



Selección de antipsicóticos en un hospital psiquiátrico basada en los resultados del estudio CATIE

F. Gutiérrez-Suela

Servicio de Farmacia. Sagrat Cor. Serveis de Salut Mental. Martorell. Barcelona. España.

Resumen

Objetivo: Seleccionar antipsicóticos, clásico versus atípico, para su uso como tratamiento de elección en el paciente esquizofrénico de un hospital psiquiátrico.

Método: Se utiliza un método normalizado que tiene en cuenta cuatro criterios principales de valoración y cuatro secundarios. Se compara el antipsicótico clásico perfenazina con los atípicos olanzapina, quetiapina, risperidona y ziprasidona. Las medidas de efectividad de los criterios más importantes proceden del ensayo clínico "Ensayos clínicos de intervención sobre la efectividad de los antipsicóticos" (CATIE; Clinical Antipsychotic Trials for Intervention Effectiveness).

Resultados: Las puntuaciones de los distintos antipsicóticos fueron las siguientes: perfenazina, 59,68; olanzapina, 52,98; risperidona, 51,53; ziprasidona, 46,42, y quetiapina, 45,41. La olanzapina iguala a la perfenazina cuando se reduce la medida del criterio coste un 72,97%.

Conclusiones: El antipsicótico clásico perfenazina es el medicamento mejor valorado para el tratamiento de la esquizofrenia. La olanzapina es una alternativa si se reduce su coste.

Palabras clave: Antipsicótico atípico. Antipsicótico clásico. Coste-efectividad. Estudio CATIE. Selección de antipsicóticos.

Selection of antipsychotic agents in a psychiatric hospital based on results of CATIE study

Objective: To choose typical or atypical antipsychotic drugs for treatment of schizophrenic patients in a psychiatric hospital.

Method: A standard method was used; this method considers four main evaluation criteria and four secondary criteria. The typical antipsychotic drug, perphenazine, was compared with the atypical

antipsychotic drugs (olanzapine, quetiapine, risperidone and ziprasidone). The measures of efficacy of the most important criteria come from the clinical trial "Clinical Antipsychotic Trials for Intervention Effectiveness" (CATIE).

Results: The scores of the different antipsychotic drugs were as follows: perphenazine, 59.68; olanzapine, 52.98; risperidone, 51.53; ziprasidone, 46.42 and quetiapine, 45.41. Olanzapine was equal to perphenazine when the cost criteria was reduced by 72.97%.

Conclusions: The typical antipsychotic drug perphenazine is the drug receiving the best assessment for the treatment of schizophrenia. Olanzapine is an alternative if its cost is reduced.

Key words: Atypical antipsychotic drug. Typical antipsychotic drug. Cost-efficacy. CATIE study. Selection of antipsychotic drugs.

INTRODUCCIÓN

Las Comisiones de Farmacia y Terapéutica son las encargadas de seleccionar los medicamentos en los hospitales. Es poco frecuente que un nuevo fármaco aporte una mejora en el arsenal terapéutico existente; por ello, además de los criterios de eficacia y de seguridad se han de tener en cuenta otros parámetros de valoración. La selección de medicamentos siguiendo un proceso normalizado, que contemple elementos homogéneos y estandarizados, permite tomar decisiones con la máxima eficiencia¹.

Durante los últimos 10 años el crecimiento del gasto de farmacia en los hospitales psiquiátricos ha sido del 567% debido a la introducción en el mercado de los nuevos antipsicóticos² (AP). El coste de las Dosis Diarias Definidas (DDD) de estos medicamentos puede ser 59 veces superior que el de los clásicos³. En el año 2006 este grupo de fármacos representaba el 65,45% del gasto total de medicamentos en el hospital². En atención primaria su introducción también modificó el patrón de uso de los AP. En 10 años su consumo se duplicó. En el año 2003 dos nuevos AP, olanzapina y risperidona, figuraban entre los tres medicamentos que habían originado más gasto a cargo del Sistema Nacional de Salud⁴.

Correspondencia: Felicitas Gutiérrez Suela.

Servicio de Farmacia. Sagrat Cor. Serveis de Salut Mental.

Avda. Conde de Llobregat, 117. 08760 Martorell. Barcelona. España.

Correo electrónico: farmacia@hscjcomar.org

Recibido: 3-6-2007

Aceptado: 4-1-2008

La indicación principal de los AP es en la esquizofrenia. Los AP clásicos, convencionales o de primera generación son muy eficaces en la sintomatología positiva (ideas delirantes y alucinaciones, fundamentalmente auditivas) pero presentan tasas elevadas de efectos neurológicos⁵. La introducción de los nuevos AP, atípicos o de segunda generación, prometía mejorar tanto la eficacia como la seguridad. Sin embargo, los datos sobre su superioridad en la sintomatología positiva son muy limitados y su eficacia en la sintomatología negativa (estado afectivo apagado, pobreza de lenguaje y carencia de motivación) es muy discutida ya que puede deberse a factores ajenos a su eficacia^{6,7}. Los resultados de un meta-análisis indican que, excepto clozapina (AP autorizado solamente en pacientes resistentes a otros AP debido a sus efectos hematológicos), la eficacia de los AP atípicos no es mayor que la de los clásicos⁸. En otro metaanálisis los resultados relacionados con su superioridad no son sólidos ni uniformes⁹. Respecto a los efectos secundarios, las ventajas de los nuevos AP son también cuestionadas^{10,11}, pues si bien parecen producir menos efectos neurológicos, en la mayoría de los ensayos clínicos fueron administrados a dosis variables y se les comparó con el AP clásico haloperidol a dosis fijas y relativamente altas⁴. Por otro lado, se tiende a obviar los efectos de los AP atípicos sobre el metabolismo de los glúcidos y de los lípidos y el aumento de peso^{4,12}. Como consecuencia de estos hechos el Instituto Nacional para la Salud Mental (NIMH) de Estados Unidos puso en marcha el estudio “Ensayos clínicos de intervención sobre la efectividad de los antipsicóticos” (CATIE) para comparar la efectividad de los AP clásicos y atípicos en condiciones similares a la práctica clínica real¹³.

El objetivo de este trabajo es seleccionar AP clásico versus atípico, para su uso como tratamiento de elección en la esquizofrenia en un hospital psiquiátrico, utilizando un procedimiento normalizado que tiene en cuenta distintos criterios de valoración de los AP y medidas de efectividad del estudio CATIE, entre otras.

MATERIAL Y MÉTODOS

El método empleado para valorar los AP es el de análisis de decisión multiatributo^{14,15}; contempla distintos criterios o atributos de valoración de los AP así como sus pesos.

Se comparan los AP estudiados en el ensayo clínico CATIE: perfenazina como AP clásico y olanzapina, quetiapina, risperidona y ziprasidona como AP atípicos.

Ensayo clínico CATIE

El ensayo clínico CATIE se llevó a cabo en 1.493 pacientes esquizofrénicos crónicos, con edades comprendidas entre 18 y 65 años, de 56 centros clínicos de Estados Unidos. El estudio utilizó unos criterios de inclusión amplios y de exclusión mínimos, así como se permitió participar a pacientes con enfermedades concomitantes y que recibían otros medicamentos. Inicialmente, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir olanzapi-

na, perfenazina, quetiapina o risperidona en condiciones de doble ciego y se realizó un seguimiento de hasta 18 meses o hasta que el tratamiento se suspendía por cualquier motivo (fase 1). La ziprasidona fue autorizada por la agencia “Administración de alimentos y medicamentos” (FDA) cuando ya se había iniciado el estudio, por lo que se incorporó al ensayo posteriormente. El criterio principal de efectividad fue la discontinuación del tratamiento por cualquier causa (falta de eficacia, intolerancia o decisión del paciente), hecho que ocurre a menudo en el tratamiento de la esquizofrenia¹³. Los pacientes que interrumpieron el tratamiento en la fase 1 podían participar posteriormente en un estudio doble ciego aleatorizado con un AP diferente al inicial¹⁶. Finalmente, los pacientes que abandonaron el tratamiento con olanzapina, quetiapina, risperidona o ziprasidona en las fases iniciales a causa de la falta de eficacia fueron asignados aleatoriamente a recibir clozapina en un ensayo abierto o a un tratamiento ciego con un AP que no habían tomado previamente¹⁷.

Adjudicación de los pesos¹

Los criterios comparativos de evaluación de los AP se clasifican en básicos y secundarios según su peso en la puntuación. Los criterios básicos son: la eficacia, la seguridad y el coste, con un peso de 3 para los dos primeros y de 2 para el último. Los criterios secundarios son: la experiencia de uso, la farmacocinética y las interacciones farmacológicas con un peso de 1 para cada uno de ellos. Se añaden en este estudio los atributos de opinión y cumplimiento del paciente con un peso de 2 y 1, respectivamente. Las puntuaciones se transforman dentro de una escala de 0 a 1 (tabla 1).

Medida de los criterios

Se definen las medidas de efectividad de cada criterio (tabla 1). Las medidas naturales de cada AP del estudio, valores actuales (Va), se normalizan para obtener una unidad homogénea. Se transforman en valores de utilidad dentro de una escala lineal de 0 a 100, valores que se corresponden con el peor (PU) y el mejor valor plausible (MU) encontrados en la bibliografía para cualquier AP^{14,15} (aunque no forme parte del estudio).

Se definen la eficacia, la seguridad y el cumplimiento del paciente como porcentaje de pacientes que interrumpen el tratamiento por falta de eficacia, intolerancia y por decisión del paciente, respectivamente, en la fase 1 del estudio CATIE¹³. Los valores de PU y MU se obtienen de las fases posteriores del ensayo¹⁷.

Se miden la opinión del paciente y el coste como años de vida ajustados por calidad¹⁸ (AVAC) y como el coste mensual/paciente en euros por intención de tratar en el ensayo clínico CATIE^{3,13,18}, respectivamente. En la medida de ambos criterios por intención de tratar se asignan al AP inicial los resultados y los costes tanto de éste como de los AP administrados posteriormente una vez que se interrumpía el tratamiento con el AP seleccionado inicialmente. La experiencia de uso se cuantifica por los años de comercialización^{19,20}, la farmacocinética por el número

Tabla 1. Cálculo de la utilidad de las alternativas

Criterio	Escala		Va	U ^a	P	UXP
	PU	MU				
	0	100				
Eficacia (% de pacientes que dejan el tratamiento por falta de eficacia)	42,86	11,11			0,21	
Olanzapina			15	87,75		18,8
Perfenazina			25	56,25		12,1
Quetiapina			28	46,80		10
Risperidona			27	49,95		10,7
Ziprasidona			24	59,40		12,7
Seguridad (% de pacientes que dejan el tratamiento por intolerancia)	21,43	0			0,21	
Olanzapina			19	11,34		2,4
Perfenazina			16	25,34		5,4
Quetiapina			15	30		6,4
Risperidona			10	53,34		11,4
Ziprasidona			15	30		6,4
Coste mensual (euros/paciente)	301,20	2,5			0,14	
Olanzapina			192,00	36,56		5,2
Perfenazina			39,99	87,46		12,5
Quetiapina			95,32	68,93		9,8
Risperidona			52,08	83,40		11,9
Ziprasidona			86,94	71,73		10,2
Opinión del paciente (años de vida ajustados por calidad)	0,704	0,731			0,14	
Olanzapina			0,717	48,15		6,9
Perfenazina			0,720	59,26		8,5
Quetiapina			0,718	51,85		7,4
Risperidona			0,704	0		0
Ziprasidona			0,716	44,44		6,3
Cumplimiento del paciente (% de pacientes que dejan el tratamiento por decisión propia)	35,71	20			0,07	
Olanzapina			24	74,54		5,3
Perfenazina			30	36,35		2,6
Quetiapina			33	17,25		1,2
Risperidona			30	36,35		2,6
Ziprasidona			34	10,88		0,8
Experiencia de uso (años de comercialización)	4	54			0,07	
Olanzapina			10	12		0,9
Perfenazina			47	86		6,1
Quetiapina			9	10		0,7
Risperidona			14	20		1,4
Ziprasidona			4	0		0
Farmacocinética (n.º de administraciones/día)	3	1			0,07	
Olanzapina			1	100		7,1
Perfenazina			1	100		7,1
Quetiapina			2	50		3,6
Risperidona			1	100		7,1
Ziprasidona			2	50		3,6

(Continúa)

Tabla 1. Cálculo de la utilidad de las alternativas (*Continuación*)

Criterio	Escala		Va	U ^a	P	UXP
	PU	MU				
	0	100				
Interacciones (n.º de interacciones de relevancia clínica moderada o alta)	53	1			0,07	
Olanzapina			7	88,46		6,3
Perfenazina			14	75		5,4
Quetiapina			8	86,54		6,2
Risperidona			7	88,46		6,3
Ziprasidona			7	88,46		6,3
U total						
Perfenazina						59,68
Olanzapina						52,98
Risperidona						51,53
Ziprasidona						46,42
Quetiapina						45,41
U total (sin el criterio coste)						
Olanzapina						47,78
Perfenazina						47,18
Risperidona						39,63
Ziprasidona						36,22
Quetiapina						35,61
Coste/U (euros) (Va del criterio coste/U total sin el criterio coste)						
Perfenazina						0,85
Risperidona						1,31
Ziprasidona						2,40
Quetiapina						2,68
Olanzapina						4,02
Coste incremental (euros)/U incremental ^b (coste incremental por unidad de U ganada)						
Olanzapina-perfenazina						253,35

MU: mejor utilidad; P: peso; PU: peor utilidad; U: utilidad; Va: valor actual de la medida del criterio.

^aLa fórmula¹⁵ para transformar Va en U es: $U = 100 \times (Va - PU) / (MU - PU)$.

^bDiferencia entre los Va del criterio coste de las alternativas (euros) / diferencia entre utilidades totales de las alternativas (sin el criterio coste).

de administraciones/día^{3,20,21} y las interacciones por el número de interacciones farmacológicas de relevancia clínica moderada y grave^{21,22,23} (según su incidencia, si están documentadas y si hay que evitar o tomar precauciones para la administración conjunta de los medicamentos).

Puntuación total de cada medicamento

Para establecer la utilidad total de cada AP se suman los productos de la utilidad por el peso de cada criterio. Se obtiene así la puntuación de cada uno de los AP^{14,15}. Los cálculos se realizan mediante el programa informático SELMED²⁴ (tabla 1).

Se calcula el coste/utilidad de cada AP (coste/diferencia entre la puntuación total y la puntuación correspondiente al criterio coste) y el coste incremental/utilidad incremental entre alternativas (diferencia entre costes/diferencia entre utilidades). Se reali-

za también un análisis de sensibilidad de alguna de las medidas de los criterios.

RESULTADOS

En la tabla 1 se muestra la puntuación total obtenida para cada AP. El AP clásico perfenazina obtiene la mejor utilidad total. El orden de elección decreciente de los AP en función de su utilidad es de: perfenazina, 59,68; olanzapina, 52,98; risperidona, 51,53; ziprasidona, 46,42, y quetiapina, 45,41.

La perfenazina muestra la mejor puntuación en los criterios de coste, opinión del paciente, experiencia de uso y farmacocinética y la peor en el criterio de interacciones. La olanzapina tiene la utilidad más alta en los parámetros de eficacia, cumplimiento del paciente, farmacocinética e interacciones y la más baja en segu-

Tabla 2. Cálculo del criterio coste. Meses de tratamiento con cada antipsicótico en la fase 1 del CATIE

Antipsicótico	N	NM	N'	N'M	(NM + N'M)
Olanzapina	118	2.124	210	1.932	4.056
Perfenazina	64	1.152	192	1.075,2	2.227,2
Quetiapina	57	1.026	269	1.237,4	2.263,4
Risperidona	87	1.566	245	1.176	2.742
Ziprasidona	37	666	145	507,5	1.173,5

CATIE: Ensayos clínicos de intervención sobre la efectividad de los antipsicóticos; N: pacientes que finalizan la fase 1¹⁰; N': pacientes que interrumpen el tratamiento en la fase 1¹⁰; NM: meses de tratamiento con cada antipsicótico correspondiente a N¹³ (N × 18 meses); N'M: meses de tratamiento con cada antipsicótico correspondiente a N'¹³ (N' olanzapina × 9,2 meses; N' perfenazina × 5,6 meses; N' quetiapina × 4,6 meses; N' risperidona × 4,8 meses; N' ziprasidona × 3,5 meses).

ridad y coste. La risperidona es la mejor valorada en el criterio de seguridad y la peor en opinión del paciente. La quetiapina obtiene la puntuación más baja en eficacia, y la ziprasidona, en cumplimiento del paciente y experiencia de uso (tabla 1).

La olanzapina supera ligeramente en utilidad total a la perfenazina si no se tiene en cuenta el criterio coste con puntuaciones de 47,78 y 47,18, respectivamente (tabla 1). En las tablas 2-5, y en la figura 1, se muestra el cálculo de dicho parámetro por intención de tratar. La perfenazina tiene un coste mensual/paciente de 39,99 euros, y la olanzapina, de 192 euros (tabla 5). La perfenazina muestra la mayor puntuación en este criterio debido a su menor coste/día (tabla 4); los costes de la administración de olanzapina y quetiapina, una vez que los pacientes interrumpen el tratamiento con la perfenazina en la fase 1 del estudio CATIE, representan el 82,65% del total asignado a este AP (tabla 5). La menor puntuación de la olanzapina se debe fundamentalmente a su mayor coste/día (tabla 4), así como al mayor número de meses de tratamiento en la fase 1 (tabla 2), representando el coste de éstos el 90,69% del total (tabla 5).

Tabla 3. Cálculo del criterio coste. Meses de tratamiento con cada antipsicótico durante los 18 meses del CATIE

Tratamiento posterior fase 1	Antipsicótico asignado inicialmente (fase 1), N				
	Olanzapina	Perfenazina	Quetiapina	Risperidona	Ziprasidona
Olanzapina	4.056*	366	414	420	232
Perfenazina	20	2.227,2*	13	31	0
Quetiapina	292	362	2.263,4*	238	139
Risperidona	353	251	346	2.742*	191
Ziprasidona	175	76	289	245	1.173,5*
Flufenazina	22	14	39	17	3
Aripiprazol	47	5	65	58	89
Clozapina	155	70	195	178	54
Total	5.120	3.371,2	3.624,4	3.929	1.881,5

CATIE: Ensayos clínicos de intervención sobre la efectividad de los antipsicóticos; N: meses totales de tratamiento con cada AP¹⁰.

*Meses de tratamiento con el antipsicótico inicial en la fase 1 (tabla 2).

Tabla 4. Cálculo del criterio coste. Dosis y costes diarios de los antipsicóticos utilizados en los cálculos

	Dosis ^a (mg)	Coste/día ^b (euros)
Olanzapina	20,1	8,5
Perfenazina	20,8	0,09
Quetiapina	543,4	5,65
Risperidona	3,9	1,37
Ziprasidona	112,81	5,1
Flufenazina	10	0,09
Aripiprazol	15	5,02
Clozapina	300	1,77

^a Se han utilizado las dosis modales medias de la fase 1¹³. En el caso de flufenazina se ha usado el mismo coste diario que perfenazina al no estar comercializada en España por vía oral y presentar características farmacológicas similares. Las dosis de aripiprazol y de clozapina son sus Dosis Diarias Definidas³. ^b Se han considerado las especialidades comercializadas con Precio Venta Público más bajo según el Catálogo de medicamentos³.

La olanzapina tiene el mayor coste por unidad de utilidad con un valor de 4,02 euros y la perfenazina el menor con un valor de 0,85 euros (tabla 1). El coste incremental por unidad de utilidad ganada de pasar de la alternativa perfenazina a olanzapina es de 253,35 euros (tabla 1).

La olanzapina obtendría la misma utilidad total que la perfenazina si la medida del criterio coste se redujera un 72,97%, con un valor de 51,9 euros/mes/paciente, tal y como se muestra en el análisis de sensibilidad (fig. 2).

DISCUSIÓN

El procedimiento normalizado de análisis de decisión multiatributo expuesto en este trabajo es un método descrito en la bibliografía para seleccionar los medicamentos para su uso en los hospitales¹⁴. Es una alternativa al análisis coste-efectividad clásico cuando es preciso tener en cuenta múltiples factores para elegir

Tabla 5. Cálculo del criterio coste. Coste por intención de tratar

Tratamiento posterior fase 1	Antipsicótico asignado inicialmente (fase 1), C				
	Olanzapina	Perfenazina	Quetiapina	Risperidona	Ziprasidona
Olanzapina	57.460	5.185	5.865	5.950	3.286,67
Perfenazina	3	334,08	1,95	4,65	0
Quetiapina	2.749,67	3.408,83	21.313,68	2.241,17	1.308,92
Risperidona	806,02	573,12	790,03	6.260,9	436,12
Ziprasidona	1.487,5	646	2.456,5	2.082,5	9.974,75
Flufenazina	3,3	2,1	5,85	2,55	0,45
Aripiprazol	393,23	41,83	543,83	485,27	744,63
Clozapina	457,25	206,5	575,25	525,1	159,3
Total	63.359,97	10.397,46	31.552,09	17.552,14	15.910,84
Coste/pac	192	39,99	95,32	52,08	86,94

Coste mensual de cada antipsicótico (euros) = n.º meses (tabla 3) × 30 días × coste diario (tabla 4)/18 meses; Coste/pac: coste mensual por paciente = coste/n.º pacientes asignados a cada antipsicótico (fig. 1).

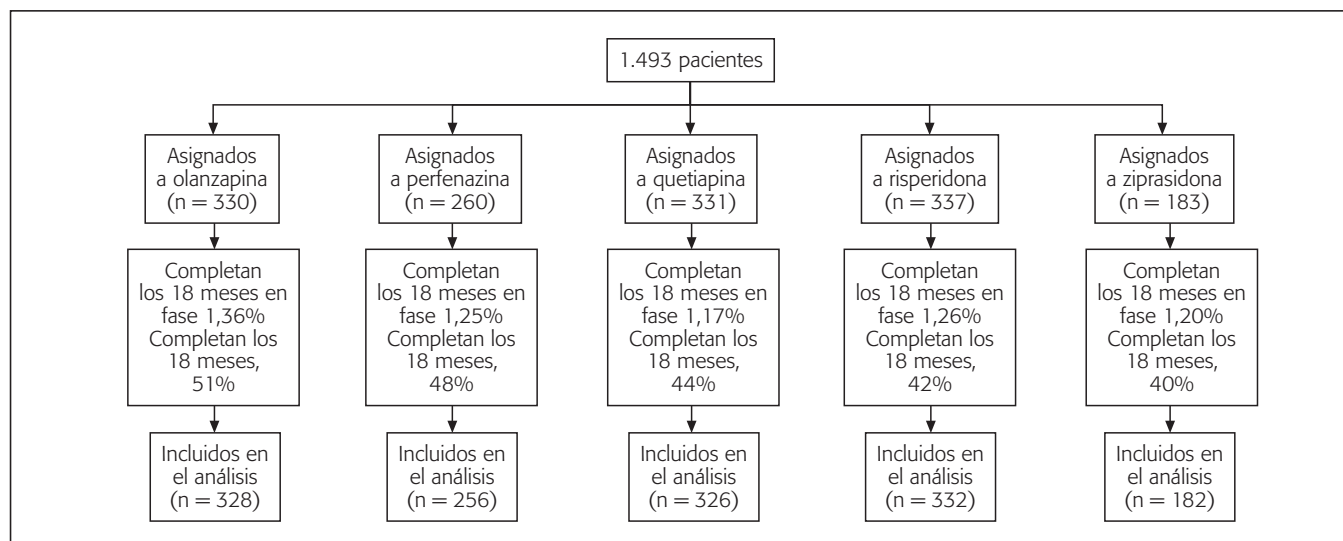


Fig. 1. Progresión de participación en el estudio CATIE. CATIE: Ensayos clínicos de intervención sobre la efectividad de los antipsicóticos.

entre varias alternativas. En este método, la variación de los pesos de cada criterio, así como de los valores de la escala de utilidad, podría cambiar la utilidad total de cada medicamento¹⁴. Los pesos asignados por defecto a los distintos atributos de valoración de los AP en este trabajo se han obtenido de la bibliografía, clasificándolos según su importancia¹. Se han añadido dos nuevos criterios, el cumplimiento y la opinión del paciente, ya que sus medidas se podían obtener del estudio CATIE debido a su importancia en el tratamiento de la esquizofrenia^{13,18}. La opinión del paciente, expresada en AVAC, se ha considerado como un atributo principal ya que los AVAC son una medida del efecto de los medicamentos utilizada en el análisis farmacoeconómico de coste-utilidad, con una puntuación de 2, y no de 3, al no ser éste el criterio principal de valoración del ensayo clínico CATIE.

Los resultados de este trabajo están determinados por los resultados del estudio CATIE¹³ en los criterios de mayor peso. Los motivos que justificaron el ensayo clínico CATIE fueron la controversia existente en la literatura científica en relación a la superioridad en eficacia y seguridad de los AP atípicos respecto a los clásicos^{4,6-11}, así como su elevado coste³. Cerca de una tercera parte del coste del tratamiento de la esquizofrenia es atribuible a los AP en los pacientes que toman AP de segunda generación²⁵. Por otro lado, se trata de un estudio realizado en condiciones si-

milares a las de la práctica real. Se comparó directamente la efectividad de un AP clásico con todos los nuevos AP comercializados en ese momento, utilizando como criterio principal de valoración la discontinuación del tratamiento, un criterio sencillo y habitual en el tratamiento de la esquizofrenia. El estudio CATIE fue patrocinado por el Instituto Nacional para la Salud Mental de Estados Unidos sin financiación por parte de la industria farmacéutica y, por lo tanto, sin los sesgos metodológicos atribuidos a los ensayos con AP en estos casos^{4,26}.

La perfenazina y la olanzapina presentan valores de utilidad muy similares si no se tiene en cuenta el criterio coste. La perfenazina es el medicamento que muestra la mayor puntuación en dicho parámetro y la olanzapina la más baja. Este hecho se debe a los diferentes valores de coste mensual/paciente de ambos AP (tabla 5). En este trabajo, en dicho criterio, sólo se ha tenido en cuenta los costes directos por intención de tratar atribuibles a los AP. El ensayo CATIE valora también los costes de hospitalización y de recursos externos (incluyendo servicios de rehabilitación psicosocial), no encontrando diferencias significativas en la proporción de pacientes, asignados a los diferentes AP, que recibieron los distintos tipos de servicios ni en sus costes¹⁸. En cuanto al coste/día de los AP, la perfenazina presenta un valor muy bajo (tabla 4) ya que es un medicamento antiguo comercializado hace 47 años (tabla 1), mientras que el resto de los AP están todavía protegidos por las patentes, a excepción de la risperidona de la que existen medicamentos genéricos en el mercado desde hace pocos años³. La comercialización de genéricos con olanzapina cambiaría los resultados de este estudio, tal y como se contempla en el análisis de sensibilidad (fig. 2). El mayor número de meses de tratamiento con la olanzapina en la fase 1 (tabla 2), y como consecuencia su mayor coste (tabla 5), queda reflejado en su mayor puntuación en los criterios de eficacia y de cumplimiento del paciente (tabla 1).

Las dosis utilizadas de los AP en la valoración de algunos de los parámetros con más peso de este estudio son las usadas en el

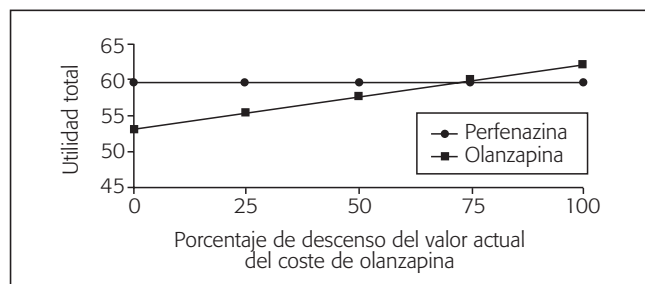


Fig. 2. Análisis de sensibilidad.

estudio CATIE y pueden haber influenciado los resultados (tabla 4). Las dosis diarias de olanzapina, quetiapina y ziprasidona eran superiores a sus DDD, mientras que las de perfenazina y risperidona eran inferiores³. Sin embargo, las dosis usadas se basaron en la información proporcionada por el fabricante de cada medicamento y en los conocimientos derivados de la práctica clínica¹³. Este hecho puede deberse a que las dosificaciones autorizadas por las agencias encargadas de aprobar los medicamentos en los distintos países para su uso en la clínica a veces no coinciden con las dosis terapéuticas óptimas²⁷ y, por otro lado, se podía pretender influenciar los resultados, como es el caso de la risperidona que, con dosis inferiores a 6 mg, presenta menor capacidad de producir efectos extrapiramidales¹³. La risperidona es el antipsicótico con mejor puntuación en seguridad (tabla 1).

La perfenazina muestra la mejor utilidad en el criterio de calidad de vida. Este parámetro fue cuantificado por los AVAC por intención de tratar, al igual que en otros estudios con AP en esquizofrenia²⁸. En este valor se contemplaba el estado de salud del paciente en relación con su sintomatología y con los efectos secundarios producidos por los AP¹⁸. Para evaluar la sintomatología se utilizó la escala de Síntomas Positivos y Negativos de la Esquizofrenia (PANSS) para identificar dichos síntomas y el estado cognitivo del paciente. Si bien hay controversia sobre los mediadores psicopatológicos de la calidad de vida en la esquizofrenia, parece haber un acuerdo sobre el impacto de la sintomatología negativa. Los síntomas negativos y la gravedad de la sintomatología son los responsables de la asociación que se establece en distintos estudios entre las puntuaciones de la escala PANSS y la calidad de vida²⁹. La perfenazina a pesar de su dosificación, inferior a su DDD, y a que ésta se eligió para reducir los posibles síntomas extrapiramidales¹³, muestra la mejor puntuación (tabla 1). En un estudio publicado con pacientes esquizofrénicos a los que se les tenía que cambiar el tratamiento por falta de respuesta o efectos adversos, los AP clásicos mostraban puntuaciones superiores a los atípicos en la escala de calidad de vida seleccionada³⁰.

Una limitación de este trabajo es que los resultados son aplicables en pacientes esquizofrénicos crónicos y no en esquizofrénicos con primeros episodios; sin embargo, los primeros representan un porcentaje elevado del total de pacientes. En un estudio epidemiológico psiquiátrico realizado en Navarra se detectó una tasa de sujetos afectados de un cuadro de esquizofrenia reconocible del 0,52% de la población mayor de 17 años³¹. En la literatura se publican cifras de primeros episodios de esquizofrenia en un año del 1,2-2,4 cada 10.000 habitantes de la población general³¹ (tasa corregida por edad y referida a la población de riesgo). Por ello, del total de la población esquizofrénica, entre un 2,31 y 4,62% son pacientes con un primer episodio.

Los resultados de este trabajo tampoco son aplicables a los pacientes que presentan discinesia tardía ya que en el ensayo CATIE se evitó asignar perfenazina a aquellos que presentaban este efecto neurológico¹³.

En este estudio no se ha incluido el AP atípico aripiprazol ya que se comercializó después de que se iniciara el ensayo clínico

CATIE y, por ello, no existen datos de comparación directa con todos los demás AP de segunda generación. Después de su comercialización, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios ordenó la retirada del mercado del AP atípico sertindol debido al riesgo de arritmias asociadas a su uso y a la notificación de muertes súbitas en pacientes tratados con este medicamento³². En el año 2005 el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Unión Europea (CHMP) permitió nuevamente su comercialización pero se exige para su uso realizar previamente un electrocardiograma y controles periódicos durante el tratamiento³³. Finalmente la amisulprida, antiguo AP utilizado desde el año 1988 en Francia²⁰, empieza a ser considerada como "atípico" en la literatura americana³⁴, a pesar de que presenta características estructurales, farmacológicas y clínicas similares al AP de primera generación sulpirida²¹. En cuanto a los AP clásicos, los resultados de este estudio son sólo válidos para la perfenazina. La perfenazina produce menos efectos neurológicos que el haloperidol, AP clásico usado habitualmente como elemento de comparación en los ensayos clínicos con los nuevos AP. Los AP convencionales son un grupo heterogéneo de medicamentos en cuanto a su estructura química y a sus propiedades farmacológicas, y principalmente en relación con su incidencia de efectos secundarios^{21,35}.

Como conclusión, el AP clásico perfenazina es la alternativa de elección en el paciente esquizofrénico según el método utilizado. El AP de segunda generación olanzapina se convierte también en una alternativa en el caso de que disminuya su coste mensual/paciente, hecho probable con la salida al mercado de especialidades genéricas de este medicamento. Sería interesante realizar estudios de comparación directa entre AP de primera generación y atípicos que incluyeran, además de aripiprazol, a AP clásicos con baja incidencia de efectos secundarios.

Bibliografía

1. Segú Tolsa JL. Elementos para la gestión del medicamento en los sistemas de salud: la visión de la microgestión. Módulo 5. Unidad Didáctica 1. Máster en Economía de la Salud y del Medicamento. Universidad Pompeu Fabra: Barcelona; 2005-2007.
2. Memoria económica. Servicio de Farmacia. Hospital Sagrat Cor, Serveis de Salut Mental: Martorell (Barcelona); 2006.
3. Catálogo de medicamentos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos: Madrid; 2006.
4. Gasto en medicamentos e innovación terapéutica. Butlll Groc. 2004; 17:13-8.
5. Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA. Treatment for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry*. 2005;10:79-104.
6. Rosenheck R, Perlick D, Bingham S, Liu-Mares W, Collins J, Warren S, et al. Effectiveness and cost of olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 290:2693-702.
7. 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.
8. Leucht S, Wahlbeck K, Haman J, Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2003;361:1581-9.
9. Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:553-64.

10. Halliday J, Farrington S, McDonald S, McEvan T, Sharkey V, McCreadie R. Nithsdale schizophrenia surveys 23: movement disorders, 20 year review. *Br J Psychiatry*. 2002;181:422-7.
11. Rochon PA, Stukel TA, Sykora K, Gill S, Garfinkel S, Anderson GM, et al. Atypical antipsychotics and parkinsonism. *Arch Intern Med*. 2005;165:1822-88.
12. Nasrallah HA, Newcomer JW. Atypical antipsychotics and metabolic dysregulation. Evaluation the risk/benefit equation and improving the standard of care. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24:S7-14.
13. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy J, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005;353:1209-23.
14. Ordovás JP, Climente M, Poveda JL. Selección de medicamentos y guía farmacoterapéutica. Disponible en: http://sefh.interguais.com/libros/Tomo1_Cap1-3-1-1.pdf
15. Martínez-Bengoechea MJ, Viniegra A, Saiz de Rozas C, Arana A, Ibarra O, García MG. Criterios de selección de medicamentos para su inclusión en una guía farmacoterapéutica. Elección y ponderación. *Farm Hosp*. 1996;20(1):60-5.
16. Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy J, Swartz MS, Davis SM, Rosenheck RA, et al. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry*. 2006;163:611-22.
17. McEvoy J, Lieberman J, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA, 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;163:600-10.
18. Rosenheck R, Leslie D, Sindelar J, Miller EA, Lin H, Stroup TS, et al. Cost-effectiveness of second-generation antipsychotics and perphenazine in a randomized trial of treatment for chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2006;163:2080-9.
19. Departamentos técnicos de los laboratorios farmacéuticos Astra Zeneca Janssen, Lilly, Merck Farma y Química y Pfizer. Barcelona; 2007.
20. Salazar M, Peralta C, Pastor J. Tratado de psicofarmacología. Bases y aplicación clínica. Madrid: Médica Panamericana; 2005.
21. The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Martindale: the complete drug reference. Londres; 2005.
22. Mallol J, Sureda FX, editores. Stockley. Interacciones farmacológicas. Barcelona; 2004.
23. Richard B, editor. The medical letter on drugs and therapeutics: Compendio de interacciones adversas de medicamentos. Barcelona; 2002.
24. Martínez-Bengoechea MJ, Ibáñez-Carranza JC, Arrizabalaga MJ. Computer program for pharmacy and therapeutics Committees' drug evaluations. *PWS*. 1996;18(5 Suppl A):A25.
25. Freedman R, Carpenter WT, Davis JM, Goldman HH, Tamminga CA, Thomas M. The cost of drugs for schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2006;163:2029-31.
26. Peralta V. Ensayos clínicos, industria farmacéutica y práctica clínica. *Bol Inf Ter de Navarra*. 2005;13(4):29-34.
27. Davis JM, Chen N. Dose response and dose equivalence of antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24:192-208.
28. Polsky D, Doshi JA, Bauer MS, Glick H. Clinical trial-based cost-effectiveness analyses of antipsychotic use. *Am J Psychiatry*. 2006;163:2047-56.
29. Baca E, Cervera S, Cuenca E, Giner J, Leal C, Vallejo J, editores. Trastornos psicóticos. Barcelona: Grupo Ars XXI de Comunicación; 2007.
30. Jones PB, Barnes T, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, 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;63:1079-87.
31. Mata I, Beperet M, Madoz V, grupo Psicost. Nuevas perspectivas en la psicopatología de los trastornos esquizofrénicos. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. 23(1). Disponible en: <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol23/supl1/supl3.html>
32. Retiradas recientes de medicamentos. *Butll Groc*. 1999;12:5-8.
33. Sertindol vuelve al mercado español tras probar su seguridad cardiovascular. Disponible en: http://www.correofarmaceutico.com/rec-templating/templates/correo_farmaceutico/cmp/viewDocument_CF.jsp
34. Leucht S, Pitschel-Walz G, Engel R, Kissling W. Amisulpride, an usual "atypical" antipsychotic: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry*. 2002;159:180-90.
35. Calderón P, Gutiérrez JR, Velasco JJ. Psiquiatría. Disponible en: http://sefh.interguais.com/libros/Tomo2_Cap18.pdf