

Artículo original

Costo efectividad de los antipsicóticos en el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en Colombia[☆]



Hoover Quitian Reyes^{a,*}, Jair Alberto Arciniegas Barrera^b,
Adriana Bohórquez Peñaranda^c y Carlos Gómez Restrepo^d

^a Economista con M. Sc. Investigación en economía. Docente, Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

^b Economista. Asistente de investigación, Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Pontificia Universidad Javeriana. Carrera 7 No. 40 - 62, Bogotá, Colombia

^c Médica psiquiatra, magístra en Epidemiología Clínica. Profesora asistente del departamento de Psiquiatría y Salud Mental. Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

^d Médico psiquiatra, psicoanalista, psiquiatra de enlace, magíster en Epidemiología Clínica. Profesor titular y Director del Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Pontificia Universidad Javeriana. Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 25 de julio de 2014

Aceptado el 15 de diciembre de 2014

On-line el 4 de julio de 2015

Palabras clave:

Agentes antipsicóticos

Esquizofrenia

Análisis de costo efectividad

R E S U M E N

Objetivo: Evaluar la costo-efectividad de antipsicóticos empleados en el tratamiento de la esquizofrenia.

Métodos: Se analizaron por separado los antipsicóticos de primera línea y los demás mediante un modelo de Markov con horizonte temporal de cinco años para pacientes en tratamiento de mantenimiento. Los costos fueron tomados desde la perspectiva del Sistema de Salud. La efectividad fue medida en años de vida bajo el mismo esquema de tratamiento. Los resultados y las conclusiones fueron evaluados mediante análisis de sensibilidad determinísticos univariados y multivariados probabilísticos.

Resultados: Dentro de las alternativas de primera línea, la clozapina es el antipsicótico menos costoso con \$472.120 paciente/año y el más efectivo con un promedio de 2,6 años de tratamiento antes de cambiar el medicamento. Para los demás antipsicóticos, el Haloperidol obtuvo la menor razón de costo efectividad con \$291.368.

[☆] La Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento e inicio de la rehabilitación psicosocial de los adultos con esquizofrenia completa fue desarrollada por el grupo que aparece en el anexo de este artículo. Este artículo-resumen fue redactado por los integrantes del grupo que se mencionan bajo el título. La fuente principal del documento es la guía, aclaramos que algunos apartes fueron tomados textualmente del texto de la guía pues no requerían ajustes o modificaciones. Financiación: El desarrollo de la Guía de Atención Integral fue financiado por el Ministerio de Salud y Protección Social y por el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación (Colciencias), mediante Contrato 467 de 2012 suscrito con la Pontificia Universidad Javeriana. Convocatoria 563 de 2012 de Colciencias (Conformación de un banco de proyectos para el desarrollo de Guías de Atención Integral (GAI) Basadas en Evidencia), fue elegido por el Consejo del Programa Nacional de Ciencia y Tecnología de la Salud, el proyecto fue liderado por la Pontificia Universidad Javeriana, en alianza con la Universidad de Antioquia y la Universidad Nacional de Colombia (Alianza CINETS).

* Autor para correspondencia: Hoover Quitian, Pontificia Universidad Javeriana, Facultad de Medicina, Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Carrera 7 No. 40 - 62, Bogotá, Colombia. Correo electrónico.

Correo electrónico: quitianh@javeriana.edu.co (H. Quitian Reyes).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rcp.2015.05.013>

0034-7450/© 2014 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Conclusiones: La clozapina la estrategia dominante entre los antipsicóticos de primera línea y el haloperidol es el más costo efectivo entre los demás antipsicóticos.

© 2014 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cost-effectiveness of Antipsychotics in the Maintenance Treatment of Schizophrenia in Colombia

A B S T R A C T

Keywords:

Antipsychotic agents
Schizophrenia
Cost effectiveness analysis

Objective: Assess the cost-effectiveness of the antipsychotics for treatment of schizophrenia.
Methods: A five-year Markov model was built from patients with schizophrenia on the stage of maintenance. Costs were taken from the perspective of the Colombian health care system (*Sistema General de Seguridad Social en Salud*). The effectiveness was measured in years of life under the same maintenance plan.

Results: The Markov model indicated clozapine as the most cost-effective alternative between the first line antipsychotics and haloperidol is it when comparing other antipsychotics.

Conclusion: Clozapine it's the cost-effectiveness strategy among the first line of antipsychotics and haloperidol is it among the other antipsychotics. Strategies prioritizing the use of cost-effective antipsychotics could improve the resources allocation in the Colombian health care system.

© 2014 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La esquizofrenia es una enfermedad diagnosticada usualmente en el inicio de la edad adulta, cuyos síntomas dependen del contexto y vivencias de quien la padece^{1,2}. Se caracteriza por deformar la percepción y los procesos cognoscitivos, afectando la conducta con comportamientos atípicos, problemas de interlocución, memoria y concentración, aislamiento social, percepción de experiencias extrañas, descuido de la higiene personal y abandono de las labores cotidianas; todo esto acompañado de episodios de exacerbación que incluyen alucinaciones, agitación y angustia².

Por estas razones se ha descrito como uno de los problemas de salud más graves que puede presentar ser humano³, que al afectar la capacidad productiva y de estudiar, así como deteriorar las relaciones sociales^{4,5}, implica una alta carga económica^{6,7}, ocasionando se le relacione frecuentemente con pobreza e indigencia⁵.

En la población mundial, se estima que por cada mil habitantes la esquizofrenia tiene una prevalencia entre 1,4 y 4,6, e incidencia entre 0,16 y 0,42⁸. Su mortalidad asociada, al incrementar los casos de suicidio y tener comorbilidades como diabetes, tabaquismo y obesidad, supera en un 50% a la de la población general.

Para el caso colombiano, la incidencia es de 0,1 por cada mil habitantes⁸ y, en 2005 ocupó el decimoséptimo lugar en carga de enfermedad, con 2,6 Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC) perdidos por cada mil personas⁹.

Las opciones de tratamiento incluyen el uso de antipsicóticos acompañados de intervenciones psiquiátricas, psicológicas y psicosociales¹⁰. Pese a que existe consenso en

la necesidad de tratar a los pacientes con fármacos, debido a que existen varias alternativas, cada una con un perfil de seguridad y eficacia en la prevención de las recaídas diferente¹¹, se presenta una considerable variabilidad en la práctica clínica.

Para apoyar el proceso de toma de decisiones relacionadas con el tratamiento a usar, el presente artículo determina la razón de costo efectividad en la fase de mantenimiento de los antipsicóticos recomendados en la guía clínica de esquizofrenia para Colombia (clozapina, risperidona, paliperidona, olanzapina, amisulpiride, haloperidol, quetiapina, aripiprazol y ziprasidona).

Metodología

Cada antipsicótico se modeló por separado con una cohorte hipotética de mil pacientes diagnosticados con esquizofrenia y estables que inician tratamiento de mantenimiento. Se empleó un Markov, en Microsoft Excel®, de estructura idéntica para todos, compuesto de cuatro estados: *mantenimiento*, *abandono*, *cambio de antipsicótico* y *muerte*, los dos últimos absorbentes. Los ciclos fueron anuales y el horizonte temporal de cinco años.

Todos los integrantes de la cohorte iniciaron en el estado de *mantenimiento*, tomando el antipsicótico modelado, bajo controles periódicos y con la posibilidad desarrollar los efectos adversos propios del medicamento. Los pacientes podían dejar de tomar el antipsicótico y pasar al estado de *abandono*, que se caracteriza por una mayor probabilidad de recaída y desaparición de los eventos adversos de corto plazo, permaneciendo ahí hasta la próxima recaída. Debido a que el psiquiatra es quien puede ordenar modificaciones en el

tratamiento, en el modelo el cambio de antipsicótico solo podía darse luego de una recaída o directamente desde el estado de mantenimiento. Finalmente, la muerte podía presentarse en cualquiera de los estados.

Se supuso que toda recaída implica hospitalización, según expertos colombianos ocurre en más del 95% de los casos; que los pacientes no mueren durante el evento agudo, debido a que éste no dura más de 15 días y usualmente se encuentran sedados en observación médica; que la efectividad no depende de la medicación previa, en razón a que no existe evidencia de que así sea; y que el 50% de quienes recaen cambian de antipsicótico, valor que consultado a expertos y evaluado en el análisis de sensibilidad.

La unidad de efectividad empleada fue el número de años bajo el mismo esquema de tratamiento, debido a que la esquizofrenia es una enfermedad incurable y los antipsicóticos, en la fase de mantenimiento, son empleados para la prevención de las recaídas, sin lograr eliminarlas. Durante el seguimiento, el psiquiatra decide si continúa con el mismo antipsicótico (éxito terapéutico) realizando el balance entre efectividad y seguridad para cada paciente en particular. En consecuencia, un mayor número de recaídas no necesariamente significaría el fracaso del tratamiento. La tasa de descuento fue de 3%.

Las probabilidades se extrajeron de meta-análisis, ensayos clínicos aleatorizados y ensayos clínicos controlados¹²⁻³⁹, que fueron considerados de buena calidad por los desarrolladores de la Guía de tratamiento de la esquizofrenia para Colombia.

Los costos para cada alternativa incluyeron el antipsicótico, el protocolo de seguimiento y el tratamiento de los efectos adversos; fueron calculados desde la perspectiva del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) y expresados en pesos colombianos del 2012 mediante la inflación acumulada. Los precios de los medicamentos fueron consultados en el Sistema de Información de Precios de Medicamentos SISMED de 2012 (administrado por el Ministerio de Protección Social) y el valor monetario de los procedimientos se extrajo del manual tarifario del Instituto de Seguro Social ISS 2001, adicionando el 35% emulando la manera en que negocian prestadores y aseguradores en Colombia. Para la información de insumos se recurrió a las facturas de pacientes con esquizofrenia tratados en cuatro instituciones prestadoras de servicios de salud de Bogotá.

El protocolo de seguimiento y el tratamiento de los efectos adversos fueron consultados a expertos para establecer el consumo de recursos al año.

Exceptuando la clozapina, en la fase de mantenimiento, adicional al antipsicótico, el tratamiento anual debe incluir dos citas de control por medicina general, dos monitoreos de glicemia, dos perfiles lipídicos, dos cuadros hemáticos y un electrocardiograma. El uso de clozapina exige que, durante el primer año, previa toma de cuadro hemático, el paciente sea visto por el psiquiatra una vez por semana durante los tres primeros meses y luego una vez por mes; también se requiere control tanto de la glicemia como del perfil lipídico cada seis meses y un electrocardiograma. Después del primer año la revisión del cuadro hemático y la evaluación por psiquiatra debe realizarse cada tres meses, el examen de glicemia y perfil lipídico cada seis meses y el electrocardiograma una vez por año.

El tratamiento de los efectos adversos consistió en una consulta anual de control o seguimiento por nutrición para el aumento de peso (\$7.398), 3 mg/día de lorazepam en caso de acatisia (\$101.401), 4 mg/día de biperideno si se presenta distonía (\$26.613), y 3 mg/día de biperideno o 50 mg/día difenhidramina para parkinsonismo (\$10.457). El costo del tratamiento de la diabetes fue tomado de Tamayo⁴⁰ y ajustado a precios de 2012 (\$1.588.986).

Para la estimación del costo de la recaída se construyó un caso base mediante el análisis de facturas emitidas al egreso de los pacientes que acudieron por evento agudo y el resultado fue validado por expertos. Se obtuvo un costo promedio de \$ 1.643.944 por recaída.

Se condujeron análisis de sensibilidad determinísticos univariados para evaluar el posible impacto de cambios en los valores de los parámetros del modelo sobre los resultados y las conclusiones. En estos, el modelo fue corrido cien veces modificando en cada una el valor del parámetro evaluado, partiendo en su valor mínimo e incrementando hasta llegar a su máximo. Para incluir el contexto nacional, los valores mínimo y máximo de las probabilidades resultaron de consultas a expertos colombianos sobre su práctica clínica; en el caso de los costos, los valores extremos se tomaron de los datos reportados en el SISMED y el manual tarifario del ISS.

Con el objetivo de evaluar la posibilidad de que más de un parámetro adopte un valor diferente al empleado en el caso base, se realizaron mil simulaciones probabilísticas en las que cada parámetro adoptó diferentes valores siguiendo una distribución de probabilidad asignada. Se supuso que las probabilidades seguían una función de distribución beta, debido a que ésta puede emplearse para variables aleatorias continuas que únicamente adopten valores entre cero y uno; y que los costos tenían asociada una función gamma, en virtud de que no arroja valores negativos y es utilizada frecuentemente para modelar tiempo, ingresos y costos.

Finalmente se calculó la razón de costo utilidad para verificar si las diferencias en el perfil de efectos adversos, y su consecuente afección de la calidad de vida, podrían modificar las conclusiones. Debido a que no existen utilidades para Colombia, se utilizaron utilidades reportadas en la literatura⁴¹ y se validó su ordenamiento con un grupo focal conformado por personas con esquizofrenia, familiares y especialistas colombianos, aplicando la metodología usual⁴²⁻⁴⁴ basada en una escala visual análoga.

Del estudio de McIntyre et al.⁴⁵ se extrajeron los valores de acatisia 0,69, aumento de peso 0,71 y pseudoparkinsonismo o parkinsonismo 0,68; de Ascher-Svanum et al.⁴⁶ se tomó la utilidad para los síntomas extrapiramidales 0,88; y para diabetes el promedio de los valores reportados por Davies et al.; Heeg et al., Furiak et al., Kasteng et al., Mehnert et al., Ascher-Svanum et al., McIntyre et al.^{32,45-50}, 0,75.

En concordancia con la recomendación de la guía de tratamiento de la esquizofrenia para Colombia, los antipsicóticos de primera línea (Clozapina, Risperidona, Paliperidona, Olanzapina y Amilsupiride) fueron analizados por separado.

Resultados

Con un promedio de 2,61 años en mantenimiento antes de cambiar de antipsicótico, dentro de las alternativas de primera

Tabla 1 – Probabilidades y costos empleados en el modelo

Primera línea					
	Clozapina	Risperidona	Paliperidona	Olanzapina	Amisulpiride
<i>Probabilidad (fuente)</i>					
<i>[máximo] – [mínimo]</i>					
Recaída	13,77% (12) [12%] – [16,91%]	37,19% (22,24–26,35,36) [2,35%] – [46,48%]	33,00% (32) [24,7%] – [41,25%]	25,25% (12) [2,35%] – [34,30%]	22,22% (12) [9,60%] – [27,77%]
Adherencia	57,00% (19) [55,40%] – [58,90%]	47,30% (37) [5,60%] – [65,80%]	52,90% (32) [39,68%] – [66,30%]	40,30% (29) [20%] – [60%]	41,43% (13) [31,07%] – [51,79%]
Parkinsonismo	27,42% (20) [20,25%] – [37%]	6% (37) [2%] – [32,40%]	0,90% (33) [0,68%] – [1,13%]	6,19% (14) [1,70%] – [28%]	17,02% (14) [12,77%] – [21,28%]
Acatisia	11,30% (20) [2,6%] – [14,12%]	12,70% (29) [0,62%] – [31,60%]	13,90% (33) [10,43%] – [17,38%]	9,55% (14,29) [2,40%] – [33,30%]	15,96% (14) [14,30%] – [19,95%]
Distonia	7% (21) [5,25%] – [8,75%]	5,05% (38) [0,34%] – [6,31%]	0,90% (33) [0,68%] – [1,13%]	0% (14) [0%] – [0%]	3,19% (14) [2,39%] – [3,99%]
Diabetes	11,70% (15) [3,97%] – [14,62%]	16,60% (15) [8,15%] – [20,75%]	1,60% (32) [1,22%] – [2%]	27,70% (25) [20,77%] – [40,50%]	0,33% (15) [0,25%] – [0,41%]
Aumento de peso	12,60% (22) [6,67%] – [37,21%]	16,20% (22,25,29) [5,90%] – [47,27%]	1,60% (32) [1,22%] – [20%]	46,61% (14,22,29) [13,80%] – [85,54%]	43,06% (14) [32,29%] – [53,82%]
Dosis diaria mg.	200	4	6	10	200
<i>Precio anual tratamiento con antipsicóticos</i>					
Base	\$ 73.956	\$1.229.971	\$ 2.581.869	\$ 2.588.195	\$ 3.764.501
Máximo	\$ 3.133.942	\$5.244.484	\$3.154.796	\$7.197.468	\$ 5.248.064
Mínimo	\$ 25.269	\$ 100.741	\$ 555.346	\$ 47.267	\$ 2.780.873
Segunda línea					Sin antipsicótico
	Haloperidol	Quetiapina	Aripiprazol	Ziprasidona	
<i>Probabilidad (fuente)</i>					
<i>[máximo] – [mínimo]</i>					
Recaída	20,11%(14,23–27,41) [3,29%] –[41,20%]	50,00% (12) [37,50%] – [62,50%]	17,12% (12) [12,84%] – [23%]	17,65% (12) [3,50%] – [25,30%]	64,00% (11) [48,00%] – [80,00%]
Adherencia	43,70% (28) [32,78%] – [54,63%]	50,96% (14) [20%] – [57,40%]	54,12% (16) [36,88%] – [64,85%]	62,20% (14) [20%] – [77,75%]	36% (11) [27,00%] – [45,00%]
Parkinsonismo	34,25% (14) [3,97%] – [54,80%]	10,59% (14) [7,94%] – [13,24%]	7,78% (17) [5,83%] – [11,40%]	16,18% (14) [12,13%] – [20,22%]	N/A
Acatisia	21,71% (14,23,29) [1%] – [51,20%]	12,94% (14) [1,98%] – [16,17%]	6,10% (17) [2%] – [13,60%]	19,04% (14,39) [7,60%] – [27,94%]	N/A
Distonia	1,37% (14) [0,35%] – [1,71%]	1,18% (14) [0,88%] – [1,47%]	1,98% (17) [1,48%] – [3%]	1,18% (14) [0,88%] – [1,47%]	N/A
Diabetes	1,59% (30) [1,20%] – [1,99%]	15% (31) [11,25%] – [40,20%]	7,50% (15) [5,62%] – [31,90%]	6,50% (15) [4,87%] – [36,10%]	N/A
Aumento de peso	22,66% (14) [2,10%] – [53,49%]	42,23% (14,34) [26,73%] – [45,45%]	26,04% (18) [2%] – [32,55%]	37,21% () [1,85%] – [46,51%]	N/A
Dosis diaria mg.	4	200	15	80	N/A

Tabla 1 – (Continuación)

	Segunda línea				Sin antipsicótico
	Haloperidol	Quetiapina	Aripiprazol	Ziprasidona	
<i>Precio anual tratamiento con antipsicóticos</i>					
Base	\$ 41.693	\$ 1.075.660	\$ 1.929.895	\$ 2.207.970	
Máximo	\$ 60.158	\$2.191.468	\$4.175.304	\$2.774.706	
Mínimo	\$ 25.782	\$ 10.173	\$ 783.011	\$1.698.282	

Fuente: elaboración de los autores con base en la literatura.

Tabla 2 – Costo efectividad por cada 1.000 personas con esquizofrenia

Medicamentos	Costo total	Efectividad	Costo / Efectividad	Razón de costo efectividad incremental
<i>Primera línea</i>				
Clozapina	\$ 1.232.705.253	2.611	\$ 472.053	N/A
Risperidona	\$ 4.714.991.797	2.199	\$2.143.797	Dominada
Paliperidona	\$ 8.875.682.694	2.307	\$3.847.005	Dominada
Olanzapina	\$ 9.913.395.712	2.521	\$3.932.611	Dominada
Amisulpiride	\$13.758.684.688	2.585	\$5.323.433	Dominada
<i>Otros antipsicóticos</i>				
Haloperidol	\$ 760.138.562	2.609	\$ 291.368	N/A
Quetiapina	\$ 3.456.760.851	1.928	\$1.792.483	Dominada
Aripiprazol	\$ 6.797.024.603	2.619	\$2.595.541	\$606.069.242
Ziprasidona	\$ 8.175.628.295	2.487	\$3.287.574	Dominada

Fuente: elaboración de los autores.

línea, la clozapina resultó ser la más efectiva y la de menor costo con \$472.053 por año de tratamiento.

Entre los demás antipsicóticos, el más efectivo fue el aripiprazol con 2,60 años antes de modificar el tratamiento, sin embargo su razón de costo efectividad incremental frente a la siguiente alternativa en términos de efectividad, el haloperidol, fue de \$606.069.242, muy superior a tres veces el producto interno bruto (PIB) per cápita (\$14.287.805)⁵¹. Con excepción del aripiprazol, el haloperidol reportó mayor efectividad y menores costos frente a los demás antipsicóticos que no están en el grupo de primera línea (tabla 1).

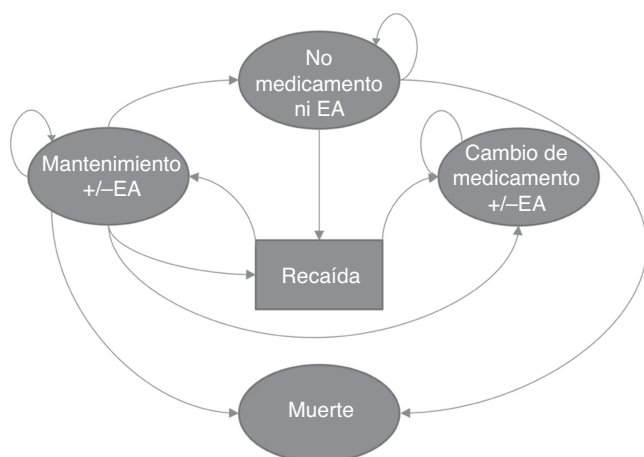


Figura 1 – Modelo.

Fuente: elaboración de los autores.

En ningún caso los costos anuales de tratamiento del mantenimiento fueron superiores al PIB per cápita de 2012. La tabla 2 resume los resultados de costo efectividad de todos los antipsicóticos evaluados (fig. 1).

Los análisis de sensibilidad mostraron que las diferencias en efectividad entre los antipsicóticos no son considerables,

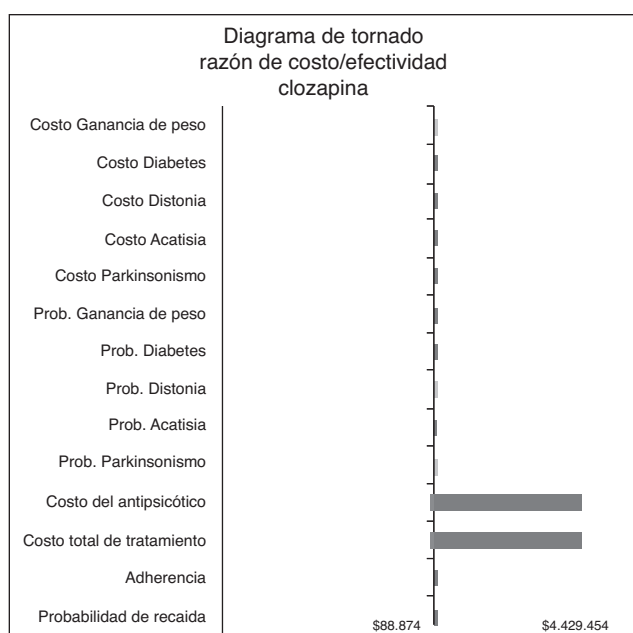


Figura 2 – Diagrama de tornado clozapina.

Fuente: elaboración de los autores.

en consecuencia el costo del antipsicótico es la única variable que podría cambiar la direccionalidad de las conclusiones. En razón a que todos tienen un comportamiento similar, la figura 2 únicamente se muestra gráfico de tornado correspondiente a la clozapina.

En el análisis de sensibilidad probabilístico, el 100% de las simulaciones de todos los antipsicóticos resultaron en razones de costo efectividad inferiores a tres veces el PIB per cápita.

El cálculo de los años de vida ajustados por calidad, en los antipsicóticos de primera línea, arrojó el mismo ordenamiento obtenido con las efectividades. Para los demás medicamentos el haloperidol reportó más años de vida ajustados por calidad (AVAC), seguido por el aripiprazol, las demás posiciones se mantuvieron. En consecuencia, si los valores de las utilidades reportadas en la literatura son similares a las de la población colombiana, las conclusiones no serían sensibles al ajuste por calidad de vida.

Conclusión

Para el mantenimiento de la esquizofrenia en pacientes adultos, bajo la perspectiva del SGSSS colombiano, la clozapina es la estrategia dominante cuando se le compara con los antipsicóticos de primera línea. Entre los demás antipsicóticos, el haloperidol es el medicamento más costo-efectivo.

Discusión

Los antipsicóticos cuentan con perfiles diferentes de efectos adversos que modifican la calidad de vida, por lo que encontrarse estable es un estado de salud diferente dependiendo el medicamento que se esté empleando para el tratamiento de mantenimiento. Para incluir estas diferencias en la evaluación se requiere calcular la costo - utilidad, infortunadamente no es posible hacerlo para Colombia debido a que no se han realizado estudios que estimen la valoración de la población general de los diferentes estados de salud y por definición estas mediciones no son extrapolables entre poblaciones. Por la importancia de evaluar la calidad de vida asociado a cada antipsicótico, aunque esta evaluación corresponde a un estudio de costo efectividad, adicionalmente se halló la razón de costo utilidad empleando utilidades reportadas en la literatura para otras poblaciones y su ordenamiento se validó con un grupo focal conformado por pacientes, psiquiatras y familiares. Los resultados mostraron que realizar una evaluación de costo - utilidad permitirá contar con una medida más precisa sobre los costos y beneficios asociados a cada medicamento, pero probablemente no alteraría el orden obtenido en esta evaluación.

Las evaluaciones económicas constituyen información útil para la toma de decisiones en los casos en los que el criterio médico determine que existe más de una alternativa y éstas involucren un consumo de recursos diferente. La efectividad y bajos costos de la clozapina hacen que, entre los antipsicóticos de primera línea, resulte la estrategia dominante, sin embargo, por su perfil de efectos adversos, en guías de práctica clínica para esquizofrenia como la inglesa, se recomienda usar este medicamento solo después de haber acudido a otras alternativas⁵². Por esta razón el resultado

de esta evaluación debe acompañarse de la recomendación de la guía para Colombia que indica que la clozapina únicamente podrá emplearse en la primera línea si se realiza el seguimiento adecuado por parte del psiquiatra.

Con relación a los resultados de los demás antipsicóticos, que el haloperidol haya superado en efectividad a todos, exceptuando al aripiprazol, muestra que los antipsicóticos de segunda generación, cuyo costo es mayor, no necesariamente son mejores.

Aunque existen diferencias en efectividad entre los medicamentos evaluados, éstas no son muy elevadas, en contraposición sí existen distancias considerables en sus costos, esta es la razón por la que precio del medicamento es la variable que mayor impacto tiene sobre la razón de costo efectividad y podría cambiar las conclusiones del presente artículo, explicando las diferencias frente a otras publicaciones. Por ejemplo, en estudios conducidos en Europa Occidental, el aripiprazol, la ziprasidona y la clozapina son las alternativas más costo-efectivas⁵³⁻⁵⁷, mientras que los llevados a cabo en América del Norte señalan a olanzapina, clozapina y risperidona como los que tiene el mejor balance entre costos y beneficios⁵⁸⁻⁶².

Conflictos de interés

Los responsables y participantes declaramos no tener conflictos de interés frente a las mismas, no estar involucrados como investigadores en ensayos clínicos en curso sobre el tema, no haber recibido donaciones o beneficios por parte de los grupos interesados en las recomendaciones y no hacer parte de grupos profesionales con conflictos de interés.

Agradecimientos

Este artículo fue desarrollado como parte de la guía de práctica clínica para el tratamiento de la esquizofrenia en población adulta, financiada por el Ministerio de la protección social y el departamento administrativo de ciencia, tecnología e innovación COLCIENCIAS, mediante Contrato No. 467 de 2012 suscrito con la Pontificia Universidad Javeriana, institución seleccionada entre quienes se presentaron a la convocatoria 563 de 2012 para la elaboración de Guías de Atención Integral GAI en el Sistema General de Seguridad Social en Salud.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bartholomeusz CF, Allott K. Neurocognitive and social cognitive approaches for improving functional outcome in early psychosis: theoretical considerations and current state of evidence. *Schizophr Res Treat.* 2012;2012:815315.
2. Britain) NCC for MH (Great. Schizophrenia: the NICE guideline on core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care. London: Royal College of Psychiatrists; 2010.
3. Where next with psychiatric illness? *Nature.* 1988;336(6195):95-6.
4. Corbera S, Wexler BE, Ikezawa S, Bell MD. Factor structure of social cognition in schizophrenia: is empathy preserved? *Schizophr Res Treat.* 2013;2013:409205.

5. Lo P, Siu AMH. Social cognition and work performance of persons with schizophrenia in a Chinese population. *Work Read Mass*. 2014.
6. Beard SM, Maciver F, Clouth J, Rütther E. A decision model to compare health care costs of olanzapine and risperidone treatment for schizophrenia in Germany. *Eur J Health Econ HEPAC Health Econ Prev Care*. 2006;7(3):165-72.
7. Knapp M, Simon J, Percudani M, Almond S. Economics of Schizophrenia: A Review. En: Rioj, Sartorius N, editores. *Schizophrenia* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2003. p. 413-88 [cited 2014 Jan 20]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/0470861649.ch6/summary>.
8. Jablensky A. Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2000;250(6):274-85.
9. Rodríguez J, Acosta N, Enrique R. CARGA DE ENFERMEDAD COLOMBIA 2005 [Internet]. Bogotá, Colombia: Pontificia Universidad Javeriana - Centro de proyectos para el desarrollo CENDEX; 2008 Oct. Available from: <http://www.cendex.org.co/GPES/informes/PresentacionCarga.Informe.pdf>
10. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry*. 2004;161 2 Suppl:1-56.
11. Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Salanti G, et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2012;379(9831):2063-71.
12. Kishimoto T, Agarwal V, Kishi T, Leucht S, Kane JM, Correll CU. Relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of second-generation antipsychotics versus first-generation antipsychotics. *Mol Psychiatry*. 2013;18(1):53-66.
13. Lecrubier Y, Quintin P, Bouhassira M, Perrin E, Lancrenon S. The treatment of negative symptoms and deficit states of chronic schizophrenia: olanzapine compared to amisulpride and placebo in a 6-month double-blind controlled clinical trial. *Acta Psychiatr Scand*. 2006;114(5):319-27.
14. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IPM, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet*. 2008;371(9618):1085-97.
15. Nielsen J, Skadhede S, Correll CU. Antipsychotics associated with the development of type 2 diabetes in antipsychotic-naïve schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2010;35(9):1997-2004.
16. Cutler AJ, Marcus RN, Hardy SA, O'Donnell A, Carson WH, McQuade RD. The efficacy and safety of lower doses of aripiprazole for the treatment of patients with acute exacerbation of schizophrenia. *GNS Spectr*. 2006;11(9):691-702, quiz 719.
17. Khanna P, Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schwarz S, El-Sayeh HG, et al. Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2:CD006569.
18. McQuade RD, Stock E, Marcus R, Jody D, Gharbia NA, Vanveggel S, et al. A comparison of weight change during treatment with olanzapine or aripiprazole: results from a randomized, double-blind study. *J Clin Psychiatry*. 2004;65 Suppl 18:47-56.
19. Rosenheck R, Cramer J, Xu W, Thomas J, Henderson W, Frisman L, et al. A comparison of clozapine and haloperidol in hospitalized patients with refractory schizophrenia. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia. *N Engl J Med*. 1997;337(12):809-15.
20. Tollefson GD, Birkett MA, Kiesler GM, Wood AJ. Lilly Resistant Schizophrenia Study Group. Double-blind comparison of olanzapine versus clozapine in schizophrenic patients clinically eligible for treatment with clozapine. *Biol Psychiatry*. 2001;49(1):52-63.
21. Lieberman JA, Phillips M, Gu H, Stroup S, Zhang P, Kong L, et al. Atypical and conventional antipsychotic drugs in treatment-naïve first-episode schizophrenia: a 52-week randomized trial of clozapine vs chlorpromazine. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2003;28(5):995-1003.
22. Graham CN, Mauskopf JA, Lawson AH, Ascher-Svanum H, Bruhn D. Updating and confirming an industry-sponsored pharmacoeconomic model: comparing two antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2012;15(1):55-64.
23. Kane JM, Lauriello J, Laska E, Di Marino M, Wolfgang CD. Long-term efficacy and safety of iloperidone: results from 3 clinical trials for the treatment of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28 2 Suppl 1:S29-35.
24. Lindner LM, Marasciulo AC, Farias MR, Grohs GEM. Economic evaluation of antipsychotic drugs for schizophrenia treatment within the Brazilian Healthcare System. *Rev Saúde Pública*. 2009;43 Suppl 1:62-9.
25. Edwards NC, Locklear JC, Rupnow MFT, Diamond RJ. Cost effectiveness of long-acting risperidone injection versus alternative antipsychotic agents in patients with schizophrenia in the USA. *Pharmacoeconomics*. 2005;23 Suppl 1:75-89.
26. Csernansky JG, Mahmoud R, Brenner R. Risperidone-USA-79 Study Group. A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. *N Engl J Med*. 2002;346(1):16-22.
27. De Sena EP, Santos-Jesus R, Miranda-Scippa A, Quarantini L, de C, Oliveira IR, de. Relapse in patients with schizophrenia: a comparison between risperidone and haloperidol. *Rev Bras Psiquiatr São Paulo Braz* 1999. 2003;25(4):220-3.
28. Gaebel W, Riesbeck M, Wölwer W, Klimke A, Eickhoff M, von Wilmsdorff M, et al. Maintenance treatment with risperidone or low-dose haloperidol in first-episode schizophrenia: 1-year results of a randomized controlled trial within the German Research Network on Schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(11):1763-74.
29. Keefe RSE, Young CA, Rock SL, Purdon SE, Gold JM, Breier A, et al. One-year double-blind study of the neurocognitive efficacy of olanzapine, risperidone, and haloperidol in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2006;81(1):1-15.
30. Sacchetti E, Turrina C, Parrinello G, Brignoli O, Stefanini G, Mazzaglia G. Incidence of diabetes in a general practice population: a database cohort study on the relationship with haloperidol, olanzapine, risperidone or quetiapine exposure. *Int Clin Psychopharmacol*. 2005;20(1):33-7.
31. Edwards NC, Rupnow MFT, Pashos CL, Botteman MF, Diamond RJ. Cost-effectiveness model of long-acting risperidone in schizophrenia in the US. *Pharmacoeconomics*. 2005;23(3):299-314.
32. Mehnert A, Nicholl D, Pudas H, Martin M, McGuire A. Cost effectiveness of paliperidone palmitate versus risperidone long-acting injectable and olanzapine pamoate for the treatment of patients with schizophrenia in Sweden. *J Med Econ*. 2012;15(5):844-61.
33. Coppola D, Liu Y, Gopal S, Remmerie B, Samtani MN, Hough DW, et al. A one-year prospective study of the safety, tolerability and pharmacokinetics of the highest available dose of paliperidone palmitate in patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2012;12:26.

34. Chen EYH, Hui CLM, Lam MML, Chiu CPY, Law CW, Chung DWS, et al. Maintenance treatment with quetiapine versus discontinuation after one year of treatment in patients with remitted first episode psychosis: randomised controlled trial. *BMJ*. 2010;341, c4024.
35. Cooper D, Moisan J, Abdous B, Grégoire J-P. A population-based cost-effectiveness analysis of olanzapine and risperidone among ambulatory patients with schizophrenia. *Can J Clin Pharmacol J Can Pharmacol Clin*. 2008;15(3):e385-97.
36. Crespo-Facorro B, Pérez-Iglesias R, Ramirez-Bonilla M, Martínez-García O, Llorca J, Luis Vázquez-Barquero J. A practical clinical trial comparing haloperidol, risperidone, and olanzapine for the acute treatment of first-episode nonaffective psychosis. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(10):1511-21.
37. Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ, Potvin JH, Andersen SW, Beasley C Jr, et al. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol*. 1997;17(5):407-18.
38. Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ, Carson WH, Ali M, Stock E, et al. Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(7):681-90.
39. Arato M, O'Connor R, Meltzer HY. ZEUS Study Group. A 1-year, double-blind, placebo-controlled trial of ziprasidone 40, 80 and 160 mg/day in chronic schizophrenia: the Ziprasidone Extended Use in Schizophrenia (ZEUS) study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2002;17(5):207-15.
40. Diana Tamayo. Diabetes en Colombia: costos asociados con su cuidado. *Obs Diabetes Colomb*. 2013:1-8.
41. 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 J Am Med Assoc*. 2003;290(20):2693-702.
42. Drummond MF. Métodos para la Evaluación Económica de Los Programas de Asistencia Sanitaria. Ediciones Díaz de Santos. 2001:382.
43. Mavranzouli I. A Review and Critique of Studies Reporting Utility Values for Schizophrenia-Related Health States. *PHARMACOECONOMICS*. 2010;28(12):1109-21.
44. Ministerio de la Protección Social de Colombia., Guía Metodológica para la elaboración de Guías Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud, Colombiano. Ministerio de la Protección Social de Colombia. 2010.
45. McIntyre RS, Cragin L, Sorensen S, Naci H, Baker T, Roussy J-P. Comparison of the metabolic and economic consequences of long-term treatment of schizophrenia using ziprasidone, olanzapine, quetiapine and risperidone in Canada: a cost-effectiveness analysis. *J Eval Clin Pract*. 2010;16(4):744-55.
46. Ascher-Svanum H, Furiak NM, Lawson AH, Klein TM, Smolen LJ, Conley RR, et al. Cost-effectiveness of several atypical antipsychotics in orally disintegrating tablets compared with standard oral tablets in the treatment of schizophrenia in the United States. *J Med Econ*. 2012;15(3):531-47.
47. Davies LM, Barnes TRE, Jones PB, Lewis S, Gaughran F, Hayhurst K, et al. A randomized controlled trial of the cost-utility of second-generation antipsychotics in people with psychosis and eligible for clozapine. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2008;11(4):549-62.
48. Heeg B, Buskens E, Botteman M, Caleo S, Ingham M, Damen J, et al. The cost-effectiveness of atypicals in the UK. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2008;11(7):1007-21.
49. Furiak NM, Ascher-Svanum H, Klein RW, Smolen LJ, Lawson AH, Montgomery W, et al. Cost-effectiveness of olanzapine long-acting injection in the treatment of patients with schizophrenia in the United States: a micro-simulation economic decision model. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(4):713-30.
50. Kasteng F, Eriksson J, Sennfalt K, Lindgren P. Metabolic effects and cost-effectiveness of aripiprazole versus olanzapine in schizophrenia and bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2011;124(3):214-25.
51. Banco de la República de Colombia. PIB total y por habitante [Internet]. 2014 [cited 2014 Jan 23]. Available from: <http://www.banrep.gov.co/es/pib>
52. NICE. CG82 Schizophrenia (update): full guideline [Internet]. NICE. [cited 2013 May 3]. Available from: <http://www.nice.org.uk/>
53. Bernardo M, Azanza JR, Rubio-Terrés C, Rejas J. Cost-effectiveness analysis of the prevention of relapse of schizophrenia in the longitudinal study Ziprasidone Extended Use in Schizophrenia (ZEUS). *Actas Esp Psiquiatr*. 2007;35(4):259-62.
54. Davies A, Vardeva K, Loze J-Y, L'italien GJ, Sennfalt K, Baardewijk M. van. Cost-effectiveness of atypical antipsychotics for the management of schizophrenia in the UK. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(11):3275-85.
55. Revicki DA. Pharmacoeconomic studies of atypical antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res*. 1999;35 Suppl:S101-9.
56. De Ridder A, De Graeve D. Comparing the cost effectiveness of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia using the net-benefit regression approach. *Pharmacoeconomics*. 2009;27(1):69-80.
57. Hayhurst KP, Brown P, Lewis SW. The cost-effectiveness of clozapine: a controlled, population-based, mirror-image study. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. 2002;16(2):169-75.
58. Palmer CS, Brunner E, Ruiz-Flores LG, Paez-Agraz F, Revicki DA. A cost-effectiveness clinical decision analysis model for treatment of Schizophrenia. *Arch Med Res*. 2002;33(6):572-80.
59. Palmer CS, Revicki DA, Genduso LA, Hamilton SH, Brown RE. A cost-effectiveness clinical decision analysis model for schizophrenia. *Am J Manag Care*. 1998;4(3):345-55.
60. Zhang M, Owen RR, Pope SK, Smith GR. Cost-effectiveness of clozapine monitoring after the first 6 months. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53(10):954-8.
61. Ascher-Svanum H, Stensland MD, Peng X, Faries DE, Stauffer VL, Osuntokun OO, et al. Cost-effectiveness of olanzapine vs. aripiprazole in the treatment of schizophrenia. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(1):115-22.
62. Bounthavong M, Okamoto MP. Decision analysis model evaluating the cost-effectiveness of risperidone, olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia. *J Eval Clin Pract*. 2007;13(3):453-60.