

E. Baca Baldomero¹
C. Rubio-Terrés²

Coste-efectividad de venlafaxina en el tratamiento de la depresión y de la ansiedad. Revisión bibliográfica

¹ Hospital Universitario Puerta de Hierro

Madrid

² HERO Consulting

Madrid

Objetivo. Comparar la eficiencia del tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM) y del trastorno de ansiedad generalizada (TAG) con venlafaxina en comparación con los antidepresivos tricíclicos (ATC) y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

Métodos. Revisión bibliográfica sistemática de los estudios de farmacoeconomía publicados en los que uno de los tratamientos comparados fuera venlafaxina de liberación inmediata o sostenida (retard), en las indicaciones de TDM o TAG.

Resultados. Se han publicado nueve estudios con venlafaxina de liberación inmediata y siete estudios con venlafaxina retard en TDM; dos de ellos realizados en España. En el modelo español de mayor duración (1 año de tratamiento), en el trastorno depresivo, se obtuvieron 106, 97 y 99 días sin síntomas (DSS) de depresión para venlafaxina, ATC e ISRS, respectivamente, y unos costes anuales de 6.791, 7.116 y 7.029 €. En el segundo estudio español, de 6 meses, se obtuvieron similares resultados. En el TAG en ancianos tratados durante 8 semanas se produjeron 17 y 5 DSS con venlafaxina y placebo con un coste por DSS ganado de 22,94 y 65,40 €, respectivamente.

Conclusiones. Según los estudios disponibles, venlafaxina es un tratamiento que genera menos costes totales (debido a la reducción de los costes por fracasos terapéuticos) que el tratamiento con los ISRS y los ATC en el TDM y coste-efectivo en comparación con el no tratamiento en el TAG.

Palabras clave:

Farmacoeconomía. Coste-efectividad. Venlafaxina. Depresión. Ansiedad.

Actas Esp Psiquiatr 2006;34(3):193-201

Cost-effectiveness of venlafaxine for the treatment of depression and anxiety. Bibliographic review

Objective. To compare the efficiency of the treatment of major depressive disorder (MDD) and general-

ized anxiety disorder (GAD) with venlafaxine in comparison with tricyclic antidepressants (TCA) and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI).

Methods. A bibliographic systematic review of the published pharmacoeconomic studies in which one of the treatments was venlafaxine (immediate or extended-release) was conducted for MDD or GAD indications.

Results. Nine studies for immediate-release venlafaxine and seven with extended-release in MDD were published, two with Spanish data. In the more extended Spanish model (1 year treatment), in depressive disorder, 106, 97 and 99 depression symptom free days (SFD) were achieved by venlafaxine, TCAs and SSRI respectively, with annual costs of 6,791, 7,116 and 7,029 €. Similar results were obtained in the second Spanish 6 month study. Regarding GAD, after the treatment of elderly patients during 8 weeks, 17 and 5 SFD were obtained with venlafaxine and placebo, with a cost per SFD of 22.94 and 65.40 €, respectively.

Conclusions. According to the available studies, venlafaxine generates lower total costs (due to the reduction of treatment failure costs) than SSRIs and TCA for the treatment of MDD. Venlafaxine is cost-effective in comparison with no treatment for GAD.

Key words:

Pharmacoeconomy. Cost-effectivity. Venlafaxine. Depression. Anxiety.

Correspondencia:

Enrique Baca Baldomero

Servicio de Psiquiatría

Hospital Puerta de Hierro

San Martín de Porres, 4

28035 Madrid

Correo electrónico: ebaca@mi.madridtel.es

INTRODUCCIÓN

En los últimos años los razonamientos económicos se han ido incorporando al campo de la salud debido a que sus premisas son enteramente aplicables a lo que hoy ocurre en los sistemas sanitarios de nuestro entorno. En primer lugar, los recursos son escasos. Aunque cada vez se gasta más en salud, la necesidad tiende a ser ilimitada. Además, cuanto más sana es la sociedad mayor es la demanda de asistencia médica y cuanto mayor es el progreso médico alcanzado mayor es el coste para obtener mejoras adicionales. En segundo lugar, cuando los recursos

son escasos es necesario decidir cuál es la mejor forma de gastarlos: hay que priorizar. Finalmente, cuando los recursos se utilizan de una forma determinada se pierde la opción de utilizarlos de otra. Precisamente la evaluación farmacoeconómica trata de asegurar que los beneficios obtenidos al seleccionar un determinado fármaco sean mayores que los que se hubieran obtenido con otras alternativas¹.

En el ámbito sanitario se es eficiente, desde un punto de vista técnico, cuando se logra el máximo nivel de salud a partir de unos recursos dados. También se es eficiente cuando, comparando alternativas que producen el mismo resultado, se elige la menos costosa. La eficiencia es, por tanto, un concepto relativo. Para determinar cuál es la opción más eficiente es preciso comparar los beneficios obtenidos con diferentes intervenciones y los costes necesarios para conseguir dichos beneficios¹.

Los tipos de evaluación económica son fundamentalmente cuatro (tabla 1): el análisis de coste-efectividad, en el que los resultados sanitarios se expresan en forma de unidades habitualmente utilizadas en la clínica (p. ej., reducción de la tensión arterial, curas logradas, complicaciones evitadas, vidas salvadas, años de vida ganados, etc.); el análisis coste-utilidad, un tipo especial de análisis coste-efectividad en el que los resultados sanitarios se miden como años de vida ajustados por calidad (AVAC); el análisis coste-beneficio, cuando tanto los costes como los resultados sanitarios se miden en unidades monetarias, y, finalmente, el análisis de minimización de costes, el tipo de análisis más sencillo, que se utiliza cuando, independientemente de las unidades en que se midan los resultados sanitarios, éstos son iguales en las distintas opciones comparadas¹. Otros términos de farmacoeconomía que se mencionan a lo largo del artículo figuran en un apéndice al final del mismo^{2,3}.

Tabla 1		Tipos de análisis utilizados en una evaluación económica	
Tipo de análisis	Medida de los costes	Medida de los resultados	
Minimización de costes	Unidades monetarias	No hay diferencias en resultados	
Coste-efectividad	Unidades monetarias	Unidades clínicas habituales (p. ej., curas logradas, complicaciones evitadas, años de vida ganados)	
Coste-utilidad	Unidades monetarias	Cantidad y calidad de vida (años de vida ajustados por calidad [AVAC])	
Coste-beneficio	Unidades monetarias	Unidades monetarias	

Papel de la farmacoeconomía en el estudio de la depresión y de la ansiedad

El trastorno depresivo mayor (TDM) es una entidad que presenta episodios depresivos con tendencia a la recurrencia, con periodos libres de síntomas. El TDM tiene una prevalencia en la población general del 2-3% en varones y del 5-9% en mujeres⁴. Se ha estimado que el coste de la depresión en España podría superar los 745 millones de € anuales^{5,6}. El trastorno de ansiedad generalizada (TAG) se caracteriza por una preocupación excesiva, agobiante e incontrolable, con síntomas psíquicos que incluyen irritabilidad, inquietud y problemas de concentración⁷. La prevalencia del TAG se estima entre el 1,6 y el 5,1%⁷, pudiendo ser la causa del 50% de las bajas laborales en la Unión Europea, con un coste estimado de unos 20.000 millones de € al año⁸. Los datos surgidos a lo largo de las dos últimas décadas han mostrado que los antidepresivos pueden ser tan efectivos como los ansiolíticos para tratar el TAG, pudiendo además ser ventajosos debido a que el TAG presenta un alto índice de comorbilidad con el TDM (62%) y con la distimia (37%)⁷.

OBJETIVO

Uno de los criterios a tener en cuenta a la hora de seleccionar un antidepresivo es el dato de eficiencia⁹. Su importancia se pone de manifiesto, por ejemplo, si consideramos que entre los años 1975 y 2004 (hasta septiembre) se publicaron 447 artículos de farmacoeconomía relacionados con la depresión, de acuerdo con una revisión bibliográfica realizada en PubMed.

El objetivo del presente trabajo es revisar la eficiencia del tratamiento del TDM y del TAG con venlafaxina, antidepresivo inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) en comparación fundamentalmente con los antidepresivos tricíclicos (ATC) y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

MÉTODOS

Se hizo una revisión sistemática para intentar identificar todos los estudios de farmacoeconomía realizados con venlafaxina que han sido publicados. Para ello se hizo una búsqueda bibliográfica (sin limitaciones) en PubMed hasta septiembre de 2004¹⁰, se revisaron a través de internet las bases de datos de tres agencias de evaluación de tecnologías sanitarias (la Cochrane Library¹¹, la Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment [CCOHTA]¹² y el NHS Health Technology Assessment Programme del Reino Unido¹³) y, finalmente, se revisó la base de datos de publicaciones de la International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)¹⁴.

Se incluyeron todos los estudios de farmacoeconomía publicados que tuvieran las características siguientes: a) análisis de costes, de costes y consecuencias, de minimización

de costes, de coste-efectividad, de coste-utilidad o de coste-beneficio; *b*) en los que uno de los tratamientos comparados fuera venlafaxina (de liberación inmediata o de liberación sostenida, denominada «retard» en el resto del artículo), y *c*) en las indicaciones de TDM o TAG.

Para cada estudio se recogieron los datos siguientes: tipo de análisis (coste-efectividad, coste-utilidad, etc.), tipo de pacientes (por edad y tipo de depresión o ansiedad), países para los que son aplicables los resultados, ámbito sanitario del estudio (ambulatorio y/o hospitalario), parámetro de efectividad utilizado (p. ej., el número de días sin síntomas (DSS) de depresión o ansiedad o las tasas de éxito obtenidas con los tratamientos), tipo de costes considerados (directos y/o indirectos), horizonte temporal del estudio (es decir, el período para el que se calcularon los costes y la efectividad del tratamiento), fármacos antidepresivos comparados en el análisis, resultados de efectividad, resultados de costes (todos los costes publicados en otras monedas distintas del euro fueron transformados a euros del año 2004) y resultados de coste-efectividad (incremental o no).

RESULTADOS

Farmacoeconomía de venlafaxina en depresión (TDM)

En las tablas 2 y 3 se recogen los análisis farmacoeconómicos de venlafaxina en el TDM. Se han publicado nueve estudios con venlafaxina de liberación inmediata (tabla 2)^{15,23} y siete estudios con venlafaxina retard (tabla 3)^{9,24-29}, que fueron realizados en 11 países: España, Alemania, Canadá, Estados Unidos, Holanda, Italia, Polonia, Reino Unido, Suecia, Suiza y Venezuela.

Las características de los estudios revisados son las indicadas en las tablas 2 y 3. Cabe destacar lo siguiente: *a*) la mayor parte de los estudios fueron análisis de coste-efectividad, modelizados mediante árboles o análisis de decisiones; *b*) se consideraron tanto el ámbito hospitalario como el ambulatorio; *c*) la perspectiva de los estudios fue mayoritariamente la del Sistema Nacional de Salud, por lo que generalmente se incluyeron sólo los costes directos sanitarios (aunque en algunos estudios también se estimaron los indirectos), y *d*) el horizonte temporal de los estudios fue generalmente de 6 meses o de 1 año.

Coste-efectividad de venlafaxina en el TDM

Tanto en su forma de liberación inmediata como retard en la mayoría de los estudios venlafaxina fue el tratamiento «dominante» en comparación con los ATC y ISRS. Esto significa que la venlafaxina fue un tratamiento efectivo, generando menos costes que los ATC y los ISRS (tablas 2 y 3).

Merecen especial mención los dos análisis de coste-efectividad realizados con datos españoles que compararon la

eficiencia del tratamiento del TDM con venlafaxina retard, los ATC y los ISRS^{24,26} (tabla 3). En el primer modelo se utilizó como parámetro de efectividad el número de DSS de depresión durante el período de 1 año, obteniéndose mediante un metaanálisis de ensayos clínicos 106, 97 y 99 DSS con venlafaxina retard, los ATC y los ISRS, respectivamente. Los costes anuales por paciente fueron menores con venlafaxina que con los antidepresivos comparados: del orden de 6.791, 7.116 y 7.029 €, respectivamente. En consecuencia, el tratamiento con venlafaxina retard dominó a los demás tratamientos²⁴. En el segundo estudio, modelizado mediante un árbol de decisiones con 6 meses de seguimiento (fig. 1), la tasa de éxito, también estimada mediante un metaanálisis de ensayos clínicos, fue mayor con venlafaxina retard que con los ATC y los ISRS (tabla 4), por tanto de nuevo con dominio de venlafaxina, tanto en pacientes ambulatorios (resultados mostrados) como en los hospitalizados²⁶.

Coste del fracaso terapéutico en el TDM

¿Cómo es posible que, como hemos visto, el tratamiento del TDM con venlafaxina retard sea más coste-efectivo que los ISRS y los ATC, cuyo coste de adquisición es menor? Como se ha comentado, hay dos razones: *a*) el coste de la enfermedad es inferior con venlafaxina retard debido a su menor coste por fracasos terapéuticos, y *b*) esto es consecuencia de su elevada eficacia.

La eficacia de venlafaxina fue evaluada en un metaanálisis de ensayos clínicos realizado por Einarson et al. en 1999³⁰. Los fármacos incluidos en el metaanálisis fueron venlafaxina retard, los ISRS citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina y los ATC amitriptilina, imipramina, desipramina y nortriptilina. El éxito terapéutico se definió como una reducción del 50% en la puntuación de las escalas HAM-D o MADRS, calculándose los porcentajes medios ponderados de éxitos para cada clase de fármacos, para lo que se utilizó un modelo de efectos aleatorios. Se incluyeron en total 44 ensayos clínicos aleatorizados, que contaron con 4.033 pacientes con depresión. El porcentaje de éxitos terapéuticos en pacientes ambulatorios tratados con venlafaxina retard fue del 73,7, del 61,4 con los ISRS y del 59,3% con los ATC. Los demás resultados en pacientes hospitalizados y en ambos grupos fueron igualmente favorables para venlafaxina retard (tabla 4)³⁰. Como puede observarse, la tasa de abandonos por reacciones adversas fue menor con venlafaxina (10,9%) que con los ISRS (17,4%) y los ATC (23,1%). Asimismo, la tasa de abandonos por ausencia de eficacia fue del 4,8% con venlafaxina retard, del 8,4% con los ISRS y del 6,8% con los ATC (tabla 4).

Este extremo se ha visto confirmado en otro metaanálisis más reciente, con el que se hizo la estimación de los DSS de depresión en individuos adultos jóvenes (< 60 años) y en ancianos (≥ 60 años) con TDM³¹. Se combinaron los resultados de 31 ensayos clínicos, aleatorizados, a doble ciego, de al menos 8 semanas de duración, en los que se trataron 7.031

Tabla 2 Estudios de farmacoeconomía realizados con venlafaxina de liberación normal en depresión

Primer autor (año) ^{referencia}	Tipo de estudio	Pacientes	País/ ámbito	Parámetro de efectividad	Costes incluidos	Horizonte temporal	Tratamientos comparados	Resultados: efectividad	Resultados: costes (euros, €) ^a	Resultados: coste-efectividad incremental (euros, €) ^{a,b}
Gross (1994) ¹⁵	Costes	Adultos TDM	Francia HOSP	–	Directos e indirectos	ND	Venlafaxina Fluoxetina	–	4.868 5.486	–
Einarson (1995) ¹⁶	ACE Análisis de decisión	Adultos TDM	EE.UU. HOSP AMB	Días sin síntomas (DSS)	Directos sanitarios	1 año	Venlafaxina ATC AHC ISRS Venlafaxina ATC AHC ISRS	HOSP: 219 DSS 173 DSS 189 DSS 150 DSS AMB: 186 DSS 172 DSS 191 DSS 189 DSS	HOSP: 12.201 12.513 11.492 11.864 AMB: 2.401 3.061 1.896 2.412	HOSP: – Venlafaxina domina ^c 23 con venlafaxina 5 con venlafaxina AMB: – Venlafaxina domina ^c AHC domina ^c 3,6 con ISRS
Einarson (1997) ¹⁷	ACE Análisis de decisión	Adultos TDM	Canadá HOSP AMB	Días sin síntomas (DSS)	Directos sanitarios	6 meses	Venlafaxina ATC ISRS Venlafaxina ATC ISRS	HOSP: 99,1 DSS 88,7 DSS 88,4 DSS AMB: 103,8 DSS 87,4 DSS 98,2 DSS	HOSP: 21.948 23.544 24.149 AMB: 8.300 10.786 8.825	Venlafaxina domina ^c Venlafaxina domina – Venlafaxina domina ^c Venlafaxina domina
Crown (1999) ¹⁸	Costes Observacional prospectivo	Adultos TDM	España AMB	–	Directos e indirectos	6 meses	Venlafaxina Fluoxetina Fluvoxamina Sertralina Paroxetina	– – – – –	1.247 1.063 1.353 1.211 1.542	– – – – –
Griffiths (1999) ¹⁹	Costes Retrospectivo Base de datos	Adultos TDM	EE.UU. HOSP AMB	–	Directos sanitarios	1 año	Venlafaxina ATC	– –	6.543 8.073	– –
Freeman (2000) ²⁰	ACE Análisis de decisión	Adultos TDM	R. Unido AMB	Tasa de eficacia	Directos sanitarios	6 meses	Venlafaxina ATC ISRS	73,7 % 59,3 % 61,4 %	ND ND ND	7,16 €/DSS ^d 10,55 €/DSS 9,00 €/DSS
Sullivan (2000) ^{21,e}	Costes Retrospectivo Base de datos	Adultos TDM	EE.UU. HOSP AMB	–	Directos sanitarios	1 año	Venlafaxina ATC ISRS	– – –	6.945 7.925 7.237	– – –
Doyle (2001) ²²	ACE Análisis de decisión Multinacional	Adultos TDM	España (y otros nueve países) HOSP AMB	Tasa de eficacia	Directos sanitarios	6 meses	Venlafaxina ATC ISRS Venlafaxina ATC ISRS	HOSP: 76,7 % 71,7 % 72,8 % AMB: 80,0 % 73,0 % 74,1 %	HOSP: 7.686 8.053 7.955 AMB: 1.408 1.539 1.552	HOSP: – Venlafaxina domina ^c Venlafaxina domina AMB: – Venlafaxina domina ^c Venlafaxina domina
Francois (2002) ²³	ACE Análisis de decisión	Adultos TDM	Suecia HOSP AMB	AVAC	Directos e indirectos	6 meses	Venlafaxina Escitalopram Citalopram Fluoxetina	0,365 0,370 0,360 0,360	4.101 3.909 4.539 4.572	– Escitalopram domina ^c Venlafaxina domina Venlafaxina domina

^a Coste por paciente en el periodo indicado (conversión de las monedas originales en euros de 2004). ^b Coste de ganar una unidad adicional de efectividad con el tratamiento más efectivo en comparación con venlafaxina. ^c Un tratamiento domina a otro cuando es más efectivo y genera menos costes que éste. ^d Razón coste/efectividad de cada tratamiento. ^e Estudio continuación del de Griffiths ¹⁹. ACE: análisis de coste-efectividad; AMB: ambulatorio; AVAC: años de vida ajustado por calidad; DSS: días sin síntomas de depresión; AHC: antidepresivos heterocíclicos; HOSP: hospitalario; ND: no disponible; ATC: antidepresivos tricíclicos; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; TDM: trastorno depresivo mayor.

Tabla 3 Estudios de farmacoeconomía realizados con venlafaxina retard en depresión

Primer autor (año) ^{referencia}	Tipo de estudio	Pacientes	País/ ámbito	Parámetro de efectividad	Costes incluidos	Horizonte temporal	Tratamientos comparados	Resultados: efectividad	Resultados: costes (euros, €) ^a	Resultados: coste-efectividad incremental (euros, €) ^{a,b}
Baca (1999) ²⁴	ACE Análisis de decisión	Adultos TDM	España HOSP AMB	Días sin síntomas (DSS)	Directos sanitarios	1 año	Venlafaxina	HOSP:	HOSP:	HOSP:
								106 DSS	6.791	–
								ATC	7.116	Venlafaxina domina ^c
								99 DSS	7.029	Venlafaxina domina
								AMB:	AMB:	AMB:
								117 DSS	1.155	–
Casciano (1999) ²⁵	ACE Análisis de decisión	Adultos TDM	Italia HOSP AMB	Días sin síntomas (DSS)	Directos sanitarios	6 meses	Venlafaxina	HOSP:	HOSP:	HOSP:
								100 DSS	7.967	–
								ATC	8.435	Venlafaxina domina ^c
								93 DSS	8.287	Venlafaxina domina
								AMB:	AMB:	AMB:
								110 DSS	814	–
Casciano (2002) ⁷	ACE Análisis de decisión	Adultos TDM	EE.UU. HOSP AMB	Tasa de éxito	Directos sanitarios	6 meses	Venlafaxina	HOSP:	HOSP:	HOSP:
								62,3%	ND	21.474 €/éxito ^d
								58,2%	ND	25.882 €/éxito
								58,6%	ND	25.224 €/éxito
								AMB:	AMB:	AMB:
								73,7%	ND	3.732 €/éxito ^d
Casciano (2001) ²⁶	ACE Análisis de decisión Multinacional	Adultos TDM	España (y otros nueve países) HOSP AMB	Tasa de eficacia	Directos sanitarios	6 meses	Venlafaxina	HOSP:	HOSP:	HOSP:
								75,8%	7.686	–
								ATC	8.053	Venlafaxina domina ^c
								71,8%	7.955	Venlafaxina domina
								AMB:	AMB:	AMB:
								82,9%	1.307	–
Wan (2002) ²⁷	Costes Retrospectivo Base de datos	Adultos TDM	EE.UU. HOSP	–	Hospitalización Totales sanitarios	6 meses	Venlafaxina	–	206	–
								–	472	–
								–	No hubo diferencias	–
								–	–	–
								–	–	–
								–	–	–
Lenox-Smith (2004) ²⁸	ACE Análisis de decisión	Adultos TDM	R. Unido HOSP AMB	Días sin síntomas (DSS)	Directos sanitarios	6 meses	Venlafaxina	60-61 DSS	1.885-1.894	–
								ATC	2.006-2.066	Venlafaxina domina ^c
								50-53 DSS	1.956-2.009	Venlafaxina domina
Trivedi (2004) ²⁹	ACE Análisis de decisión	Adultos TDM	EE.UU. HOSP	Días sin síntomas (DSS)	Directos sanitarios	2 meses	Venlafaxina	23	1.304 ^d	–
								19	1.515 ^d	Venlafaxina domina ^c

^a Coste por paciente en el período indicado (conversión de las monedas originales en euros de 2004). ^b Coste de ganar una unidad adicional de efectividad con el tratamiento más efectivo en comparación con venlafaxina. ^c Un tratamiento domina a otro cuando es más efectivo y genera menos costes que éste; ^d Razón coste/efectividad de cada tratamiento. ACE: análisis de coste-efectividad; AMB: ambulatorio; AVAC: años de vida ajustado por calidad; DSS: días sin síntomas de depresión; AHC: antidepresivos heterocíclicos; HOSP: hospitalario; ND: no disponible; ATC: antidepresivos tricíclicos; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; TDM: trastorno depresivo mayor.

Tabla 4		Resultados del metaanálisis (eficacia y abandonos) del tratamiento de la depresión con venlafaxina retard, ISRS y ATC ³⁰	
Fármacos	Tasas de eficacia (IC 95%)	Tasas de eficacia (IC 95%)	
	Pacientes ambulatorios	Pacientes hospitalizados	
Venlafaxina retard	73,7 % (68,9-78,4)	62,3 % (49,7-74,9)	
ISRS	61,4 % (55,7-67,0)	58,6 % (48,2-69,0)	
ATC	59,3 % (50,1-68,6)	58,2 % (43,0-73,5)	
Fármacos	Tasas de abandono (IC 95%)	Tasas de abandono (IC 95%)	
	Pacientes ambulatorios	Pacientes hospitalizados	
Venlafaxina retard	4,8 % (1,8-7,8)	10,9 % (7,9-13,9)	
ISRS	8,4 % (4,6-12,3)	17,4 % (17,4-21,3)	
ATC	6,8 % (4,6-9,0)	23,1 % (16,2-30,0)	

ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; ATC: antidepresivo tricíclico.

pacientes con TDM –3.078 con venlafaxina de liberación inmediata o retard, 3.025 con ISRS (fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopram y fluvoxamina) y 982 con placebo—. En los pacientes adultos jóvenes la mediana de DSS fue de 22 con venlafaxina, de 18 con los ISRS y de 13 con placebo ($p < 0,0001$). En los ancianos el resultado fue igualmente favorable a venlafaxina (20 DSS) en comparación con los ISRS (16 DSS) y placebo (11 DSS) ($p < 0,05$). Por tanto, con venlafaxina se obtienen más DSS que con los ISRS³¹.

Quedando claro, en consecuencia, que con venlafaxina se producen menos fracasos que con los ISRS o los ATC en su conjunto, podríamos preguntarnos sobre la relevancia del coste del fracaso terapéutico. A este respecto se ha publicado recientemente un estudio sobre el impacto económico del tratamiento inadecuado de la depresión, entendiendo por tratamiento «inadecuado» aquel que es abandonado por ineficacia o por otros motivos³². En este estudio, realizado en los Estados Unidos, se hizo un análisis retrospectivo entre 1999 y 2002 de 21.632 pacientes, el 51% de los cuales fueron tratados inadecuadamente, dando lugar a costes adicionales con sucesivos antidepresivos de rescate, además del coste del tratamiento inicial que fue abandonado. Lógicamente cuanto mayor fue la tasa de «adecuación» de los tratamientos (51,3 % con venlafaxina, 37,2-50,9 % con los ISRS y 16,5-32,8 % con los ATC) menor fue la tasa de abandonos. Estas diferencias a favor de la venlafaxina dieron lugar a costes adicionales por cada tratamiento inadecuado que oscilaron entre los 280 y los 446 € con los ISRS y entre los 9 y los 11 € con los ATC³². Es evidente que estas cifras, extrapoladas a la población de pacientes depresivos, podrían tener un impacto considerable sobre el presupuesto de medicamentos del Sistema Nacional de Salud.

Tratamiento en segunda línea del TDM

En un estudio realizado en Estados Unidos²¹ se estudiaron de manera retrospectiva los costes del tratamiento de segunda línea de la depresión, durante 1 año, en 981 pacientes (208 recibieron venlafaxina, 332 un ISRS y 191 un ATC). Los costes directos sanitarios que se produjeron a lo largo de 1 año fueron los siguientes: 6.945 € con venlafaxina, 7.237 € con los ISRS y 7.925 € con los ATC (tabla 2).

Farmacoeconomía de venlafaxina en ansiedad (TAG)

En un reciente estudio, también realizado en Estados Unidos, se estimó el coste-efectividad del tratamiento del TAG en ancianos (≥ 60 años) con venlafaxina retard, en comparación con placebo, desde la perspectiva del organismo financiador³³. Los costes y la efectividad, que se valoraron como DSS de ansiedad, se obtuvieron mediante un metaanálisis de cinco ensayos clínicos de 8 semanas de duración. Con venlafaxina hubo 17 DSS y 5 con placebo. El coste de un DSS fue de 22,94 € con venlafaxina y de 65,40 € con placebo. El coste-efectividad incremental (coste de ganar un DSS adicional con venlafaxina en comparación con el placebo) fue de 5,25 € (con un ahorro de 22,08 € en el mejor caso y con un coste de 35,58 € en el peor caso).

DISCUSIÓN

En una reciente revisión sistemática del coste-efectividad de los tratamientos de la depresión³⁴ se concluye que no fue posible identificar la estrategia más coste-efectiva para el alivio de los síntomas de la enfermedad, aunque en la mayoría de los pacientes los ISRS y los más recientes antidepresivos (como la venlafaxina) fueron más eficientes que los ATC. Esta imposibilidad se debió, fundamentalmente, a la variabilidad de los tratamientos evaluados, de los parámetros de eficacia utilizados y de las perspectivas consideradas para estimar los costes.

Esta variabilidad, que es cierta para la evaluación global de los tratamientos de la depresión, no lo es tanto para el conjunto de los estudios de farmacoeconomía realizados con venlafaxina. El coste-efectividad de venlafaxina se comparó con los ISRS en 15 estudios^{7,15-18,20-29}, con los ATC en 8^{7,16,17,19,24-26,28} y con los antidepresivos heterocíclicos solamente en uno¹⁶. La eficacia se midió en la mayoría de los estudios como DSS de depresión^{15,17,24,25,28,29}, en algunos casos como tasa de éxito en la resolución de los síntomas^{7,20,22,26} y en un solo estudio como AVAC²³. Finalmente, en la gran mayoría de los modelos¹⁶ únicamente se consideraron los costes directos sanitarios^{7,15-29}, en tres estudios se estimaron también los costes indirectos^{15,18,23} y en uno los costes exclusivamente hospitalarios²⁷.

Como se ha constatado a lo largo del artículo, la mayoría de los resultados de los estudios de farmacoeconomía dis-

ponibles indican que la venlafaxina es un tratamiento más eficiente de la depresión y de la ansiedad que otras opciones habitualmente utilizadas. Sin embargo, cabe preguntarse por el grado de validez interna y externa de dichos estudios, determinante de su aplicabilidad a la práctica clínica. A este respecto debe destacarse en primer lugar que la mayor parte de los estudios publicados son modelos farmacoeconómicos, es decir, esquemas teóricos, generalmente análisis de decisiones, que permiten hacer simulaciones económicas de procesos sanitarios complejos mediante estimaciones obtenidas a partir de los datos disponibles o publicados de eficacia, toxicidad y costes de las alternativas que se comparan³⁵. Los estudios basados en modelos suelen generar cierta desconfianza debido a la necesidad de recurrir a estimaciones y a la complejidad de los modelos matemáticos a veces empleados. Sin embargo, los modelos no son sólo útiles, sino también imprescindibles, en particular cuando no se dispone de ensayos clínicos aleatorizados de tipo pragmático que comparen adecuadamente los tratamientos. Además, debido a su alta validez externa, que por supuesto debe ir precedida de validez interna, las conclusiones de los modelos pueden tener gran importancia para la toma de decisiones de política sanitaria³⁵. En el caso de los modelos de venlafaxina debe destacarse el hecho de que los datos de eficacia de los diferentes tratamientos comparados se obtuvieron mediante metaanálisis de los ensayos clínicos, el método con un mayor grado de evidencia científica³⁶, y que, en el caso de España, la utilización de recursos se estimó mediante paneles de expertos clínicos de tipo Delphi, empleándose costes unitarios españoles. Es importante constatar, no obstante, que no todos los estudios son unánimes. En 1999 se publicó un estudio observacional español, de diseño naturalista y retrospectivo, en el que se compararon los costes en la práctica clínica del tratamiento durante 6 meses de la depresión con fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, paroxetina y venlafaxina de liberación inmediata¹⁸. Según este estudio, los costes totales diarios de los pacientes tratados con fluoxetina fueron un 35 a 37 % menores que los observados con los demás antidepresivos. Sin embargo, el estudio no tuvo en cuenta que, según los metaanálisis de ensayos clínicos, existen diferencias reales de eficacia entre los tratamientos (p. ej., en el número de DSS de depresión) por lo que un estudio de costes no sería suficiente, siendo necesario realizar un análisis de coste-efectividad.

Por otra parte, y aunque los resultados de los análisis farmacoeconómicos realizados con antidepresivos en otros países no son directamente extrapolables a España, la presente revisión los estudios del coste-efectividad de venlafaxina efectuados en otros 10 países tiene una utilidad evidente: sirven para «confirmar» los resultados obtenidos en los estudios españoles dado que en su mayoría alcanzan la misma conclusión: que la venlafaxina es un tratamiento del TDM efectivo (con mayor tasa de éxitos y más DSS de depresión) que genera menores costes totales (debido a la reducción de los costes por los fracasos terapéuticos) que el tratamiento con los ISRS y los ATC. Esto se ha confirmado tanto en el tratamiento en primera línea como

en segunda línea del TDM, así como en la asistencia ambulatoria como en la especializada. Venlafaxina es, asimismo, un tratamiento coste-efectivo del TAG en comparación con la ausencia de tratamiento, con un coste aceptable por cada DSS de ansiedad ganado. No obstante, sería necesario realizar análisis farmacoeconómicos comparativos con otros tratamientos del TAG.

Como conclusión y basándonos en los estudios disponibles, la venlafaxina resulta un tratamiento efectivo y con menores costes totales (debido a la reducción de los costes por fracasos terapéuticos) que el tratamiento con los ISRS y los ATC en el TDM y coste-efectivo en comparación con la ausencia de tratamiento en el TAG.

APÉNDICE

Breve glosario de términos de farmacoeconomía^{2,3}

Tipos de costes

Los costes que se consideran en los análisis farmacoeconómicos pueden ser directos e indirectos. Los costes directos sanitarios son los debidos a procesos o intervenciones sanitarias, tales como las consultas, las pruebas diagnósticas, los tratamientos, las intervenciones quirúrgicas, las estancias hospitalarias, etc. Los costes directos no sanitarios son los que inciden sobre el bolsillo de los pacientes o que afectan negativamente a la renta de sus familiares, como los debidos a desplazamientos, cambios domésticos, etc. Por último, los costes indirectos son, principalmente, los ocasionados por la pérdida o disminución de la productividad laboral, resultante de una morbilidad o mortalidad prematura debida a una enfermedad o a un tratamiento.

Coste-efectividad incremental

Es el coste de ganar una unidad adicional de efectividad (p. ej., un 1 % de éxito) con el tratamiento más efectivo y se calcula con la fórmula siguiente:

$$CEI = \frac{C_A - C_B}{E_A - E_B}$$

siendo C_A y C_B el coste y E_A y E_B los resultados del tratamiento con dos opciones A y B, respectivamente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sacristán JA, Ortún V, Rovira J, Prieto L, García-Alonso F, por el Grupo ECOMED. Evaluación económica en medicina. Med Clin (Barc) 2004;122:379-82.
2. Kielhorn A, Graf von der Schulenburg JM. The health economics handbook. Chester: Adis International, 2000.
3. Rubio Cebrián S. Glosario de planificación y economía sanitaria. Madrid: Díaz de Santos, 2000.

4. Capapey J, Parellada E. El trastorno depresivo en atención primaria. *Med Integral* 2002;40:256-66.
5. La depresión será la segunda causa de discapacidad mundial en el año 2020. *El Médico Interactivo*, n.º 892, 10 de enero de 2003. Disponible en URL: <http://www.medynet.com/elmedico/omc/1999/03/5/soc1.htm> (consulta: 23 de septiembre de 2004).
6. Un informe advierte del incremento de la depresión entre los españoles. *Consumer.es*. 10 de junio de 2002. Disponible en URL: http://www.consumer.es/web/es/noticias/salud_y_seguridad/2002/06/10/47541.php (consulta: 23 de septiembre de 2004).
7. Kapczinski F, Lima MS, Souza JS, Schmitt R. Antidepresivos para el trastorno de ansiedad generalizada. En: *Cochrane Library plus en español*. Oxford: Update Software, 21 de enero de 2003.
8. Trujillo A. Valoración de la incapacidad laboral en patología psiquiátrica. IV Jornadas de Valoración del Daño Corporal. Las Palmas de Gran Canaria, 15 de septiembre de 2004. Disponible en URL: <http://www.acvdc.com/Trujillo.htm> (consulta: 23 de septiembre de 2004).
9. Casciano R, Arikian SR, Tarride JE, Casciano J, Doyle JJ. Antidepressant selection for major depressive disorder: the Budgetary Impact on Managed Care. *Drug Benefit Trends* 2000;12:6-16.
10. PubMed. National Library of Medicine. Disponible en URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed> (consulta: 23 de septiembre de 2004).
11. La Cochrane Library Plus 2004, número 3. Disponible en URL: <http://www.update-software.com/clibplus/clibpluslogon.htm> (consulta: 23 de septiembre de 2004).
12. Search for CCOHTA publications. Disponible en URL: http://www.ccohta.ca/entry_e.html (consulta: 23 de septiembre de 2004).
13. The NHS Health Technology Assessment Programme. Disponible en URL: http://www.hta.nhsweb.nhs.uk/ProjectData/3_publication_listings_ALL.asp (consulta: 23 de septiembre de 2004).
14. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR). Disponible en URL: <http://www.ispor.org/> (consulta: 23 de septiembre de 2004).
15. Gross PF. Potential economic impact of venlafaxine in the treatment of inpatients with major depressive disorder, France 1994. *Health Economics Monograph*, n.º 64. Sydney, Australia: Institute of Health Economics and Technology Assessment, 1994.
16. Einarson TR, Arikian S, Sweeney J. A model to evaluate the cost-effectiveness of oral therapies in the management of patients with major depressive disorders. *Clin Ther* 1995;17:136-53.
17. Einarson TR, Addis A, Iskedian M. Pharmacoeconomic analysis of venlafaxine in the treatment of major depressive disorder. *Pharmacoeconomics* 1997;12:286-96.
18. Crown WH, Bueno G, Garzón MA, Montejo AL, Sacristán JA, Gilaberte I, et al. Costes del tratamiento con nuevos antidepresivos en la práctica clínica. *Aten Prim* 1999;23:15-25.
19. Griffiths RI, Sullivan EM, Frank RG, Strauss MJ, Herbert RJ, Clouse J, et al. Medical resource use and cost of venlafaxine or tricyclic antidepressant therapy. Following selective serotonin reuptake inhibitor therapy for depression. *Pharmacoeconomics* 1999; 15:495-505.
20. Freeman H, Arikian S, Lenox-Smith A. Pharmacoeconomic analysis of antidepressants for major depressive disorder in the United Kingdom. *Pharmacoeconomics* 2000;18:143-8.
21. Sullivan EM, Griffiths RI, Frank RG, Strauss MJ, Herbert RJ, Clouse J, et al. One-year costs of second-line therapies for depression. *J Clin Psychiatry* 2000;61:290-8.
22. Doyle JJ, Casciano J, Arikian S, Tarride JE, González MA, Casciano R. A multinational pharmacoeconomic evaluation of acute major depressive disorder (MDD): a comparison of cost-effectiveness between venlafaxine, SSRI and TCA. *Value Health* 2001;4:16-31.
23. Francois C, Henriksson F, Toumi M, Kornfeld A. A pharmacoeconomic evaluation of escitalopram, a new SSRI: comparison of cost-effectiveness between escitalopram, citalopram, fluoxetine and venlafaxine for the treatment of depression in Sweden. ISPOR 7th Annual International meeting. Crystal City, Arlington, VA. 19-22 May 2002. Disponible en URL: http://www.ciprale.ch/artz_de/interatur/img/poster_ispor_02.pdf (consulta: 23 de septiembre de 2004).
24. Baca E, Rubio-Terrés C, Riesgo Y, Casciano R. Análisis coste-efectividad de venlafaxina retard en el tratamiento de los trastornos depresivos mayores en España. Póster P4-28. IV Congreso Nacional de Psiquiatría. Oviedo, 29 de Octubre de 1999.
25. Casciano J, Arikian S, Tarride JE, Doyle JJ, Casciano R. A pharmacoeconomic evaluation of major depressive disorder (Italy). *Epidemiol Psichiatr Soc* 1999;8:220-31.
26. Casciano J, Doyle J, Arikian S, Casciano R. The health economic impact of antidepressant usage from a payer's perspective: a multinational study. *Int J Clin Pract* 2001;55:292-9.
27. Wan GJ, Crown WH, Berndt ER, Finkelstein SN, Ling D. Treatment costs of venlafaxine and selective serotonin-reuptake inhibitors for depression and anxiety. *Manag Care Interface* 2002;15:24-30.
28. Lenox-Smith A, Conway P, Knight C. Cost effectiveness of representatives of three classes of antidepressants used in major depression in the UK. *Pharmacoeconomics* 2004;22:311-19.
29. Trivedi MH, Wan GJ, Mallick R, Chen J, Casciano R, Geissler EC, et al. Cost and effectiveness of venlafaxine extended-release and selective serotonin reuptake inhibitors in the acute phase of outpatient treatment for major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:497-506.
30. Einarson TR, Arikian SR, Casciano J, Doyle JJ. Comparison of extended-release venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, and tricyclic antidepressants in the treatment of depression: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Ther* 1999;21:296-308.
31. Wan GJ, Zhang HF, Mallick R, Rapaport MH. Assessment of symptom-free days in depression among younger and older patients. Poster presentation for the U.S. Geriatric & Long-term Care Congress. San Francisco, June 19-22, 2003.
32. Weilburg JB, Stafford RS, O'Leary KM, Meigs JB, Finkelstein SN. Costs of antidepressant medications associated with inadequate treatment. *Am J Manag Care* 2004;10:357-65.
33. Wan GJ, Rapaport MH. Cost-effectiveness of venlafaxine extended-release in generalized anxiety disorder among older adults. Poster presentation for the U.S. Geriatric & Long-term Care Congress. San Francisco, June 19-22, 2003.
34. Barrett B, Byford S, Knapp M. Evidence of cost-effective treatments for depression: a systematic review. *J Affect Dis* 2005;84:1-13.
35. Rubio-Terrés C, Sacristán JA, Badía X, Cobo E, García Alonso F, por el Grupo ECOMED. Métodos utilizados para realizar evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias. *Med Clin* 2004; 122:578-83.
36. Centre for Evidence-Based Medicine. Levels of evidence and grades of recommendation. Disponible en URL: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp (consulta: diciembre de 2004).