

**COSTO-EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO ANTIPSICÓTICO  
EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE ESQUIZOFRENIA O  
TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO EN EL COMPLEJO  
HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE CANARIAS**

Autores:

**Alejandro Lemus Martín  
Luis Enrique Machado Olavarría**

Tutores:

**Dra. María del Rosario Cejas Méndez  
Dr. Eduardo Vera Barrios**

Departamento de Medicina Interna, Dermatología y Psiquiatría

Servicio de Psiquiatría  
Complejo Hospitalario Universitario de Canarias

Curso 2019/2020

## ÍNDICE

RESUMEN	2
INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN	4
OBJETIVOS	12
MATERIAL Y MÉTODOS	12
RESULTADOS	15
DISCUSIÓN	17
CONCLUSIONES	19
¿QUÉ HAS APRENDIDO CON ESTE TFG?	19
BIBLIOGRAFÍA	20
ANEXO	24

## RESUMEN

**Introducción:** El desarrollo de los antipsicóticos supuso una revolución en el tratamiento de la esquizofrenia. Actualmente existen diversas fórmulas y presentaciones de estos fármacos, con diferencias en eficacia, tolerabilidad y coste.

**Objetivos:** Hallar el coste medio de los pacientes en monoterapia antipsicótica del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (CHUC), comparar el coste medio de los antipsicóticos atípicos orales (AAO) frente al palmitato de paliperidona inyectable (PPI) y analizar diferencias de coste, días totales de ingreso y tasa de reingreso entre ellos.

**Material y Métodos:** Observación retrospectiva de coste y tiempo de ingreso de los pacientes diagnosticados de esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo del CHUC en monoterapia antipsicótica entre los años 2015 y 2018. Análisis de diferencia de costes y días totales de ingreso mediante la prueba U de Mann-Whitney.

**Resultados:** 60 pacientes fueron incluidos en el estudio, de los cuales el 83,3% (n = 50) sigue un tratamiento con AAO y el 16,7% (n = 10) con PPI. La mediana de días de ingreso de los AAO es de 22 (14,25 - 29) y de 13,5 (8,25 - 19,75) para el PPI, con una tasa de reingreso del 22% para los AAO y del 0% para el PPI. La mediana de coste por paciente de los AAO es de 15.743,09€ (10.945,40€ - 22.300,33€) y de 21.579,37€ (14.084,70€ - 38.991,16€) para el PPI. No se encuentran diferencias significativas entre costes totales de AAO y PPI (p = 0,122) ni entre días totales de ingreso (p = 0,066).

**Conclusión:** Pese a que no existen diferencias significativas entre los AAO y el PPI en coste y en días de ingreso, nuestros datos sugieren una mayor costo-efectividad a largo plazo del PPI. Una mayor tasa de reingresos se relaciona con un mayor coste indirecto del paciente, por lo que deben favorecerse los tratamientos con menor número de recaídas.

**Palabras claves:** esquizofrenia, antipsicóticos, paliperidona inyectable, coste.

## ABSTRACT

**Introduction:** The development of antipsychotics meant a revolution for the schizophrenia treatment. Nowadays there are plenty of formulas and variations of these drugs, with differences in efficiency, tolerability and cost.

**Objectives:** Identifies the average cost of the antipsychotic monotherapy patients in the Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (CHUC), compares the average cost of atypical oral antipsychotics (AOA) versus the injectable paliperidone palmitate (IPP) and analyzes the cost differences, the total hospital stay days and the readmission rates between them.

**Material and Methods:** Retrospective observation of cost and hospitalization time of the diagnosed patients with schizophrenia and schizoaffective disorder in antipsychotic monotherapy between 2015 and 2018 at the CHUC. Analysis of the difference of cost and total hospitalization days through the Mann-Whitney's U test.

**Results:** 60 patients were included in the study, of which 83,3% (n = 50) follow an AOA treatment and 16,7% (n = 10) an IPP treatment. The median of the hospitalization days of the AOA patients is 22 (14,24 - 29) and 13,5 (8,25 - 19,75) for the IPP patients. Furthermore, the readmission rate of the AAO patients is of 22% and of 0% for the IPP patients. The cost median for AOA patients is 15.743,09€ (10.945,40€ - 22.300,33€) and 21.579,37€ (14.084,70€ - 38.991,16€) for the IPP patients. No significant differences are found between the total costs of the AOA and IPP (p = 0,122) or the total days of hospitalization (p = 0,066).

**Conclusion:** Although there are no significant differences between AOA and IPP in cost and in days of hospitalization, our data suggest more long-term cost-effectiveness in favor of the IPP. A higher rate of readmissions is related to a higher indirect cost to the patient, so treatments with a lower number of relapses should be favoured.

**Keywords:** *schizophrenia, antipsychotics, injectable paliperidone, cost.*

## INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

La esquizofrenia es un trastorno mental grave que afecta aproximadamente al 1% de la población. Está asociada, además, a discapacidad importante que altera el desarrollo del individuo en la sociedad. La esperanza de vida es alrededor de 15 años menor que en la población general y posee un riesgo de suicidio de 5-10%. El desarrollo de los fármacos antipsicóticos, hace ya más de 60 años, supuso un giro radical en la vida de estos pacientes, una revolución sin precedentes en el campo de las enfermedades mentales.<sup>(1)</sup>

### **Contexto histórico de los antipsicóticos**

La historia de los fármacos antipsicóticos está constituida por tres grandes hitos: la introducción clínica de la clorpromazina, que supuso el inicio de la era psicofarmacológica; la síntesis y utilización del haloperidol y, por último, el hallazgo de las características atípicas de la clozapina, que facilitó el desarrollo de nuevos agentes mejor tolerados.

Tras la II Guerra Mundial, y en pleno auge de la microscopía, se iniciaron en Francia múltiples estudios en torno a las fenotiazinas, usadas como tinción para preparaciones histológicas. Estas propiedades se estudiaron hasta los años 40. En Francia, la Société Rhône-Poulenc, liderada por Paul Charpentier, desarrolló derivados fenotiazínicos con actividad contra la malaria. Por otro lado, el farmacólogo italiano Daniel Bovet del instituto Pasteur puso en evidencia la capacidad antihistamínica de la 2-isopropil-5-metilfenoxietildietilamina. En 1939 el instituto Pasteur se unió con la Société Rhône-Poulenc, continuando su investigación antihistamínica en los derivados de la fenotiazina y obteniendo moléculas como la fenbenzametazina, la difenhidramina y, en 1946, la prometazina.

Al mismo tiempo, Henri-Marie Laborit, cirujano de la Armada Francesa, investigaba sobre un fármaco que evitara el shock quirúrgico. En 1947 inició el estudio de diversos compuestos con capacidad inhibitoria de respuesta vegetativa, llegando a la prometazina, con actividad anti-shock, y añadiendo la dolantina, creó el denominado “cóctel lítico”.

A la luz de estos sucesos, Simone Courvoisier, junto a P. Charpentier, inició un cribado de las fenotiazinas en búsqueda de una sustancia que previniera el shock quirúrgico. Destacó la promazina, de la cual uno de sus derivados clorados, el RP-4560, presentaba baja toxicidad y propiedades parasimpaticolíticas y adrenolíticas, además de la antihistamínica ya conocida. En 1951, Laborit aplicó el RP-4560 en distintas intervenciones obteniendo grandes resultados, no solo por su acción anti-shock, sino también en la disminución de la ansiedad previa a la cirugía, intuyendo posibles aplicaciones en el campo de la Psiquiatría. Muchos denominaron a este fármaco “la droga de Laborit” que terminaría por comercializarse como clorpromazina en 1952.

Ese mismo año el servicio de psiquiatría del hospital Val-de-Grâce dirigido por Joseph Hamon administró por primera vez clorpromazina en un paciente maníaco de 24 años agitado por vía intravenosa junto a pentina, pentotal y terapia electroconvulsiva, obteniendo grandes resultados. Supuso un gran hito de la psicofarmacología, pero llegó a ser omitido por muchos autores debido al uso combinado de la terapia.

Jean Delay y Pierre Deniker administraron por primera vez la clorpromazina en monoterapia en pacientes psicóticos, confirmando los efectos sedantes descritos por Laborit y aplicando dosis mayores para obtener efectos antipsicóticos. Acuñaron el término de “neurolépticos” por sus efectos de enlentecimiento motor, indiferencia afectiva y neutralidad emocional.

La introducción de la clorpromazina en Norteamérica se produce en Canadá con Heinz Lehmann, quien empleó dosis mucho mayores que la escuela francesa. Describió mejores resultados en pacientes maníaco-depresivos, no siendo tan buenos en esquizofrénicos crónicos. Se comparó también la clorpromazina con los tratamientos convencionales -electroconvulsivoterapia y terapias del sueño-, obteniendo menos recaídas, menor deterioro cognitivo, mayor seguridad a largo plazo y mayor facilidad en su administración. El antipsicótico fue muy difícil de introducir en la psiquiatría estadounidense, debido a la gran herencia del psicoanálisis en el país. Los estudios de W. Winkelman y W. Bower confirmaban la eficacia del fármaco, por lo que múltiples psiquiatras comenzaron a utilizarlo

suponiendo importantes ganancias económicas para la SmithKline & French Corporation (SKF), empresa distribuidora del mismo. La introducción de los neurolépticos redujo considerablemente el número de pacientes y centros psiquiátricos.

En 1955, se realizó el primer Coloquio Internacional sobre Neurolépticos en París, acudiendo más de 400 psiquiatras de todo el mundo. Se confirmó la gran efectividad de la clorpromazina en la fase maníaca del trastorno bipolar y en procesos psicóticos agudos, así como su baja eficacia en la depresión y en trastornos de ansiedad.

En España, destaca la figura del Doctor López Ibor en el Hospital Provincial de Madrid, que contrasta estos resultados y reafirma el gran valor biológico y social de la clorpromazina.

En lo que se refiere a efectos adversos descritos, los más frecuentes eran hipotensión ortostática, letargia, sequedad de boca e induración en la zona de inyección. Sin embargo, a nivel de tolerabilidad los más importantes eran los efectos extrapiramidales que ya presentaron en 1952 Delay y Deniker. Entre sus síntomas y signos se encontraban indiferencia psicomotora o inexpressión facial, inhibición motora, caminar inestable y otros que recordaban al Parkinson aunque sin la rigidez característica. Se describió asimismo el síndrome neuroléptico maligno, poco frecuente, pero mortal.

La clorpromazina no solo mejoró la clínica de los paciente, sino consiguió su desinstitucionalización, permitiendo una asistencia en el ámbito familiar y mayor integración a nivel social, disminuyendo así estigmas y favoreciendo a un mayor interés por el estudio de las patologías psiquiátricas a nivel neurobiológico.<sup>(2)</sup>

En 1958 el laboratorio belga Janssen investigaba un analgésico con mayor potencia derivado de la meperidina. Esto abrió las puertas a un nuevo grupo farmacológico, las butirofenonas, destacando el R1625, conocido como haloperidol, con la misma actividad neuroléptica descrita por Delay y Deniker en 1955. En investigaciones con ratones se observaba un efecto excitante inicial, para después pasar a provocar una sedación similar a la de la clorpromazina.

Su introducción en la clínica se produjo de la mano de J. Collard, el cual inyectó haloperidol en una paciente de 25 años con agitación psicomotriz, describiendo un efecto sedante con disminución del ritmo cardiaco y presión arterial. La primera publicación sobre el haloperidol, titulada “R1625: un nuevo tratamiento sintomático para la agitación psicomotriz”, describió en 18 pacientes un gran efecto sedativo sin tendencia al sueño, pudiéndose realizar tratamiento psicoterápico tras la inyección.<sup>(3)</sup> En publicaciones posteriores se engloba como neuroléptico, capaz de producir parkinsonismo como la clorpromazina. A partir de 1959, su fama se disparó por europa, con múltiples publicaciones y congresos.

Las primeras publicaciones estadounidenses presentaron resultados opuestos a las europeas, ya que en muchos pacientes empeoraba el comportamiento. Sin embargo, estos resultados negativos se debían a que la mayoría de los pacientes estudiados padecían esquizofrenia hebefrénica, cuyos síntomas predominantes eran incompatibles con el uso del haloperidol.<sup>(4)</sup>

Dentro de este marco de investigación, en 1958 la compañía suiza Wander AG obtuvo a partir del antidepresivo imipramina una molécula que también poseía actividad neuroléptica, la clozapina. En los primeros ensayos los resultados eran variados, ya que tenía similitudes antipsicóticas con la clorpromazina, pero carecía de efectos extrapiramidales. Esto último provocó una introducción de la clozapina durante los años 60 más lenta que la de la clorpromazina, debido a la creencia de que para ser un antipsicótico efectivo, se dependía del extrapiramidalismo y lo terminó clasificando como antipsicótico atípico.

En los años 70, tras la expansión de la clozapina por Europa, la empresa Sandoz LTD, que había adquirido Wander AG, trató de introducir el fármaco en Estados Unidos con varios ensayos para la aprobación por parte de la Food and Drug Administration (FDA).

Este crecimiento de la clozapina sufrió un revés en 1975 cuando, tras 4 meses de comercialización en Finlandia, se reportan 16 pacientes afectados y 9 fallecidos de



agranulocitosis secundaria al fármaco. Esto provocó la retirada de la clozapina en muchos países.

Comienzan, de este modo, numerosos estudios entre los que destaca el de Amsler et al<sup>(5)</sup>, que llegó a varias conclusiones sobre el suceso de Finlandia. Se propuso el uso de clozapina con control hematológico durante las primeras 18 semanas de tratamiento, ya que las muertes se produjeron durante los tres primeros meses.

A partir de los años 80 en Estados Unidos, con la introducción de políticas favorecedoras del libre mercado para reducir el gasto público, la empresa privada ganó importancia en la sanidad. Esto suponía una oportunidad para Sandoz LTD de reintroducir la clozapina, sobre todo por el gran número de pacientes refractarios al resto de tratamientos y con mayores estancias hospitalarias que suponían un mayor gasto al sistema. Para ser aprobada, la FDA exigió a Sandoz LTD que llevara a cabo ensayos clínicos para comprobar su eficacia en la esquizofrenia refractaria y su superioridad sobre el resto de antipsicóticos. En 1988 Kane et al.<sup>(6)</sup> demostraron superioridad de la clozapina sobre la clorpromazina y la reversibilidad de la agranulocitosis si se seguía una correcta monitorización. La clozapina era capaz de disminuir los síntomas positivos y negativos, efecto que no conseguía el resto de antipsicóticos, y lo cual definía la esquizofrenia refractaria.

Finalmente, tras la aprobación de la FDA en 1989, se permite la introducción en EEUU de la clozapina indicado como tratamiento del trastorno esquizofrénico refractario.<sup>(7)</sup>

En España, debido a la necesidad de tratar pacientes refractarios, se crea en 1992 un grupo de trabajo del Ministerio de Salud para establecer un sistema de control de agranulocitosis similar al de otros países. Finalmente se reintroduce la clozapina en el país en 1993.<sup>(8)</sup>

La introducción de la clozapina supuso una nueva revolución psicofarmacológica, abriendo la puerta a la síntesis de otros fármacos antipsicóticos atípicos como la risperidona, el aripiprazol y la olanzapina.

Durante este tiempo, no solo ha existido un avance en los compuestos utilizados, sino también una evolución en el método de administración. Tras la síntesis en los años 50 de los antipsicóticos de primera generación, preocupó la escasa adherencia al tratamiento de mantenimiento por vía oral. En el año 1966 se introduce la flufenazina enantato, primer antipsicótico en forma inyectable de larga duración (LAI por sus siglas en inglés) y, dos años más tarde, la variante flufenazina decanoato. Los antipsicóticos de primera generación en forma inyectable de larga duración (FGA-LAI por sus siglas en inglés) supusieron un gran impacto en la adherencia farmacológica.

En los años 90, con la introducción de los antipsicóticos atípicos o de segunda generación, se perdió el interés por los FGA-LAI, aunque al observar también problemas de adherencia con la fórmula oral, se comenzó a trabajar con LAI de segunda generación (SGA-LAI por sus siglas en inglés) hasta la introducción de la risperidona inyectable en 2003.<sup>(9)</sup>

### **Situación actual**

En España están aprobados más de 25 antipsicóticos entre típicos y atípicos, así que resulta lógico plantear cuáles son los más efectivos y cuál es el esquema que debe llevarse a cabo en la práctica clínica diaria. Para ello, el Instituto Nacional de Salud Mental estadounidense (NIMH por sus siglas en inglés), elaboró en el año 2003 un protocolo para diferentes ensayos clínicos denominado “Clinical Antipsychotic Trials for Interventions Effectiveness” (CATIE)<sup>(10)</sup>, que fue usado posteriormente por más grupos de investigación ajenos al NIMH.

En el año 2005 fueron publicados los resultados de la primera fase del CATIE, donde se comparó un antipsicótico típico, la perfenazina, con los atípicos olanzapina, quetiapina, risperidona y ziprasidona en una muestra de 1432 pacientes. El gran inconveniente del estudio es que hasta el 74% de los pacientes abandonaron el tratamiento, ya sea por su ineficacia en cuanto a la sintomatología, por no tolerar los efectos adversos o por decisión propia. Los resultados reflejaron superioridad de la olanzapina en cuanto a adherencia, disminución de síntomas y menor número de hospitalizaciones, siendo el resto de fármacos

similares a la perfenazina. También se observó mayor ganancia de peso y empeoramiento de los perfiles de glucosa y lípido.<sup>(11)</sup>

La segunda fase del estudio CATIE, publicada en el año 2006, añadió la clozapina y la comparó con los atípicos olanzapina, quetiapina y risperidona. Se observó superioridad clínica de la clozapina frente a quetiapina y risperidona en cuanto a reducción de la escala de síntomas positivos y negativos (PANSS por sus siglas en inglés) y en cuanto a adherencia, pero no frente a olanzapina.<sup>(12)</sup>

Ese mismo año, el Servicio Nacional de Salud del Reino Unido financió un ensayo clínico para valorar el efecto en la calidad de vida de los antipsicóticos atípicos como grupo frente a los típicos, así como diferencias en mejoría de síntomas, efectos adversos y costes, conocido como CUtLASS. Se rechazó la hipótesis de que los atípicos fuesen superiores a los típicos, pero señaló que podrían existir diferencias individuales entre fármacos, ya que este ensayo solo comparó entre los dos grandes grupos.<sup>(13)</sup>

Uno de los principales metaanálisis publicados corresponde al de Leucht et al. en el año 2009, comparándose nueve antipsicóticos atípicos con típicos. Resultaron más eficaces en cuanto a la mejoría clínica la amisulprida, la clozapina, la olanzapina y la risperidona. En lo referido a incremento de calidad de vida, fueron superiores la amisulprida, la clozapina y el sertindol. Se corroboró una menor incidencia de síntomas extrapiramidales en los atípicos, pero una mayor ganancia de peso.<sup>(14)</sup>

Diez años más tarde se publicó otro metaanálisis, llevado a cabo por Huhn et al., siendo el mayor metaanálisis realizado hasta el momento, donde se comparan 32 antipsicóticos de ambas generaciones frente a placebo y entre sí. Está basado en 402 estudios y recoge una muestra total de 53463 pacientes. 26 de los 32 fármacos resultaron superiores a placebo en eficacia. Clozapina, amisulprida, zotepina, olanzapina y risperidona fueron mejores que la mayoría del resto de antipsicóticos. Se confirmó la mayor presencia de extrapiramidalismo en los típicos y mayor ganancia de peso y efecto sedante en los atípicos.<sup>(15)</sup>

Existen, por otro lado, estudios llevados a cabo no solo para comparar moléculas entre sí, sino modos de administración. Dos metaanálisis, Kishimoto et al. en 2013 y Lafeuille et al. en 2014, reflejaron superioridad de las formas inyectables en cuanto a reducción de hospitalizaciones.<sup>(16,17)</sup> Sin embargo, el metaanálisis de 2016 de Misawa et al. recogió una mayor incidencia de efectos adversos en los inyectables, sobre todo de discinesia, aumento de la LDL y ansiedad.<sup>(18)</sup> Un año más tarde, la revista médica *The Journal of Clinical Psychiatry* presentó una revisión que concluye que los inyectables presentan mayor adherencia que los orales, pero no se observaron diferencias significativas en eficacia entre los atípicos inyectables y orales, si bien los resultados hasta la fecha son limitados pues deben desarrollarse estudios mejores.<sup>(19)</sup>

Existe una gran diversidad de antipsicóticos con diferencias entre algunos de ellos en eficacia clínica y, sobre todo, en efectos adversos, por lo que en base a estas diferencias y al perfil del paciente se llevará a cabo la elección en la práctica diaria. Sin embargo, otra variable a tener en cuenta debe ser el coste, ya que la mayoría de estos fármacos presentan un elevado precio, suponiendo un importante gasto para sistemas de salud pública. En el año 2014, un grupo de investigadores del Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas, junto al Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), publicó un estudio sobre el coste de los trastornos mentales en España. Se hallaron tanto costes directos como indirectos y se calculó un total de casi 8000 millones de euros para los trastornos psicóticos, aproximadamente el 0,7% del producto interior bruto (PIB) español.<sup>(20)</sup> Por este motivo, resulta imprescindible la inclusión de esta variable en investigaciones, profundizando en la costo-utilidad o costo-efectividad de cada opción terapéutica.

Hasta la fecha han sido publicados diversos estudios de costo-utilidad y de costo-efectividad. En el año 2012 Barnett et al. expusieron a través de la *The Journal of Clinical Psychiatry* que la paliperidona inyectable de larga duración presenta mayores costes que el tratamiento oral con diversos antipsicóticos sin diferencias significativas en la mejoría clínica ni en recaídas, no resultando más costo-efectivo.<sup>(21)</sup> Sin embargo, en estudios de varios países la paliperidona inyectable ha resultado ser la opción más costo-efectiva.<sup>(22-28)</sup> La Agencia Canadiense de

Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH por sus siglas en inglés) realizó una revisión en 2019 sobre la costo-efectividad de los inyectables y afirma que, aunque existan diferencias que sugieren la superioridad de antipsicóticos atípicos inyectables, son necesarios más estudios para poder asegurar y aplicar estos hallazgos.<sup>(29)</sup>

Hallar una estrategia antipsicótica más costo-efectiva es uno de los grandes objetivos actuales de la Psiquiatría. No solo supondría un mejor estado de salud del paciente, sino que favorecería su desarrollo social y laboral, y reduciría el gran impacto económico sobre los sistemas de salud pública. Es desde esta perspectiva donde nace el siguiente estudio, que pretende valorar y comparar las diversas pautas de tratamiento antipsicótico llevadas a cabo en el Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (CHUC).

## **OBJETIVOS**

### **Principal**

- Analizar diferencias de coste, días totales de ingreso y tasa de reingreso de antipsicóticos inyectables frente a orales.

### **Secundario**

- Conocer el gasto medio de los pacientes en monoterapia antipsicótica del CHUC teniendo en cuenta costes de fármaco y costes de ingreso.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Estudio observacional retrospectivo de pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia o Trastorno Esquizoafectivo, según criterios CIE-10, que ingresaron de forma consecutiva en la Unidad de Internamiento Breve (UIB) del CHUC en tratamiento con monoterapia oral o inyectable de larga duración, durante el periodo comprendido entre enero de 2015 y diciembre de 2018.

La información se obtiene de la base de datos propia de la UIB y de las historias clínicas recogidas en el programa informático SAP. Los pacientes incluidos han dado su consentimiento para el uso de los datos.

Para la obtención de la muestra se desarrollaron los siguientes criterios:

- Criterios de inclusión:
  - Pacientes con diagnóstico de esquizofrenia (F20 CIE-10) o trastorno esquizoafectivo (F25 CIE-10) en el CHUC.
  - Tratamiento antipsicótico en monoterapia en ingresos consecutivos en la UIB del CHUC entre los años 2015 y 2018.
  - Mayor de 18 años.
- Criterios de exclusión:
  - Cambiar de grupo de fármaco (típico-atípico) durante el período de estudio.
  - Cambiar de vía de administración durante el período de estudio.
  - Doble vía de administración, oral e inyectable, para un mismo fármaco en un mismo período.
  - Padecer retraso mental.
  - Padecer alguna enfermedad orgánica grave o incapacitante.
  - Padecer demencia.
  - Fallecidos durante el período de estudio.

## **Variables a estudio**

### Sociodemográficas

Se han tenido en cuenta las variables de sexo, hombre o mujer; y edad al comienzo del estudio expresada en años.

### Diagnóstico

Los pacientes incluidos han sido diagnosticados previamente de Esquizofrenia o Trastorno Esquizoafectivo según criterios de CIE-10.

### Fármacos

Los fármacos a estudio son palmitato de paliperidona inyectable (PPI), como representante de inyectable de larga duración, y risperidona, paliperidona, olanzapina, aripiprazol, quetiapina,

amisulprida, ziprasidona y clozapina, englobados en el grupo de antipsicóticos atípicos orales (AAO).

### Costes

Se han tenido en cuenta sólo los costes directos sanitarios de fármaco e ingreso, siendo expresados en euros. Los costes de los fármacos han sido obtenidos del precio menor de venta al público del Sistema Canario de Salud (SCS) consultando al servicio de Farmacia del CHUC (ver anexo 1). Para los costes de ingreso se utilizó el coste medio de ingreso por día en el CHUC que fue facilitado por el servicio de Facturación del CHUC y que se corresponde con la cantidad de 669,61€.

El coste total de cada paciente se obtuvo sumando el coste del ingreso con el coste de mantenimiento. Para hallar el coste total del ingreso se han sumado los costes de días de ingreso con el coste del fármaco según la posología establecida (ver anexo 2). Para el coste del mantenimiento se ha tenido en cuenta el precio del fármaco por día según la posología establecida.

### Efectividad

Se han establecido como criterios de efectividad un menor número de reingresos y un menor número de días totales de ingreso. Se asume que cada paciente finaliza la hospitalización una vez alcanza un estado clínico mejor que al principio del ingreso y que le permita desarrollarse adecuadamente fuera del entorno hospitalario.

### **Análisis estadístico**

Para la agrupación, descripción y análisis de las variables se han utilizado los programas informáticos Microsoft Excel V16.37 e IBM SPSS Statistics V25.0.

Los resultados se expresan con media y desviación estándar, o mediana y p25-p75 para las variables cuantitativas edad, coste y días de ingreso. Los resultados se expresan con porcentajes y frecuencias absolutas para las variables cualitativas sexo y diagnóstico. Las

comparaciones de proporciones se realizaron con las pruebas de  $\chi^2$  (chi-cuadrado) o exacta de Fisher según procede. Las comparaciones de grupos en variables cuantitativas se realizaron con la prueba U de Mann-Whitney. Se consideraron significativos los valores de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

### Descripción de la muestra

La muestra total es de 60 pacientes, de los cuales el 83,3% (n=50) siguen un tratamiento con AAO y el 16,7% (n=10) con PPI. En los pacientes en tratamiento con AAO la media de edad al comienzo del estudio es de 45 años ( $\pm 12,95$ ), el 46% (n=23) se corresponde a mujeres y el 54% (n=27) a hombres. El 54% (n=27) está diagnosticado de esquizofrenia y el 46% (n=23) de trastorno esquizoafectivo. Por otro lado, la media de edad de los pacientes con PPI al comienzo del estudio es de 50,7 años ( $\pm 14,89$ ), con una distribución por sexo de 40% mujeres (n=4) y 60% hombres (n=6). El 50% (n=5) está diagnosticado de esquizofrenia y el otro 50% (n=5) de trastorno esquizoafectivo.

La mediana de días de ingreso durante el período del estudio es de 22 días (14,25-29) para los AAO y de 13,5 días (8,25-19,75) para el PPI. Tras su primer ingreso a partir del año 2015, el 22% (n=11) de los pacientes con AAO reingresan, mientras que ningún paciente con PPI lo hace. De los 11 pacientes con AAO que reingresan, 7 pacientes lo hacen una vez, 1 paciente dos veces y 3 pacientes tres veces.

El coste total de los pacientes es de 1.469.015,23€ con una mediana de 15.885,53 (11.997,14€ - 23.745,78€) por paciente, siendo la suma de 1.144.282,06€ para los AAO y 324.733,17€ para el PPI. Del coste total de los AAO, el 92,3% (1.056.062,78€) supone el gasto durante el tiempo de ingreso, mientras que representa el 57,4% (186.497,42€) para el PPI. La media de coste por paciente es de 22.885,64€ ( $\pm 26.139,06€$ ) para los AAO y de 32.473,32€ ( $\pm 32.564,43€$ ) para el PPI. Debido al alto valor de las desviaciones típicas, se utilizan las medianas de coste, que son de 15.743,09€ (10.945,40€ - 22.300,33€) para los AAO y de 21.579,37€ (14.084,70€ - 38.991,16€) para el PPI (Tabla 1).



**Tabla 1. Descripción de la Muestra**

	AAO (n = 50)	PPI (n = 10)	Total (n = 60)
Edad, años			
Media (DE)	45 (12,95)	50,7 (14,89)	45,95 (13,33)
Sexo, n (%)			
Hombre	27 (54)	6 (60)	33 (55)
Mujer	23 (46)	4 (40)	27 (45)
Diagnóstico, n (%)			
Esquizofrenia	27 (54)	5 (50)	32 (53)
Trastorno esquizoafectivo	23 (46)	5 (50)	28 (47)
Reingresos, n pacientes (%)			
Reingresan 1 vez	7 (14)	0 (0)	7 (11,7)
Reingresan 2 veces	1 (2)	0 (0)	1 (1,7)
Reingresan 3 veces	3 (6)	0 (0)	3 (5)
Días de ingreso por paciente			
Media (DE)	31,42 (38,23)	26,3 (39,87)	30,57 (38,21)
Mediana (P25-P75)	22 (14,25-29)	13,5 (8,25-19,75)	20,5 (13,75-29)
Coste total, € (%)	1.144.282,06	324.733,17	1.469.015,23
Costes de ingreso	1.056.062,78 (92,3)	186.497,42 (57,4)	1.242.560,2 (84,6)
Por estancia hospitalaria	1.051.957,31	176.107,43	1.228.064,74
Por fármaco	4105,47	10.389,99	14.495,46
Costes de mantenimiento	88.219,28 (7,7)	138.235,75 (42,6)	226.455,03 (15,4)
Total estancia hospitalaria	1.051.957,31 (91,9)	176.107,43 (54,2)	1.228.064,74 (83,6)
Total fármacos	92.324,75 (8,1)	148.625,74 (45,8)	240.950,49 (16,4)
Coste por paciente, €			
Media (DE)	22.885,64 (26.139,06)	32.473,32 (32.564,43)	24.483,59 (27.243,18)
Mediana (p25-p75)	15.743,09 (10.945,40-22.300,33)	21.579,37 (14.084,70-38.991,16)	15.885,53 (11997,14-23745,78)
Notas: AAO, antipsicóticos atípicos orales; PPI, palmitato de paliperidona inyectable. DE, desviación estándar.			

### Análisis de la muestra

Las comparaciones de proporciones entre AAO y PPI para sexo y diagnóstico se realizaron con la prueba exacta de Fisher, no encontrándose diferencias entre sexo ( $p = 0,99$ ) y diagnóstico ( $p = 0,99$ ).

Tras aplicar la prueba U de Mann-Whitney, no se hallan diferencias significativas entre los costes totales de los AAO y el PPI con  $p = 0,122$ . Tampoco se hallan diferencias significativas en el tiempo total de ingreso con  $p = 0,066$  (Tabla 2).

<b>Tabla 2. Análisis de la Muestra</b>		
	U de Mann-Whitney	p - valor
Diferencia entre costes totales de tratamiento	172	0,122
Diferencia entre días totales de ingreso	157,5	0,066

## DISCUSIÓN

Los trastornos psicóticos suponen un gran gasto para el Sistema Nacional de Salud. Dentro de ellos, la esquizofrenia constituye, por sí misma, el 2,7% del gasto sanitario directo total de España, del cual el 70% se debe a la hospitalización y el 24% a los fármacos, siendo más de la mitad por el grupo de los antipsicóticos. Son múltiples los estudios que evalúan el impacto socioeconómico de la esquizofrenia y que buscan una mejora de la costo-efectividad de los tratamientos. Hay disponible una gran variedad de fármacos antipsicóticos, entre los que existen ciertas diferencias en cuanto a eficacia y, sobre todo, tolerabilidad y adherencia. En este siglo se ha desarrollado especialmente el tratamiento antipsicótico inyectable, del cual se ha demostrado mayor adherencia frente a la pauta oral, disminuyendo así el número de recaídas y hospitalizaciones. Sin embargo, su introducción en la práctica clínica habitual no ha sido sencilla debido a su alto coste. En el CHUC el precio de los antipsicóticos inyectables llega a alcanzar los 442,73€ en los mensuales y los 872,26€ en los trimestrales frente a la fórmula oral cuyos precios van desde céntimos de euro hasta los 3€ al día.

Desde esta reflexión hemos planteado la hipótesis de si existen diferencias de coste, tras un período de estudio comprendido entre 2015 y 2018, entre los pacientes con el tratamiento inyectable predominante en el CHUC, que se corresponde con el PPI, y que presenta mayor adherencia y menor número de reingresos, pero un coste elevado, frente al tratamiento antipsicótico oral, predominando los AAO en este medio.

Tras el análisis de la muestra, no encontramos diferencias significativas ( $p = 0,122$ ) en el coste de los tratamientos durante el período de estudio. Pese a la desigualdad de precio de los fármacos de ambos grupos, demostramos que no existen diferencias de coste tras el período de estudio y esto se debe, principalmente, al peso económico que posee la estancia hospitalaria, que llega a ser el 91,9% del coste total de los AAO, más baratos, pero con una tasa de reingreso del 22%, mientras que con el PPI no reingresa ninguno. Tampoco se hallan diferencias significativas en efectividad basada en los días totales de ingreso ( $p = 0,066$ ), aunque este resultado se debe principalmente al tamaño limitado de la muestra, observándose tendencia a favor de los inyectables.

En este estudio solo hemos podido hallar los costes directos referidos al fármaco antipsicótico y a la estancia hospitalaria. Sin embargo, no hemos incluido otros costes directos como el derivado del manejo de los efectos adversos de los fármacos. Según el estudio de referencia para la repercusión económica de la esquizofrenia en España de Oliva-Moreno et al., los costes indirectos suponen el 50,2% de los gastos totales de este trastorno. Dentro de estos costes indirectos se encuentran la falta de productividad laboral permanente o temporal de los pacientes, teniendo en cuenta que más del 50% no llegan a realizar una actividad remunerada o fallecen prematuramente; y el cuidado de los pacientes por personal no especializado, principalmente familiares, que asciende a 157,8 millones de horas al año, con un impacto económico estimado entre 1210 y 2006 millones de euros.<sup>(30)</sup>

El número de hospitalizaciones de cada paciente no influye solo en un mayor coste directo. Cada ingreso lleva consigo un distanciamiento del paciente con la sociedad y su desarrollo laboral en la misma, suponiendo un aumento de costes indirectos, además de un gran impacto psicológico tanto en el paciente como en su entorno. Es por ello que deben favorecerse tratamientos con menor tasa de reingreso, correspondiéndose con terapias con mayor adherencia.

En nuestro estudio, habiendo comprobado que no existen diferencias de costes entre los tratamientos AAO y PPI, gana importancia la diferencia en la tasa de reingreso, siendo del

22% en los AAO y no existiendo reingresos en el PPI, si bien tenemos la restricción de una muestra pequeña durante un tiempo limitado.

A partir de estos resultados sería de interés plantear un nuevo estudio de costo-efectividad prospectivo, con un mayor tamaño muestral, siguiendo a cada paciente periódicamente y basando la efectividad en su situación clínica y social a través de escalas clínicas objetivas, escalas de calidad de vida y valoración de efectos adversos, teniendo en cuenta el coste de los mismos.

## **CONCLUSIONES**

La mediana de coste total de pacientes en monoterapia antipsicótica durante el período de estudio con AAO y PPI en el CHUC es de 15.885,53€ (11997,14 - 23745,78). No existen diferencias significativas en el coste de los AAO frente al PPI. Tampoco se hallan diferencias significativas en efectividad basada en días totales de ingreso, aunque los resultados sugieren tendencia a favor del PPI. La tasa de reingreso del PPI es menor que la de los AAO, suponiendo la hospitalización un mayor peso en el el coste total de los AAO.

Evitar los reingresos supone la estrategia más costo-efectiva para los pacientes con trastornos psicóticos y repercute considerablemente en el gasto sanitario.

## **¿QUÉ HAS APRENDIDO CON ESTE TFG?**

Durante las prácticas de la carrera hemos observado casi diariamente en el hospital a los representantes de distintas empresas farmacéuticas, quienes exponen sus medicamentos junto a los estudios farmacoeconómicos más favorables hacia sus fármacos. Es por ello que resulta fundamental la comprensión de los estudios de farmacoeconomía. Además, creemos que estos estudios deberían nacer desde el propio sistema sanitario y no desde el mercado, suponiendo esto una visión más objetiva y una metodología centrada en el paciente.

La investigación formará parte de nuestra vida profesional y no debemos olvidar que el centro y fin de nuestra labor y futuras publicaciones es el paciente y la contribución a la

ciencia médica, sin otro tipo de motivaciones económicas o de prestigio social que pueden acercarnos a la mala praxis.

Como hemos podido comprobar, un trabajo de investigación conlleva esfuerzo y tiempo, pero creemos que la clave para elaborar un buen estudio es la colaboración y coordinación entre colegas. Esperamos mantener esta predisposición para la investigación en un futuro, tanto para emprender proyectos propios como para colaborar con los de nuestros compañeros.

## BIBLIOGRAFÍA

1. McCutcheon RA, Reis Marques T, Howes OD. *Schizophrenia-An Overview [published online ahead of print, 2019 Oct 30]. JAMA Psychiatry. 2019;1-10. doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.3360*
2. López-Muñoz F, Alamo C, Cuenca E, Shen WW, Clervoy P, Rubio G. *History of the discovery and clinical introduction of chlorpromazine. Ann Clin Psychiatry. 2005;17(3):113-135. doi:10.1080/10401230591002002*
3. Divry P, Bobon J, Collard J. *Le R 1625: Nouvelle thérapeutique symptomatique de l'agitation psychomotrice. Acta Neurol Psychiatr Belg. 1958;58:878-88. 9.*
4. Granger B, Albu S. *The haloperidol story. Ann Clin Psychiatry. 2005;17(3):137-140. doi:10.1080/10401230591002048*
5. Asler HA, Teerenhovi L, Barth E, Harjula K, Vuopio P. *Agranulocytosis in patients treated with clozapine. A study of the Finnish epidemic. Acta Psychiatrica Scandinavica 1977;56(4):241-248. doi:10.1111/j.1600-0447.1977.tb00224.x, 56, 241-8.*
6. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. *Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. Archives of General Psychiatry. 1988;45(9):789-796. doi:10.1001/archpsyc.1988.01800330013001, 45, 789-97.*
7. Crilly J. *The history of clozapine and its emergence in the US market: a review and analysis. Hist Psychiatry. 2007;18(1):39-60. doi:10.1177/0957154X07070335*

8. Ruiz-Doblado S, Baena-Baldomero A, Espárrago-Llorca G. Estrategias farmacológicas de potenciación en esquizofrenia refractaria a clozapina: más allá de la resistencia. *Psiquiatría Biológica* 2010;17(3): 96-101
9. Crocq MA. Histoire des traitements antipsychotiques à action prolongée dans la schizophrénie [A history of antipsychotic long-acting injections in the treatment of schizophrenia]. *Encéphale*. 2015;41(1):84-92. doi:10.1016/j.encep.2014.12.002
10. Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, et al. The National Institute of Mental Health Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) project: schizophrenia trial design and protocol development. *Schizophr Bull*. 2003;29(1):15-31. doi:10.1093/oxfordjournals.schbul.a006986
11. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia [published correction appears in *N Engl J Med*. 2010 Sep 9;363(11):1092-3]. *N Engl J Med*. 2005;353(12):1209-1223. doi:10.1056/NEJMoa051688
12. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry*. 2006;163(4):600-610. doi:10.1176/appi.ajp.163.4.600
13. Jones PB, Barnes TR, Davies L, et al. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(10):1079-1087. doi:10.1001/archpsyc.63.10.1079
14. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*. 2009;373(9657):31-41. doi:10.1016/S0140-6736(08)61764-X
15. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis [published correction appears in *Lancet*. 2019 Sep 14;394(10202):918]. *Lancet*. 2019;394(10202):939-951. doi:10.1016/S0140-6736(19)31135-3

16. Kishimoto T, Nitta M, Borenstein M, Kane JM, Correll CU. Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of mirror-image studies. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(10):957-965. doi:10.4088/JCP.13r08440
17. Lafeuille MH, Dean J, Carter V, et al. Systematic review of long-acting injectables versus oral atypical antipsychotics on hospitalization in schizophrenia. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(8):1643-1655. doi:10.1185/03007995.2014.915211
18. Misawa F, Kishimoto T, Hagi K, Kane JM, Correll CU. Safety and tolerability of long-acting injectable versus oral antipsychotics: A meta-analysis of randomized controlled studies comparing the same antipsychotics. *Schizophr Res*. 2016;176(2-3):220-230. doi:10.1016/j.schres.2016.07.018
19. Miyamoto S, Wolfgang Fleischhacker W. The Use of Long-Acting Injectable Antipsychotics in Schizophrenia. *Curr Treat Options Psychiatry*. 2017;4(2):117-126. doi:10.1007/s40501-017-0115-z
20. Parés-Badell O, Barbaglia G, Jerinic P, Gustavsson A, Salvador-Carulla L, Alonso J. Cost of disorders of the brain in Spain. *PLoS One*. 2014;9(8):e105471. Published 2014 Aug 18. doi:10.1371/journal.pone.0105471
21. Barnett PG, Scott JY, Krystal JH, Rosenheck RA; CSP 555 Research Group. Cost and cost-effectiveness in a randomized trial of long-acting risperidone for schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(5):696-702. doi:10.4088/JCP.11m07070
22. Einarson TR, Zilbershtein R, Skoupá J, Veselá S, Garg M, Hemels ME. Economic and clinical comparison of atypical depot antipsychotic drugs for treatment of chronic schizophrenia in the Czech Republic. *J Med Econ*. 2013;16(9):1089-1095. doi:10.3111/13696998.2013.820193
23. Einarson TR, Vicente C, Zilbershtein R, et al. Pharmacoeconomics of depot antipsychotics for treating chronic schizophrenia in Sweden. *Nord J Psychiatry*. 2014;68(6):416-427. doi:10.3109/08039488.2013.852243
24. Einarson TR, Pudas H, Goswami P, van Impe K, Bereza BG. Pharmacoeconomics of long-acting atypical antipsychotics for acutely relapsed chronic schizophrenia in Finland. *J Med Econ*. 2016;19(2):111-120. doi:10.3111/13696998.2015.1100115

25. Einarson TR, Maia-Lopes S, Goswami P, Bereza BG, Van Impe K. Economic analysis of paliperidone long-acting injectable for chronic schizophrenia in Portugal. *J Med Econ.* 2016;19(9):913-921. doi:10.1080/13696998.2016.1184156
26. Einarson TR, Bereza BG, Garcia Llinares I, González Martín Moro B, Tedouri F, Van Impe K. Cost-effectiveness of 3-month paliperidone treatment for chronic schizophrenia in Spain. *J Med Econ.* 2017;20(10):1039-1047. doi:10.1080/13696998.2017.1351370
27. Einarson TR, Bereza BG, Tedouri F, Van Impe K, Denee TR, Dries PJT. Cost-effectiveness of 3-month paliperidone therapy for chronic schizophrenia in the Netherlands. *J Med Econ.* 2017;20(11):1187-1199. doi:10.1080/13696998.2017.1363050
28. Druais S, Doutriaux A, Cagnet M, et al. Cost Effectiveness of Paliperidone Long-Acting Injectable Versus Other Antipsychotics for the Maintenance Treatment of Schizophrenia in France. *Pharmacoeconomics.* 2016;34(4):363-391. doi:10.1007/s40273-015-0348-x
29. Narain T, Ford C. *Atypical Injectable Antipsychotics for Schizophrenia or Bipolar Disorder: A Review of Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness.* Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019.
30. Oliva-Moreno J, López-Bastida J, Osuna-Guerrero R, Montejo-González AL, Duque-González B. The costs of schizophrenia in Spain. *Eur J Health Econ.* 2006;7(3):182-188. doi:10.1007/s10198-006-0350-5



## ANEXO

### Anexo 1

<b>Anexo 1. Precio de fármaco en el CHUC</b>					
Fármaco	Presentación				
AAO					
Risperidona	1 mg vo	3 mg vo	6 mg vo	1 mg/ml vo	
Precio	0,14€	0,41€	1,24€	0,14€	
Paliperidona	3 mg vo	6 mg vo	9 mg vo		
Precio	0,98 €	1,97€	2,95€		
Olanzapina	2,5 mg vo	5 mg vo	10 mg vo		
Precio	0,47€	0,94€	1,89€		
Aripiprazol	5 mg vo	10 mg vo	15 mg vo		
Precio	1,02€	2,02€	3,01€		
Amisulprida	400 mg vo				
Precio	1,33€				
Quetiapina	200 mg vo	400 mg vo			
Precio	1,08€	2,16€			
Clozapina	200 mg vo	100 mg			
Precio	0,71€	0,35€			
Ziprasidona	80 mg vo				
Precio	2,35€				
PPI	50 mg im	75 mg im	100 mg im	150 mg im	350 mg im
Precio	222.65€	280.31€	332.81€	442.73€	872,26€
Notas: CHUC, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias; AAO, antipsicóticos atípicos orales; PPI, palmitato de paliperidona inyectable; vo, vía oral; im, intramuscular.					

### Anexo 2

<b>Anexo 2. Posología de los antipsicóticos del estudio</b>	
Fármaco	Pauta
AAO	1 dosis diaria
PPI 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg	1 dosis cada 28 días
PPI 350 mg	1 dosis cada 90 días
Notas: AAO, antipsicóticos atípicos orales; PPI, palmitato de paliperidona.	

