal	Indicación de dosis	Ratios o resultados detallados	Análisis de sensibilidad	Resultado cualitativo	Existe conflicto de intereses	El resultado favorece al patrocinador/compañía para la que trabaja uno de los investigadores
Almond et al.	ACE	OLZ vs. RIPS vs. HAL	No da detalles (parece ser con mala tolerancia y/o falta de respuesta clínica)	5 años	Sí	Costes: OLZ= 35.701 £; RISP= 36.590 £; HAL= 36.653 £. Puntuación BPRS < 18: OLZ= 63,6%; RISP= 63%; HAL= 52,2%	Univariante	las 3 terapias son neutrales en costes, los atípicos son más efectivos	<input type="checkbox"/> sí	Sí-Eli Lilly
Beard et al.	ACU	OLZ vs. RISP	Episodios agudos	12 meses	Sí	-21.096 € / 0,06 AVAC	Univariante	olanzapina domina a risperidona	sí	Sí-Eli Lilly
Bounthanvong et al.	ACE	OLZ vs. RIPS vs. HAL	No se indica	3 meses	Sí	Costes: HAL= 15.513.379,42 \$; OLZ= 13.591.573,24 \$; RISP= 13.409.892,71 \$. Nº de pacientes que responden: HAL= 340; OLZ= 600; RISP= 630	Univariante y bivalente	olanzapina, risperidona son dominantes frente a haloperidol	no consta	
De Graeve et al.	ACE	RISPLA vs. OLZ oral vs HAL Depot	Jóvenes tratados como mín. 1 año y con diagnóstico inferior a 5 años	2 años	Sí	Ratio CE por paciente tratado con éxito: RISP= 19.839 \$; OLZ= 22.826\$; HAL= 38.008 \$.	Univariante	risperidona de larga acción domina a olanzapina oral y haloperidol depot	sí	Sí-Janssen

Autor	Tipo de estudio	Comparación	Tipo de pacientes	Horizonte temporal	Indicación de dosis	Ratios o resultados detallados	Análisis de sensibilidad	Resultado cualitativo	Existe conflicto de intereses	El resultado favorece al patrocinador/compañía para la que trabaja uno de los investigadores
Edwards et al.	ACE	RISP LA vs. RISP oral vs. OLZ vs. QUETIAP vs. ZIPRA vs. ARIPI vs. HAL Depot	Que han experimentado una recaída que ha supuesto hospitalización	12 meses	Sí	Costes: RISP LA= 20.176 \$; RISP oral= 20.929 \$; OLZ= 22.194 \$; QUETIA= 21.276 \$; ZIPRA= 21.028 \$; ARIPI= 21.837 \$; HAL Depot= 28.992 \$. Nº medio de días estables por paciente: RISP LA= 350,7; RISP oral= 342,4; OLZ= 342,4; QUETIA= 342,4; ARIPI= 342,4; HAL Depot= 328,7	Univariante	risperidona de larga acción domina a RISP oral, QUE, ZIP, ARI, HAL depot	sí	Sí-Janssen
Jones et al.	ACU	Atípicos (excluida CLOZ) vs. Típicos	Resistentes a otros ttos.	12 meses	Sí	Costes: Típicos= 34.750 \$; Atípicos= 37.185 \$. QLS: Típicos= 53,2; Atípicos= 51,3	No. Los resultados se presentan con IC pero no modifican ningún parámetro de interés.	neutralidad en costes y en resultados, dominancia débil a favor convencionales	no	

Autor	Tipo de estudio	Comparación	Tipo de pacientes	Horizonte temporal	Indicación de dosis	Ratios o resultados detallados	Análisis de sensibilidad	Resultado cualitativo	Existe conflicto de intereses	El resultado favorece al patrocinador/compañía para la que trabaja uno de los investigadores
Knapp et al.	ACU	OLZ vs. otros antipsicóticos típicos y atípicos	No naive en su mayoría	12 meses	No (se refiere práctica clínica habitual)	Ratios incrementales: OLZ vs. RISP= 5.156 £/AVAC OLZ vs. QUETIA= OLZ dominante OLZ vs. AMI= OLZ dominante OLZ vs. Típicos orales= 15.696 £/AVAC OLZ vs. CLOZ= 775 £/AVAC OLZ vs. Típicos depot= 23.331 £/AVAC	Probabilística	olanzapina domina a quetiapina y amisuprida; en el resto de comparaciones olanzapina presenta una relación CE muy favorable	sí	Sí-Eli Lilly
Kongsakon et al.	AMC	OLAN vs. RISP vs. QETIAP vs. ZIPRA vs. HAL	No se indica	12 meses	Sí	Costes: OLZ= 103.225 THB; RISP= 104.564 THB; HAL= 86.004 THB; QUETIA= 146.526 THB; ZIPRA= 118.314 THB. Diferencias muy modestas en eficacia clínica se trasladan a cambios muy importantes en PANSS	No	se recomienda olanzapina frente al resto de medicamentos	no consta	
Laux et al.	ACE-ACU	RISP LA vs. Atípicos Orales vs. Típicos Depot	Que han experimentado varias recaídas con recuperación total o parcial entre episodios	5 años	Sí	Coste incremental (descontado) de RISP LA: vs. HAL= -1.608 €; vs. OLZ= -5.422 €. AVAC acumulados (descontados) si se empieza con: RISP LA= 1,87; OLZ= 1,79; HAL= 1,78	Univariante	risperidona domina a haloperidol y a olanzapina como tratamiento de primera línea tras una recaída	sí	Sí-Janssen

Autor	Tipo de estudio	Comparación	Tipo de pacientes	Horizonte temporal	Indicación de dosis	Ratios o resultados detallados	Análisis de sensibilidad	Resultado cualitativo	Existe conflicto de intereses	El resultado favorece al patrocinador/compañía para la que trabaja uno de los investigadores
Lewis et al	ACU	amilsuprida, olanzapina, quetiapina, risperidona antipsicóticos convencionales (incluye depot)	pacientes resistentes al tratamiento	12 meses	Sí	<p><i>Outcomes:</i> Típicos= 0.74 AVAC; Atípicos= 0.66 AVAC; diferencia en AVAC=0.08</p> <p>Costes: Típicos=18849 £; Atípicos= 20123 £; diferencia en costes=-1274 £.</p>	univariante; probabilística	convencionales son más baratos y con mejores resultados en salud	no	
Magnus et al.	ACE	RISP vs. Típicos; RISP vs. Típicos con efectos adversos; RISP vs. Típicos a dosis bajas; OLZ vs. Típicos; OLZ vs. Típicos con efectos adversos; OLZ vs. RISP; CLOZ vs. Típicos con bajo deterioro; CLOZ vs. Típicos con claro deterioro	Varios tipos	Toda la vida del paciente	Sí	RCEI en millones de \$ australianos por DALY: RISP vs. Típicos= 48 (27-110) RISP vs. Típicos con efectos adversos= 20 (15-27) RISP vs. Típicos a dosis bajas= 80 (36-infinito) OLZ vs. Típicos= 92 (53-170) OLZ vs. Típicos con efectos adversos= 38 (28-50) OLZ vs. RISP= 160 (44-infinito) CLOZ vs. Típicos con bajo deterioro= 92 (53-170) CLOZ vs. Típicos con claro deterioro: 23 (17-47)	No	el medicamento recomendado depende del riesgo del paciente concreto que recibe el tratamiento	no	

Autor	Tipo de estudio	Comparación	Tipo de pacientes	Horizonte temporal	Indicación de dosis	Ratios o resultados detallados	Análisis de sensibilidad	Resultado cualitativo	Existe conflicto de intereses	El resultado favorece al patrocinador/compañía para la que trabaja uno de los investigadores
Obradovic et al.	ACE	AMI vs. ARIPI vs. HAL oral vs. HAL Depot vs. OLZ vs. QUETIA vs. RISP oral vs. RISP Depot vs. ZIPRA	Paciente tras recaída que supone hospitalización	12 meses	Sí	Costes (en €): HAL= 3.727; HAL Depot= 3.730; RISP= 4.033; ARIPI= 4.975; AMI= 5.059; OLZ= 5.513; ZIPRA= 6.175; QUETIA= 6.680; RISP LA= 8.157. % de pacientes en remisión: HAL= 41,8; HAL Depot= 45,4; RISP= 47,5; ARIPI= 50,5; AMI= 50,5; OLZ= 64,1; ZIPRA= 40,3; QUETIA= 32,7; RISP LA= 52	Univariante	olanzapina y risperidona son las estrategias recomendadas	No	
Palmer et al. (a)	ACE-ACU	OLZ vs. RISP vs. HAL	Que han padecido múltiples episodios	5 años	Sí	Costes (en \$): OLZ= 92.593; HAL= 94.132; RISP= 94.468. AVACS: OLZ= 3,25; HAL= 2,96; RISP= 3,12	Univariante	olanzapina domina a risperidona y presenta un favorable resultado CE frente a haloperidol	Sí	Sí-Eli Lilly
Palmer et al. (b)	ACE	OLZ vs. RISP vs. HAL	Que han padecido múltiples episodios	5 años	Sí	Costes (en pesos mexicanos): OLZ= 225.100; RISP= 226.700; HAL= 196.620. Puntuación BPRS: OLZ= 3,04; RISP= 3,01; HAL= 2,50	Univariante	olanzapina domina a haloperidol y a risperidona	Sí	Sí-Eli Lilly

Autor	Tipo de estudio	Comparación	Tipo de pacientes	Horizonte temporal	Indicación de dosis	Ratios o resultados detallados	Análisis de sensibilidad	Resultado cualitativo	Existe conflicto de intereses	El resultado favorece al patrocinador/compañía para la que trabaja uno de los investigadores
Taylor et al.	ACE	RISP vs OLZ	Episodio agudo	8 meses (4+4)	Sí	Se encuentran diferencias estadísticamente significativas en costes a favor de RISP. No se encuentran diferencias estadísticamente significativas en varias medidas de resultado (efectos adversos, % pacientes con tto. efectivo), aunque sí hay ligeras ventajas a favor de RISP en días de estancia por ingreso y en nº de días antes de identificar eficacia en el tto.	No	risperidona domina a olanzapina	Sí	Sí-Janssen
Tunis et al.	ACE	Tto. inicial con OLZ vs. Típicos (y después OLZ si se indica) vs. Tto. inicial con RISP	Con puntuación ≥ 18 en escala BPRS y/o con recientes efectos adversos a ttos.	12 meses	Se indican dosis de OLZ y RISP, pero no de los típicos	Costes (en \$): OLZ= 20.891; Típicos= 21.283; RISP= 21.347. En cuanto a la medida de resultado (días de respuesta), OLZ fue significativamente más efectiva que los típicos en las medidas clínica y social, y significativamente más efectiva en la medida social que la RISP.	Probabilística	OLZ domina a antipsicóticos convencionales y a RIS (similares costes, mejores resultados de efectividad)	Sí	Sí-Eli Lilly

Autor	Tipo de estudio	Comparación	Tipo de pacientes	Horizonte temporal	Indicación de dosis	Ratios o resultados detallados	Análisis de sensibilidad	Resultado cualitativo	Existe conflicto de intereses	El resultado favorece al patrocinador/compañía para la que trabaja uno de los investigadores
Yang et al.	ACE	RISP LA vs. OLZ y HAL Depot	En situación estable	2 años	Sí	Costes (en \$ taiwaneses), para el Modelo I y II, respectivamente: RISP LA= 374.187-252.885; HAL Depot= 315.834-167.036; OLZ= 381.285-244.055. Las tasas de respuesta al tto. fueron de 0.55 para RISP LA, 0.32 para HAL Depot, y 0.45 para OLZ	Univariante	risperidona es CE frente a olanzapina y frente a los antipsicóticos habituales	sí	Sí-Janssen

ANEXO 3. CALIDAD DE LOS ESTUDIOS

TABLA A3.1. CALIDAD DE LOS ESTUDIOS									
Autor	Año	Revi sta	FI	Perspec costes	Fuente de efecti vi dad pri mari a	Hori zonte 5 ó más años	Hori zonte 2 ó más años		
Almond et al	RU	Pharmacoeconomics	1.459	sí	sí	sí	sí		
Beard et al	Alemania	Eur J Health Econ	.	sí	no	no	no		
Bernardo et al	España	Actas Esp Psquiatr	.316	sí	sí	no	no		
Bobes et al	España	Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry	2.149	sí	sí	no	no		
Bounthavong et al	EEUU	J Eval Clin Pract	1.57	sí	no	no	no		
Cañas et al	España	Clin Drug Investig	.602	sí	sí	no	no		
Chouinard et al	Canada	J Clin Psychopharmacol	5.338	sí	sí	sí	sí		
Chue et al	Canada	Pharmacoeconomics	2.198	sí	no	sí	sí		
Coley et al	EEUU	J Clin Psychiatry	4.172	sí	sí	no	no		
Davies et al	Australia	Clin Ther	1.539	sí	no	no	sí		
Davies et al	RU	Br J Psychiatry	3.503	sí	no	sí	sí		
Davies et al (b)	RU	Br J Psychiatry	5.446	sí	sí	no	no		
De graeve et al	Belgica	Pharmacoeconomics	2.198	sí	no	no	sí		
Del paggio et al	EEUU	Clin Ther	3.073	sí	sí	no	sí		
Duggan et al	RU	Br J Psychiatry	4.421	sí	no	sí	sí		
Edwards et al	EEUU	Pharmacoeconomics	2.198	sí	no	no	no		
Essock et al	EEUU	Arch Gen Psychiatry	11.778	sí	sí	no	sí		
Galvin et al	EEUU	Clin Ther	1.955	sí	sí	no	sí		
Ganguly et al	EEUU	Schizophr Res	4.072	sí	no	no	no		
Ginsberg et al	Israel	Pharmacoeconomics	1.367	sí	no	sí	sí		

TABLA A3.1. CALIDAD DE LOS ESTUDIOS

Autor	Año	Revi sta	FI	Perspec costes	Fuente de efecti vi dad pri mari a	Hori zonte 5 ó más años	Hori zonte 2 ó más años		
Gutierrez-recacha et al	España	Acta Psychiatr Scand	3.857	sí	no	sí	sí		
Hamilton et al	EEUU	Pharmacoeconomics	1.367	sí	sí	no	no		
Hayhurst et al	RU	J Psychopharmacol	3.173	sí	sí	no	sí		
Heeg et al	Portugal	Curr Med Res Opin	2.962	sí	no	sí	sí		
Hosak et al	Republica Checa	Eur Psychiatry	1.327	sí	sí	no	sí		
Jones et al	RU	Arch Gen Psychiatry	13.936	sí	sí	no	no		
Jonsson et al	Suecia	Acta Psychiatr Scand	1.554	sí	sí	no	sí		
Knapp et al	RU	Pharmacoeconomics	2.623	sí	sí	no	no		
Kongsakon et al	Tailandia	J Med Assoc Thai	.	sí	no	no	no		
Laux et al	Alemania	Pharmacoeconomics	2.198	sí	no	sí	sí		
Lewis et al	RU	Health Technol Assess	5.29	sí	sí	no	no		
Lewis et al	RU	Health Technol Assess	5.29	sí	sí	no	no		
Lynch et al	RU	Eur Psychiatry	1.072	sí	sí	no	sí		
Magnus et al	Australia	Aust N Z J Psychiatry	1.607	sí	no	sí	sí		
Meltzer et al	EEUU	Am J Psychiatry	5.939	sí	sí	no	sí		
Mortimer et al	RU	J Int Med Res	.628	no	no	no	no		
Niaz & Haddad	RU	Acta Psychiatr Scand	3.782	sí	sí	no	sí		
Nicholls et al	RU	Journal of Drug Assessment		sí	sí	no	no		
Obradovic et al	Eslovenia	Int J Clin Pract	1.594	sí	no	no	no		
Oh et al	Canada	Can J Clin Pharmacol	.	sí	no	no	no		
Palmer et al	EEUU	Am J Manag Care	.	sí	no	sí	sí		
Palmer et al	Mexico	Arch Med Res	.606	sí	sí	sí	sí		
Percudani et al	Italia	Acta Psychiatr Scand	1.619	sí	sí	no	sí		
Perlis et al	EEUU	J Clin Psychopharmacol	5.145	sí	no	sí	sí		
Reid et al	EEUU	J Clin Psychiatry	4.073	sí	sí	no	no		

TABLA A3.1. CALIDAD DE LOS ESTUDIOS

Autor	Año	Revi sta	FI	Perspec costes	Fuente de efecti vi dad pri mari a	Hori zonte 5 ó más años	Hori zonte 2 ó más años		
Rosenheck et al	EEUU	Arch Gen Psychiatry	10.952	sí	sí	no	no		
Rosenheck et al	EEUU	Health Serv Res	28.66	sí	sí	no	no		
Sacristán et al	España	Actas Lus Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines	.013	sí	sí	sí	sí		
Schiller et al	EEUU	Psychiatr Serv	1.747	no	sí	no	sí		
Surguladze et al	RU	Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry	2.769	sí	sí	no	sí		
Taylor et al	RU	J Clin Psychiatry	4.978	sí	sí	no	no		
Tilden et al	RU	Clin Ther	3.073	sí	sí	sí	sí		
Tunis et al	EEUU	Value Health	3.433	sí	sí	no	no		
Tunis et al	EEUU	J Clin Psychiatry	4.172	sí	sí	no	no		
Yang et al	Taiwan	Psychiatry Clin Neurosci	.98	sí	no	no	sí		

ANEXO 4. RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS POR TIPO DE PACIENTE

Tabla A4.1. Pacientes que padecen un episodio agudo

Estudio	Año publ.	Antipsicótico atípico	comparadores	¿Conflicto de intereses?	Resultados	Conclusión cualitativa
Beard et al	2006	olanzapina	Risperidona	sí	atípico eficiente frente a otro atípico	olanzapina domina a risperidona
Cañas et al	2007	ziprasidona	haloperidol	sí	atípico eficiente frente a típico	Ziprasidona es coste-efectiva vs haloperidol
Coley et al	1999	risperidona	perphenazina, haloperidol	no consta	típico eficiente frente a atípicos	risperidona no mejora tasas de rehospitalización, y es más cara que los antipsicóticos convencionales
Heeg et al	2008	risperidona (larga acción)	depot convencional, risperidona oral	no	atípico eficiente frente a otros típicos y atípicos	risperidona de larga acción domina risperidona oral y haloperidol depot
Lynch et al	2001	quetiapina	tratamiento habitual	sí	atípico eficiente frente a típico	quetiapina mejora el resultado clínico y no supone un mayor coste
Perlis et al	2005	clozapina como tto de 1ª línea tras test genético +	No hacer el test y antip. típicos o clozapina como tto. de 1ª línea	no consta	El test seguido del tratamiento con Clozapina es eficiente	test genético+clozapina es coste-efectivo frente a clozapina como primera línea y frente a clozapina como tratamiento de rescate
Sacristán et al	1997	olanzapina	haloperidol	sí	atípico eficiente frente a típico	olanzapina demuestra buena relación coste-efectividad frente a haloperidol
Taylor et al	2003	risperidona	olanzapina	sí	atípico eficiente frente a otro atípico	risperidona domina a olanzapina
Tunis et al	1999	olanzapina	haloperidol	sí	atípico eficiente frente a típico	olanzapina domina a haloperidol

Tabla A4.2. Pacientes resistentes a tratamiento con otros antipsicóticos

Estudio	Año publ.	Antipsicótico atípico	comparadores	¿Conflicto de intereses?	Resultados	Conclusión cualitativa
Chue et al	2005	risperidona (larga acción)	haloperidol depot, olanzapina, clozapina, risperidona oral	sí	atípico eficiente frente a otros típicos y atípicos	risperidona de larga acción domina risperidona oral y haloperidol depot
Davies et al	1993	clozapina	antipsicóticos convencionales	sí	atípico eficiente frente a típico	clozapina domina a los antipsicóticos convencionales
Duggan et al	2003	clozapina	antipsicóticos convencionales	sí	atípico eficiente frente a típico	clozapina es coste-efectiva frente a los antipsicóticos convencionales
Essock et al	2000	clozapina	antipsicóticos convencionales	no	atípico eficiente frente a típico	clozapina es más efectiva que los antipsicóticos convencionales en algunas, pero no en todas, medidas de efectividad, siendo similar en costes
Ginsberg et al	1998	risperidona, clozapina	antipsicóticos convencionales	no	atípico eficiente frente a otros típicos y atípicos	Beneficio neto para risperidona y clozapina respecto típicos; clozapina domina risperidona
Hayhurst et al	2002	clozapina	convencionales y atípicos (excepto clozapina)	no	atípico eficiente frente a otros típicos y atípicos	clozapina es una opción coste-efectiva en pacientes con esquizofrenia severa en condiciones clínicas habituales
Jones et al	2006	antipsicóticos atípicos (risperidona, olanzapina, amisulprida, zotepina, quetiapina)	antipsicóticos convencionales	no	típico eficiente frente a atípicos	neutralidad en costes y en resultados, dominancia débil a favor convencionales

Estudio	Año publ.	Antipsicótico atípico	comparadores	¿Conflicto de intereses?	Resultados	Conclusión cualitativa
Jonsson et al	1995	clozapina	antipsicóticos convencionales	no consta	atípico eficiente frente a típico	clozapina es más efectiva que los tratamientos convencionales; es más costosa a corto plazo pero genera ahorros a largo plazo
Lewis et al	2006	clozapina	antipsicóticos atípicos	no	otras situaciones	clozapina más efectiva en remisión de síntomas pero ello no se refleja en mejor CVRS, presentando mayores costes que el resto de atípicos
Lewis et al	2006	amilsuprida, olanzapina, quetiapina, risperidona	antipsicóticos convencionales (incluye depot)	no	típico eficiente frente a atípicos	convencionales son más baratos (estdíst. no signif.) y con mejores resultados en salud
Meltzer et al	1993	clozapina	tratamiento habitual	sí	atípico eficiente frente a típico	clozapina ahorra costes sanitarios y sociales y mejora la respuesta clínica de los pacientes resistentes a otros tratamientos
Niaz & Haddad	2007	risperidona larga acción inyectable	tratamiento habitual	no	atípico eficiente frente a típico	risperidona de larga acción inyectable es coste efectiva frente al tratamiento habitual
Oh et al	2001	clozapina	haloperidol, chlorpromazina	no consta	atípico eficiente frente a otros típicos y atípicos	clozapina domina a haloperidol y chlorpromazina
Percudani et al	1999	clozapina	tratamiento habitual	no consta	atípico eficiente frente a típico	clozapina dominante vs tratamiento convencional
Reid et al	1998	clozapina	antipsicóticos convencionales-no clozapina	no consta	atípico eficiente frente a típico	clozapina es dominante vs antipsicóticos habituales
Rosenheck et al	1999	clozapina	haloperidol	no consta	atípico eficiente frente a típico	clozapina domina a haloperidol (neutralidad en costes, superior efectividad)

Estudio	Año publ.	Antipsicótico atípico	comparadores	¿Conflicto de intereses?	Resultados	Conclusión cualitativa
Rosenheck et al	1998	clozapina	haloperidol	no consta	atípico eficiente frente a típico	clozapina domina a haloperidol en pacientes resistentes a otros tratamientos
Tilden et al	2002	quetiapina	haloperidol	sí	atípico eficiente frente a típico	quetiapina es dominante vs haloperidol

Tabla A4.3. Pacientes que han padecido una recaídas o padecen una mala tolerabilidad o falta de respuesta clínica

Estudio	Año publ.	Antipsicótico atípico	comparadores	¿Conflicto de intereses?	Resultados	Conclusión cualitativa
Almond et al	2000	olanzapina, risperidona	haloperidol	sí	atípico eficiente frente a otros típicos y atípicos	las 3 terapias son neutrales en costes, los atípicos son más efectivos
Davies et al	2007	risperidona, olanzapina, amisulprida, quetiapina	chlorpromazina, flupentixol, haloperidol, loxapina, sulpirida, trifluiperazina y zuclopenthixol, más variedades depot	no	típico eficiente frente a atípicos	convencionales más baratos y más QALYs que atípicos
Edwards et al	2005	risperidona (larga acción)	risperidona oral, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, aripiprazol, haloperidol depot	sí	atípico eficiente frente a otros típicos y atípicos	risperidona de larga acción domina a RISP oral, QUE, ZIP, ARI, HAL depot
Hamilton et al	1999	olanzapina	haloperidol	sí	atípico eficiente frente a típico	olanzapina domina a haloperidol
Laux et al	2005	risperidona de larga acción como primera línea de tto tras una recaída	2 comparadores: haloperidol y olanzapina oral como ttos de 1ª línea (tras recaída)	sí	atípico eficiente frente a otros típicos y atípicos	risperidona domina a haloperidol y a onlanzapina como tratamiento de primera línea tras una recaída
Nicholls et al	2003	amilsupirida	risperidona	sí	atípico eficiente frente a otro atípico	amilsupirida domina a risperidona (diferencia en costes no es est. signif.)

Estudio	Año publ.	Antipsicótico atípico	comparadores	¿Conflicto de intereses?	Resultados	Conclusión cualitativa
Obradovic et al	2007	amisulprida, aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona (oral y depot) y ziprazidona	haloperidol (varias formulaciones)	no	atípico eficiente frente a otros típicos y atípicos	olanzapina y risperidona son las estrategias recomendadas
Palmer et al	1998	olanzapina	risperidona, haloperidol	sí	atípico eficiente frente a otros típicos y atípicos	olanzapina domina a risperidona y presenta un favorable resultado CE frente a haloperidol
Palmer et al	2002	olanzapina	haloperidol, risperidona	sí	atípico eficiente frente a otros típicos y atípicos	olanzapina domina a haloperidol y a risperidona
Tunis et al	2006	olanzapina	antipsicóticos convencionales + OLAN en caso de 2 fallos; risperidona	sí	atípico eficiente frente a otros típicos y atípicos	OLAN domina a antipsicóticos convencionales y a RIS (similares costes, mejores resultados de efectividad)

Tabla A4.4. Pacientes estables

Estudio	Año publ.	Antipsicótico atípico	comparadores	¿Conflicto de intereses?	Resultados	Conclusión cualitativa
Bernardo et al	2007	ziprasidona	Placebo	sí	atípico eficiente frente a típico	Ziprasidona coste-efectiva vs placebo
Davies et al	1998	risperidona	haloperidol	sí	atípico eficiente frente a típico	risperidona domina a haloperidol
Ganguly et al	2003	risperidona	haloperidol	no consta	atípico eficiente frente a típico	risperidona aumenta nº personas aptas para trabajo con mayores costes. Desde un punto de vista social su uso estaría justificado
Hosak et al	2002	risperidona	antipsicóticos convencionales	no	típico eficiente frente a atípicos	outcomes similares, pero risperidona más cara que convencionales
Schiller et al	1999	risperidona	antipsicóticos convencionales	no	otras situaciones	no existieron diferencias estadísticamente significativas ni en costes ni en efectividad
Yang et al	2005	risperidona	olanzapina y haloperidol	sí	atípico eficiente frente a otros típicos y atípicos	risperidona es CE frente a olanzapina y frente a los antipsicóticos habituales

Tabla A4.5. Pacientes sin un perfil claramente definido

Estudio	Año publ.	Antipsicótico atípico	comparadores	¿Conflicto de intereses?	Resultados	Conclusión cualitativa
Bobes et al	2004	ziprasidona, olanzapina, risperidona	Haloperidol	sí	atípico eficiente frente a otros típicos y atípicos	ziprasidona domina al resto de antipsicóticos típicos y atípicos
Bounthavong et al	2007	olanzapina, risperidona	Haloperidol	no consta	atípico eficiente frente a típico	olanzapina, risperidona son dominantes frente a haloperidol
De graeve et al	2005	risperidona (larga acción)	olanzapina oral, haloperidol depot	sí	atípico eficiente frente a otros típicos y atípicos	risperidona de larga acción domina a olanzapina oral y haloperidol depot
Del paggio et al	2002	olanzapina	otros antipsicóticos	no consta	atípico eficiente frente a típico	olanzapina es más efectiva que convencionales; descenso en coste no significativo
Galvin et al	1999	clozapina, risperidona	chlorpromazina, haloperidol	sí	atípico eficiente frente a típico	Los antipsicóticos atípicos son más efectivos y menos costosos que los antipsicóticos convencionales
Gutierrez-recacha et al	2006	antipsicóticos atípicos (risperidona) solos o combinados con terapia psicosocial y gestión del caso clínico	tratamiento habitual, convencionales combinados con tratamiento psicosocial y gestión del caso clínico	no	típico eficiente frente a atípicos	Haloperidol más terapia psicosocial (solo o junto a gestión del caso clínico) es la opción con mejor relación coste–efectividad
Knapp et al	2008	olanzapina	risperidona, quetiapina, amisulprida, clozapina y antipsicóticos típicos (oral y depot)	sí	atípico eficiente frente a otros típicos y atípicos	olanzapina domina a quetiapina y amisulprida; en el resto de comparaciones olanzapina presenta una relación CE muy favorable

Estudio	Año publ.	Antipsicótico atípico	comparadores	¿Conflicto de intereses?	Resultados	Conclusión cualitativa
Kongsakon et al	2005	olanzapina, quetapina, risperidona, ziprasidona	haloperidol	no consta	atípico eficiente frente a otros típicos y atípicos	se recomienda olanzapina frente al resto de medicamentos
Mortimer et al	2003	quetiapina	olanzapina, risperidona, ziprasidona, antipsicóticos típicos	sí	atípico eficiente frente a otros típicos y atípicos	quetiapinadomina a los antipsicóticos típicos, a olanzapina y a risperidona y es similar en efectividad y costes a la ziprasidona
Surguladze et al	2005	amilsuprida	tratamiento convencional	sí	atípico eficiente frente a típico	el uso de amilsuprida podría ser coste efectivo en ciertos grupos de pacientes con esquizofrenia

Tabla A4.6. Otros casos

Estudio	Año publ.	Antipsicótico atípico	comparadores	¿Conflicto de intereses?	Resultados	Conclusión cualitativa
Chouinard et al	1997	risperidona	haloperidol, placebo	sí	atípico eficiente frente a típico	risperidona es coste-efectiva frente a haloperidol
Magnus et al	2005	olanzapina, risperidona, clozapina	8 comparaciones: RIS vs típicos (pacientes con y sin efectos adversos; dosis bajas); OLAN vs típicos (pacientes con y sin efectos adversos; RIS); CLOZ vs típicos (pacientes resistentes al tto + deterioro bajo/alto)	no	otras situaciones	el medicamento recomendado depende del riesgo del paciente concreto que recibe el tratamiento

