

Análisis de costes y consecuencias del tratamiento de la esquizofrenia con aripiprazol en España: proyección de sus efectos sobre la diabetes y la enfermedad coronaria (estudio STAR)

Carlos Rubio-Terrés · Darío Rubio-Rodríguez · Enrique Baca Baldomero

Published online: 20 May 2014

© The Author(s) 2014. This article is published with open access at Springerlink.com

Resumen *Objetivo* Los pacientes con esquizofrenia padecen elevadas tasas de morbilidad y mortalidad, en parte debidas al aumento del riesgo de diabetes y enfermedad cardiovascular. El estudio STAR mostró un menor riesgo de efectos adversos metabólicos con aripiprazol que con el tratamiento antipsicótico estándar (olanzapina, quetiapina o risperidona). Se estimaron los costes y las consecuencias sanitarias de ambos tratamientos a largo plazo.

Métodos De acuerdo con los resultados del estudio STAR, se hizo una proyección para un periodo de 10 años de los riesgos de diabetes y enfermedad coronaria, mediante los modelos de Stern y Framingham, respectivamente, en los pacientes tratados con aripiprazol o con el tratamiento estándar. La prevalencia y los costes (directos e indirectos) de la diabetes y de la enfermedad coronaria (actualizados al año 2012) se obtuvieron de fuentes españolas.

Resultados El número de casos de diabetes evitados (23,4 casos por 1.000 pacientes tratados) en pacientes tratados con aripiprazol en comparación con el tratamiento estándar, daría lugar a un ahorro de 16.565.145 € (costes directos e indirectos) en la población española durante un periodo de 10 años. Del mismo modo, con aripiprazol se evitarían 3,7 casos de enfermedad coronaria por cada 1.000 pacientes tratados, lo que generaría un ahorro de 4.507.264 € (costes directos e indirectos) en 10 años. El ahorro total en España, en ese periodo, sería de 21.072.409 € (costes directos e indirectos).

Conclusión En comparación con el tratamiento estándar, aripiprazol podría reducir los casos de diabetes y enfermedad coronaria, así como generar considerables ahorros en la población española, a consecuencia de su favorable perfil metabólico.

Palabras clave Aripiprazol · Antipsicóticos atípicos orales · Coste-efectividad · Diabetes · Esquizofrenia

Abstract *Objective* Patients with schizophrenia suffer from high rates of morbidity and mortality, in part due to the increased risk of diabetes and cardiovascular disease. The STAR study showed a reduced risk of metabolic adverse effects with aripiprazole compared with standard antipsychotic treatment (olanzapine, quetiapine, or risperidone). We estimated the costs and health consequences of both long-term treatments.

Methods Based on the STAR trial results, a projection for a period of 10 years of diabetes and coronary heart disease risk was carried out with Stern and Framingham models, respectively, in patients treated with standard therapy or aripiprazole. The prevalence and costs (direct and indirect) of diabetes and coronary heart disease (updated to 2012) were obtained from Spanish sources.

Results The number of diabetes cases avoided (23.4 cases per 1,000 patients treated) in patients treated with aripiprazole compared with standard treatment, would result in a saving of €16,565,145 (direct and indirect costs) in the Spanish population during a period of 10 years. Similarly, aripiprazole would prevent 3.7 cases of coronary heart disease per 1,000 patients treated, generating savings of €4,507,264 (direct and indirect costs) in 10 years. The total savings for Spain in that period would be €21,072,409 (direct and indirect costs).

Conclusions Compared with standard therapy, aripiprazole may reduce the incidence of diabetes and heart disease, and

C. Rubio-Terrés (✉) · D. Rubio-Rodríguez
HEALTH VALUE, Virgen de Aránzazu, 21, 5ºB, 28034 Madrid, España
e-mail: crubioterres@healthvalue.org

E. Baca Baldomero
Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España

may generate substantial savings in the Spanish population as a result of its favorable metabolic profile.

Keywords Aripiprazole · Atypical oral antipsychotic agents · Cost-effectiveness · Diabetes · Schizophrenia

Introducción

La esquizofrenia es un trastorno psicótico grave, con una prevalencia que varía según los estudios [1], y se estima generalmente en 1 caso por cada 100 habitantes [2], por lo que se calcula que en España hay más de 400.000 pacientes adultos con esquizofrenia [3].

Estos pacientes sufren elevadas tasas de morbilidad y mortalidad, siendo su esperanza de vida un 20% inferior a la de la población general [4], en buena parte debido al aumento de la incidencia de las enfermedades cardiovasculares y de la diabetes [5, 6].

El tratamiento farmacológico es un elemento indispensable en el tratamiento de los pacientes con esquizofrenia [2]. Actualmente se dispone en España de varios antipsicóticos atípicos orales (AAO) (amisulprida, aripiprazol, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona, sertindol y ziprasidona) [7] que son al menos tan efectivos como los convencionales y parecen causar menos efectos extrapiramidales que estos [2, 8, 9]. Sin embargo, algunos AAO y convencionales se han relacionado con efectos adversos metabólicos, como ganancia de peso [10], dislipidemia [9] y disregulación de la glucosa, lo que podría aumentar el riesgo de enfermedad coronaria y de diabetes en la población con esquizofrenia [2, 11–14].

Dado que los perfiles de eficacia de los AAO parecen ser similares [8, 9, 15], para la toma de decisiones clínicas es importante establecer si existen diferencias en su impacto metabólico y cardiovascular [8, 16].

Aripiprazol es un AAO con actividad agonista parcial sobre los receptores D₂ de dopamina [17], y por tanto con un perfil farmacológico diferente al de otros AAO.

En un ensayo clínico aleatorizado de tipo pragmático (*Schizophrenia Trial of Aripiprazole*, STAR), realizado en 12 países europeos, se comparó aripiprazol con el tratamiento antipsicótico estándar (consistente en olanzapina, quetiapina o risperidona, conforme a la opinión de los psiquiatras participantes en el estudio) [18]. Los resultados mostraron una mayor efectividad de aripiprazol en algunos de los parámetros evaluados (*Investigator Assessment Questionnaire*, escala *Clinical Global Impression CGI-I* de calidad de vida). Por otra parte, en comparación con el tratamiento estándar, con aripiprazol hubo un menor impacto sobre los factores de riesgo metabólico (colesterol total, colesterol LDL, triglicéridos, prolactina sérica, glucemia en ayunas y ganancia de peso) al cabo de 26 semanas de tratamiento [18]. Estos

resultados, junto con la utilización de modelos predictivos, permitieron a Blonde y cols. [19] predecir los riesgos de diabetes y enfermedad coronaria a largo plazo en pacientes tratados con aripiprazol o tratamiento estándar. Estas proyecciones han sido utilizadas para estimar los costes asociados a la diabetes y a la enfermedad coronaria con ambos tratamientos en el Reino Unido, habiéndose publicado los resultados en 2009 [20]. En el presente trabajo, se hace el mismo ejercicio para los pacientes con esquizofrenia en el sistema sanitario español.

Métodos

Pacientes

La población diana representa el conjunto hipotético de pacientes en los que se realiza el análisis teórico y, por tanto, la población a la que pueden aplicarse los resultados del estudio. La población diana fueron pacientes con las características de los del estudio STAR [18]: con esquizofrenia (según los criterios DSM-IV), 18–65 años de edad y candidatos a un cambio de tratamiento antipsicótico por problemas de tolerancia o mal control de la enfermedad con el tratamiento actual. En el estudio STAR se aleatorizaron 555 pacientes de 98 centros correspondientes a 12 países europeos: 284 recibieron aripiprazol (15–30 mg/día) y 271 el tratamiento estándar (el médico pudo elegir entre olanzapina [5–20 mg/día], quetiapina [100–800 mg/día] o risperidona [2–8 mg/día]) durante 26 semanas. El 58% y el 61% de los pacientes completaron el tratamiento con aripiprazol y el tratamiento estándar, respectivamente [18]. Las características basales demográficas, psiquiátricas y metabólicas de los pacientes esquizofrénicos del estudio STAR se recogen en la Tabla 1 [18].

Evaluación metabólica y predicción de riesgos

En la Tabla 2 se presentan los cambios medios de los valores basales de los factores de riesgo metabólicos a las 26 semanas de tratamiento estándar o con aripiprazol [18]. Blonde y cols. [19] han publicado un análisis *post hoc* del estudio STAR [18, 20] en el que proyectaron los datos observados de incidencia de diabetes y enfermedad coronaria a un periodo de 7,5 y 10 años, respectivamente, para los pacientes tratados con aripiprazol o el tratamiento estándar. Para estimar los riesgos, se recogieron los cambios medios observados con los tratamientos en comparación con los niveles basales de los siguientes parámetros metabólicos en ayunas: colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos, glucemia y peso corporal [18].

La incidencia proyectada de diabetes (definida por el tratamiento con insulina o un hipoglucemiante oral o bien

Tabla 1 Características basales demográficas y psiquiátricas de los pacientes esquizofrénicos del estudio STAR [18, 20]

Características basales	Tratamiento estándar (N = 271)	Aripiprazol (N = 284)
Edad, media ± DE, años	38,3 ± 11,1	38,1 ± 10,8
% de hombres	60%	60%
Tipo de esquizofrenia, n (%)		
Desorganizada	32 (11,8)	24 (8,5)
Catatónica	4 (1,5)	3 (1,1)
Paranoide	172 (63,5)	189 (66,5)
Residual	36 (13,3)	31 (10,9)
Indiferenciada	27 (10,0)	37 (13,0)
Duración de la enfermedad, media ± DE, años	10,7 ± 9,6	10,3 ± 9,6
Edad en la primera hospitalización por esquizofrenia, media ± DE, años	28,7 ± 8,7	28,3 ± 8,5
Parámetros metabólicos		
Colesterol total, media ± DE, mmol/l	5,45 ± 1,1 (n = 245)	5,51 ± 1,1 (n = 262)
Colesterol LDL, media ± DE, mmol/l	3,23 ± 1,0 (n = 245)	3,17 ± 0,2 (n = 261)
Colesterol HDL, media ± DE, mmol/l	1,32 ± 0,4 (n = 242)	1,29 ± 0,4 (n = 262)
Triglicéridos, media ± DE, mmol/l	2,20 ± 1,6 (n = 241)	2,15 ± 1,6 (n = 261)
Glucemia en ayunas, media ± DE, mmol/l	5,39 ± 1,0 (n = 115)	5,42 ± 1,0 (n = 114)
Peso corporal, media ± DE, Kg	81,0 ± 17,0 (n = 269)	80,4 ± 17,5 (n = 284)

DE: desviación estándar o típica; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad

Tabla 2 Cambios medios de los valores basales de los factores de riesgo metabólico a las 26 semanas del tratamiento estándar o con aripiprazol [18, 20]

Parámetros metabólicos	Tratamiento estándar	Aripiprazol	Diferencia	Valor de P
Colesterol total, media ± DE, mmol/l	-0,20 ± 0,29	-0,53 ± 0,29	-0,33	<0,001
Colesterol LDL, media ± DE, mmol/l	-0,15 ± 0,64	-0,35 ± 0,62	-0,19	<0,001
Colesterol HDL, media ± DE, mmol/l	-0,010 ± 0,18	-0,052 ± 0,18	0,042	0,028
Triglicéridos, media ± DE, mmol/l	-0,15 ± 0,29	-0,52 ± 1,02	-0,38	<0,001
Glucemia en ayunas, media ± DE, mmol/l	0,18 ± 0,08	0,01 ± 0,08	0,17	0,146
Peso corporal, media ± DE, Kg	1,40 ± 5,01	-1,30 ± 6,42	-2,7	<0,001

DE: desviación estándar o típica; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad

por unos niveles de glucemia $\geq 6,9$ mmol/l) [21] en una cohorte hipotética de 1.000 pacientes, durante un periodo de 7,5 años, se estimó para los grupos de tratamiento mediante el modelo desarrollado por Stern y cols. (*San Antonio Heart Disease Study*, SAHDS) [11]. Las variables incluidas en el modelo (edad, sexo, raza, nivel de glucemia en ayunas, presión arterial sistólica, niveles de colesterol HDL en ayunas, índice de masa corporal y padres o hermanos diabéticos) se obtuvieron del estudio STAR. Debido a que el estado de ayuno fue variable en dicho estudio, la predicción del riesgo de diabetes se limitó a los pacientes en ayunas [20].

Blonde y cols. [19] proyectaron la incidencia de enfermedad coronaria (definida como el riesgo de sufrir angina de pecho, infarto de miocardio o muerte por esas causas) en cada grupo de tratamiento, para una cohorte hipotética de 1.000 pacientes, durante un periodo de 10 años, utilizando la

ecuación del riesgo del estudio Framingham [22]. Del mismo modo que en el modelo de diabetes, las variables necesarias para el modelo de Framingham se obtuvieron siempre que fue posible de los pacientes del estudio STAR [18]. El tabaquismo no se recogió en el estudio STAR, motivo por el cual las tasas de tabaquismo se obtuvieron de una muestra de pacientes europeos con esquizofrenia (71% en hombres y 42% en mujeres) [23].

Las diferencias entre los tratamientos se expresaron como reducción del riesgo absoluto y como NNT (número de pacientes que es necesario tratar con aripiprazol para evitar 1 acontecimiento adverso [diabetes o enfermedad coronaria] con el tratamiento estándar; es decir 1/reducción del riesgo absoluto) [20].

El riesgo proyectado a largo plazo de diabetes y enfermedad coronaria con aripiprazol y el tratamiento estándar de

Tabla 3 Riesgo proyectado a largo plazo de diabetes y enfermedad coronaria con aripiprazol y el tratamiento estándar de la esquizofrenia, calculados utilizando los modelos de Stern y Framingham, respectivamente [20]

Medición del riesgo	Aripiprazol	Tratamiento estándar	Reducción del riesgo absoluto (NNT)
Riesgo de diabetes proyectado a 7,5 años (modelo de Stern) ^a			
Basal	0,1515	0,1513	
Postbasal	0,1507	0,1739	
Cambio observado	-0,0008	0,0226	-0,0234 (43)
Riesgo de enfermedad coronaria a los 10 años (modelo de Framingham) ^b			
Basal	0,0601	0,0629	
Postbasal	0,0565	0,0630	
Cambio observado	-0,0036	0,0001	-0,0037 (270)

NNT: número de pacientes que debe ser tratado con el fármaco más seguro, para evitar un caso de diabetes o de enfermedad coronaria

^aPredicciones limitadas a la submuestra de pacientes en ayunas, por coherencia con las especificaciones del modelo de Stern [11]

^bPredicciones realizadas sobre la muestra completa, conforme a las especificaciones del modelo de Framingham [12]

la esquizofrenia, calculados utilizando los modelos de Stern y Framingham, respectivamente, se presentan en la Tabla 3 [18, 20].

Estimación del impacto sobre los costes

Las predicciones de riesgo de diabetes y enfermedad coronaria, se asociaron a los costes (tanto directos como indirectos [laborales]) del tratamiento de ambas complicaciones en España. Todos los costes se presentan en euros (€) del año 2012.

Tanto los datos epidemiológicos como los de costes se obtuvieron de fuentes españolas. Para el cálculo de los costes en la población de pacientes con esquizofrenia, además de las predicciones de riesgo anteriormente explicadas, se tomaron las premisas siguientes: (i) La población española se estima en 46.116.779 habitantes en el año 2012 [24]; (ii) Una prevalencia de esquizofrenia en España del 1%, por lo que se estiman 461.168 pacientes [2]; (iii) Un coste anual directo/indirecto de un paciente con diabetes de 1.587/1.225 € en el año 2005 [25] (1.885/1.455 €, actualizados al año 2012) [26]; (iv) Una prevalencia estimada de enfermedad coronaria en España de 763.239 casos [27, 28]; y (v) Un coste anual directo/indirecto de un paciente con enfermedad coronaria de 1.587/1.589 € en el año 2012, estimado a partir del estudio de Leal y cols. [29]. En el caso base del modelo se incluyeron los costes anuales por paciente de los fármacos antipsicóticos (1.976,83 € para aripiprazol y 482,59 € para el promedio del tratamiento estándar con olanzapina, quetiapina y risperidona, calculado conforme a sus tasas de utilización en el estudio STAR) [18].

El horizonte temporal del estudio fue de 10 años. Se descontaron los costes anualmente un 3,5% [30].

Caso base y análisis de sensibilidad

En el caso base se utilizaron los valores medios de las variables. Se hicieron análisis de sensibilidad simples univariantes para comprobar la estabilidad de los resultados del caso base al modificar cada una de las siguientes variables: (i) Prevalencia de la esquizofrenia en España (0,8%–1,2%); (ii) Coste directo anual de un paciente con diabetes ($\pm 20\%$); (iii) Coste indirecto anual de un paciente con diabetes ($\pm 20\%$); (iv) Coste directo anual de un paciente con enfermedad coronaria ($\pm 20\%$); (v) Coste indirecto anual de un paciente con enfermedad coronaria ($\pm 20\%$); (vi) Tasa de descuento anual de los costes (0–6%); y, finalmente, (vii) Sin incluir el coste de los fármacos antipsicóticos.

Resultados

El número de casos de diabetes evitados (23,4 casos por 1.000 pacientes tratados; NNT = 43) en pacientes tratados con aripiprazol en comparación con el tratamiento estándar (Tabla 3) daría lugar a un ahorro de 16.565.145 € (costes directos e indirectos) en la población española durante un periodo de 10 años (Tabla 4). Del mismo modo, con aripiprazol se evitarían 3,7 casos de enfermedad coronaria por cada 1.000 pacientes tratados (NNT = 270) (Tabla 3), lo que generaría un ahorro de 4.507.264 € (costes directos e indirectos) en 10 años (Tabla 4; Fig. 1). El ahorro total en España, en ese periodo, sería de 21.072.409 € (costes directos e indirectos). El ahorro para el Sistema Nacional de Salud (SNS), considerando únicamente los costes directos sanitarios, ascendería a 5.759.378 €.

Los análisis de sensibilidad confirmaron la estabilidad del caso base, con ahorros totales (costes directos e indirectos) que oscilaron entre un mínimo de 16,8 y un máximo de 25,3 millones de euros en 10 años (Tabla 5).

Tabla 4 Costes acumulados evitados directos e indirectos (descontados al 3,5% anual) con aripiprazol, en comparación con el tratamiento estándar, por diabetes (DM) y enfermedad coronaria (EC) a lo largo de 10 años (euros de 2.012)

Años	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Costes directos evitados por DM	407.418 €	801.059 €	1.181.388 €	1.548.855 €	1.903.897 €	2.246.932 €	2.578.367 €	2.898.594 €	3.207.991 €	3.506.927 €
Costes indirectos evitados por DM	1.517.042 €	2.982.782 €	4.398.957 €	5.767.241 €	7.089.255 €	8.366.563 €	9.600.678 €	10.793.059 €	11.945.117 €	13.058.218 €
Costes directos evitados por EC	261.679 €	514.509 €	758.789 €	994.809 €	1.222.847 €	1.443.174 €	1.656.050 €	1.861.727 €	2.060.449 €	2.252.451 €
Costes indirectos evitados por EC	261.953 €	515.048 €	759.585 €	995.852 €	1.224.129 €	1.444.687 €	1.657.786 €	1.863.679 €	2.062.609 €	2.254.813 €
TOTAL										21.072.409 €

Discusión

La proyección del riesgo metabólico mediante los modelos de Stern y Framingham indica que, en comparación con el tratamiento estándar con AAO, el tratamiento con aripiprazol daría lugar a menos casos de diabetes durante 7,5 años y de enfermedad coronaria durante un periodo de 10 años. La proyección de los costes sugiere que, en comparación con el tratamiento estándar, aripiprazol puede generar ahorros a largo plazo para el SNS y para el conjunto de la sociedad, gracias a la reducción de los casos de diabetes y de enfermedad coronaria relacionados con los fármacos antipsicóticos [16].

En el estudio se hicieron varias asunciones. En primer lugar, las diferencias en el riesgo metabólico se obtuvieron del ensayo clínico aleatorizado STAR. Estos resultados se utilizaron para predecir la reducción a largo plazo del riesgo de diabetes y de enfermedad coronaria, mediante los modelos de Stern y Framingham, respectivamente [11, 22]. A este respecto, debe comentarse que el modelo de Framingham puede ser más conservador que el modelo de Stern, motivo por el cual se estimó que se evitarían más casos de diabetes (y más ahorro por esta complicación) que de enfermedad coronaria [20].

El presente análisis adolece de las siguientes limitaciones [20]: (i) tanto el modelo de Framingham como el de Stern asumieron que no se cambiaría el tratamiento antipsicótico durante el periodo de la simulación; (ii) los niveles de riesgo se calcularon a partir del estudio STAR, de 6 meses de duración, por lo que se estima que las diferencias entre los tratamientos observadas en los niveles de colesterol LDL y colesterol HDL y las reducciones del riesgo a largo plazo estarían posiblemente subestimadas; de hecho, las diferencias en los niveles de colesterol entre aripiprazol y olanzapina fueron mayores en un estudio de 52 semanas de duración [31]; (iii) en los modelos se asumió que, durante el periodo de simulación, los niveles metabólicos permanecerían estables, lo que podría ocasionar tanto una infraestimación como una sobreestimación de los riesgos de complicaciones; (iv) los riesgos de padecer diabetes o enfermedad coronaria pueden diferir entre los distintos AAO considerados estándares (olanzapina, quetiapina y risperidona); sin embargo, el diseño del estudio STAR no permitió establecer estas posibles diferencias, siendo los riesgos estimados válidos para los tres fármacos en su conjunto [19]; y, finalmente, (v) se asumió para el cálculo de los costes que las probabilidades de aparición de diabetes y/o enfermedad coronaria permanecerían constantes a lo largo de los 10 años de la simulación.

Este análisis está basado en los resultados de un ensayo clínico pragmático [18] y, en consecuencia, los riesgos y costes asociados estimados deberían reflejar (con una mayor

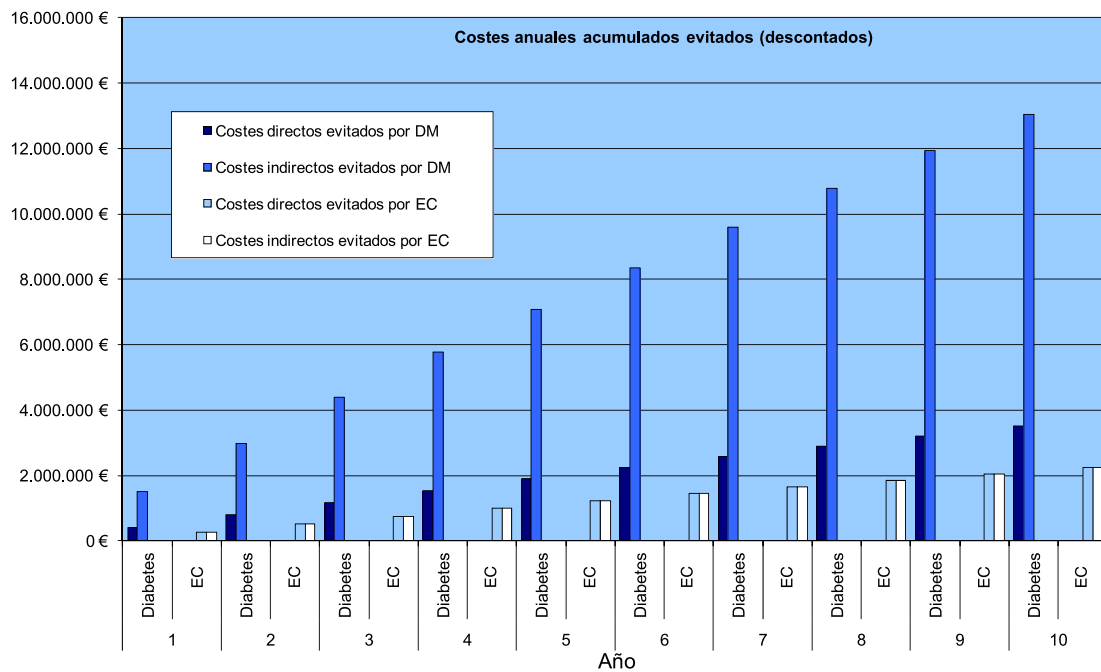


Figura 1 Costes acumulados evitados directos e indirectos (descontados al 3,5% anual) con aripiprazol, en comparación con el tratamiento estándar, por diabetes (DM) y enfermedad coronaria (EC) a lo largo de 10 años (€ de 2012)

Tabla 5 Análisis de sensibilidad: costes (directos e indirectos) acumulados evitados con aripiprazol, en comparación con el tratamiento estándar, por diabetes y enfermedad coronaria (EC) en un periodo de 10 años (euros de 2012)

Parámetro modificado	Valor basal	Modificación	Costes evitados
Caso base	–	–	21.072.409 €
Análisis de sensibilidad			
Prevalencia de la esquizofrenia en España	1%	0,8%–1,2%	16.857.927–25.286.890 €
Costes directos de la diabetes en España (por paciente y año)	1.885 €	±20%	17.688.939–24.455.878 €
Costes indirectos de la diabetes en España (por paciente y año)	1.455 €	±20%	18.460.765–23.684.052 €
Costes directos de la EC en España (por paciente y año)	1.587 €	±20%	20.621.918–21.522.899 €
Costes indirectos de la EC en España (por paciente y año)	1.589 €	±20%	20.621.446–21.523.371 €
Tasa de descuento anual de los costes	3,5%	0%–6%	25.337.752–18.648.806 €
Coste de adquisición de los fármacos	Incluidos	Excluidos	34.482.829 €

EC: enfermedad coronaria

probabilidad que con los diseños explicativos) lo que ocurre en la práctica clínica diaria [20, 32]. Los resultados observados en el estudio STAR respecto a la hiperlipidemia han sido confirmados en un estudio de casos y controles que se llevó a cabo en los Estados Unidos en 13.133 casos de hiperlipidemia en adultos con tratamiento antipsicótico [33]. De acuerdo con este estudio, el menor *odds ratio* (OR; IC95%) de asociación entre el tratamiento y el efecto adverso se produjo con aripiprazol [1,19; 0,94–1,52], siendo considerablemente mayor con quetiapina [1,52; 1,40–1,65], risperidona [1,53; 1,43–1,64] y olanzapina [1,56; 1,47–1,67].

En el estudio de Barnett y cols., realizado con costes del Reino Unido, previamente publicado [20], los ahorros (di-

rectos e indirectos) obtenidos a los 10 años son mayores que los de nuestro estudio (44 millones de euros en el Reino Unido frente a 21 millones de euros en España, euros de 2012). Esta diferencia se debería principalmente al hecho de que el estudio británico no incluyó los costes desagregados de los fármacos antipsicóticos (solo los costes globales de la diabetes y de la enfermedad coronaria), lo que sí se hizo en nuestro estudio. Por otra parte, en España el coste anual por paciente con diabetes o con enfermedad coronaria es menor que en el Reino Unido [20].

Dado que el estudio STAR, conforme al criterio de los investigadores de los doce países europeos participantes [18], tomó como tratamiento estándar olanzapina, quetiapina y

risperidona, en el presente modelo no se ha incluido el antipsicótico ziprasidona.

De acuerdo con los resultados del presente estudio, en comparación con el tratamiento estándar, aripiprazol podría reducir los casos de diabetes y enfermedad coronaria, así como generar considerables ahorros en la población española de pacientes esquizofrénicos, a consecuencia de su favorable perfil metabólico.

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

Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and the source are credited.

Bibliografía

1. Consenso Español sobre Evaluación y Tratamiento de la Esquizofrenia. Pamplona: Sociedad Española de Psiquiatría, Octubre de 1998. Disponible en: [http://www.fundacion-salto.org/documentos/Tratamiento de la esquizofrenia \(SEP\).pdf](http://www.fundacion-salto.org/documentos/Tratamiento de la esquizofrenia (SEP).pdf) (consulta: 7 de enero de 2012).
2. San Emeterio M, Aymerich M, Faus G, Guillaumon I, Illa JM, Lulucat L, et al. Guía de práctica clínica para la atención al paciente con esquizofrenia. Versión extensa. GPC01/2003. Barcelona: Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médicas; 2003.
3. Asociación Mundial de Psiquiatría. La esquizofrenia abre las puertas. Programa Institucional de la Asociación Mundial de Psiquiatría para combatir el estigma y la discriminación debidos a la esquizofrenia. Disponible en: http://www.esquizofreniabrelaspuertas.com/documentos/Dossier_Inst_SCH.pdf (consulta: 7 de enero de 2012).
4. Newman SC, Bland RC. Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: a record linkage study. *Can J Psychiatry*. 1991;36:239–45.
5. Brown S. Excess mortality of schizophrenia. A metaanalysis. *Br J Psychiatr*. 1997;171:502–8.
6. Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatr*. 2000;177:212–7.
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm&version=new> (consulta: julio de 2009).
8. Bagnall AM, Jones L, Ginnelly L, Lewis R, Glanville J, Gilbody S, et al. A systematic review of atypical antipsychotic drugs in schizophrenia. *Health Technol Assess*. 2003;7(13):1–193.
9. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, 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.
10. McQuade RD, Stock E, Marcus R, Jody D, Gharbia NA, Vanveggel S, Archibald D, Carson WH. A comparison of weight change during treatment with olanzapine or aripiprazole: results from a randomized, double-blind study. *J Clin Psychiatr*. 2004;65(Suppl 18):47–56.
11. Stern MP, Williams K, Haffner SM. Identification of persons at high risk for type 2 diabetes mellitus: do we need the oral glucose tolerance test? *Ann Intern Med*. 2002;136:575–81.
12. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97:1837–47.
13. Bobes J, Arango C, Aranda P, Carmena R, Garcia-Garcia M, Rejas J. Cardiovascular and metabolic risk in outpatients with schizophrenia treated with antipsychotics: results of the CLAM-ORS Study. *Schizophr Res*. 2007;90:162–73.
14. Goff DC, Sullivan LM, McEvoy JP, Meyer JM, Nasrallah HA, Daumit GL, et al. A comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. *Schizophr Res*. 2005;80:45–53.
15. Haro JM, Salvador-Carulla L. The SOHO (Schizophrenia Outpatient Health Outcome) study: implications for the treatment of schizophrenia. *CNS Drugs*. 2006;20:293–301.
16. American Diabetes Association. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes (American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity). *Diabetes Care*. 2004;27:596–601.
17. Lieberman JA. Dopamine partial agonists: a new class of antipsychotic. *CNS Drugs*. 2004;18:251–67.
18. Kerwin R, Millet B, Herman E, Banki CM, Lublin H, Pans M, et al. A multicentre, randomized, naturalistic, open-label study between aripiprazole and standard of care in the management of community-treated schizophrenic patients Schizophrenia Trial of Aripiprazole: (STAR) study. *Eur Psychiatr*. 2007;22:433–43.
19. Blonde L, Kan HJ, Gutterman EM, L'Italien GJ, Kim MS, Hanssens L, McQuade RD. Predicted risk of diabetes and coronary heart disease in patients with schizophrenia: aripiprazole versus standard of care. *J Clin Psychiatr*. 2008;69:741–8.
20. Barnett AH, Millar HL, Loze JY, L'Italien GJ, van Baardewijk M, Knapp M. UK cost-consequence analysis of aripiprazole in schizophrenia: diabetes and coronary heart disease risk projections (STAR study). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;259:239–47.
21. Jin H, Meyer JM, Jeste DV. Atypical antipsychotics and glucose dysregulation: a systematic review. *Schizophr Res*. 2004;71:195–212.
22. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97:1837–47.
23. Kelly C, McCreadie RG. Smoking habits, current symptoms, and premorbid characteristics of schizophrenic patients in Nithsdale. *Scotl Am J Psychiatr*. 1999;156:1751–7.
24. Instituto Nacional de Estadística. Estimación de la población actual de España. 1 de octubre de 2012. Disponible en: <http://www.ine.es> (consulta: 7 de enero de 2013).
25. González P, Faure E, del Castillo A, Rubio-Terrés C, et al (Grupo de Trabajo para el Estudio del Coste de la Diabetes). El coste de la diabetes mellitus en España. Una revisión sistemática de la literatura médica. *Med Clin (Barc)*. 2005;127:776–84.
26. Instituto Nacional de Estadística. Actualización de rentas con el IPC general (sistema IPC base 2011) para periodos anuales completos. Disponible en: <http://www.ine.es/calcula/> (consulta: 7 de enero de 2013).
27. Lobos JM, Royo-Bordonada MA, Brotons C, Álvarez-Sala L, Armario P, Maiques A, et al, del Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC). Guía Europea de Prevención Cardiovascular en la Práctica Clínica. Adaptación española del CEIPC 2008. SEMERGEN. 2009;35:66–85.
28. Banegas JR, Villar F, Graciani A, Rodríguez-Artalejo F. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en España. *Rev Esp Cardiol*. 2006;6(Suppl.):3G–12G.
29. Leal J, Luengo-Fernández R, Gray A, Petersen S, Rayner M. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *Eur Heart J*. 2006;27:1610–9.

30. National Institute for Clinical Excellence. Guide to the methods of technology appraisal. London: National Institute for Clinical Excellence; 2004.
31. Chrzanowski WK, Marcus RN, Torbeyns A, Nyilas M, McQuade RD. Effectiveness of long-term aripiprazole therapy in patients with acutely relapsing or chronic, stable schizophrenia: a 52-week, open-label comparison with olanzapine. *Psychopharmacol (Berl)*. 2006;189:259–66.
32. Rubio Terrés C. Pharmacoeconomic analysis in new drug development: a pragmatic approach to efficiency studies. *Clin Res Reg Aff*. 1998;15:209–23.
33. Olfson M, Marcus SC, Corey-Lisle P, Tuomari AV, Hines P, L'Italien GJ. Hyperlipidemia following treatment with antipsychotic medications. *Am J Psychiatr*. 2006;163:1821–5.