

Carlos Rubio-Terrés<sup>1</sup>  
Dario Rubio-Rodríguez<sup>1</sup>  
Enrique Baca-Baldomero<sup>2</sup>

# Análisis del coste de las reacciones adversas del tratamiento del trastorno bipolar con aripiprazol y olanzapina en España

<sup>1</sup>Health Value. Madrid

<sup>2</sup>Servicio de Psiquiatría  
Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid

**Objetivo.** Estimar el coste de las reacciones adversas (RA) al tratamiento del trastorno bipolar con dos antipsicóticos atípicos orales (AAO): aripiprazol (ARI) y olanzapina (OLA).

**Métodos.** Se efectuó un análisis de costes, mediante un modelo de Markov, considerándose los siguientes estados: sin RA (SRA), síntomas extrapiramidales (SEP), ganancia de peso (GP) y disfunción sexual (DS). Las probabilidades de transición entre los estados se calcularon a partir de metaanálisis de ensayos clínicos y de un estudio retrospectivo español. Los costes de cada estado de salud, se obtuvieron de un estudio español publicado. Se utilizaron los costes mínimos de adquisición por mg de la dosis media diaria, para cada AAO, considerado como un criterio relevante de eficiencia por los Servicios de Farmacia Hospitalaria. El horizonte temporal aplicado en el análisis fue de 12 meses. Se hicieron análisis probabilísticos para todas las variables del análisis, mediante simulaciones de Monte Carlo. Todos los costes se actualizaron a euros (€) de 2013, conforme al índice de precios sanitarios.

**Resultados.** En comparación con OLA, el tratamiento con ARI generaría unos ahorros anuales medios por paciente de 289€ (IC95% 271; 308€). En el caso hipotético de que ARI tuviera unas tasas de disfunción sexual similares a las de quetiapina (la menor tasa de los AAO) los gastos adicionales anuales medios por paciente ascenderían a 323€ (IC95% 330; 317€).

**Conclusión.** Los resultados de este análisis muestran que los pacientes tratados con aripiprazol tienen menos reacciones adversas, en comparación con olanzapina. Esta diferencia puede generar ahorros significativos para el Sistema Nacional de Salud en el tratamiento del trastorno bi-

polar. La estabilidad de los resultados fue evaluada mediante análisis probabilísticos.

**Palabras Clave:** Aripiprazol, Olanzapina, Efectos adversos, Análisis de costes, Trastorno bipolar

*Actas Esp Psiquiatr 2014;42(5):242-9*

## Cost analysis of the adverse reactions of bipolar disorder treatment with aripiprazole and olanzapine in Spain

**Objective.** This study investigates the healthcare costs of adverse events (AE) associated with treatment of bipolar disorder with two atypical oral antipsychotics (AOA): aripiprazole (ARI) and olanzapine (OLA).

**Methods.** A cost analysis using a Markov model considering the following health states was performed: no existence of adverse events (NAE); extrapyramidal symptoms (EPS); weight gain (WG); and sexual dysfunction (SD). Transition probabilities amongst health states were estimated from meta-analyses of clinical trials and from a retrospective Spanish study. The healthcare costs associated to each health state were obtained from a published Spanish study. The minimum acquisition cost per mg of the mean daily dose for each AOA was used. This is considered to be a relevant efficiency criterion in Hospital Pharmacy Departments. The time horizon applied in the analysis was 12 months. A probabilistic sensitivity analysis was performed for all the variables involved in the analysis with Monte Carlo simulations. All costs were updated to 2013 costs using the Spanish Health System price index.

**Results.** In comparison with OLA, treatment with ARI generates annual average cost savings per patient of €289 (CI95% €271; €308). In the hypothetical scenario in which we assume that ARI may have a similar rate of sexual dysfunction as that of quetiapine (i.e. the lowest rate amongst AOAs), the additional cost per patient would be €323 (CI95% €330; €317).

Correspondencia:  
Carlos Rubio Terrés  
Health Value  
Virgen de Aránzazu, 21. 5ºB.  
28034 Madrid  
Correo electrónico: crubioterres@healthvalue.org

**Conclusion.** The results of this analysis show that patients treated with aripiprazole demonstrate lower adverse events costs in comparison to olanzapine. This difference may generate significant cost savings in the Spanish health system in the treatment of patients affected by bipolar disorders. The robustness of the results was tested via a probabilistic analysis.

Keywords: Aripiprazole, Olanzapine, Adverse effects, Cost analysis, Bipolar disorder

## INTRODUCCIÓN

El trastorno bipolar, antes conocido como psicosis maniaco-depresiva, es un trastorno del estado de ánimo de curso complejo, que hace difícil el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico. Se caracteriza por episodios que van desde la depresión a la manía, incluidas las formas clínicas intermedias (como la hipomanía). Para establecer el diagnóstico, ninguno de estos episodios debe ser explicado por causas médicas, farmacológicas, tóxicas o por otra entidad psiquiátrica como la esquizofrenia<sup>1</sup>.

El trastorno bipolar puede ser de dos tipos: trastorno bipolar de tipo I, en cuyo curso clínico se ha presentado al menos 1 episodio maniaco o mixto (manía acompañada de depresión) y trastorno bipolar de tipo II, cuando el paciente sólo ha tenido episodios depresivos mayores y al menos un episodio hipomaniaco (depresión acompañada de manía)<sup>1</sup>. Se estima que la prevalencia del trastorno bipolar en Europa es de, aproximadamente, el 1%<sup>2</sup>.

El tratamiento farmacológico es un elemento indispensable en el manejo de los pacientes con trastorno bipolar<sup>1-4</sup>. Los principales fármacos utilizados en el tratamiento del trastorno bipolar son los estabilizadores del ánimo (princi-

palmente el litio y los antiepilépticos), los antidepresivos y los antipsicóticos (típicos y atípicos)<sup>1</sup>.

Actualmente se dispone en España de varios antipsicóticos atípicos orales (AAO) indicados en el tratamiento del trastorno bipolar, como olanzapina, quetiapina, risperidona y ziprasidona<sup>5</sup>.

Aripiprazol es un AAO con actividad agonista parcial sobre los receptores D<sub>2</sub> de dopamina<sup>6</sup>, por tanto con un perfil farmacológico diferente al de otros AAO. Recientemente, ha sido aprobada la indicación de aripiprazol en el tratamiento de episodios maniacos moderados o severos en trastorno bipolar I y en la prevención de nuevos episodios maniacos en pacientes que presentaron episodios predominantemente maniacos y que respondieron al tratamiento con aripiprazol<sup>7</sup>.

En los últimos años, se han publicado varios metaanálisis que revisan la frecuencia de aparición de reacciones adversas (RA) con los diferentes AAO<sup>8-10</sup>, entre los que destacan por su impacto clínico los síntomas extrapiramidales (como distonía, parkinsonismo, acatisia y discinesia), la ganancia de peso y la disfunción sexual<sup>11,12</sup>.

Las consecuencias clínicas y económicas de las RA a los antipsicóticos, han sido puestas de manifiesto en dos estudios españoles<sup>11,12</sup>. La olanzapina es uno de los AAO más prescritos en España para el tratamiento del trastorno bipolar<sup>13</sup> con un coste anual atribuible a RA (por su tratamiento, el cambio de antipsicótico y las hospitalizaciones ocasionadas) que supone casi el 70% del coste total del tratamiento<sup>12</sup>.

El objetivo del presente estudio fue estimar el coste de las RA al tratamiento del trastorno bipolar con dos AAO, aripiprazol (ARI) y olanzapina (OLA), en el Sistema Nacional de Salud.

## MÉTODOS

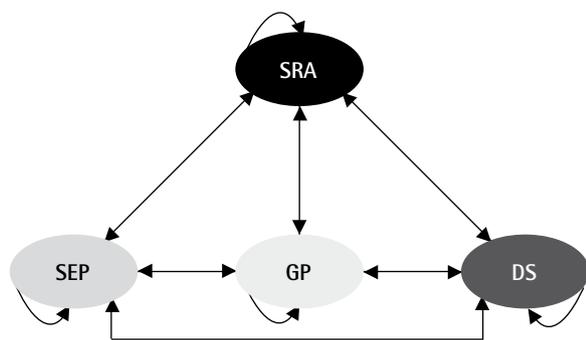
### Pacientes

La población diana representa el conjunto hipotético de pacientes en los que se realiza el análisis teórico y, por tanto, la población a la que pueden aplicarse los resultados del estudio. La población diana del análisis estuvo constituida por pacientes adultos con trastorno bipolar de tipo I, tratados con ARI u OLA<sup>12,14</sup>.

### Modelo de Markov

Se hizo un modelo farmacoeconómico de Markov<sup>15</sup> con los estados que se indican en la figura 1:

- Sin reacciones adversas (SRA): es el estado inicial, en el que los pacientes que inician el tratamiento antipsicóti-



DS: disfunción sexual; GP: ganancia de peso; SEP: síntomas extrapiramidales; SRA: sin reacciones adversas.

Figura 1

Modelo de Markov de las reacciones adversas del tratamiento del trastorno bipolar con antipsicóticos

co no tienen inicialmente las RA consideradas en el modelo. Posteriormente, según van transcurriendo los ciclos (de 1 mes de duración) los pacientes empiezan a padecer las RA analizadas, por lo que van transitando a los otros estados.

- Síntomas extrapiramidales (SEP): este estado incluye todas las RA extra-piramidales: acatisia, temblores, rigidez muscular, distonía, trastorno EPS, parkinsonismo, disquinesia y bradiquinesia<sup>10</sup>.
- Ganancia de peso (GP): entendida como una GP significativa: mayor o igual al 7% del peso inicial del paciente<sup>16</sup>.
- Disfunción sexual (DS): incluye también otras RA asociadas con un aumento de la prolactina: ginecomastia, menorragia, amenorrea y galactorrea<sup>17</sup>.

El modelo se elaboró mediante Microsoft Excel y Tree-Age Pro.

### Probabilidades de transición

Las probabilidades de transición entre los estados de Markov, se obtuvieron a partir de una revisión sistemática de la literatura. En concreto, a partir del metaanálisis de Edwards et al.<sup>9</sup> que estimó los *odds ratios* de las RA de ARI y OLA, entre otros antipsicóticos, en comparación con RIS. La probabilidad de permanecer SRA en un ciclo mensual en un paciente tratado con RIS se obtuvo a partir de la revisión sistemática de Derry et al.<sup>8</sup> Las tasas de aparición de SEP, GP y DS a partir de un estado inicial SRA, se obtuvieron de la revisión sistemática de Gao et al.<sup>10</sup> y de dos estudios españoles<sup>16,17</sup>. El modelo consideró que el 41-47% de los pacientes no cumple el tratamiento, por todas las causas incluyendo la aparición de reacciones adversas graves. Las probabilidades de transición se calcularon a partir de las tasas así obtenidas, utilizando la fórmula propuesta por Pettiti<sup>18</sup>. Las probabilidades de transición (Pt) del modelo se indican en la Tabla 1.

### Costes de los estados de Markov

Los costes directos sanitarios de los estados de Markov, considerando un ciclo de 1 mes, se estimaron de acuerdo con las premisas que se indican en la Tabla 2.

El coste del estado SRA se limita al coste del tratamiento farmacológico con los AAO, para el coste mínimo posible por mg del ingrediente activo, considerando que la racionalización del gasto farmacéutico es una prioridad del Sistema Sanitario<sup>19</sup>, y así mismo que el 80% de los AAO se venden en Farmacia (precio de venta al público, incluido el 4% de IVA [PVPiva] con cícero) y el 20% restante se administran en el hospital (precio de venta del laboratorio [PVL])<sup>20</sup>. En el caso de la OLA, se consideró el precio del medicamento genérico.

Tabla 1		Probabilidades de transición del modelo de Markov (en tanto por ciento, %). Ciclo de 1 mes	
Desde	Hasta	ARI	OLA
SRA	SRA	68,79	32,47
SRA	SEP	18,31	11,60
SRA	GP	12,90	36,53
SRA	DS	0,00	19,40
SEP	SEP	17,59	5,14
SEP	GP	12,41	16,17
SEP	DS	0,00	8,59
SEP	SRA	70,00	70,10
GP	GP	12,41	16,17
GP	DS	0,00	8,59
GP	SRA	70,00	70,10
GP	SEP	17,59	5,14
DS	DS	0,00	8,59
DS	SRA	70,00	70,10
DS	SEP	17,59	5,14
DS	GP	12,41	16,17

ARI: aripiprazol; DS: disfunción sexual; GP: ganancia de peso; OLA: olanzapina; SEP: síntomas extrapiramidales; SRA: sin reacciones adversas

Para establecer el coste del tratamiento farmacológico se utilizaron las dosis diarias y la duración del tratamiento observados en el estudio de Jing et al.<sup>21,22</sup> Se trata de un estudio retrospectivo de cohortes de los costes sanitarios asociados al tratamiento del trastorno bipolar con los principales AAO en asociación con estabilizadores del ánimo<sup>21,22</sup>, que utiliza la metodología *propensity score*, como una forma de reducir los sesgos de selección y confusión<sup>23,24</sup>. En total, se estudiaron 840 pacientes tratados con ARI y 1.101 tratados con OLA, que recibieron un estabilizador del ánimo durante los 30 días anteriores al inicio del tratamiento con el AAO. Se contabilizaron los costes sanitarios psiquiátricos durante un periodo de 3 meses (90 días).

El coste del estado SEP, se estimó sumando al coste del tratamiento farmacológico ya indicado, el coste concreto de la RA. Éste se calculó conforme a los parámetros, obtenidos del estudio económico de Bobes et al.<sup>12</sup> La RA obliga: (i) a una reducción de la dosis actual, en el 11,5% (10-12%) de los pacientes afectados, estimándose que para la reducción de la dosis es necesario efectuar 1 consulta médica de atención primaria no prevista, con un coste unitario de 13,71€ (12,26-15,15€) obtenido de los precios públicos de varias Comunidades Autónomas<sup>25-29</sup>; (ii) a la adición de un tratamiento concomitante para el control de la misma, en el 31% (27-35%) de los pacientes afectados, para lo que sería así mismo necesario

**Tabla 2** Principales premisas del análisis del coste de las reacciones adversas del tratamiento del trastorno bipolar con aripiprazol u olanzapina (€ de 2013)

Ítem	Fuente
1. Duración del ciclo / Horizonte temporal: 1 mes / 12 meses	-
2. Se considera que el 80% de los AAO se venden en Farmacia (PVPiva con cócero) y el 20% restante se administran en el hospital (PVL)	20
3. Coste mínimo de adquisición por mg de los AAO comparados <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aripiprazol = 0,28 €</li> <li>• Olanzapina (medicamento genérico)= 0,15 €</li> </ul>	Calculado 5,19,21,22
4. Consecuencias de un episodio de SEP <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 consulta extraordinaria al médico de atención primaria en el 47,5% (42,5-52,5%) de los pacientes</li> <li>• Reducción de la dosis del AAO en un 11,5% (10-12%) de los pacientes</li> <li>• Tratamiento concomitante (biperideno, 2-6 mg/día): 31% (27-35%) de los pacientes</li> <li>• Cambio de AAO en el 5% (4,5-5,5%) de los pacientes afectados</li> <li>• Hospitalización del 25% (20-30%) de los pacientes que no cumplen el tratamiento (47%)</li> </ul>	12 12 12 12 12,30,31
5. Consecuencias de un episodio de GP <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 consulta extraordinaria al médico de atención primaria en el 13,0% (11,7-14,3%) de los pacientes</li> <li>• Reducción de la dosis del AAO en un 10,0% (9,0-11,0%) de los pacientes</li> <li>• Cambio de AAO en el 3,0% (2,7-3,3%) de los pacientes afectados</li> <li>• Hospitalización del 25% (20-30%) de los pacientes que no cumplen el tratamiento (41%)</li> </ul>	12 12 12 12,30,31
6. Consecuencias de un episodio de DS <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 consulta extraordinaria al médico de atención primaria en el 32,0% (28,8-35,2%) de los pacientes</li> <li>• Reducción de la dosis del AAO en un 26,0% (23,4-28,6%) de los pacientes</li> <li>• Cambio de AAO en el 6,0% (5,4-6,6%) de los pacientes afectados</li> <li>• Hospitalización del 25% (20-30%) de los pacientes que no cumplen el tratamiento (41%)</li> </ul>	12 12 12 12,30,31
7. Duración de la hospitalización por trastorno bipolar (días)= 18,1 (14,5-21,7)	32
8. Coste de un día de hospitalización por trastorno bipolar= 380,25 € (304,20-456,31 €)	32
9. Coste de una visita extraordinaria al médico de AP= 13,71 € (12,26-15,15 €)	25-29
10. Probabilidades de transición del modelo de Markov	Tabla 1

AAO: antipsicótico(s) atípico(s) oral(les); AP: atención primaria; DS: disfunción sexual; GP: ganancia de peso; SEP: síntomas extrapiramidales; PVL: precio de venta del laboratorio; PVPiva: precio de venta al público, más 4% de IVA; RA: reacción adversa. Los valores entre paréntesis de las variables fueron utilizados para realizar los análisis de sensibilidad.

efectuar 1 consulta médica de atención primaria no prevista, siendo el tratamiento biperideno (2-6 mg/día)<sup>12</sup>; (iii) al cambio de AAO en el 5% (4,5-5,5%) de los pacientes afectados, con una consulta médica adicional y el coste promedio de cinco antipsicóticos frecuentemente utilizados (OLA, quetiapina, risperidona, ziprasidona y haloperidol); y, finalmente, (iv) se consideró que el 47% de los pacientes no cumplen adecuadamente el tratamiento a consecuencia del SEP, por lo que tendrán mal controlado el trastorno bipolar, estimándose que el 65% ( $\pm 10\%$ ) de éstos deberán ser hospitalizados a lo largo de un año<sup>12,30,31</sup>. Se adoptó un coste diario de la hospitalización de 380,25€ y una duración promedio del ingreso de 18,1 días, de acuerdo con el reciente estudio de González-Pinto et al.<sup>32</sup> (Tabla 2). Unos cálculos similares se hicieron para estimar

los costes de los estados GP y DS, basados en los estudios españoles ya indicados<sup>12,32</sup>. En ambos casos (GP y DS) la tasa de abandono del tratamiento se estima en el 41% de los pacientes<sup>12,30,31</sup> (Tabla 2).

Los costes de los estados de Markov (expresados en euros [€] del año 2.013) se resumen en la Tabla 3. El horizonte temporal del estudio fue de 1 año.

### Análisis probabilísticos

Se hicieron análisis probabilísticos de Monte Carlo, que evalúan, mediante un elevado número de simulaciones, el efecto sobre los resultados de la modificación simultánea

Tabla 3		Coste de los estados de Markov (€ de 2013). Ciclo de 1 mes		
Estado	AAO	Medio	Mínimo	Máximo
SRA	ARI	102,00	96,59	107,41
	OLA	41,21	38,76	43,66
SEP	ARI	636,71	483,43	810,89
	OLA	581,16	430,05	753,26
GP	ARI	559,31	425,55	709,45
	OLA	503,08	371,36	651,30
DS	ARI	553,46	422,26	702,42
	OLA	504,52	373,90	653,25

AAO: antipsicótico atípico oral; ARI: aripiprazol; DS: disfunción sexual; GP: ganancia de peso; OLA: olanzapina; SEP: síntomas extrapiramidales; SRA: sin reacciones adversas.

de varias variables, dentro de unos intervalos verosímiles y de acuerdo con unas distribuciones estadísticas previamente definidas. Este tipo de análisis genera habitualmente resultados que se sitúan entre los obtenidos en los análisis determinísticos univariantes y los análisis de escenarios extremos, por lo que pueden dar lugar a una estimación más realista de la incertidumbre<sup>33-35</sup>. Las simulaciones de modificación de las variables involucradas, se hicieron conforme a distribuciones estadísticas normales<sup>36,37</sup>. Cada análisis de Monte Carlo se hizo mediante 1.000 simulaciones para cada uno de los mil pacientes utilizados como muestra, en cada una de las cuales (que representa a un paciente hipotético) se asigna aleatoriamente un valor de las variables antes mencionadas. Se hicieron modificaciones al azar, de manera simultánea, para las principales variables del modelo: (i) las probabili-

dades de transición entre los estados de Markov; y (ii) los costes de los estados de Markov. En el caso básico del análisis, se consideró que la tasa de aparición de DS sería igual al 0% para ARI, dado que en el metaanálisis de Edwards et al.<sup>9</sup> no se detectaron casos de DS relacionados con ARI. Como el resultado del caso básico podría estar determinado por la circunstancia indicada, se hizo un análisis de sensibilidad considerando hipotéticamente que la tasa de DS con ARI fuera igual a la menor tasa de DS descrita con los AAO, en concreto un 17,22% observado con quetiapina<sup>9</sup>.

### RESULTADOS

En comparación con OLA, el tratamiento con ARI generaría unos ahorros anuales medios por paciente de 289€. Estos ahorros se producirían en, al menos, el 95% de las simulaciones (IC95% 271; 308€) (Tabla 4, Figura 2). En el caso hipotético de que ARI tuviera unas tasas de DS similares a las descritas con el AAO quetiapina, se produciría un gasto adicional anual medio por paciente que ascendería a 323€ (IC95% 330; 317€) (Tabla 4).

### DISCUSIÓN

De acuerdo con el presente modelo, los pacientes tratados con ARI tienen menos RA, en comparación con OLA; esta diferencia puede generar ahorros significativos para el Sistema Nacional de Salud en el tratamiento del trastorno bipolar.

En el estudio se tomaron varias premisas. En primer lugar, las probabilidades de transición entre los estados de Markov, se obtuvieron a partir de varias revisiones sistemá-

Tabla 4		Coste de las reacciones adversas del tratamiento del trastorno bipolar con aripiprazol u olanzapina: simulación de Monte Carlo (€ de 2013). Horizonte temporal: 1 año		
Ítem	ARI	OLA	Diferencia	
<b>DS no descrita con ARI (*)</b>				
Valor medio	3.344	3.633	-289	
Desviación estándar	27	19	-	
LI del IC95%	3.288	3.596	-308	
LS del IC95%	3.398	3.669	-271	
<b>DS con ARI igual a la observada con QUE (*)</b>				
Valor medio	3.958	3.635	323	
Desviación estándar	23	19	-	
LI del IC95%	3.914	3.597	317	
LS del IC95%	4.003	3.673	330	

ARI: aripiprazol; DS: disfunción sexual; IC95%: intervalo de confianza del 95%; LI: límite inferior; LS: límite superior; OLA: olanzapina; QUE: quetiapina.  
\* Edwards et al.<sup>9</sup>

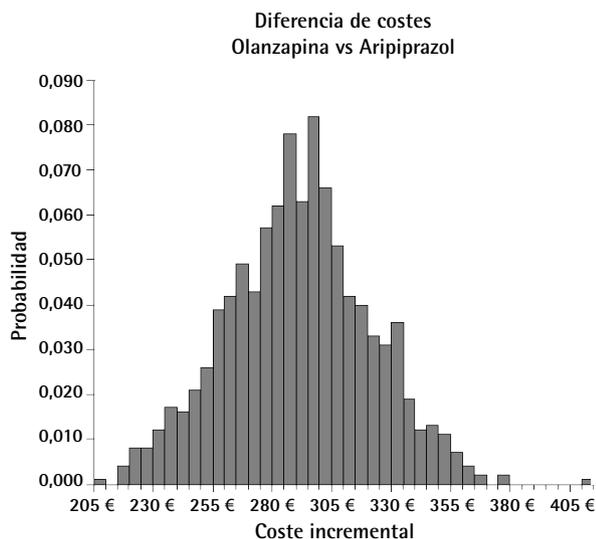


Figura 2

*Coste de las reacciones adversas del tratamiento de un paciente con trastorno bipolar con aripiprazol u olanzapina: simulación de Monte Carlo (€ de 2013). Las cantidades indican los ahorros que se producirían después de un año de tratamiento con aripiprazol, en lugar de olanzapina. El ahorro medio anual por paciente con ARI sería de 289 € (IC95%: 271 a 308 €).*

ticas y metaanálisis previamente publicados<sup>8-10</sup> y de dos estudios españoles<sup>16,17</sup>. Para establecer el coste del tratamiento farmacológico, se utilizaron las dosis diarias y la duración del tratamiento observados en el estudio de Jing et al.<sup>21,22</sup> El coste de los estados de las reacciones adversas (SEP, GP y DS) se estimó sumando al coste del tratamiento farmacológico el coste concreto de la RA, calculado conforme a los parámetros obtenidos en el estudio español de Bobes et al.<sup>12</sup> Los precios unitarios se obtuvieron de los precios públicos de varias Comunidades Autónomas<sup>25-29</sup> y de un estudio español publicado en 2.009<sup>32</sup>.

El menor coste del tratamiento con ARI se debe fundamentalmente a su mejor tolerabilidad en comparación con OLA, con una menor probabilidad de padecer alguna de las reacciones adversas estudiadas (32,2% y 67,5% con ARI y OLA, respectivamente). Cabe destacar que, aunque ARI se ha asociado a un mayor riesgo de acatisia en comparación con placebo<sup>38</sup> ésta suele ser leve y no limitar el tratamiento<sup>39</sup> (Tabla 1).

En un ensayo clínico aleatorizado de tipo pragmático (*Schizophrenia Trial of Aripiprazole, STAR*), realizado en 12 países europeos, se compararon ARI y el tratamiento antipsicótico estándar (consistente en OLA, quetiapina o risperi-

dona, conforme a la opinión de los psiquiatras participantes en el estudio)<sup>40</sup>. Los resultados mostraron que, en comparación con el tratamiento estándar, con ARI hubo un menor impacto sobre los factores de riesgo metabólico (colesterol total, LDL-colesterol, triglicéridos, prolactina sérica, glucosa en ayunas y ganancia de peso) al cabo de 26 semanas de tratamiento<sup>40</sup>. El presente estudio tuvo un planteamiento conservador, dado que no se incluyeron en el modelo la posible reducción del riesgo de hipercolesterolemia o diabetes con ARI en comparación con OLA.

La estabilidad de los resultados fue evaluada mediante análisis probabilísticos que incluyeron como variables tanto las probabilidades de transición como los costes de los estados, confirmándose el ahorro con ARI con una confianza del 95%.

El coste anual de las RA de OLA, obtenido en el presente estudio (3.633€) es inferior al coste teórico (9.484€, actualizados al año 2013) estimado en el estudio de Bobes et al.<sup>12</sup> Esta diferencia se debería tanto a las diferencias estructurales de los modelos comparados como al hecho de que en el modelo publicado se tuvieron en cuenta recursos anuales no considerados en este estudio: terapia de grupo, visitas médicas de seguimiento, asistencia en la unidad de día y pruebas de laboratorio.

La principal limitación del presente análisis es que las dosis diarias y la duración del tratamiento no se obtuvieron de un estudio español, sino del estudio retrospectivo estadounidense de Jing et al.<sup>21,22</sup>; sin embargo, éste tuvo dos grandes virtudes: su elevado tamaño muestral (6.162 pacientes con trastorno bipolar) y su diseño, utilizando la metodología *propensity score*, como una forma de reducir los posibles sesgos de selección y confusión<sup>23,24</sup>.

De acuerdo con el criterio objetivo de racionalización del gasto farmacéutico, determinado por el coste mínimo de adquisición, en comparación con OLA, el tratamiento del trastorno bipolar con ARI generaría unos ahorros anuales medios por paciente de 289€, con una confianza del 95% (IC95% 271; 308€).

Los resultados de este estudio deberían ser confirmados mediante un ensayo clínico aleatorizado de tipo pragmático, que recogiera el consumo de recursos en pacientes españoles con trastorno bipolar tratados con aripiprazol u olanzapina<sup>41</sup>.

#### FINANCIACIÓN

Estudio realizado con una ayuda a la investigación, sin restricciones, de Otsuka Pharmaceutical.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Dulanto R, Reza M, Blasco JA, Fernández de Larrea N. Estándares

- de uso adecuado de Tecnologías Sanitarias. Eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico del trastorno bipolar. Madrid: Plan de Calidad para el SNS del MSC. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Agencia Laín Entralgo; 2008. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: UETS Nº 2006/02-04.
2. Fajutrao L, Locklear J, Prialux J, Heyes A. A systematic review of the evidence of the burden of bipolar disorder in Europe. *Clin Pract Epidemiol Mental Health*. 2009;5:3.
  3. Montoya A, Pérez J, Gilaberte I, González-Pinto A, Haro JM, Vieta E, et al. Patterns of drug treatment for manic episode in the clinical practice. Outcomes of the Spanish sample in the EMBLEM Study. *Actas Esp Psiquiatr*. 2007;35:315-22.
  4. Bipolar affective disorder. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network Nº 82. Edinburgh: SIGN, May 2005.
  5. Base de datos de medicamentos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en URL: <http://www.portalfarma.com/home.nsf> (consulta: marzo, 2013).
  6. Lieberman JA. Dopamine partial agonists: a new class of antipsychotic. *CNS Drugs*. 2004;18:251-67.
  7. Ficha técnica o Resumen de características del producto. Abilify (aripiprazol). Disponible en URL: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/abilify/emea-combined-h471es.pdf> (marzo de 2010).
  8. Derry S, Moore RA. Atypical antipsychotics in bipolar disorder: systematic review of randomised trials. *BMC Psychiatry*. 2007;7(40).
  9. Edwards SJ, Smith CJ. Tolerability of atypical antipsychotics in the treatment of adults with schizophrenia or bipolar disorder: a mixed treatment comparison of randomized controlled trials. *Clin Ther*. 2009;31:1345-9.
  10. Gao K, Kemp DE, Ganocy SJ, Gajwani P, Xia G, Calabrese JR. Antipsychotic-induced extrapyramidal side effects in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28:203-9.
  11. Marazuela R, Rubio-Terrés C, Giner J, Jiménez FJ. Pharmacoeconomic analysis of the treatment of schizophrenia with quetiapine, olanzapine, risperidone or haloperidol in Spain. *J Med Econ*. 2006;9:27-45.
  12. Bobes J, Cañas F, Rejas J, Mackell J. Economic consequences of the adverse reactions related with antipsychotics: an economic model comparing tolerability of ziprasidone, olanzapine, risperidone, and haloperidol in Spain. *Progr Neuro-Psychopharm Biol Psych*. 2004;28:1287-97.
  13. Mercado nacional del grupo terapéutico N05A1 – Antipsicóticos atípicos. Ventas por unidades. Archivo de Bristol-Myers Squibb. Madrid, 2010.
  14. Peiró S, Gómez G, Navarro M, Guadarrama I, Rejas J; Psychosp Group. Length of stay and antipsychotic treatment cost of patients with acute psychosis admitted to hospital. Description and associated factors. *Psychiatr Epidemiol*. 2004;39:507-13.
  15. Rubio-Terrés C, Echevarría A. La herramienta clave: modelos de Markov. *Pharmacoeconomics – Spanish Research Articles*. 2006;3(Suppl 2):71-8.
  16. Bobes J, Rejas J, García-García M, Rico-Villademoro F, García-Portilla MP, Fernández I, et al; EIRE Study Group. Weight gain in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine or haloperidol: results of the EIRE study. *Schizophr Res*. 2003;62:77-88.
  17. Bobes J, García-Portilla MP, Rejas J, Hernández G, García-García M, Rico-Villademoros F, et al. Frequency of sexual dysfunction and other reproductive side-effects in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine, or haloperidol: the results of the EIRE study. *J Sex Marital Ther*. 2003;29:125-47.
  18. Pettiti DB. Meta-analysis, decision analysis and cost-effectiveness analysis. *Methods for quantitative synthesis in medicine*. New York: Oxford University Press, 1994.
  19. Agencia Estatal de Evaluación de las Políticas Públicas y la Calidad de los Servicios. Incidencia de las medidas adoptadas para la racionalización del gasto farmacéutico. Madrid: Ministerio de Administraciones Públicas, Noviembre de 2007.
  20. Adaptación del estudio de impacto presupuestario de la entrada de Abilify para el tratamiento de pacientes con trastorno bipolar en España. Archivo de Bristol-Myers Squibb, 1 de septiembre de 2008.
  21. Jing Y, Kim E, You M, Pikalov A, Tran Q-V. Healthcare costs associated with treatment of bipolar disorder using a mood stabilizer plus adjunctive aripiprazole, quetiapine, risperidone, olanzapine or ziprasidone. *Journal of Medical Economics*. 2009;12:104-13.
  22. Kim E, Pikalov A, Ammerman D, Knoth R. Second-generation antipsychotics and hospitalization in bipolar disorder: a claim data analysis. *World Psychiatry*. 2009;8(Suppl 1):190.
  23. Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika*. 1983;70:41-55.
  24. Expósito M, Ruiz M, Pérez S, Garrido P. Uso de la metodología propensity score en la investigación sanitaria. *Rev Clin Esp*. 2008;208:358-60.
  25. Orden de 14 de octubre de 2005, por la que se fijan los precios públicos de los servicios sanitarios prestados por Centros dependientes del Sistema Sanitario. BOJA Núm. 210, Sevilla 27 de octubre de 2005: 46-83.
  26. Decreto 34/2006 de 19 de abril, por el que se establecen los precios públicos por la prestación de los servicios y actividades de naturaleza sanitaria de los de Salud del Principado de Asturias. Boletín Oficial del Principado de Asturias, Nº 105, 9 de mayo de 2006: 9353-8.
  27. Orden del consejero de Salud y Consumo, de 11 de septiembre de 2008, de modificación de la Orden del consejera de Salud y Consumo de 22 de diciembre de precios públicos que han de aplicar los centros sanitarios de la Red pública de las Islas Baleares por la prestación de servicios sanitarios cuando haya terceros sin derecho a la asistencia sanitaria de la Seguridad Social. Boletín Oficial de las Islas Baleares Nº 131, 18 de septiembre de 2008: 37.
  28. Orden SAN/8/2007, de 4 de abril, por la que se fijan las cuantías de los precios públicos de los servicios sanitarios prestados por el Servicio Cántabro de Salud Boletín Oficial de Cantabria Nº 74, 16 de abril de 2008: 4915.
  29. Resolución de 14-02-2008, del Sescam, sobre precios a aplicar por sus centros sanitarios a terceros obligados al pago o a los usuarios sin derecho a asistencia sanitaria. DOCM Nº 46, Fasc. I, 29 de febrero de 2008: 5793.
  30. Hogarty GE. Prevention of relapse in chronic schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry*. 1993;54(Suppl):S18-S23.
  31. Goldstein MJ. Psychoeducational and family therapy in relapse prevention. *Acta Psychiatr Scand*. 1994;382(Suppl):S54-S57.
  32. Gonzalez-Pinto AM, Dardennes R, de Zélicourt M, López P, Oliveros RG, Vieta E, et al. In-patient care costs of patients with bipolar I disorder: A comparison between two European centers. *J Affect Disord*. 2009 May 30. [Epub ahead of print].
  33. Rubio-Terrés C, Cobo E, Sacristán JA, Prieto L, del Llano J, Badia X, por el Grupo ECOMED. Análisis de la incertidumbre en las evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias. *Med Clín (Barc)*. 2004;122:668-74.
  34. Briggs AH, Gray AM. Handling uncertainty in economic

- evaluations of healthcare interventions. *BMJ*. 1999;319:635-8.
35. Manning WG, Fryback DG, Weinstein MC. Reflecting uncertainty in cost-effectiveness analysis. In: Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC, eds. *Cost-effectiveness in health and medicine*. New York: Oxford University Press, 1996; pp 247-75.
  36. Pertegaz S, Pita S. La distribución normal. *Cad Aten primaria* 2001; 8: 268-74. Disponible en URL: [http://www.fisterra.com/mbe/investiga/distr\\_normal/distr\\_normal2.pdf](http://www.fisterra.com/mbe/investiga/distr_normal/distr_normal2.pdf) (consulta: abril de 2010).
  37. Glaser R. Monte Carlo simulation of scenario probability distributions. Livermore: Lawrence Livermore National Laboratory-University of California, October 23, 1996.
  38. Gao K, Kemp DE, Fein E, Wang Z, Fang Y, Ganocy SJ, et al. Number needed to treat to harm for discontinuation due to adverse events in the treatment of bipolar depression, major depressive disorder, and generalized anxiety disorder with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 2011;72:1063-71.
  39. McIntyre RS, Yoon J, Jerrell JM, Liauw SS. Aripiprazole for the maintenance treatment of bipolar disorder: a review of available evidence. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2011;7:319-23.
  40. Kerwin R, Millet B, Herman E, Banki CM, Lublin H, Pans M, et al. A multicentre, randomized, naturalistic, open-label study between aripiprazole and standard of care in the management of community-treated schizophrenic patients Schizophrenia Trial of Aripiprazole: (STAR) study. *Eur Psychiatry*. 2007;22:433-43.
  41. Rubio Terrés C. Pharmacoeconomic analysis in new drug development: a pragmatic approach to efficiency studies. *Clin Res Reg Aff*. 1998;15:209-23.