

Análisis económico de la olanzapina en el tratamiento de la esquizofrenia y el trastorno bipolar

T. Dilla, L. Prieto, A. Ciudad y J. A. Sacristán

Departamento de Investigación Clínica. Lilly S.A. Madrid

Economic analyses of olanzapine in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder

Resumen

La esquizofrenia es una enfermedad que genera importantes costes para la sociedad, tanto directos, derivados principalmente de la hospitalización y el tratamiento ambulatorio, como indirectos, debidos a la pérdida de productividad de los pacientes. Los antipsicóticos atípicos como la olanzapina han supuesto un avance muy importante en el tratamiento de la esquizofrenia. Su mayor coste respecto a los antipsicóticos convencionales como el haloperidol ha impulsado la realización de estudios farmacoeconómicos encaminados a evaluar su rentabilidad. En el presente trabajo se revisan las evaluaciones farmacoeconómicas completas que comparan la olanzapina con el haloperidol y la risperidona en el tratamiento de la esquizofrenia. Los análisis de costes comparando olanzapina y haloperidol ponen de manifiesto que la olanzapina no añade costes al tratamiento de la esquizofrenia, produciendo incluso disminución en los mismos debido fundamentalmente a una menor hospitalización. En las evaluaciones económicas que comparaban olanzapina y risperidona los resultados no son concluyentes y, en general, los costes totales asociados a ambos tratamientos fueron similares. En el tratamiento del trastorno bipolar, aunque las evaluaciones económicas realizadas hasta la fecha son escasas, se observó una reducción en los costes de hospitalización asociada al tratamiento con olanzapina.

Palabras clave: Olanzapina. Esquizofrenia. Trastorno bipolar. Costes. Farmacoeconomía.

Summary

Schizophrenia generates important costs for society –both direct, as a consequence of hospitalization and outpatient treatment, and indirect; related to loss of productivity. The atypical antipsychotics, such as olanzapine, have supposed an important advance in the treatment of schizophrenia. The greater cost of atypical antipsychotics with respect to conventional drugs has led to the conduction of pharmaco-economic studies to determine its efficiency. This article reviews the complete pharmaco-economic studies that compare olanzapine with haloperidol and risperidone in the treatment of schizophrenia. Cost analyses comparing olanzapine and haloperidol show that the former drug does not add increased cost to therapy, and even contributes to lessen expenses fundamentally as a result of a decrease in hospitalizations. In the economic evaluations comparing olanzapine and risperidone, the results are not conclusive, and in general, the total costs associated with both treatments were similar. In the treatment of bipolar disorder, although few studies have estimated the economic impact of olanzapine, it has been observed a reduction of hospitalization costs associated to the treatment with olanzapine.

Key words: Olanzapine. Schizophrenia. Bipolar disorder. Costs. Pharmacoeconomics.

INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es una enfermedad mental grave, incapacitante y con tendencia a la cronicación, con una prevalencia estimada de aproximadamente un 1% sobre la población general¹ y una incidencia anual de un caso

por 10.000 personas². En España, este trastorno afecta a alrededor de 400.000 personas según datos de la Asociación Mundial de Psiquiatría, si bien existe un alto número de pacientes sin diagnosticar³.

Generalmente la esquizofrenia se presenta durante la segunda o tercera década de la vida, con una sintomatología muy amplia, clasificada comúnmente de la siguiente forma: síntomas positivos, que comprenden alucinaciones, delirios, pensamiento desorganizado, trastornos del comportamiento; síntomas negativos, entre los que se incluyen baja motivación, apatía, falta de interés y de relación con el entorno; síntomas afectivos, reflejados en síntomas depresivos, disforia, desesperanza e ideas de

Correspondencia:

Tatiana Dilla
Laboratorios Lilly, S.A.
Av. de la Industria, 30
28108 Alcobendas (Madrid)
Correo electrónico: dilla_tatiana@lilly.com

suicidio, y por último síntomas cognitivos, tales como problemas de memoria, aprendizaje y problemas de atención^{4,5}.

Los síntomas mencionados conducen a un gran deterioro social y laboral, siendo el suicidio un serio peligro para las personas que padecen la enfermedad. El porcentaje de intentos de suicidio varía entre un 18 y un 55 % de los casos⁶, mientras que la proporción de los mismos consumados se sitúa en un 10 %⁷.

El tratamiento de la esquizofrenia es complejo y requiere la incorporación de terapias biológicas, además de un abordaje psicológico y programas de ayuda para la integración social y laboral del paciente⁸. Los antipsicóticos clásicos son los principales fármacos prescritos desde la década de 1950 para el tratamiento de la enfermedad, siendo el haloperidol el representante de este grupo que cuenta con una mayor experiencia en la práctica clínica⁹. Estos fármacos destacan por su elevada capacidad de modificar la sintomatología positiva de la esquizofrenia; sin embargo, muestran una baja efectividad en el tratamiento de los síntomas negativos, afectivos y cognitivos, pudiendo incluso provocar un empeoramiento de los mismos. Además su utilización está asociada a la aparición frecuente de síntomas extrapiramidales que afectan al cumplimiento del tratamiento, empeorando el pronóstico de la enfermedad. Como síntoma extrapiramidal destaca por su gravedad la discinesia tardía¹⁰.

La olanzapina, fármaco objeto de este trabajo, pertenece al grupo de fármacos de aparición más reciente denominado «antipsicóticos atípicos». Este nuevo grupo de fármacos se caracteriza por una menor afinidad en el bloqueo de receptores dopaminérgicos tipo 2 (D2) y una alta afinidad por receptores serotoninérgicos 5HT₂, principalmente, y por otros receptores cerebrales¹¹. Este perfil de unión a receptores explicaría, entre otros aspectos, la disminución de efectos extrapiramidales asociada a su utilización y su capacidad para reducir la sintomatología negativa.

La olanzapina presenta una eficacia superior en el tratamiento global de la esquizofrenia frente al haloperidol, con una menor incidencia de efectos adversos^{12,13}. Es eficaz tanto sobre los síntomas negativos¹⁴ como sobre los depresivos^{15,16} y mejora las funciones cognitivas^{17,18}. Asimismo es eficaz en el mantenimiento de la respuesta a largo plazo^{19,20}, presenta menor incidencia de efectos secundarios y una eficacia equivalente o superior al haloperidol^{13,21-23}, por lo que se considera un fármaco eficaz y seguro en el tratamiento de la esquizofrenia^{24,25}.

El Instituto Nacional de Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE) estableció en su guía publicada en el año 2002 unas directrices acerca del uso de los antipsicóticos atípicos en el tratamiento de la esquizofrenia²⁶. De las indicaciones del NICE cabe destacar la de la utilización de los antipsicóticos atípicos como fármacos de elección en el primer brote de aparición de la enfermedad, así como en aquellos pacientes que sufren efectos adversos graves, recaídas o una respuesta insatisfactoria durante su tratamiento con los antipsicóticos clásicos. El grupo de nuevos antipsicóticos se caracteriza por tener un coste de adquisición más elevado respecto a los an-

tipicóticos convencionales. El NICE recomienda estos fármacos a pesar de su mayor coste, señalando que éste constituye tan sólo una pequeña proporción del coste total del tratamiento.

El presente artículo analiza el impacto económico de la esquizofrenia y el trastorno bipolar analizando los aspectos que contribuyen en mayor medida al coste total de la enfermedad. Asimismo se revisan los artículos que evalúan el impacto económico de la olanzapina en comparación con haloperidol y risperidona en el tratamiento de la esquizofrenia y el trastorno bipolar. Se han recogido los principales estudios que determinan cómo repercute el tratamiento con olanzapina en el coste total de la enfermedad. Aparecen por ello reflejadas las evaluaciones económicas completas realizadas con olanzapina y no se recogen los estudios en los que se hace referencia únicamente al coste del fármaco. La estrategia de búsqueda bibliográfica se ha llevado a cabo mediante la consulta a las siguientes bases de datos: Medline (PubMed), Medes, Embase, Biosis Previews, SciSearch y PsycInfo por el Servicio Bibliográfico de los laboratorios Eli Lilly, S.A. Las evaluaciones económicas completas de la olanzapina fueron obtenidas empleando en la búsqueda las siguientes palabras clave: health economics, antipsychotic agents, haloperidol, olanzapine, risperidone, cost-benefit analysis, cost-effectiveness, schizophrenia, bipolar disorder, manic-depressive disorder, psychotic disorders. La búsqueda ha recogido artículos originales publicados hasta el 19 de junio de 2003. En total se han identificado 16 evaluaciones económicas completas que comparan la olanzapina con haloperidol o risperidona en el tratamiento de la esquizofrenia, las cuales aparecen recogidas en el presente trabajo. Por el contrario no se ha identificado ningún estudio que analice el impacto económico de la olanzapina comparado con haloperidol o risperidona en el trastorno bipolar.

IMPACTO ECONÓMICO DE LA ESQUIZOFRENIA

Los costes asociados a una enfermedad se clasifican frecuentemente en costes directos e indirectos. Los primeros se dividen a su vez en sanitarios y no sanitarios. Los costes directos sanitarios son aquellos directamente relacionados con la intervención sanitaria, entre los que se encuentran los costes de hospitalización, del fármaco o de las pruebas diagnósticas. Los costes directos no sanitarios incluyen los costes de transporte al hospital, cuidados en casa y servicios sociales, entre otros. Los costes indirectos están relacionados con la pérdida o reducción de la productividad como resultado de la morbilidad o de una muerte prematura debido a la enfermedad o al tratamiento²⁷.

La esquizofrenia es una enfermedad con un impacto económico considerable no sólo para el propio paciente, sino también para su familia y para la sociedad. Este impacto se debe principalmente a los siguientes factores: aparición temprana de la enfermedad, alta prevalen-

cia, carácter crónico, efecto sobre la capacidad de trabajo de los que la padecen, la incapacidad de vivir de modo independiente, la alta tasa de abandono del tratamiento y las hospitalizaciones frecuentes^{28,29}. Los costes asociados al tratamiento y cuidado de los pacientes que presentan esquizofrenia son muy altos, considerándose el trastorno psiquiátrico más caro de tratar³⁰⁻³². En Estados Unidos la esquizofrenia representa el 22 % de los gastos asociados a enfermedades mentales y el 2,5 % del gasto sanitario total³³.

Existe un número creciente de estudios que identifican y cuantifican la repercusión económica asociada a la esquizofrenia^{2,29,34}. Los principales costes directos son atribuidos a los costes de hospitalización, las consultas asistenciales, pruebas diagnósticas y coste de los fármacos^{29,31,35}. De todos ellos, los costes directos que más peso tienen en la enfermedad son los costes de hospitalización³⁵⁻³⁷. Por el contrario, el gasto en fármacos tan sólo representa de un 1 a un 6 % de los costes directos totales en países desarrollados².

Los costes indirectos de la esquizofrenia son debidos fundamentalmente a las pérdidas relacionadas con la productividad tanto del enfermo como de sus familiares, a la mortalidad y a la morbilidad²⁸. Muchos autores afirman que los costes indirectos asociados a la esquizofrenia pueden ser incluso mayores que los costes directos^{35,38,39}. Además existen otros costes entre los que se encuentran los relacionados con los servicios de bienestar social y los costes derivados de conflictos con la justicia, que son clasificados, según distintos autores, como costes directos no sanitarios o costes indirectos². En la tabla 1 se incluye un resumen de los principales costes asociados a la esquizofrenia.

El estudio de los costes de la enfermedad puede realizarse bajo la perspectiva de la incidencia o la prevalencia^{31,40}. El primero se centra en el análisis del coste desde el momento en que se realiza el primer diagnóstico de la enfermedad hasta el momento de la muerte o de la variable final que se determine. En un estudio realizado en Inglaterra bajo la perspectiva de la incidencia³⁸, los valores para los costes totales de la esquizofrenia durante todo el período de la enfermedad oscilaron entre 7.900 a 536.000 libras (£) por paciente (valores de 1990/1991) dependiendo del tipo y duración de los episodios esquizofrénicos. De este coste total los costes directos se situaron entre 1.700 y 316.000 £ y los indirectos entre 6.200 y 220.000 £.

Cuando el objetivo buscado es conocer el coste total de la enfermedad en un período de tiempo determinado (generalmente un año) y estimar a partir de éste el coste global para la sociedad referido a todos los pacientes, el diseño de elección es el de un modelo basado en la prevalencia. Existen estudios de este tipo que sitúan el coste anual total de la enfermedad en Estados Unidos en cifras comprendidas entre 32.500 millones de dólares (\$) (costes directos: 17.000 millones de \$, valores de 1990) y 65.000 millones de \$ (costes directos: 19.000 millones de \$, valores de 1991)^{35,39}. Las diferencias obtenidas en las estimaciones son debidas a los diferentes métodos

TABLA 1. Tipos de costes asociados a la enfermedad esquizofrénica

Costes directos

Médicos

- Hospitalización
- Fármacos antipsicóticos y fármacos para paliar efectos adversos
- Visitas médicas
- Cuidados extrahospitalarios (consultas al especialista, urgencias)
- Diagnóstico y pruebas de laboratorio

No médicos

- Transporte de pacientes
- Cuidados en casa
- Servicios sociales

Costes indirectos

- Pérdida de productividad debido a la enfermedad o a la muerte
- Pérdida de productividad de los cuidadores del paciente

Otros costes

- Costes intangibles de dolor y sufrimiento
- Tiempo empleado por los cuidadores del paciente
- Servicios de justicia criminal*

* Algunos autores los clasifican como costes directos no sanitarios o costes indirectos. (Frankenburg y Hegarty, 1996; Foster y Goa, 1999).

utilizados para contabilizar los costes indirectos asociados a la enfermedad.

Los datos de que disponemos acerca de los costes de la esquizofrenia en España son escasos. Agustench et al.⁴¹ desarrollaron una metodología de estimación de los costes de la esquizofrenia en Navarra basándose en una aproximación de «abajo a arriba» (*bottom-up approach*) según un modelo de incidencia. El diseño de «abajo a arriba» se basa en la recogida de casos reales estimando los costes para cada individuo y extrapolándolos posteriormente a la muestra total para determinar el coste global en la misma. Los resultados de este trabajo indican que los costes totales de la enfermedad a 1, 2 ó 3 años después del diagnóstico se sitúan, respectivamente, en 7.395, 5.567 y 4.002 euros (€) (datos de 1994). En el análisis de los datos obtenidos destaca el escaso peso relativo de la medicación y la gran importancia de los recursos hospitalarios. El coste farmacológico representó durante el primer año de diagnóstico un 6,1 % de los costes directos, mientras que el porcentaje de costes asociados a los recursos hospitalarios representó un 51,4 % de los costes directos. En la tabla 2 aparecen reflejadas las principales conclusiones de los estudios relacionados con el impacto económico de la esquizofrenia incluidos anteriormente.

Una comparación de los costes de la esquizofrenia realizada en España durante un período de 3 años de duración entre un área con programas comunitarios de salud mental totalmente desarrollada (área A) y otra área que carecía de los mismos (área B) indicó que los costes

TABLA 2. Impacto económico de la esquizofrenia

Referencia	Diseño	País	Año valor monetario	Costes directos	Costes indirectos
Davies y Drummond, 1994	Incidencia	Inglaterra	1990/1991	1.700-316.000 £*	6.200-220.000 £*
Rice y Miller, 1996	Prevalencia	Estados Unidos	1990	17.000 millones de \$	15.500 millones de \$
Wyatt et al., 1995	Prevalencia	Estados Unidos	1991	19.000 millones de \$	46.000 millones de \$
Agustench et al., 2000	Incidencia	España	1994	3.455-1.937-1.720 €**	1.247-1.374-572 €**

*Según el tipo de esquizofrenia y desenlace. ** Costes a 1, 2 ó 3 años del diagnóstico.

directos en el área A fueron un 35 % menores que en el área B durante el primer año, un 16,4% menores en el segundo año y un 12,2% mayores en el tercer año⁴².

EVALUACIONES ECONÓMICAS DE LA OLANZAPINA

Uno de los principales problemas que presentan los sistemas sanitarios es la limitación de recursos financieros. Por ello es prioritario optimizar la aplicación de los mismos con el fin de obtener la mayor rentabilidad de la inversión realizada, manteniendo e incluso mejorando la calidad en la prestación de servicios. De este modo, en la toma de decisiones a la hora de prescribir un determinado tratamiento, es necesario apoyarse no sólo en los datos obtenidos a partir de las evaluaciones terapéuticas, sino que es preciso valorar los resultados extraídos a partir de los estudios farmacoeconómicos para identificar terapias en las que los beneficios adicionales compensen un mayor coste, es decir, aquellas que presenten la relación coste-efectividad más favorable. Sin embargo, el incremento observado en los últimos años en la innovación terapéutica, así como el uso intensivo de recursos cada vez menos asequibles, no se encuentra acompañado en muchas ocasiones de una adecuada evaluación de su efectividad y repercusión económica.

A principios de la década de 1990 la introducción en el mercado estadounidense de la clozapina generó una controversia entre los clínicos debido al mayor precio que presentaba este antipsicótico atípico con respecto a los clásicos. Surgió de este modo el debate de si la mejoría en la eficacia compensaba su mayor coste⁴³. Aunque los antipsicóticos atípicos en general presentan un precio más elevado que los antipsicóticos clásicos, no hay que olvidar que representa tan sólo una pequeña parte del coste total asociado al tratamiento de la enfermedad^{44,45}. Este coste, como hemos señalado con anterioridad, se ha estimado que constituye entre un 1 y un 6 % de los costes directos de la enfermedad en países desarrollados². Por ello, el tratamiento que mejore los síntomas de la esquizofrenia y disminuya la dependencia y la invalidez que poseen los pacientes afectados por la enfermedad, es decir, que reduzca los costes directos e indirectos de la enfermedad, repercutirá positivamente en la disminución del coste total de la enfermedad y por tanto tendrá una mejor relación coste-efectividad pese a su mayor

coste. En la evaluación económica de los antipsicóticos atípicos, y en concreto de la olanzapina, hay que tener además en cuenta su propiedad de disminuir los efectos extrapiramidales. Esto permite que el fármaco sea mejor tolerado por el paciente, proporcionando una menor tasa de abandono del tratamiento, al igual que una disminución en el número de las hospitalizaciones y recaídas y por tanto una reducción de los costes asociados a las mismas.

Un estudio realizado en España evaluó el impacto económico de la olanzapina en el tratamiento de pacientes que presentaban esquizofrenia resistente a los antipsicóticos convencionales mediante un estudio caracterizado por un diseño abierto, multicéntrico y de espejo⁴⁶. Los costes se determinaron analizando la utilización de recursos 6 meses antes y 6 meses después del inicio del tratamiento con olanzapina. Los costes directos totales antes del tratamiento con olanzapina fueron de 5.314 €, resultando similares a los obtenidos después del tratamiento con olanzapina (5.115 €), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. El coste de la medicación durante el período de tratamiento (911 €) fue compensado por una reducción en los costes de hospitalización (de 4.635 a 3.608 €) debido a una menor incidencia de la misma.

Existen numerosos estudios que analizan el impacto económico de la olanzapina comparado con haloperidol y risperidona en el tratamiento de la esquizofrenia. Asimismo existen varias revisiones al respecto^{2,25,34,43,47-49}. Los diferentes estudios emplean distintas aproximaciones metodológicas adaptando el análisis de los costes al sistema de salud del país de origen del estudio. En la tabla 3 se recoge un resumen de las 16 evaluaciones económicas analizadas en este estudio.

Comparación con haloperidol

Tres estudios⁵⁰⁻⁵² se basan en análisis económicos obtenidos a partir de datos de un ensayo internacional, multicéntrico y doble ciego¹³, realizado en pacientes con esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme o trastorno esquizoafectivo que cumplían criterios del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 3.ª edición revisada (DSM-III-R) y presentaban una puntuación mínima de 18 en la Escala de evaluación psiquiátrica breve (BPRS). En el ensayo participaron un grupo de 1.996 pa-

TABLA 3. Resumen de las principales características de las evaluaciones económicas de olanzapina

Referencia	Fármacos (mg/día)	Tamaño población de estudio	Diseño	Período de estudio	País	Opción más eficiente
Glazer y Johnstone, 1997	HAL (5-20) OLZ (5-20)	817 pacientes	Análisis general de costes	52 semanas	Estados Unidos	OLZ > HAL
Hamilton et al., 1999	HAL (5-20) OLZ (5-20)	817 pacientes	Análisis general de costes	52 semanas	Estados Unidos	OLZ > HAL
Tunis et al., 1999	HAL (5-20) OLZ (5-20)	1.155 pacientes	Análisis coste-efectividad	52 semanas	Estados Unidos	OLZ > HAL
Sacristán et al., 1997	HAL (5-20) OLZ (5-20)	Cohorte hipotética de pacientes	Coste-efectividad basado en un modelo de decisión de Markov	5 años	España	OLZ > HAL
Le Pen et al., 1999	HAL (11,5 ± 4) OLZ (12,9 ± 4,3)	275 pacientes	Análisis general de costes	52 semanas	Francia	OLZ > HAL
Almond y O'Donnell, 2000	HAL (15) OLZ (10) RSP (6)	Cohorte hipotética de pacientes	Modelo de decisión de Markov	5 años	Reino Unido	OLZ ~ HAL ~ RSP
Jerrell, 2002	HAL (14,2 ± 8,9) OLZ (12,9 ± 4,5) RSP (4,7 ± 1,7)	108 pacientes	Coste-efectividad	12 meses	Estados Unidos	HAL > OLZ ~ RSP
Fuller et al., 2002	OLZ (11,5 ± 5,5) RSP (3,3 ± 1,8)	610 pacientes	Análisis de costes retrospectivo	2 años	Estados Unidos	RSP > OLZ
Lewis et al., 2001	OLZ (12,7 ± 5,2) RSP (5,6 ± 1,75) CLZ (378 ± 141)	91 pacientes	Análisis general de costes	10 meses	Reino Unido	RSP > OLZ > CLZ
Lecomte et al., 2000	HAL (10) OLZ (15) RSP (5)	Cohorte hipotética de pacientes	Modelo de simulación semi-Markov	1 año	Bélgica	RSP > HAL > OLZ
Byerly et al., 2003	OLZ (18) RSP (3,5)	70 pacientes	Análisis de costes antes y después del tratamiento	18 meses	Estados Unidos	RSP > OLZ
Edgell et al., 2000	OLZ (10-20) RSP (4-12)	150 pacientes	Análisis general de costes	28 semanas	Estados Unidos	OLZ > RSP
Karki et al., 2001	OLZ (17 ± 4) RSP (6 ± 2) CLZ (481 ± 183)	150 pacientes	Coste-efectividad	6 meses	Estados Unidos	OLZ > CLZ > RSP
Palmer et al., 1998	HAL (15) OLZ (10) RSP (6)	Cohorte hipotética de pacientes	Coste-efectividad basado en un modelo de decisión de Markov	5 años	Estados Unidos	OLZ > HAL > RSP
Palmer et al., 2002	HAL (15) OLZ (10) RSP (6)	Cohorte hipotética de pacientes	Coste-efectividad basado en un modelo de decisión de Markov	5 años	México	OLZ ~ RSP > HAL
Zhao, 2002	OLZ (10,5 ± 4,6) RSP (4 ± 3,4)	1.333 pacientes	Análisis de costes retrospectivo	1 año	Estados Unidos	OLZ > RSP

OLZ: olanzapina; HAL: haloperidol; RSP: risperidona; CLZ: clozapina; >: análisis de costes favorable a; ~: diferencias mínimas (costes prácticamente iguales).

cientes que fueron tratados aleatoriamente con olanzapina o con haloperidol. Todos aquellos sujetos que respondieron a los síntomas y que toleraron la medicación durante la fase aguda, que comprendía las 6 primeras semanas del ensayo, fueron seleccionados para una segunda fase de mantenimiento (46 semanas adicionales). La primera fase del ensayo (fase aguda) fue completada por un 66,5 % de los pacientes que recibieron olanzapina con respecto al 46,8% ($p < 0,0001$) de los que recibieron haloperidol, mientras que la segunda fase del tratamiento fue finalizada por un 54,3 % de los pacientes que recibieron olanzapina frente a un 44,5 % de los que fueron tratados con haloperidol ($p = 0,06$). La olanzapina mostró

un amplio y superior espectro de eficacia en el tratamiento de la psicopatología de la esquizofrenia con un perfil sustancialmente más favorable que el haloperidol, observando ventajas estadísticamente significativas en el tratamiento con olanzapina relacionadas con cambios en la sintomatología negativa, disminución de efectos extrapiramidales, efectos sobre los niveles de prolactina y tasa de respuesta.

Glazer y Johnstone realizaron un análisis de los costes centrándose en los 817 pacientes de Estados Unidos del ensayo anterior⁵⁰. Durante las 6 primeras semanas de la fase aguda del tratamiento la media de los costes de hospitalización, ambulatorios y farmacológicos fue signifi-

cativamente más baja para los pacientes tratados con olanzapina frente al grupo de haloperidol ($p = 0,026$). Concretamente, la diferencia se situó en 431 \$ (valores de 1995) por mes. Durante las 46 semanas de duración de la fase de extensión el análisis de los costes fue completado sólo por pacientes que respondieron al tratamiento. En esta fase los costes fueron también más bajos para la olanzapina (345 \$ por mes), si bien la diferencia no resultó ser estadísticamente significativa.

El segundo trabajo basado en el estudio realizado por Tollefson et al.⁵¹ se realizó en la misma muestra de pacientes que el estudio anterior y estimó los costes del fármaco junto con los costes médicos hospitalarios y ambulatorios. El estudio se basó en las mejoras obtenidas en la BPRS y en la medida de la Escala de calidad de vida (QLS). El tratamiento con olanzapina durante la fase aguda produjo una reducción en los costes médicos totales de 388 \$ por paciente (valores de 1995; $p = 0,033$). Durante la fase de mantenimiento la reducción en los costes fue de 636 \$ ($p = 0,128$) a favor de la olanzapina.

Tunis et al.⁵² realizaron un análisis de coste-efectividad en 1.155 pacientes pertenecientes a países de habla inglesa del ensayo de Tollefson et al., midiendo la efectividad según los cambios obtenidos en la puntuación del Cuestionario de Salud SF-36 (*Medical Outcomes Study Short Form*). Los costes totales durante las 52 semanas de tratamiento fueron, por paciente, 9.387 \$ menores con olanzapina que con haloperidol. La olanzapina produjo 5,75 unidades de mejora en la salud física y 1,66 unidades de mejora en la salud mental con respecto al haloperidol, obteniendo una relación coste-efectividad incremental de 1.633 \$ de ahorro por cada punto de mejora en la escala de salud física y 5.655 \$ de ahorro por cada punto de mejora en la escala de salud mental de la olanzapina comparado con haloperidol.

En España se llevó a cabo un estudio que utilizó un modelo de análisis de decisión clínica de Markov diseñado para evaluar el coste-efectividad de la olanzapina comparado con haloperidol durante un período de 5 años en pacientes esquizofrénicos. El estudio incluyó como medida de la eficacia los meses de remisión parcial-completa basándose en los resultados obtenidos en la BPRS⁵³. El análisis en el que se incluyeron los costes médicos directos puso de manifiesto que el coste efectividad medio de la olanzapina fue de 700,03 € por cada mes de remisión parcial-completa comparado con los 809,94 € de haloperidol (valores de 1995). Los pacientes tratados con olanzapina experimentaron 6,7 meses más de remisión parcial-completa que el grupo tratado con haloperidol, obteniendo un coste incremental de la olanzapina de 195,43 € por cada mes adicional de remisión parcial-completa frente al haloperidol.

Otro modelo de decisión de Markov fue utilizado para determinar el coste-efectividad de la terapia con haloperidol, olanzapina o risperidona en pacientes esquizofrénicos en la población de México⁵⁴. Los costes médicos directos fueron incorporados al modelo, y como indicador de efectividad se utilizaron las mejoras clínicas basadas en la BPRS y la ausencia de recaídas. Durante un pe-

riodo de 5 años el coste se situó en 196.620 pesos para el haloperidol, 225.100 pesos para la olanzapina y 226.700 pesos en el caso de la risperidona. La olanzapina tuvo ligeramente una mejor puntuación en las medidas de efectividad. El coste-efectividad incremental de la olanzapina comparado con haloperidol fue de 52.740 pesos por paciente mejorado (basado en el resultado de la BPRS) y 212.540 pesos por recaída evitada. El coste-efectividad incremental de la olanzapina comparado con risperidona no fue calculado en el estudio. Estos resultados son consistentes con los presentados por otros autores^{55,56} y aparecen resumidos en la tabla 3.

Comparación con risperidona

Si bien en la literatura encontramos un número amplio de evaluaciones económicas comparando la medicación antipsicótica clásica con los antipsicóticos atípicos, los trabajos basados en comparaciones dentro del mismo grupo terapéutico son menos comunes. Además, los resultados obtenidos en las comparaciones realizadas entre olanzapina y risperidona no son concluyentes.

Existen algunos estudios en los que la comparación es favorable a la risperidona frente a olanzapina. Fuller et al.⁵⁷, compararon los diferentes costes originados 1 año antes del inicio del tratamiento respecto a 1 año después de su comienzo en 325 pacientes tratados con risperidona y 285 pacientes en terapia con olanzapina. Los costes totales disminuyeron en 1.536 \$ en el caso de la risperidona y aumentaron en 4.217 \$ en el caso de la olanzapina tras el inicio del tratamiento. Esta diferencia fue atribuida sobre todo a los costes del fármaco y a costes de hospitalización.

Lewis et al.⁵⁸ analizaron los costes y uso de servicios en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia según criterios del DSM-IV durante un período de 10 meses. Treinta y uno de ellos tomaban clozapina, 41 estaban en tratamiento con olanzapina y 19 tomaban risperidona. Los pacientes en el grupo de la olanzapina y en el de la clozapina experimentaron, respectivamente, costes mensuales medios mayores de 566 y 246 \$ que los tratados con risperidona, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Lecompte y Cookson⁵⁹ realizaron una revisión económica de la olanzapina y la risperidona aplicando lo que ellos denominaron como dosis más realistas utilizadas en la práctica clínica habitual (olanzapina, 15 mg/día; risperidona, 4-6 mg/día) a algunas de las evaluaciones económicas publicadas en la literatura. El estudio concluye que la risperidona debe ser considerada como tratamiento de primera elección en pacientes con esquizofrenia basándose en argumentos económicos y de eficacia. Existen también otros artículos que apoyan a los anteriores atribuyendo costes similares o menores al tratamiento con risperidona respecto a la olanzapina^{60,61}.

Sin embargo, otros estudios presentan resultados favorables a la olanzapina frente a risperidona. En Estados Unidos se desarrolló un estudio multicéntrico, doble ciego y prospectivo con 150 pacientes que presentaban un

diagnóstico de esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme o trastorno esquizoafectivo según el DSM-IV y mostraban una puntuación mínima en la BPRS de 42 puntos⁶². Los pacientes fueron divididos aleatoriamente en dos grupos iguales y cada uno de ellos fue tratado con olanzapina o risperidona. El grupo tratado con olanzapina experimentó una mejoría clínica que se tradujo en un ahorro en los costes de los cuidados hospitalarios y ambulatorios. Estos ahorros compensan la diferencia de costes en la adquisición de la medicación entre la olanzapina y la risperidona. Concretamente los costes de medicación para la olanzapina fueron 2.513 \$ frente a 1.581 \$ en el caso de la risperidona ($p < 0,001$). Esta diferencia se compensó por una reducción de 3.774 \$ o de un 52 % en los costes asociados a la hospitalización y ambulatorios. Los costes totales por paciente en este estudio de 28 semanas de duración supusieron 2.843 \$ menos en el caso de la olanzapina respecto al tratamiento con risperidona (5.141 \$ frente a 7.984 \$, es decir, un 36 % menos, valores de 1997; $p = 0,342$).

En el año 2001 Karki et al.⁶³ determinaron la relación coste-efectividad de tres antipsicóticos atípicos (olanzapina, risperidona y clozapina) en pacientes mentales graves con esquizofrenia y trastornos esquizoafectivos. El diseño del análisis fue abierto y prospectivo, y pretendía evaluar, además de la efectividad, la seguridad de los distintos tratamientos. A los pacientes que no respondían a la medicación con antipsicóticos convencionales se les administró uno de los tres antipsicóticos atípicos mencionados y se les evaluó al comienzo del tratamiento y a los 6 meses de su inicio según la BPRS. El coste-efectividad fue calculado dividiendo el coste de la medicación mensual entre el cambio en los resultados de la BPRS. Los resultados de coste-efectividad en dólares por unidad de cambio en la BPRS fueron: para la clozapina, 2,91; para la risperidona, 4,13, y para la olanzapina, 2,41. La diferencia entre risperidona y olanzapina resultó estadísticamente significativa ($p = 0,036$). Asimismo se realizó un análisis de sensibilidad multidireccional utilizando dosis variables y efectividad (resultado de la BPRS). El resultado indicó que la olanzapina mantendría una relación coste-efectividad favorable en el caso de una disminución de un 25 % de la dosis de risperidona y de un aumento del 25 % de la dosis de olanzapina. Sin embargo, al incrementar la efectividad de la risperidona un 20 % y disminuir la de la olanzapina un 20 %, la risperidona sería más coste-efectiva, indicando los análisis de sensibilidad que el coste-efectividad de los antipsicóticos atípicos analizados es mucho más sensible a cambios en la efectividad clínica que a costes en la medicación.

En 1998 se publicaron los resultados de un modelo de Markov desarrollado para estimar los costes médicos y la efectividad de tres tratamientos con antipsicóticos (haloperidol, olanzapina y risperidona) en pacientes con esquizofrenia durante un período de 5 años⁶⁴. Las estimaciones de los parámetros del modelo se basaron en datos de ensayos clínicos, literatura médica publicada y cuando fue necesario el juicio clínico. Los costes analizados fueron los costes directos y la efectividad se de-

terminó utilizando tres indicadores: la BPRS, los años de vida ajustados por calidad y la ausencia de recaídas. Los resultados indicaron que tras un período de 5 años los pacientes tratados con olanzapina tuvieron 6,8 meses adicionales en un estado sin incapacidad comparado con el grupo tratado con haloperidol, y 1,6 semanas comparado con los que recibieron risperidona. Los costes médicos estimados durante el período de 5 años asociados a la terapia con olanzapina fueron 1.539 \$ menores que en el caso del tratamiento con haloperidol, y 1.875 \$ menores si los comparamos con los costes generados en el grupo tratado con risperidona. Se realizaron análisis de sensibilidad, comprobando que el modelo era sensible tanto a cambios en los costes de los fármacos como a reducciones en las estancias hospitalarias. Los resultados, por tanto, indican que la terapia con olanzapina fue más barata y proporcionó mayor efectividad que los tratamientos con haloperidol o risperidona. Otros análisis farmacoeconómicos realizados con risperidona y olanzapina señalan también a la olanzapina como una opción coste-efectiva respecto a la risperidona⁶⁵, o apuntan diferencias mínimas entre ambas⁶⁶.

ANÁLISIS ECONÓMICOS DE LA OLANZAPINA EN EL TRASTORNO BIPOLAR

El trastorno bipolar o enfermedad maniaco-depresiva se caracteriza por episodios depresivos (tristeza, desesperanza, pérdida de interés, fatiga, etc.) alternados con episodios maníacos (delirios, ideas de grandeza, irritabilidad inusual, aumento de la libido, disminución de la necesidad de sueño, etc.). La existencia de un único episodio maníaco a lo largo de la vida del paciente se considera trastorno bipolar. La prevalencia de este trastorno oscila entre un 0,8 y un 1,6 %⁶⁷. Los pacientes que presentan un episodio maníaco necesitan tratamiento médico y frecuentemente hospitalización con el fin de controlar los síntomas y garantizar la seguridad del enfermo⁶⁸. Los episodios maníacos que aparecen durante el curso del trastorno bipolar representan una carga para la sociedad en términos de hospitalización y costes del tratamiento, aparte de tener un gran impacto sobre la productividad⁶⁹.

Wyatt y Henter⁷⁰ estimaron en una evaluación económica realizada en el año 1991 el coste total de la enfermedad en pacientes adultos americanos maniaco-depresivos. Éste ascendía a 45.000 millones de \$, de los cuales 7.000 millones correspondían a costes directos, mientras que los 38.000 millones restantes representaban costes indirectos en los que las pérdidas de productividad de asalariados o los suicidios tenían un gran peso (17.000 y 8.000 millones de \$, respectivamente).

Otro estudio realizado en Estados Unidos basado en un modelo de incidencia estimó el coste del trastorno bipolar tipo I (o episodio maniaco-depresivo moderado o severo) durante toda la vida, en 24.000 millones de \$⁷¹. De éstos, 13.300 millones de \$ correspondían a costes directos, como, por ejemplo, hospitalización y costes

ambulatorios, y 10.700 millones de \$ correspondían a costes indirectos, como desempleo, abuso de drogas y alcohol. El coste medio por paciente osciló entre 11.720 \$ en el caso de enfermos con un único episodio maniaco y 624.785 \$ en el caso de episodios crónicos o episodios que no respondían al tratamiento.

El tratamiento más extendido para el trastorno bipolar es el litio, que se emplea como estabilizador del estado de ánimo. También se utilizan anticonvulsivos (ácido valproico, carbamazepina), bloqueantes de los canales del calcio, antidepresivos y agentes colinérgicos, entre otros⁷². La olanzapina está indicada, además de para el tratamiento de la esquizofrenia, en el tratamiento del episodio manícodepresivo moderado o severo, también denominado trastorno bipolar tipo I⁷³. La prevalencia del mismo se estima entre el 0,4 y el 1,6% de los estadounidenses⁷⁴. En España un estudio estimó la prevalencia de la enfermedad mediante el cálculo del consumo de dosis diarias de carbonato de litio prescritas por 100.000 habitantes durante el período comprendido entre 1996 y 1998⁷⁵. La prevalencia del trastorno bipolar tipo I obtenida de este modo se situó en 70 casos por cada millón de habitantes/día.

Existen pocos estudios que hayan estimado el impacto económico de la olanzapina en el tratamiento del trastorno bipolar. En la revisión bibliográfica realizada no se ha identificado ningún estudio que analice el impacto económico de la olanzapina comparado con haloperidol o risperidona sobre los costes totales del trastorno bipolar. Un trabajo publicado recientemente analizó el impacto económico de la olanzapina en pacientes diagnosticados con trastorno bipolar tipo I con manía o con episodios mixtos⁶⁹. El diseño del estudio comprendía 3 semanas de fase aguda seguidas de 49 semanas de extensión abierta en las que se permitió el uso de litio y fluoxetina cuando se consideró necesario. Para el desarrollo del estudio 70 pacientes fueron aleatorizados para el tratamiento con olanzapina y 69 para el placebo y las mejoras en los síntomas clínicos fueron determinados por la Escala de Evaluación de la Manía de Young (*Young Mania Rating Scale*, YMRS). Durante la fase aguda el grupo tratado con olanzapina experimentó una mejoría estadísticamente significativa en la YMRS comparado con el grupo placebo. En la fase de extensión abierta la cohorte de olanzapina experimentó una mejora estadísticamente significativa de 11,8 unidades en la YMRS. Comparado con los costes originados durante los 12 meses previos al tratamiento, la terapia con olanzapina supuso ahorros de casi 900 \$ por mes durante las 49 semanas de fase de extensión abierta. Este ahorro fue debido principalmente a la disminución de costes hospitalarios que se produjeron durante el segundo período. Concretamente el coste total por mes asociado a olanzapina durante las 49 semanas de tratamiento fue de 649 \$, comparado con los 1.533 \$ durante los 12 meses previos al tratamiento ($p < 0,01$). Los costes de hospitalización y ambulatorios por mes durante las 49 semanas de extensión abierta fueron, respectivamente, de 248 y 73 \$ comparados con los costes mensuales de 1.179 y 354 \$ generados a lo largo

de los 12 meses previos al estudio ($p < 0,01$). El estudio concluye que desde un punto de vista económico la olanzapina puede ser considerada una opción coste-efectiva para su uso en este tipo de pacientes.

La olanzapina también ha sido objeto de comparación reciente con el divalproato sódico con el objeto de analizar los costes asociados a su utilización en el tratamiento de la manía aguda asociada al trastorno bipolar mediante un ensayo clínico doble ciego y aleatorizado de 12 semanas de duración⁷⁶. Aunque los costes ambulatorios en el grupo de divalproato fueron menores con respecto al grupo de olanzapina (541 y 1.080 \$, respectivamente; $p = 0,004$), no se encontraron diferencias significativas en los costes médicos totales entre los dos grupos estudiados (divalproato: 13.703 \$; olanzapina: 15.180 \$; $p = 0,88$).

CONCLUSIONES

La esquizofrenia presenta un alto coste para la sociedad debido principalmente a la edad temprana de su aparición, su carácter crónico, la dependencia familiar que origina la enfermedad y las hospitalizaciones frecuentes asociadas a la misma. Los costes de hospitalización representan la mayor parte de los costes directos asociados a la enfermedad, de tal manera que la reducción en los mismos es crucial para disminuir los costes totales asociados a la esquizofrenia. En la reducción de los costes de hospitalización es fundamental la instauración de un tratamiento farmacológico efectivo. El fármaco prescrito debe disminuir, en la medida de lo posible, la aparición de efectos secundarios graves que limiten su uso debido a que éstos conducen a un abandono del tratamiento y por tanto contribuyen a la aparición de recaídas y hospitalizaciones que aumentan el coste global de la enfermedad. Es importante también destacar la importancia de los costes indirectos de la esquizofrenia que debido a la aparición temprana de la enfermedad hacen que el paciente esquizofrénico viva durante décadas con una incapacidad grave que repercute sobre todo en dos aspectos: la dificultad para encontrar y/o mantener empleo y la falta de independencia asociada a la enfermedad, que conlleva que el paciente deba vivir con su familia con las consecuentes pérdidas económicas para la misma.

La olanzapina disminuye los síntomas adversos asociados a la esquizofrenia. Esta reducción se traduce en un ahorro de los costes de la enfermedad y en una mejora de la calidad de vida. El mayor coste del fármaco se ve compensado por la reducción en los efectos extrapiramidales, favoreciendo una mejor tolerancia y cumplimiento del tratamiento y disminuyendo el número de recaídas y hospitalizaciones. La reducción en el riesgo de efectos adversos y la mayor eficacia terapéutica en comparación con el haloperidol en el tratamiento de los síntomas negativos y depresivos hacen que la olanzapina pueda considerarse un fármaco de elección tanto en el tratamiento de la fase aguda de la esquizofrenia como en el mantenimiento de la respuesta al tratamiento.

La necesidad de realizar evaluaciones económicas de los fármacos comercializados no se encuentra totalmente extendida entre los profesionales sanitarios. La escasez de análisis farmacoeconómicos hace que en muchas ocasiones, en el caso particular de la elección de un antipsicótico atípico, el alto precio de los mismos limite su uso comparado con los fármacos convencionales a pesar de las mayores ventajas terapéuticas. El presente trabajo ha analizado si el mayor coste farmacológico de la olanzapina se compensa con una reducción de otros costes como consecuencia de las mejoras que aporta al tratamiento de la enfermedad. Se ha realizado una revisión de los principales estudios farmacoeconómicos efectuados con olanzapina comparado con dos fármacos con amplia experiencia de uso en el tratamiento de la esquizofrenia: haloperidol y risperidona.

La olanzapina, respecto al haloperidol, produce una disminución de los costes totales del tratamiento de la esquizofrenia. El alto coste de adquisición del fármaco se compensa principalmente con una disminución de los costes de hospitalización, poniendo así de manifiesto las ventajas en términos de coste-efectividad de la olanzapina en el tratamiento de la esquizofrenia respecto al haloperidol.

La comparación de los efectos de olanzapina y la risperidona sobre los costes médicos totales ofrece resultados divergentes. Una posible explicación de la discrepancia observada es que los resultados de los análisis farmacoeconómicos dependen, entre otros factores, de las diferentes variables consideradas, del escenario del estudio y de pautas de prescripción como, por ejemplo, la dosis utilizada, que varían ampliamente según el estudio analizado.

La olanzapina está indicada también para el tratamiento del trastorno bipolar. Aunque los estudios farmacoeconómicos de la olanzapina realizados en esta afección en particular son escasos, análisis recientes destacan la reducción en los costes de hospitalización ligadas al tratamiento con olanzapina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lehman AF, Thompson JW, Dixon LB, Scott JE. Schizophrenia: treatment outcomes research editors' introduction. *Schizophr Bull* 1995;21:561-6.
2. Foster RH, Goa KL. Olanzapine. A pharmacoeconomic review of its use in schizophrenia. *Pharmacoeconomics* 1999;15:611-40.
3. López-Ibor JJ. *Terapia-ocupacional.com*; 7/12/2000; 10/4/2003. La integración social como tratamiento ante la esquizofrenia. <http://www.terapia-ocupacional.com/articulos/ArtLopez-Ibor.html>
4. Andreasen NC, Olsen S. Negative vs positive schizophrenia. Definition and validation. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:789-94.
5. Siris SG. Depresión en la esquizofrenia. En: Shriqui ChL, Nasrallah HA, editores. Aspectos actuales en el tratamiento de la esquizofrenia. Madrid: EDIMSA, 1996; p. 169-81.
6. Roy A. Depression, attempted suicide, and suicide in patients with chronic schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 1986;9:193-206.
7. Caldwell CB, Gottesman II. Schizophrenics kill themselves too: a review of risk factors for suicide. [Review]. *Schizophr Bull* 1990;16:571-89.
8. Carpenter WT Jr. Maintenance therapy of persons with schizophrenia. [Review]. *J Clin Psychiatry* 1996;57:10-8.
9. Kane JM. Treatment of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13:133-56.
10. Owens DG. Adverse effects of antipsychotic agents. Do newer agents offer advantages? [Review]. *Drugs* 1996; 51:895-930.
11. Seeman P. Atypical antipsychotics: mechanism of action. [Review]. *Can J Psychiatry* 2002;47:27-38.
12. Beasley CM Jr, Tollefson G, Tran P, Satterlee W, Sanger T, Hamilton S. Olanzapine versus placebo and haloperidol: acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial. *Neuropsychopharmacology* 1996;14:111-23.
13. Tollefson GD, Beasley CM Jr, Tran PV, Street JS, Krueger JA, Tamura RN, et al. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *Am J Psychiatry* 1997;154:457-65.
14. Tollefson GD, Sanger TM. Negative symptoms: a path analytic approach to a double-blind, placebo- and haloperidol-controlled clinical trial with olanzapine. *Am J Psychiatry* 1997;154:466-74.
15. Tollefson GD, Sanger TM, Lu Y, Thieme ME. Depressive signs and symptoms in schizophrenia: a prospective blinded trial of olanzapine and haloperidol. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:250-8.
16. Tollefson GD, Andersen SW, Tran PV. The course of depressive symptoms in predicting relapse in schizophrenia: a double-blind, randomized comparison of olanzapine and risperidone. *Biol Psychiatry* 1999;46:365-73.
17. Purdon SE, Jones BD, Stip E, Labelle A, Addington D, David SR, et al. Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol. The Canadian Collaborative Group for research in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:49-58.
18. Bilder RM, Goldman RS, Volavka J, Czobor P, Hoptman M, Sheitman B, et al. Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2002;159:1018-28.
19. Kane J. Olanzapine in the long-term treatment of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1999;174(Suppl 37):26-9.
20. Tran PV, Dellva MA, Tollefson GD, Wentley AL, Beasley CM Jr. Oral olanzapine versus oral haloperidol in the maintenance treatment of schizophrenia and related psychoses. *Br J Psychiatry* 1998;172:499-505.
21. Sanger TM, Lieberman JA, Tohen M, Grundy S, Beasley C Jr, Tollefson GD. Olanzapine versus haloperidol treatment in first-episode psychosis. *Am J Psychiatry* 1999;156:79-87.
22. Gómez JC, Crawford AM. Superior efficacy of olanzapine over haloperidol: analysis of patients with schizophrenia from a multicenter international trial. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl 2):6-11.
23. Costa e Silva JA, Álvarez N, Mazzotti G, Gattaz WF, Ospina J, Larach V, et al. Olanzapine as alternative therapy for patients with haloperidol-induced extrapyramidal symptoms: results of a multicenter, collaborative trial in Latin America. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:375-81.
24. Gómez JC, Sacristán JA, Hernández J, Breier A, Ruiz Carrasco P, Antón Saiz C, et al. The safety of olanzapine compared with other antipsychotic drugs: results of an obser-

- ational prospective study in patients with schizophrenia (EFESO Study). *Pharmacoepidemiologic Study of Olanzapine in Schizophrenia*. *J Clin Psychiatry* 2000;61:335-43.
25. Bhana N, Foster RH, Olney R, Plosker GL. Olanzapine: an updated review of its use in the management of schizophrenia. *Drugs* 2001;61:111-61.
 26. Nice Technology Appraisal, Guidance n. 43. Guidance on the use of newer (atypical) antipsychotic drugs for the treatment of Schizophrenia. National Institute for Clinical Excellence, 2002.
 27. Drummond MF, O'Brien B, Stoddart G, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*, 2nd ed. Oxford Medical Publications, 1997.
 28. Terkelsen KG, Menikoff A. Measuring the costs of schizophrenia. Implications for the post-institutional era in the US. [Review]. *Pharmacoeconomics* 1995;8:199-222.
 29. Frankenburg FR, Hegarty JD. Cost considerations in the treatment of schizophrenia. *CNS Drugs* 1996;5:75-82.
 30. Lindström E. The hidden cost of schizophrenia. *J Drug Dev Clin Pract* 1996;7:281-8.
 31. Capri S. Methods for evaluation of the direct and indirect costs of long-term schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1994;382 (Suppl):80-3.
 32. Andreasen NC. Assessment issues and the cost of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1991;17:475-81.
 33. Rice DP, Miller LS. The economic burden of schizophrenia: conceptual and methodological issues, and cost estimates. En: Moscarelli M, Rupp A, Sartorius N, editores. *Schizophrenia*. Vol 1. *Handbook of mental economics and health policy*. New York: Wiley and Sons, 1996; p. 321-4.
 34. Shaw JW. Economic evaluations of olanzapine and risperidone. *Am J Health Syst Pharm* 2002;59:1366-75.
 35. Knapp M. Costs of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1997; 171:509-18.
 36. Rouillon F, Toumi M, Dansette GY, Benyaya J, Auquier P. Some aspects of the cost of schizophrenia in France. *Pharmacoeconomics* 1997;11:578-94.
 37. Evers SM, Ament AJ. Costs of schizophrenia in the Netherlands. *Schizophr Bull* 1995;21:141-53.
 38. Davies LM, Drummond MF. Economics and schizophrenia: the real cost. *Br J Psychiatry* 1994(Suppl 25):18-21.
 39. Wyatt RJ, Henter I, Leary MC, Taylor E. An economic evaluation of schizophrenia-1991. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1995;30:196-205.
 40. Genduso LA, Haley JC. Cost of illness studies for schizophrenia: components, benefits, results, and implications. *Am J Manag Care* 1997;3:873-7.
 41. Agustench C, Cabasés J y Grupo Psicost. Análisis y costes de utilización de servicios de la esquizofrenia en Navarra durante los 3 primeros años de la enfermedad. *Anales Sis San Navarra* 2000;23:83-93.
 42. Salvador-Carulla L, Haro JM, Cabases J, Madoz V, Sacristán JA, Vázquez-Barquero JL. Service utilization and costs of first-onset schizophrenia in two widely differing health service areas in North-East Spain. *Psicot Group. Acta Psychiatr Scand* 1999;100:335-43.
 43. Hudson TJ, Sullivan G, Feng W, Owen RR, Thrush CR. Economic evaluations of novel antipsychotic medications: a literature review. *Schizophr Res* 2003;60:199-218.
 44. Worrel JA, Marken PA, Beckman SE, Ruehler VL. Atypical antipsychotic agents: a critical review. *Am J Health Syst Pharm* 2000;57:238-55.
 45. Brown CS, Markowitz JS, Moore TR, Parker NG. Atypical antipsychotics. Part II: adverse effects, drug interactions, and costs. *Ann Pharmacother* 1999;33:210-7.
 46. Sacristán JA, Gómez JC, Martín J, García-Bernardo E, Peralta V, Álvarez E, et al., and the Spanish Group for the Study of Olanzapine in Treatment-Refractory Schizophrenia. Pharmacoeconomic assessment of olanzapine in the treatment of refractory schizophrenia based on a pilot clinical study. *Clin Drug Invest* 1998;15:29-35.
 47. Revicki DA. Pharmacoeconomic studies of atypical antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. [Review]. *Schizophr Res* 1999;35(Suppl):101-9.
 48. Procyshyn RM, Thompson D, Tse G. Pharmacoeconomics of clozapine, risperidone and olanzapine. [Review]. *CNS Drugs* 2000;13:47-76.
 49. Mauskopf J, Muroff M, Gibson PJ, Grainger DL. Estimating the costs and benefits of new drug therapies: atypical antipsychotic drugs for schizophrenia. *Schizophr Bull* 2002;28:619-35.
 50. Glazer WM, Johnstone BM. Pharmacoeconomic evaluation of antipsychotic therapy for schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1997;10:50-4.
 51. 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;15:469-80.
 52. 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; 19:38-46.
 53. Sacristan 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;25:225-34.
 54. Palmer CS, Brunner E, Ruiz-Flores LG, Paez-Agraz F, Revicki DA. A cost-effectiveness clinical decision analysis model for treatment of Schizophrenia. *Arch Med Res* 2002;33: 572-80.
 55. 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;17:383-9.
 56. Le Pen C, Lilliu H, Allicar MP, Olivier V, Gregor KJ. An economic comparison of olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia in France. *Encephale* 1999;25: 281-6.
 57. Fuller MA, Shermock KM, Secic M, Laich JS, Durkin MB. Service use and costs among VA patients with schizophrenia taking risperidone or olanzapine. *Psychiatr Serv* 2002; 53:855-60.
 58. Lewis M, McCrone P, Frangou S. Service use and costs of treating schizophrenia with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001;62:749-56.
 59. Lecompte D, Cookson RE. The economic value of atypical antipsychotics: a comparison of risperidone and olanzapine revisited. *Int J Psychiatry Clin Practice* 1999;3:3-9.
 60. Lecomte P, Hert M, van Dijk Mark M, Nuijten M, Nuyts G, Persson U. A 1-year cost-effectiveness model for the treatment of chronic schizophrenia with acute exacerbations in Belgium. *Value in Health* 2000;3:1-11.
 61. Byerly MJ, Weber M, Brooks D, Casey SB, Elliot S, Hawkins J. Cost evaluation of risperidone compared with olanzapine. *Psychiatr Serv* 2003;54:742-4.
 62. Edgell ET, Andersen SW, Johnstone BM, Dulisse B, Revicki D, Breier A. Olanzapine versus risperidone. A prospective comparison of clinical and economic outcomes in schizophrenia. *Pharmacoeconomics* 2000;18:567-79.

63. Karki SD, Bellnier TJ, Patil K, Oterega T. Cost effectiveness of atypical antipsychotics in severely and persistently mentally ill patients with schizophrenia and schizoaffective disorders. *Drug Ben Trends* 2001;13:7-12.
64. Palmer CS, Revicki DA, Genduso LA, Hamilton SH, Brown RE. A cost-effectiveness clinical decision analysis model for schizophrenia. *Am J Manag Care* 1998;4:345-55.
65. Zhao Z. A retrospective economic evaluation of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia. *Manag Care Interface* 2002;15:75-81.
66. Jerrell JM. Cost-effectiveness of risperidone, olanzapine, and conventional antipsychotic medications. *Schizophr Bull* 2002;28:589-605.
67. Tohen M, Goodwin F. Epidemiology of bipolar disorder. En: Tsuang MT, Tohen M, Zahner G, editores. *Psychiatric Epidemiology*. New York: Wiley and Sons, 1995; p. 301-16.
68. Goodwin F, Jamison KR. *Manic-depressive Illness*. New York: Oxford University Press, 1990.
69. Namjoshi MA, Rajamannar G, Jacobs T, Sanger TM, Risser R, Tohen ME, et al. Economic, clinical, and quality-of-life outcomes associated with olanzapine treatment in mania. Results from a randomized controlled trial. *J Affect Disord* 2002;69: 109-18.
70. Wyatt RJ, Henter I. An economic evaluation of manic-depressive illness 1991. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1995;30:213-9.
71. Begley CE, Annegers JF, Swann AC, Lewis C, Coan S, Schnapp WB, et al. The lifetime cost of bipolar disorder in the US: an estimate for new cases in 1998. *Pharmacoeconomics* 2001;19:483-95.
72. Frankhauser M, Benefield WH Jr. *Bipolar disorder. Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*, 4.^a ed. Appleton y Lange, 1999; p. 1161-81.
73. Bhana N, Perry CM. Olanzapine: a review of its use in the treatment of bipolar I disorder. *CNS Drugs* 2001;15:871-904.
74. Tohen M, Grundy S. Management of acute mania. *J Clin Psychiatry* 1999;60:31-6.
75. Criado-Álvarez JJ, Domper Tornil JA, de la Rosa Rodríguez G. Estimate of type I bipolar disorder prevalence (1996-1998). *Rev Esp Salud Pública* 2000;74:131-8.
76. Revicki DA, Paramore LC, Sommerville KW, Swann AC, Zajecka JM. Depakote Comparator Study Group. Divalproex sodium versus olanzapine in the treatment of acute mania in bipolar disorder: health-related quality of life and medical cost outcomes. *J Clin Psychiatry* 2003;64:288-94.