

Análisis coste-utilidad de la Asenapina versus Olanzapina en el tratamiento del Trastorno Bipolar Tipo I

Informe final

Resumen

Este documento es el informe final que presenta la descripción, resultados, discusión y conclusiones obtenidas tras el desarrollo de un modelo de evaluación económica que compara, en términos de coste-utilidad, la eficiencia de la asenapina y la olanzapina como tratamientos del Trastorno Bipolar Tipo I.

Información del documento

Proyecto Análisis coste-utilidad de la asenapina versus olanzapina EFG en el tratamiento del Trastorno Bipolar Tipo I

Autores (p.o. alfabético) Iván Castilla Rodríguez^{1,2}
Leticia Cuéllar-Pompa¹
Lidia García Pérez^{1,2}
Lilisbeth Perestelo Pérez^{1,2}
Pilar Pinilla Domínguez^{1,2}
Juan Manuel Ramos Goñi^{1,2}
Pedro Serrano Aguilar^{1,2}
Cristina Valcárcel Nazco¹

1 Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS)

2 Ciber de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)

Colaboradores Carlos De las Cuevas Castresana (Universidad de La Laguna, Canarias)
Consuelo De Dios Perrino (Hospital Universitario La Paz, Madrid)
Julio López Bastida (Fundación Canaria de Investigación y Salud "FUNCIS" y Universidad de Castilla La Mancha, Castilla La Mancha)

Revisores externos José Leal (Universidad de Oxford, Reino Unido)
Oliver Rivero Arias (Universidad de Oxford, Reino Unido)

Agradecimientos Los autores de este informe quieren expresar su agradecimiento a María del Carmen Bujalance Jiménez (SESCS) por colaboración en la fase de documentación de este proyecto. También quieren expresar su agradecimiento a Amado Rivero Santana (SESCS) por su asesoramiento clínico en la fase de diseño del modelo.

Fecha de ejecución Mayo 2011 - Enero 2012

Conflicto de intereses: Este trabajo ha sido financiado por Lundbeck mediante un convenio incondicionado de investigación con el CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)

Índice

1	Introducción.....	8
1.1	El trastorno bipolar como problema de salud.....	8
1.2	Tecnologías terapéuticas disponibles	9
1.2.1	Olanzapina	10
1.2.2	Asenapina	10
2	Objetivo del estudio.....	11
3	Métodos	12
3.1	Revisión de la literatura	12
3.1.1	Estrategias de búsqueda.....	12
3.1.2	Diagrama de flujo	12
3.2	Población objetivo	13
3.3	Estructura del modelo.....	14
3.3.1	Definición de los estados del modelo.....	14
3.3.2	Definición de las transiciones entre estados	19
3.4	Estimación de probabilidades de transición	21
3.4.1	Estrategia general.....	22
3.4.2	Probabilidades de los estados de manía y eutimia.....	26
3.4.3	Probabilidades de los estados depresivos.....	29
3.4.4	Probabilidades de suicidio y muerte	31
3.4.5	Probabilidades de la alternativa de tratamiento.....	31
3.5	Estimación de los costes	31
3.5.1	Uso de recursos sanitarios.....	31
3.5.2	Costes unitarios	35
3.5.3	Perspectiva social	36
3.6	Estimación de las utilidades	36
3.7	Consideraciones de los efectos adversos.....	37
3.7.1	Incidencias	37
3.7.2	Utilidades.....	38
3.7.3	Uso de recursos	39
3.7.4	Costes unitarios	40
3.8	Análisis de sensibilidad	41
4	Resultados	50
4.1	Resultados del modelo determinista desde la perspectiva del sistema sanitario	50
4.2	Resultados del modelo determinista desde la perspectiva social.....	53
4.3	Resultados de modelo probabilístico	53
4.3.1	Perspectiva del sistema sanitario	53

4.3.2	Perspectiva social	57
5	Discusión.....	58
5.1	Novedades y avances del modelo de evaluación económica	58
5.1.1	Modelo del NICE	59
5.1.2	Modelo de Calvert et al.	60
5.1.3	Modelo de Mckendrick et al.....	60
5.1.4	Modelo de Soares-Weiser et al.	60
5.2	Comparación con otros modelos para el trastorno bipolar tipo I.....	61
5.3	Limitaciones	61
5.4	Necesidades de investigación futura	64
6	Conclusiones	66
	Bibliografía.....	67
Anexo A.	Estrategias de búsqueda.....	77
Anexo B.	Cálculo de parámetros del modelo	83

Índice de Figuras

Figura 1.- Diagrama de flujo	13
Figura 2.- Estados de salud obtenidos a partir de la historia natural del TBP I	15
Figura 3.- Etapas de tratamiento	15
Figura 4.- Modelo conceptual incluyendo el cambio de tratamiento	16
Figura 5.- Estado maniaco desagregado (omitiendo el estado de muerte)	17
Figura 6.- Estado depresivo desagregado.....	17
Figura 7.- Estado de eutimia desagregado	18
Figura 8.- Estado de tratamiento alternativo desagregado.....	19
Figura 9.- Estado de muerte desagregado.....	19
Figura 10.- Detalle de las transiciones desde un episodio maniaco/mixto no hospitalizado.....	20
Figura 11.- Detalle de las transiciones desde un episodio maniaco/mixto hospitalizado.....	20
Figura 12.- Detalle de las transiciones tras el tratamiento de estabilización de manía	21
Figura 13.- Detalle de las transiciones desde el estado de eutimia	21
Figura 14.- Esquema del método de estimación de probabilidades	23
Figura 15.- Plano coste-efectividad incremental (Asenapina vs Olanzapina).....	55
Figura 16.- Impacto de los parámetros sobre los costes incrementales (Asenapina vs Olanzapina).....	56
Figura 17.- Impacto de los parámetros sobre los AVACs incrementales (Asenapina vs Olanzapina).....	57

Índice de Tablas

Tabla 1.- Odd ratios empleados en el modelo.....	23
Tabla 2.- Probabilidades de transición empleadas en el modelo.....	24
Tabla 3.- Uso de recursos en servicios sanitarios para cada estado de salud	32
Tabla 4.- Dosis diaria de los tratamientos principales para los estados de manía y eutimia	33
Tabla 5.- Dosis diaria de los tratamientos principales para los estados de depresión.....	34
Tabla 6.- Dosis diaria del tratamiento concomitante	34
Tabla 7.- Proporción de pacientes con tratamiento concomitante para la rama de olanzapina	34
Tabla 8.- Proporción de pacientes con tratamiento concomitante para la rama de asenapina	34
Tabla 9.- Costes unitarios de los servicios sanitarios.....	35
Tabla 10.- Precio y presentaciones de los tratamientos farmacológicos	35
Tabla 11.- Utilidades por estado y tipo de tratamiento recibido	37
Tabla 12.- Efectos adversos en el estado de manía hospitalizada y manía no hospitalizada.....	37
Tabla 13.- Efectos adversos en el estado de estabilización de manía.....	38
Tabla 14.- Utilidades de los efectos adversos	39
Tabla 15.- Uso de recursos en los efectos adversos.....	39
Tabla 16.- Costes unitarios usados en los efectos adversos.....	40
Tabla 17.- Valores de los parámetros de las distribuciones de probabilidades para “odd ratios”	41
Tabla 18.- Valores de los parámetros de las distribuciones de probabilidades para probabilidades de transición.....	41
Tabla 19.- Valores de los parámetros de las distribuciones de probabilidades para el uso de recursos en servicios sanitarios: visitas a urgencias y vistas a AP.....	44
Tabla 20.- Valores de los parámetros de las distribuciones de probabilidades para el uso de recursos en servicios sanitarios: visitas a psiquiatría y análisis clínicos.....	45

Tabla 21.- Valores de los parámetros de las distribuciones de probabilidades para el uso de recursos con tratamiento concomitante	45
Tabla 22.- Valores de los parámetros de las distribuciones de probabilidades para costes sociales por estado.....	46
Tabla 23.- Valores de los parámetros de las distribuciones de probabilidades para coste por efectos adversos	46
Tabla 24.- Valores de los parámetros de las distribuciones de probabilidades para utilidad de efectos adversos	47
Tabla 25.- Valores de los parámetros de las distribuciones de probabilidades para incidencia de efectos adversos	47
Tabla 26.- Valores de los parámetros de las distribuciones de probabilidades para utilidades por estado	48
Tabla 27.- Resultados totales según tratamiento.....	50
Tabla 28.- Desglose según tipo de coste	51
Tabla 29.- Diferencias de costes, utilidades medias por paciente y número de pacientes desglosados por los estados considerados en el modelo.....	51
Tabla 30.- Resultados Incrementales según tasa de descuento.....	52
Tabla 31.- Resultados totales según tratamiento.....	53
Tabla 32.- Resultados medios e intervalos de confianza para todas las simulaciones, por tratamiento...54	54
Tabla 33.- Costes incrementales medios e intervalos de confianza desde la perspectiva social	57
Tabla 34.- Resumen de los modelos de evaluación económica identificados en la literatura	59
Tabla 35.- Estrategia de búsqueda en Medline: Asenapina 3/08/2011 (a través de OvidSP)	77
Tabla 36.- Estrategia de búsqueda en Medline: Utilidades 4/08/2011 (A través de OvidSP)	78
Tabla 37.- Estrategia de búsqueda en Embase: Asenapina 5/08/2011 (A través de Elsevier)	78
Tabla 38.- Estrategia de búsqueda en Embase: Utilidades 5/08/2011 (A través de Elsevier)	79
Tabla 39.- Estrategia de búsqueda en Cochrane Central: Asenapina 4/08/2011 (A través de OvidSP)	80
Tabla 40.- Estrategia de búsqueda en Cochrane Central: Utilidades 4/08/2011 (A través de OvidSP).....	81
Tabla 41.- Estrategia de búsqueda en CDR: Asenapina 4/08/2011	81
Tabla 42.- Estrategia de búsqueda en CDR: Utilidades 4/08/2011	82
Tabla 43. Probabilidad de cambio de polaridad tras episodio depresivo hospitalizado	83
Tabla 44. Probabilidad de cambio de polaridad tras episodio depresivo no hospitalizado	83
Tabla 45. Probabilidad de cambio de polaridad tras estabilización de depresión hospitalizada	83
Tabla 46. Probabilidad de cambio de polaridad tras estabilización de depresión no hospitalizada	83
Tabla 47. Probabilidad de hospitalización para estados depresivos	83
Tabla 48. Probabilidad de cambio de polaridad tras estabilización de manía	84
Tabla 49. Probabilidad de cambio de polaridad tras 1 mes de episodio maniaco	84
Tabla 50. Probabilidad de efectos adversos tras tratamiento de estabilización de manía	84
Tabla 51. Probabilidad de efectos adversos tras eutimia.....	84
Tabla 52. Probabilidad de efectos adversos tras eutimia no adherente	85
Tabla 53. Probabilidad de efectos adversos tras episodio maniaco.....	85
Tabla 54. Probabilidad de empeorar tras episodio maniaco no hospitalizado	85
Tabla 55. Probabilidad de hospitalización para estados maniacos	85
Tabla 56. Probabilidad de no adherencia tras episodio depresivo hospitalizado	85
Tabla 57. Probabilidad de no adherencia tras episodio depresivo no hospitalizado	86
Tabla 58. Probabilidad de no adherencia tras estabilización para depresión hospitalizada	86
Tabla 59. Probabilidad de no adherencia tras estabilización para depresión no hospitalizada.....	86
Tabla 60. Probabilidad de no adherencia tras estabilización de manía	86
Tabla 61. Probabilidad de no adherencia tras episodio maniaco.....	87
Tabla 62. Probabilidad de no adherencia tras eutimia.....	87

Tabla 63. Probabilidad de recaída tras estabilización de depresión hospitalizada	87
Tabla 64. Probabilidad de recaída tras estabilización de depresión no hospitalizada	87
Tabla 65. Probabilidad de recaída tras estabilización de manía.....	87
Tabla 66. Probabilidad de recurrencia a episodio depresivo	88
Tabla 67. Probabilidad de recurrencia a episodio maniaco	88
Tabla 68. Probabilidad de remisión tras un mes con episodio depresivo hospitalizado.....	88
Tabla 69.- Probabilidad de remisión tras un mes con episodio depresivo no hospitalizado	88
Tabla 70.- Probabilidad de remisión tras estabilización de depresión	89
Tabla 71.- Probabilidad de remisión tras estabilización de episodio maniaco.....	89
Tabla 72.- Probabilidad de remisión tras episodio maniaco	89
Tabla 73.- Probabilidad de suicidio.....	89

1 Introducción

1.1 El trastorno bipolar como problema de salud

El Trastorno Bipolar (TBP) es una enfermedad grave, crónica y recurrente que se caracteriza por la alteración del estado de ánimo, y que se distingue por una considerable tasa de diagnósticos incorrectos. Las personas afectadas por TBP alternan períodos de elevación (hipomanía o manía) o disminución (depresión) del humor de manera recurrente, intercalados con períodos de estabilización o eutimia. La realidad clínica muestra que es un fenómeno complejo que tiene múltiples presentaciones, tal como indican los manuales diagnósticos más utilizados: el Diagnostic and statistical manual of mental disorders en su 4ª edición (DSM-IV-TR) (1) y la Clasificación Internacional de Enfermedades en su décima edición (CIE-10) (2).

En Europa, a partir de datos procedentes del Reino Unido, Alemania, Italia y España, la tasa de prevalencia del TBP se sitúa próxima al 1% (3). Extrapolando este valor al de la población de la Unión Europea en 2010, significa que más de 5 millones de personas pueden padecer de TBP. Tal como se ha comentado anteriormente, existe evidencia de que este problema de salud es, con frecuencia, mal diagnosticado por lo que tanto sus tasas de incidencia como de prevalencia pueden estar infravaloradas (4). Siendo un trastorno tan común, la percepción de la gravedad del TBP se ve confirmada por su consideración, por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS), como la sexta causa más importante de discapacidad entre personas de 15 a 44 años (5). Además, si se atiende exclusivamente a las enfermedades mentales, sólo la depresión mayor y la esquizofrenia superan al TBP como causa de discapacidad.

El TBP provoca, además, una alta comorbilidad psiquiátrica y médica, destacando el abuso de sustancias (6) y la elevada tasa de suicidios (7), que puede llegar a alcanzar al 20% de la población afectada (8). El sobrepeso y la obesidad también están altamente correlacionados con el TBP, superando en un 20%-35% su prevalencia con respecto a la población general (9). El síndrome metabólico llega a alcanzar tasas de prevalencia en el TBP un 58% superiores a las observadas para la población general en diferentes países europeos (10,11).

La morbilidad específica del TBP y la frecuente comorbilidad general asociada dan lugar a importantes restricciones de la calidad de vida relacionada con la salud (12) y a mortalidad prematura (13); reduciendo sustancialmente la esperanza de vida en más de 12 años (14). Globalmente, el TBP origina un impacto socio-económico considerable que afecta a la familia (15) y al conjunto de la sociedad debido a la morbilidad y comorbilidad que provoca, a la alta tasa de suicidio, a la mortalidad prematura, y a las considerables tasas de subempleo y desempleo (3,16).

Los costes totales provocados por el TBP en el Reino Unido fueron estimados en 4,59 billones de libras en 2007, correspondiendo la parte más importante a los costes directos derivados de la atención sanitaria a los episodios maniacos (principalmente hospitalización) (17). El coste estimado correspondiente al uso aislado de medicamentos supuso el 4-6% de los costes directos totales (3,17).

De acuerdo al DSM-IV-TR, los pacientes con TBP pueden clasificarse en cuatro grandes grupos en función de la frecuencia y tipo de episodios: trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, ciclotimia y trastorno bipolar no especificado. Este estudio de evaluación económica se centra específicamente en las personas que padecen de trastorno bipolar tipo I (TBP I), caracterizado por un curso clínico que presenta uno o más episodios maniacos completos o mixtos. Estos episodios pueden alternarse con la presencia de episodios depresivos mayores, si bien la presencia de estos últimos no es imprescindible

para el diagnóstico. La rápida alternancia de síntomas de episodio maniaco con síntomas de episodio depresivo mayor durante al menos una semana se considera un episodio mixto. En general, tanto las guías de práctica clínica (18–20) como los modelos de evaluación económica (21–23) que han sido revisados para la elaboración de este estudio consideran este tipo de episodios mixtos de forma conjunta con el episodio maniaco, refiriéndose a ellos comúnmente como episodios maníacos/mixtos.

Además de estos episodios que podemos considerar “mayores”, existen otras presentaciones de los síntomas que, pese a prolongarse menos en el tiempo o aparecer con menor gravedad, siguen requiriendo un tratamiento, como son la depresión moderada o menor y los episodios hipomaniacos.

1.2 Tecnologías terapéuticas disponibles

Tal como describe Angst et al. (24), el TBP I presenta un curso natural de gran complejidad en el que se alternan episodios de polaridades opuestas con periodos de eutimia. La cronicidad del trastorno establece como objetivos terapéuticos principales tanto la reducción en la frecuencia como en la gravedad de los episodios, para limitar las consecuencias psicosociales en estas etapas críticas. Complementariamente, las nuevas estrategias terapéuticas también tratan de mejorar el funcionamiento psicosocial entre episodios.

El tratamiento del TBP se basa fundamentalmente en el uso de distintos fármacos, si bien la adición de otro tipo de intervenciones terapéuticas ha demostrado ser efectiva como complemento para prevenir las recaídas, su gravedad y/o sus consecuencias, así como para mejorar la adherencia al tratamiento farmacológico. Entre las intervenciones no farmacológicas que se han empleado en este tipo de pacientes se encuentra la psicoterapia, la psicoeducación o las intervenciones sobre la familia (25). En cuanto al tratamiento farmacológico, cabe diferenciar tres tipos principales: el tratamiento dirigido a episodios agudos (de manía, hipomanía, depresión o mixtos), el tratamiento de la fase de continuación o estabilización y el tratamiento de la fase de mantenimiento. Los dos últimos están dirigidos a prevenir la aparición de recaídas y recurrencias de la enfermedad, respectivamente. Así, denominamos fase de estabilización o continuación a la que va desde que el paciente muestra respuesta al tratamiento durante la fase aguda (e, idealmente, una remisión completa de los síntomas) hasta los 2-4 meses siguientes. La fase de mantenimiento, por otro lado, se corresponde con el tratamiento que se aplica a un paciente eutímico (20).

El fármaco clásicamente más utilizado para el TBP es el litio, que ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de los episodios de manía y en la prevención de recurrencias. Actualmente se han ido añadiendo nuevos grupos farmacológicos, entre los que se encuentran los antipsicóticos de segunda generación o atípicos, los anticonvulsivantes, los antidepresivos y las benzodiazepinas. Existen diferencias en cuanto a la efectividad y a la seguridad de los distintos fármacos, tanto entre distintos grupos farmacológicos, como entre distintos fármacos dentro de un mismo grupo. Este hecho hace que la elección de la mejor alternativa terapéutica para un paciente concreto sea en ocasiones difícil, dado el gran número de factores, relacionados tanto con el fármaco como con el paciente, que se deben tener en cuenta y la ausencia de estudios suficientes que comparen distintos principios activos entre sí.

Con respecto a las estrategias terapéuticas farmacológicas disponibles, si bien suele comenzarse en monoterapia, es habitual el añadir otros medicamentos hasta lograr que el uso combinado de varios fármacos alcance el resultado deseado a partir de mecanismos de potenciación del efecto (18–20).

Aunque algunos fármacos antidepresivos como fluoxetina o paroxetina suelen constituir la alternativa terapéutica habitual en los episodios depresivos; en general, la primera opción para el tratamiento del TBP son fármacos estabilizadores del ánimo. Este grupo de medicamentos tiene por objeto que el estado de ánimo permanezca estable y sin altibajos, para prevenir o mitigar tanto los episodios de

manía como los depresivos. En esta categoría se encuentran el litio y algunos anticonvulsivantes originalmente utilizados como tratamiento de la epilepsia (valproato, carbamazepina, lamotrigina, etc) (19).

Una alternativa a los fármacos estabilizadores del ánimo son los antipsicóticos y, especialmente, los antipsicóticos atípicos o de segunda generación. La preferencia de elección de los antipsicóticos atípicos en lugar de los denominados convencionales se fundamenta en su mejor perfil de seguridad (26,27). En España, los antipsicóticos atípicos más utilizados para cualquier tipo de trastorno son, por este orden, la risperidona (primera generación), la olanzapina y la quetiapina (segunda generación) (28). Recientemente ha sido desarrollada, evaluada clínicamente y aprobada la asenapina, una nueva molécula clasificable en este último grupo que será el objeto de análisis en este estudio.

1.2.1 Olanzapina

La olanzapina es un antipsicótico atípico de segunda generación, que actúa como agente antimaniaco y estabilizador del ánimo que presenta una alta afinidad por los receptores serotoninérgicos, dopaminérgicos, muscarínicos, colinérgicos, adrenérgicos e histaminérgicos (29).

Esta molécula está indicada para episodios maníacos moderados o graves en pacientes con TBP I, pudiendo prevenir los episodios adicionales del trastorno en los pacientes que han respondido a la olanzapina durante la fase aguda del episodio maníaco/mixto y que no han tenido anteriormente una respuesta satisfactoria al litio o al valproato. Sin embargo, a pesar de estos resultados positivos, las pruebas científicas de efectividad actuales son más sólidas para el Litio como tratamiento de mantenimiento de primera línea del TBP (30). Entre los efectos adversos que pueden producirse asociados a la toma de olanzapina, destaca el aumento de peso (9,31).

Olanzapina se presenta como comprimidos recubiertos para diferentes dosis (2,5; 5; 7,5 y 10 mg), siendo la dosis diaria recomendada para los episodios maníacos de 15 mg en monoterapia y 10 mg en tratamiento de combinación (29). Cuando se usa como tratamiento para evitar las recaídas, la dosis recomendada es de 10 mg/día (29), si bien suele mantenerse la misma dosis en aquellos pacientes que ya estaban tratados con olanzapina durante el último episodio maniaco.

1.2.2 Asenapina

La asenapina es un agente psicotrópico, encuadrado en los denominados antipsicóticos atípicos, que presenta alta afinidad por los receptores dopaminérgicos, serotoninérgicos y adrenérgicos (32). Sin embargo, a diferencia de otros antipsicóticos atípicos como la clozapina o la olanzapina, no demuestra una afinidad apreciable por los receptores muscarínicos, lo que podría traducirse en una disminución de los efectos adversos anticolinérgicos y del desarrollo del síndrome metabólico (33).

La asenapina está indicada para episodios maníacos moderados a graves en adultos con TBP I (34), habiendo demostrado una eficacia superior al placebo en dos estudios similares (35,36).

Este fármaco se presenta, de acuerdo con su ficha técnica (34), en forma de comprimidos sublinguales de 5 o 10 mg, siendo la dosis recomendada de 10 mg dos veces al día. La presentación sublingual requiere que los comprimidos se coloquen bajo la lengua hasta su completa disolución. Pese a su rápida absorción, el paciente no debe comer ni beber nada en los 10 minutos posteriores a su administración, puesto que esto puede producir una disminución de la exposición al fármaco superior al 10% (32).

2 Objetivo del estudio

Este proyecto se ha desarrollado de manera que se han obtenido dos productos bien diferenciados:

- El primero de ellos, que responde al objetivo principal del proyecto, consiste en la elaboración de un informe que contiene los resultados de la comparación, en términos de eficiencia, de la asenapina frente a la olanzapina Especialidad Farmacéutica Genérica (EFG) en el tratamiento de los episodios maníacos del TBP I, tanto desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS), como desde la perspectiva social.
- El segundo producto desarrollado en este proyecto es un modelo de evaluación económica implementado en Excel que compara la eficiencia de asenapina vs. olanzapina en España, pero que es fácilmente configurable para su aplicación a la situación particular de otros países.

3 Métodos

3.1 Revisión de la literatura

Tanto para el diseño del modelo como para obtener información acerca de los parámetros usados en el modelo se realizaron varias revisiones de la literatura, cuyos objetivos específicos y características se detallan a continuación.

3.1.1 Estrategias de búsqueda

Se realizaron varias búsquedas con diferentes objetivos. La primera de las búsquedas se llevó a cabo con el objetivo de localizar toda la información disponible respecto a la historia natural del TBP I. El resto de las búsquedas se focalizaron sucesivamente sobre los resultados de los tratamientos en comparación (olanzapina o asenapina); las tasas de recurrencia de la enfermedad, con o sin tratamiento; las tasas de suicidio, etc. Las estrategias de búsqueda se ejecutaron, de forma estructurada, en diferentes recursos documentales. A través de la plataforma OvidSP (37), se ejecutaron estrategias de búsqueda en las bases de datos Medline y Cochrane Central. A través de Elsevier (38), se ejecutó una estrategia de búsqueda, similar a las anteriores, en la base de datos Embase. Por último, se ejecutaron las búsquedas en DARE, NHSEED, HTA, a través de la plataforma del Centre for Reviews and Dissemination (CRD) (39), con el objetivo de localizar estudios de costes y evaluaciones económicas que abordaran el TBP I. Solamente se restringió por idioma, aplicando filtros para localizar documentos publicados en inglés y español. El detalle de las estrategias usadas puede ser consultado en el Anexo A.

Al mismo tiempo, se llevaron a cabo varias búsquedas manuales para complementar las estrategias anteriores. Se buscaron documentos sobre efectos adversos y el síndrome metabólico. Mediante estrategias simples se intentó recuperar documentos relevantes sobre los efectos adversos de la asenapina y olanzapina, evaluados a través de utilidades mediante el cuestionario EQ-5D. Igualmente, mediante estrategias de búsqueda no estructuradas, se intentó localizar estudios que abordasen la presencia de síndrome metabólico en pacientes con trastorno bipolar, medicados con asenapina y olanzapina. Los términos empleados para estas dos últimas búsquedas fueron, según cada caso; adverse event?, side effect?, Utilit*, EQ-5D, Asenapine, Olanzapine, Bipolar depression y Metabolic Syndrome X, respectivamente.

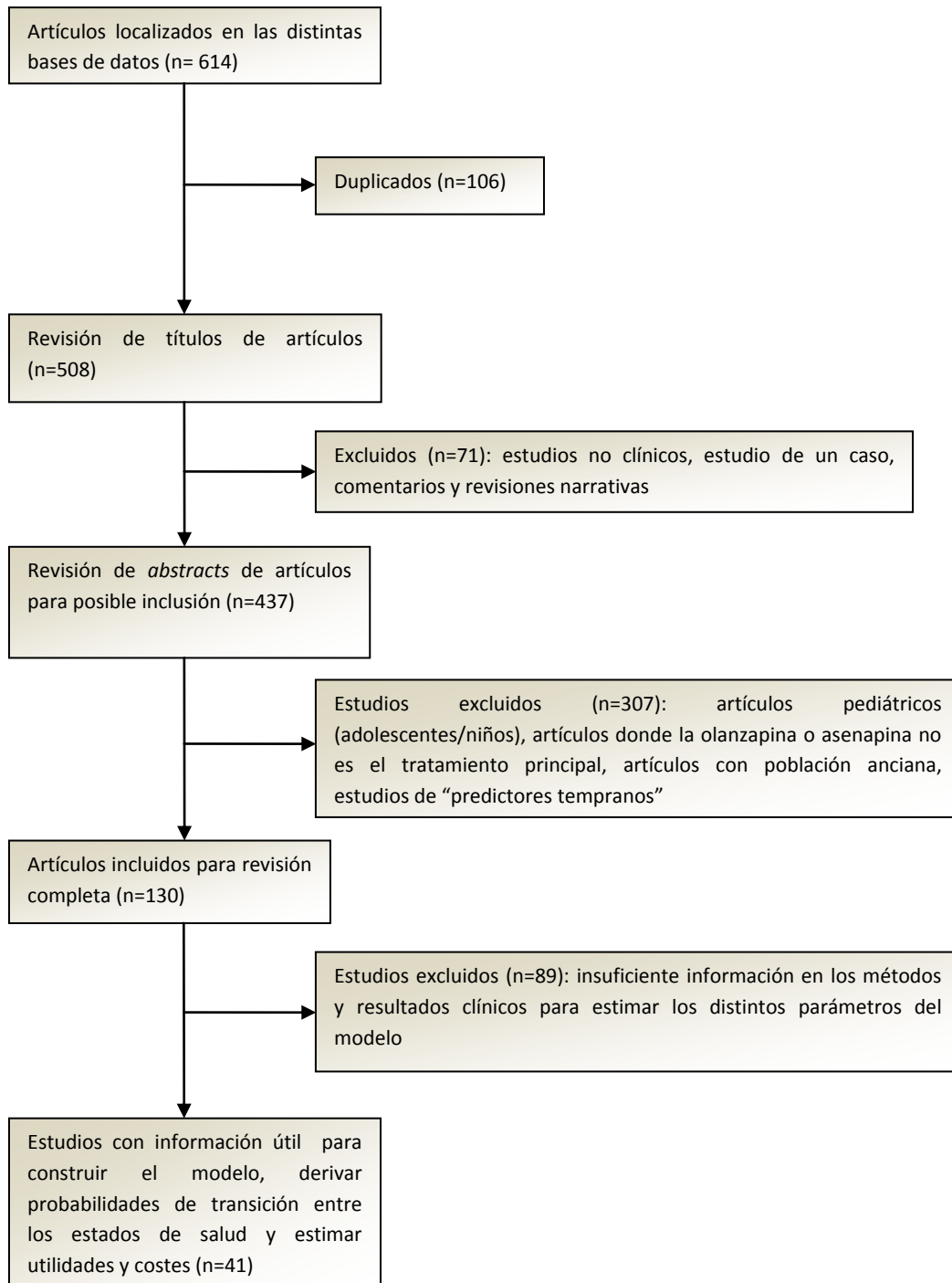
Las búsquedas manuales se realizaron también en las listas de referencias de los documentos seleccionados previamente, resultantes de las estrategias inicialmente ejecutadas. Igualmente se realizaron varias búsquedas en Internet, a través de Google, con el objetivo de localizar literatura gris que pudiese aportar datos de interés. Además se consultó a expertos en la materia para solicitarles datos adicionales.

Teniendo en cuenta los estudios recuperados, el equipo de investigadores creyó pertinente desarrollar también una búsqueda manual específica para localizar estudios relevantes sobre el uso de quetiapina en depresión bipolar. Los términos tenidos en cuenta en esta ocasión fueron Quetiapine, Seroquel y Bipolar Depression.

3.1.2 Diagrama de flujo

La Figura 1 muestra el diagrama de flujo explicativo de los resultados obtenidos tras ejecutar la estrategia de búsqueda principal.

Figura 1.- Diagrama de flujo



El resto de referencias obtenidas de modo manual, no se han incluido en la Figura 1, ya que fueron tratados de modo independiente.

3.2 Población objetivo

La población objetivo considerada para este modelo sigue, en gran medida, los criterios de inclusión y exclusión de los estudios de McIntyre et al. (35,36,40,41). Se trata de pacientes adultos (≥ 18 años), diagnosticados con TBP I de acuerdo a los criterios del DSM-IV-TR (1). Todos estos pacientes parten de un episodio maniaco (hospitalizado o no), por lo que se requiere que tengan una puntuación ≥ 20 en el

“Young Mania Rating Scale” (YMRS) al comienzo de la ejecución del modelo. Ninguno de estos pacientes puede haber tomado asenapina u olanzapina anteriormente.

3.3 Estructura del modelo

Para diseñar la estructura del modelo e identificar los parámetros a incluir en la evaluación económica, se complementó la revisión de la literatura científica con entrevistas en profundidad a varios psiquiatras expertos en el manejo clínico del TBP I. Finalmente, también se tuvieron en cuenta las aportaciones de la última publicación, por parte de la Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Agencia Laín Entralgo de la Comunidad de Madrid, sobre Estándares de uso adecuado en el tratamiento farmacológico del TBP, desarrollado por un grupo aún más amplio de psiquiatras expertos en el manejo clínico del TBP (42).

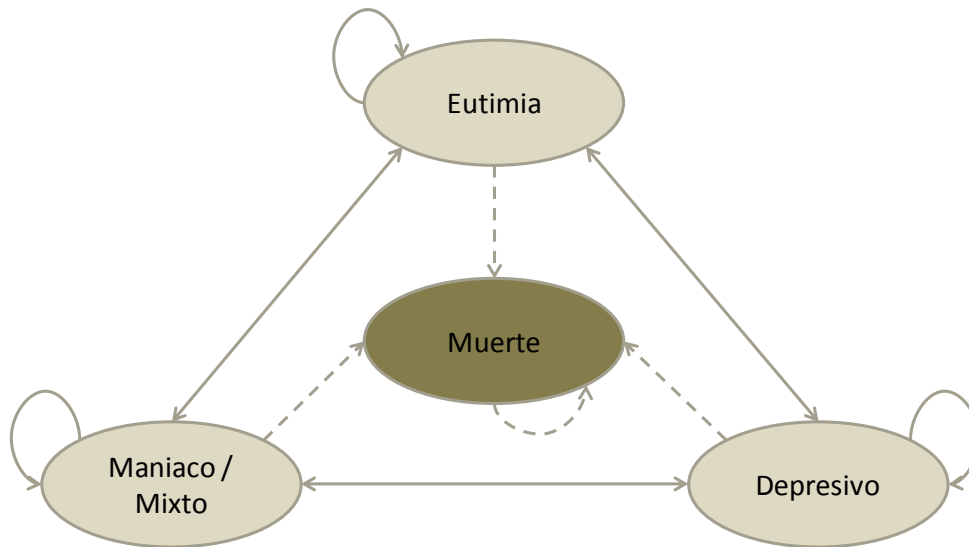
A partir de la información obtenida de las fuentes anteriores, se diseñó un modelo de Markov con dos ramas simétricas, definiendo un conjunto de estados basados en la historia natural de la enfermedad y la forma en que se estructura habitualmente el tratamiento farmacológico de este desorden mental. Cada una de estas ramas se parametriza de acuerdo a las características de cada uno de los fármacos comparados: asenapina y olanzapina. El modelo representa un horizonte temporal de 5 años y, dada la naturaleza del trastorno en estudio, se definen ciclos mensuales.

Cada estado de salud representado en el modelo tiene asociadas unas utilidades, ya que la medida de efectividad es la Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS), expresada en Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC); unos costes médicos directos de acuerdo a la perspectiva del SNS; y unos costes sociales asociados a una pérdida de productividad de acuerdo a una perspectiva social. Tanto a los costes como a las utilidades se les ha aplicado un descuento del 3% (43) debido al horizonte temporal escogido. De esta manera, se representan las preferencias de incurrir en costes en la actualidad o incurrir en costes en el futuro; o, en el caso de los AVACs, de obtener beneficios de salud inmediatamente o alcanzarlos a largo plazo, entendiendo que son más importantes los resultados inmediatos que los resultados a largo plazo.

3.3.1 Definición de los estados del modelo

La historia natural de la enfermedad permite identificar cuatro estados de salud principales y establecer las relaciones entre ellos: episodio maniaco/mixto, episodio depresivo, eutimia y muerte, tal como muestra la Figura 2. Los estados subsindrómicos, como la hipomanía se han omitido del modelo definitivo.

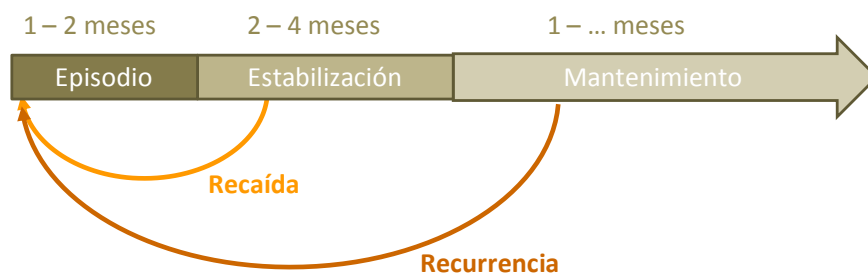
Figura 2.- Estados de salud obtenidos a partir de la historia natural del TBP I



Con respecto al tratamiento farmacológico del TBP I, las dosis y el propio tratamiento cambian dependiendo de la etapa: aguda (episodio maniaco/mixto o depresivo), estabilización y mantenimiento, tal como muestra la Figura 3. Durante la fase aguda, tanto la asenapina como la olanzapina se administran como monoterapia, permitiéndose el uso de ciertos tratamientos concomitantes como benzodiacepinas, analgésicos, etc. El mismo antipsicótico atípico se usa durante la fase de estabilización con la misma dosis, hasta que se obtiene una remisión completa. La fase de mantenimiento utiliza una dosis más reducida del mismo antipsicótico en el caso de la olanzapina, mientras que mantiene la misma dosis para la asenapina.

Los episodios depresivos tienen una consideración diferente. Siguiendo las recomendaciones de Fernández de Larrea et al. (42) se ha asumido que los pacientes que sufren un episodio depresivo leve, no requieren hospitalización y reciben quetiapina como tratamiento inicial. Sin embargo los pacientes que sufren un episodio depresivo severo son hospitalizados y reciben como tratamiento farmacológico el mismo antipsicótico atípico que recibían para el tratamiento de los episodios agudos + paroxetina, siendo éste último el antidepresivo más comúnmente administrado en España en episodios depresivos.

Figura 3.- Etapas de tratamiento

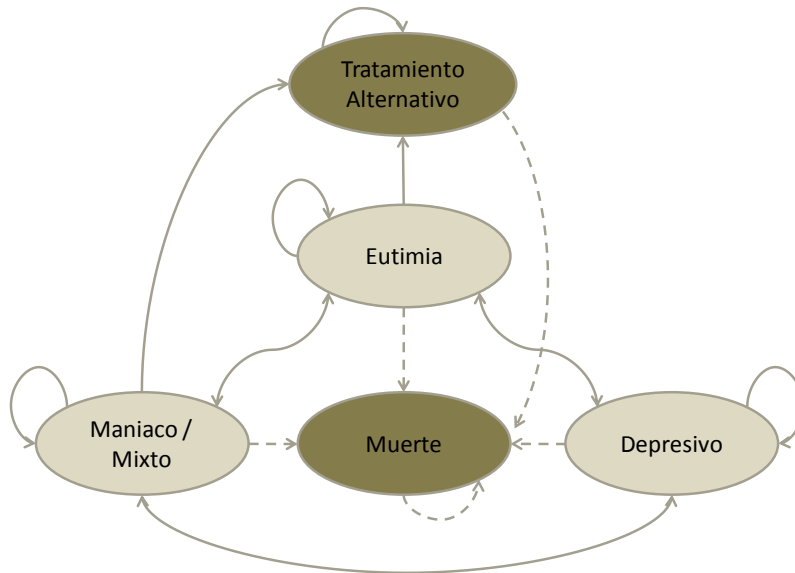


Una preocupación adicional que surge en los clínicos que afrontan el tratamiento de los pacientes con este trastorno es la necesidad de cambiar el tratamiento en un momento determinado, especialmente ante la aparición de efectos adversos graves. Dado que sería inabordable reflejar en un modelo la casuística relacionada con los posibles cambios de tratamiento en su totalidad, se ha decidido incorporar la posibilidad de un único cambio de tratamiento de asenapina a olanzapina y viceversa. Estos cambios podrían acontecer bien tras la aparición de efectos adversos o tras el rechazo del paciente a continuar el mismo tratamiento. Al analizar esta situación en el modelo según el principio de

intención a tratar, tanto los costes como las utilidades que se produzcan tras haber realizado un cambio de tratamiento se contabilizan en su rama inicial.

Como consecuencia de estos supuestos, el modelo introducido en la Figura 2 evoluciona hacia una estructura ligeramente más compleja, como puede verse en la Figura 4. Así, una vez efectuados los cambios hacia fármacos alternativos, los pacientes permanecerán con este tratamiento hasta alcancen el horizonte temporal del modelo o mueran.

Figura 4.- Modelo conceptual incluyendo el cambio de tratamiento

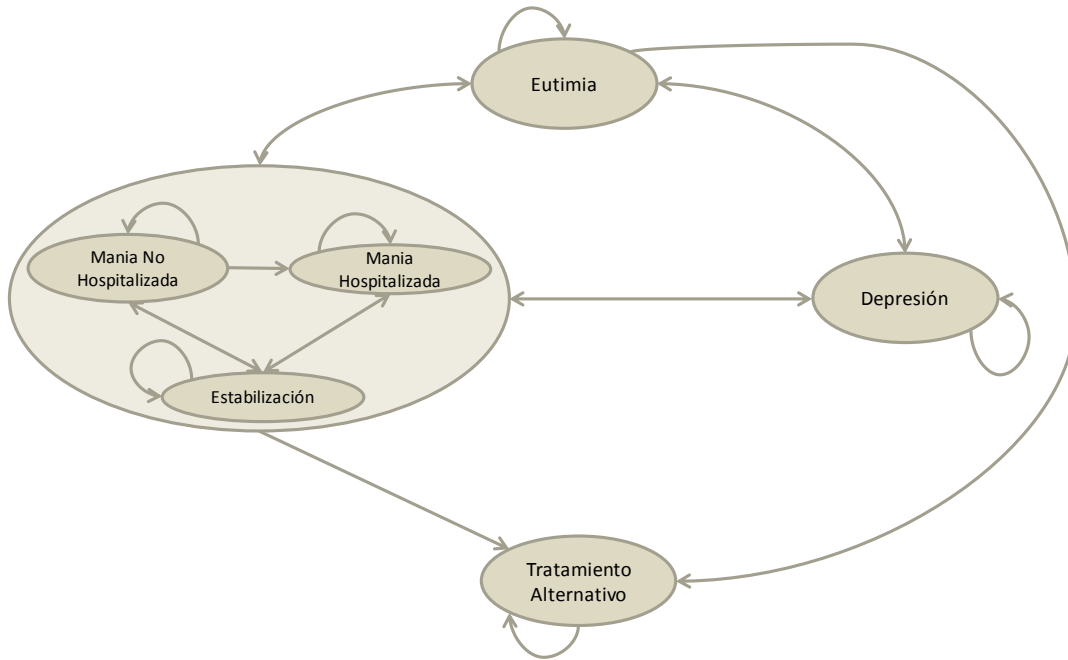


Cada uno de los estados del esquema conceptual se entiende como un bloque de estados. Así, el bloque conceptual Maniaco/Mixto incluye el episodio agudo y el tratamiento de estabilización necesario para hacer remitir completamente el episodio y evitar recaídas. Tal como muestra la Figura 5, los episodios maniacos se diferencian en el modelo según su gravedad, asumiendo que los pacientes graves son hospitalizados, mientras aquéllos que no presentan tanta gravedad en sus síntomas pueden tratarse sin necesidad de hospitalización.

Aunque la duración de los episodios es muy variable de acuerdo a la historia natural de la enfermedad, tras revisar la literatura y consensuar con los expertos consultados, se ha establecido en el modelo una duración máxima de 2 meses independientemente de la gravedad que presenten. No tendría sentido que el paciente no remitiese en ese periodo bajo el tratamiento actual o al ser cambiado de tratamiento.

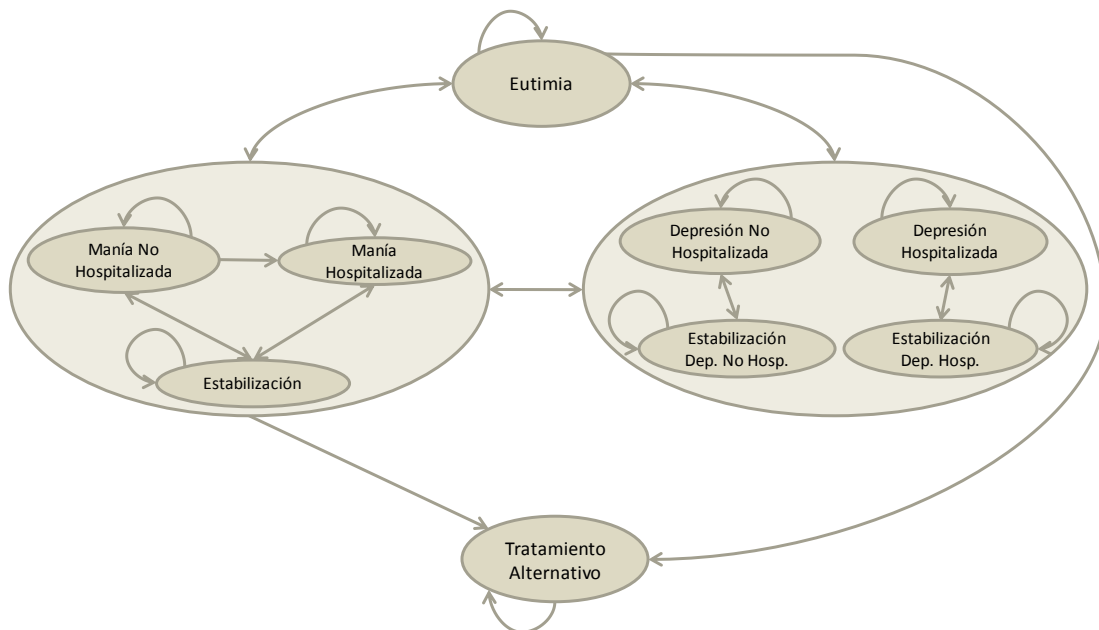
Tras la remisión de la fase aguda, el paciente mantiene la misma medicación del episodio de 2 a 4 meses adicionales, en una fase denominada de “continuación” o “estabilización”. El modelo también tiene en cuenta la posibilidad de que un paciente deje de ser adherente al tratamiento por cualquier motivo y en cualquier momento. En este caso, el modelo emplea una aproximación dicotómica para el modelado de la adherencia, es decir, divide a los pacientes entre “adherentes” y “no adherentes”.

Figura 5.- Estado maniaco desagregado (omitiendo el estado de muerte)



El bloque de estados depresivos se descompone de manera similar al maníaco con algunas diferencias, tal como muestra la Figura 6. La primera diferencia es que los pacientes (tanto hospitalizados como no hospitalizados) mantienen el mismo tratamiento hasta el final del episodio agudo, no permitiéndose la hospitalización de un paciente no hospitalizado a mitad del episodio. Además, a diferencia del caso del episodio maniaco, el estado de estabilización se descompone en dos, representado la estabilización bajo quetiapina para episodios leves y la estabilización bajo el antipsicótico atípico (asenapina u olanzapina) + paroxetina para episodios graves. Los cambios de tratamiento no están permitidos desde estos estados.

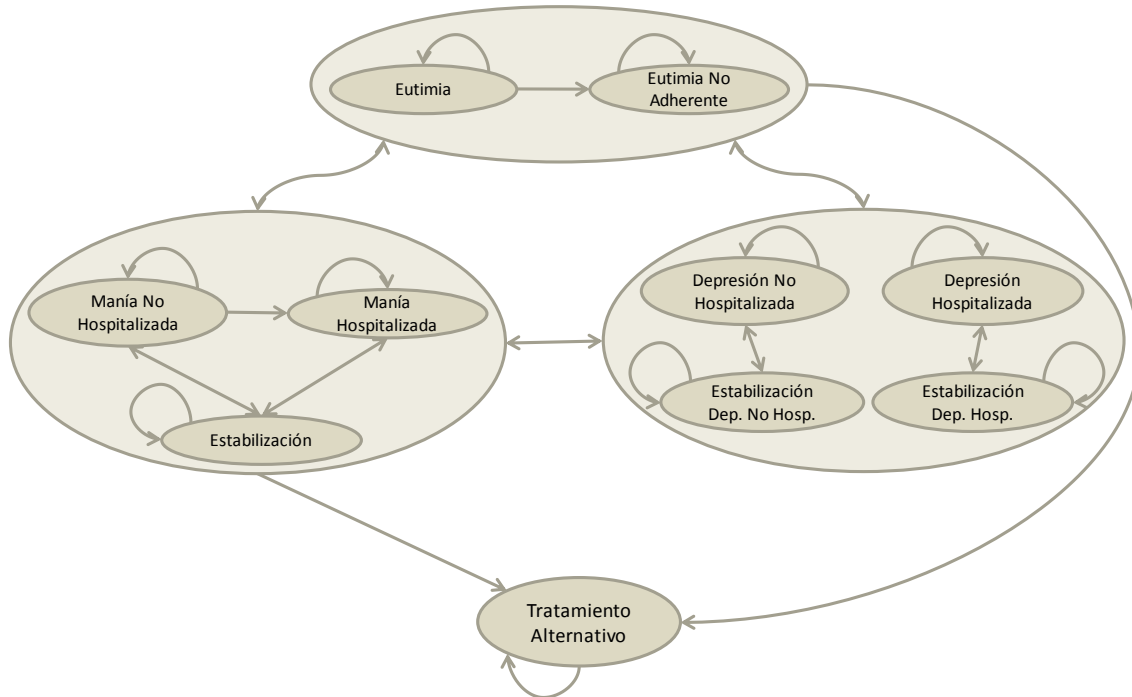
Figura 6.- Estado depresivo desagregado



Si se observa una remisión de los síntomas, el paciente termina la fase de estabilización y pasa a un estado eutímico, donde recibe un tratamiento de mantenimiento. Este tratamiento se prolonga mientras el paciente sea adherente o sufra una recurrencia que le lleve a experimentar un nuevo

episodio de cualquier tipo. Sin embargo, como ya se vio al describir los episodios maníacos, el paciente puede decidir rechazar la medicación. Estos pacientes no adherentes pasan a un estado de “Eutimia no adherente”, tal como muestra la Figura 7.

Figura 7.- Estado de eutimia desagregado



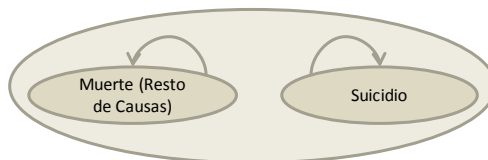
El bloque de tratamiento alternativo (Figura 8) se descompone de forma análoga a como se ha descompuesto el tratamiento principal, es decir, en los 9 estados descritos anteriormente. Así, en la rama de la asenapina los nueve estados del tratamiento alternativo son exactamente los nueve estados de la olanzapina en la rama de la olanzapina y viceversa. La única diferencia significativa de estos estados “alternativos” con respecto a sus homónimos de su rama principal es la desaparición de las transiciones que llevan a un nuevo cambio de tratamiento.

Figura 8.- Estado de tratamiento alternativo desagregado



Con respecto a la muerte, los pacientes con TBP I tienen mayor riesgo de suicidios, en comparación con la población general. Para representar esta casuística se ha descompuesto el estado de muerte según su causa: “suicidio” y “resto de causas”. La muerte por “resto de causas” se contempla en todos los estados, mientras que el suicidio se omite en los estados que mantienen al paciente hospitalizado y, consecuentemente, controlado y vigilado. La Figura 9 muestra los dos estados definidos para la muerte. No se han tenido en cuenta otros tipos de muerte relacionada con el trastorno debidos a la medicación, ya que en el horizonte temporal del modelo (5 años) es muy poco probable que esto ocurra.

Figura 9.- Estado de muerte desagregado



3.3.2 Definición de las transiciones entre estados

La Figura 10 muestra en detalle el árbol de decisión que se emplea para decidir la siguiente etapa a la que los pacientes transitan tras un episodio maniaco/mixto. Como puede observarse, en primera instancia los pacientes pueden suicidarse, morir por otras causas o continuar vivos. Para aquellos

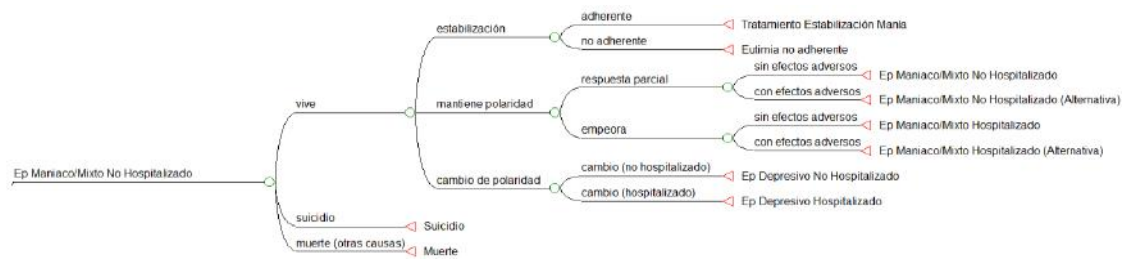
pacientes que siguen vivos, su episodio agudo puede remitir, continuar o también pueden sufrir un cambio de polaridad.

Los pacientes que remiten pueden continuar con el tratamiento y transitar a un estado de estabilización, o pueden decidir abandonar el tratamiento y transitar al estado de “eutimia no adherente”.

Los pacientes que permanecen en el mismo episodio agudo se dividen entre aquéllos cuyo estado empeora y deben ser hospitalizados, y aquéllos que requieren un mes más para alcanzar la remisión. Los efectos adversos que conllevan un cambio de medicación se contemplan en ambos casos.

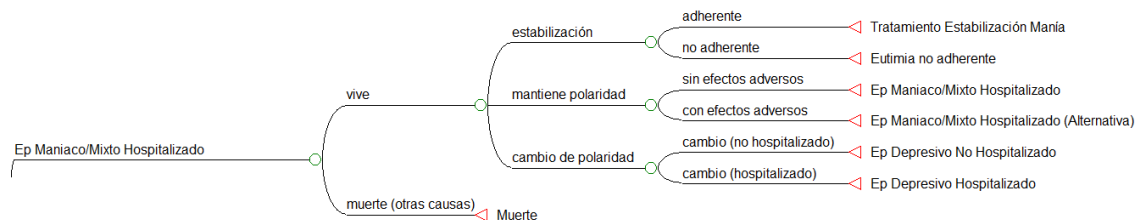
Los cambios de polaridad, tanto a depresión hospitalizada como no hospitalizada, también han sido considerados.

Figura 10.- Detalle de las transiciones desde un episodio maniaco/mixto no hospitalizado



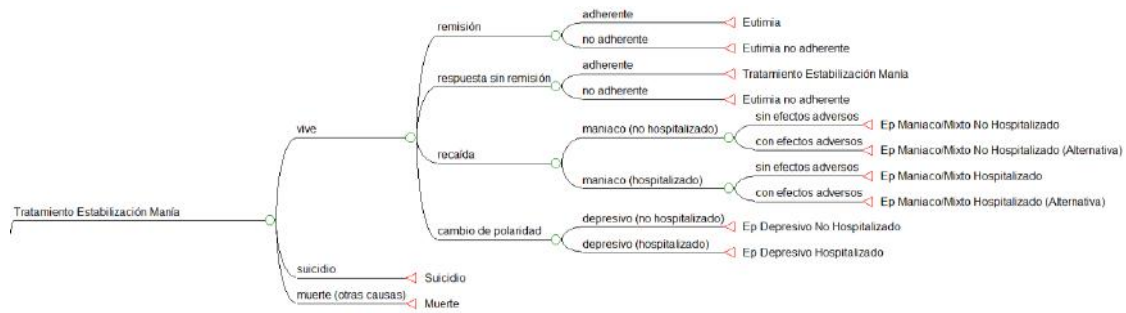
El árbol de transiciones tras un episodio maniaco/mixto que requiere hospitalización se simplifica, tal como puede observarse en la Figura 11, con respecto al árbol que no la requiere. Los motivos fundamentales son que el control y vigilancia de los pacientes impiden los suicidios y que, siendo ya el estado más grave de manía contemplado en el modelo, no tiene sentido una transición a un hipotético estado aun más grave.

Figura 11.- Detalle de las transiciones desde un episodio maniaco/mixto hospitalizado



Los pacientes que muestran señales de remisión después de un episodio maniaco comienzan el tratamiento de estabilización. El esquema para este estado, tal como muestra la Figura 12, es muy semejante al del episodio agudo de manía. Las diferencias fundamentales se observan en las ramas de remisión y respuesta sin remisión, y en la consideración de la reaparición de los síntomas maníacos como una recaída.

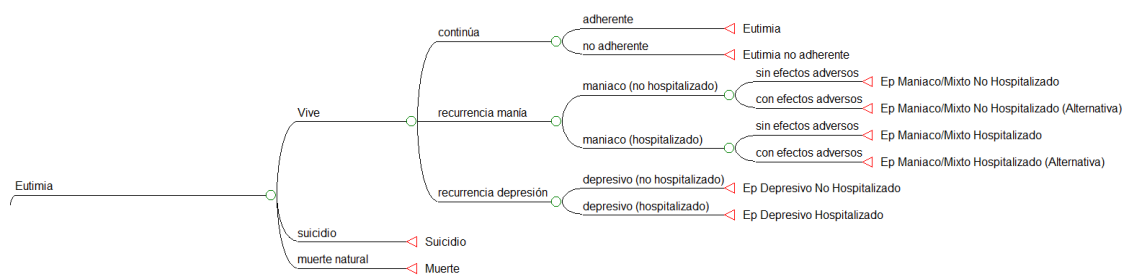
Figura 12.- Detalle de las transiciones tras el tratamiento de estabilización de manía



Los árboles de decisión tras los episodios depresivos se modelan de forma similar a los maníacos/mixtos, con la excepción de las diferencias estructurales ya comentadas en la visión general del bloque de depresión.

Un paciente que haya remitido se considera eutímico y comienza un tratamiento de mantenimiento. Puesto que los pacientes que remiten pueden decidir rechazar el tratamiento, se incluye, para todos esos pacientes, el estado de “eutimia no adherente”. Nuevamente, las transiciones que llevan a una recurrencia se consideran desde este estado, empleando el término “recurrencia” en lugar de “recaída” (44). La Figura 13 muestra las transiciones que parten de la eutimia “adherente”. Los pacientes permanecen en este estado hasta que mueren, sufren una recurrencia o deciden abandonar el tratamiento, pasando al estado de eutimia no adherente.

Figura 13.- Detalle de las transiciones desde el estado de eutimia



El esquema de transiciones desde el estado de eutimia no adherente es el mismo que para eutimia adherente, con la salvedad de que no puede transitar a eutimia adherente, ya que se supone que un paciente eutímico no adherente sólo vuelve a estar bajo tratamiento si sufre una recurrencia.

3.4 Estimación de probabilidades de transición

El principal problema que debe afrontarse al buscar valores para las probabilidades de transición que se emplean en este modelo es la escasez de ensayos clínicos y la total ausencia de estudios observacionales que evalúen el uso de la asenapina en el tratamiento del TBP I. En contraposición, existe abundante literatura sobre el uso de la olanzapina (como monoterapia o coadyuvante) en cualquiera de las etapas del desorden.

La fuente principal de información empleada son los artículos derivados de los ensayos clínicos Ares 7501004 (36), Ares 7501005 (35), Ares 7501006 (40) y Ares 7501007 (41). Los dos primeros (Ares 7501004, Ares 7501005) son ensayos de 3 semanas de duración diseñados para comprobar la eficacia y tolerabilidad de la asenapina como monoterapia para pacientes experimentando un episodio maniaco o mixto de TBP I. El diseño de estos ensayos incluye tres ramas en las que los pacientes se asignan mediante doble ciego al tratamiento con asenapina, placebo u olanzapina, en una proporción 2:1:2.

El ensayo Ares 7501006 es una extensión de 9 semanas para la que eran elegibles los pacientes de los dos primeros ensayos. Los pacientes con olanzapina y asenapina continuaban con el mismo tratamiento, mientras los pacientes de la rama de placebo fueron cambiados a asenapina sin romper el ciego.

Finalmente, el ensayo Ares 7501007 es una segunda extensión, en este caso de 40 semanas adicionales, durante las que se puso el énfasis en la tolerabilidad y seguridad de la asenapina, dejando la eficacia como un resultado secundario.

Cuando fue necesario, los artículos de McIntyre et al. (35,36,40) referidos a 3 y 12 semanas fueron complementados con un informe de la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense sobre Saphris (asenapina) (45), que mostraba datos no publicados en los citados artículos.

3.4.1 Estrategia general

Dado que se disponía de una mayor cantidad de información sobre la olanzapina que sobre la asenapina, se siguió la estrategia general que se describe a continuación para la estimación, mediante meta-análisis, de los valores de las probabilidades de transición.

Por cada estudio se extrajo el periodo de tiempo al que hacía referencia, el número de eventos, el número total de pacientes, y la referencia del mismo. La proporción obtenida del cociente entre el número de eventos y el total de pacientes se ajustaba en todos los casos al ciclo del modelo, tal como se explica en el artículo de Fleurence y Hollenbeak de 2007 (46). Para ello, se convertía esta proporción en una tasa instantánea con la fórmula 1. Esta tasa se transformaba nuevamente en la probabilidad correspondiente a un ciclo de un mes mediante la fórmula 2. Con esa nueva probabilidad podía calcularse el número equivalente de eventos para la duración del ciclo ($p \times \text{total de pacientes}$). La probabilidad final sería el cociente entre la suma del total de eventos equivalentes y la suma de pacientes considerados en cada caso.

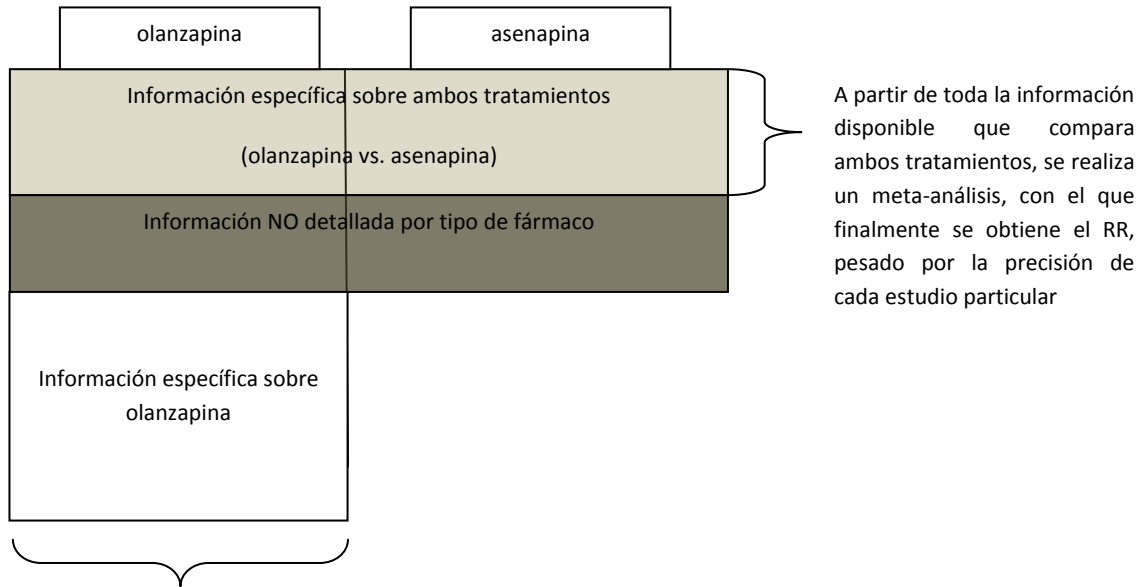
$$\text{tasa} = -\ln(1 - \text{eventos}/\text{total pacientes}) / \text{periodo (en meses)} \quad (1)$$

$$p = 1 - e^{-\text{tasa}} \quad (2)$$

A partir de esta información ya ajustada al tamaño del ciclo, se aplicó meta-análisis siguiendo las reglas generales que se muestran en la Figura 14, y se describen a continuación:

1. Se ha empleado la información específica sobre olanzapina y asenapina si estaba disponible en los artículos e informes sobre los ensayos Ares, expresada como probabilidades en el caso de la olanzapina, y como riesgos relativos por probabilidades de olanzapina en el caso de la asenapina.
2. Se han utilizado los datos sobre olanzapina para las dos ramas (especificando un riesgo relativo de 1) si sólo se disponía de información sobre este antipsicótico atípico.
3. Se han usado las probabilidades generales para antipsicóticos atípicos para la síntesis de ambas ramas en caso de no disponer de información específica.
4. Se han usado probabilidades generales para TBP I si las fuentes no distinguían por tipo de tratamiento.

Figura 14.- Esquema del método de estimación de probabilidades



A partir de la toda información específica sobre olanzapina y suponiendo que la información no específica se puede aplicar a ambas ramas. Se realiza un meta-análisis de todas estas probabilidades, pesadas por su correspondiente precisión.

Aunque estas reglas generales eran aplicables en aquellos estados que empleaban los tratamientos principales comparados, los estados depresivos requerían algunos ajustes adicionales. Para las probabilidades de episodios depresivos leves se utilizó información específica sobre tratamiento con quetiapina y se aplicó en ambas ramas del modelo. En el caso de las probabilidades de los episodios depresivos graves, no fue posible encontrar información específica sobre la asenapina, ya que su uso no estaba aprobado para las fases depresivas. En consecuencia, se optó por utilizar información sobre la combinación de olanzapina con fluoxetina, y aplicar los resultados en ambas ramas del modelo.

Para el cálculo de algunas de las probabilidades relativas a la no adherencia en el modelo se utilizaron odds ratios que expresaban la influencia de la no adherencia al tratamiento en la ocurrencia de ciertos eventos (47). La Tabla 1 presenta los valores empleados para estos odds ratios.

Tabla 1.- Odd ratios empleados en el modelo		
Odd Ratios	Valor	Referencias
Suicidio para no adherentes frente a adherentes	2,820	(47)
Hospitalización para no adherentes frente a adherentes	2,900	(47)
Recurrencia a cualquier tipo de episodio para no adherentes frente a adherentes	1,720	(47)

La Tabla 2 presenta las estimaciones finales de los valores de las probabilidades, según los métodos descritos anteriormente. En el caso de los valores de las probabilidades de transición para la rama de la asenapina, se muestra la probabilidad ya multiplicada por el riesgo relativo correspondiente.

Tabla 2.- Probabilidades de transición empleadas en el modelo

Probabilidad de transición	Valor Olanzapina	Valor Asenapina	Referencias
Cambio de polaridad tras episodio depresivo hospitalizado	0,035	0,035	(48)
Cambio de polaridad tras episodio depresivo no hospitalizado	0,017	0,017	(49–53)
Cambio de polaridad tras estabilización de depresión hospitalizada	0,023	0,023	(48,54)
Cambio de polaridad tras estabilización de depresión no hospitalizada	0,027	0,027	(55)
Cambio de polaridad tras estabilización de manía	0,028	0,040	(45,56,57)
Cambio de polaridad tras un mes de episodio maniaco hospitalizado	0,017	0,071	(45,56,58,59)
Cambio de polaridad tras un mes de episodio maniaco no hospitalizado	0,017	0,071	(45,56,58,59)
Hospitalización por episodio depresivo tras tratamiento de estabilización	0,129	0,129	(48)
Hospitalización por cambio de polaridad a depresión	0,129	0,129	(48)
Efectos adversos tras tratamiento de estabilización de manía	0,017	0,026	(45,57,60–62)
Efectos adversos tras eutimia	0,013	0,017	(45,60,62)
Efectos adversos tras eutimia no adherente	0,035	0,067	(45,56,57,59–63)
Efectos adversos tras episodio maniaco hospitalizado	0,051	0,073	(45,56,57,59,61,63)
Efectos adversos tras episodio maniaco no hospitalizado	0,051	0,073	(45,56,57,59,61,63)
Empeorar tras manía no hospitalizada	0,038	0,083	(45)
Probabilidad inicial de hospitalización por episodio maniaco	0,629	0,629	(56,60,64–66)
Hospitalización por cambio de polaridad a manía	0,629	0,629	(64,65)
Hospitalización por episodio maniaco tras tratamiento de estabilización	0,629	0,629	(64,65)
No adherencia tras episodio depresivo hospitalizado	0,193	0,193	(48)
No adherencia tras episodio depresivo no hospitalizado	0,184	0,184	(49–53)
No adherencia tras estabilización para depresión hospitalizada	0,141	0,141	(48,54)
No adherencia tras estabilización para depresión no hospitalizada	0,008	0,008	(55)
No adherencia tras estabilización de manía	0,107	0,116	(40,45,57,60–62,67,68)
No adherencia tras episodio maniaco hospitalizada	0,257	0,394	(35,36,45)
No adherencia tras episodio maniaco no hospitalizado	0,257	0,394	(35,36,45)
No adherencia tras eutimia	0,085	0,100	(41,45,60,62,68)
Recaída tras estabilización de depresión hospitalizada	0,039	0,039	(54)

Tabla 2.- Probabilidades de transición empleadas en el modelo

Probabilidad de transición	Valor Olanzapina	Valor Asenapina	Referencias
Recaída tras estabilización de depresión no hospitalizada	0,019	0,019	(55)
Recaída tras estabilización de manía	0,023	0,023	(40,45,56,57,60,62,68)
Recurrencia a episodio depresivo	0,036	0,036	(60,62,68)
Hospitalización por recurrencia a episodio depresivo	0,129	0,129	(48)
Hospitalización por recurrencia a episodio depresivo para pacientes no adherentes	0,301	0,301	(47,48)
Recurrencia a episodio depresivo para pacientes no adherentes	0,060	0,060	(47,60,62,68)
Recurrencia a episodio maniaco	0,015	0,015	(57,60,62,68)
Hospitalización por recurrencia a episodio maniaco	0,629	0,629	(64,65)
Hospitalización por recurrencia a episodio maniaco para pacientes no adherentes	0,831	0,831	(47,64,65)
Recurrencia a episodio maniaco para pacientes no adherentes	0,026	0,026	(47,57,60,62,68)
Remisión tras un mes con episodio depresivo hospitalizado	0,301	0,301	(48)
Remisión tras un mes con episodio depresivo no hospitalizado	0,402	0,402	(49–53)
Remisión tras segundo mes de estabilización de depresión hospitalizada	0,546	0,546	(48,54)
Remisión tras tercer mes de estabilización de depresión hospitalizada	0,327	0,327	(48,54)
Remisión tras segundo mes de estabilización de depresión no hospitalizada	0,546	0,546	(48,54)
Remisión tras tercer mes de estabilización de depresión no hospitalizada	0,327	0,327	(48,54)
Remisión tras segundo mes de estabilización de manía	0,552	0,517	(40,56,62,67)
Remisión tras tercer mes de estabilización de manía	0,340	0,311	(40,56,62,67)
Remisión tras un mes con episodio maniaco hospitalizado	0,407	0,365	(35,36,56,57,59,63,67,69–71)
Remisión tras un mes con episodio maniaco no hospitalizado	0,407	0,365	(35,36,56,57,59,63,67,69–71)
Suicidio después de episodio depresivo no hospitalizado	0,000	0,000	(72,73)
Suicidio después de estabilización de depresión	0,000	0,000	(72,73)
Suicidio después de estabilización de manía	0,000	0,000	(72,73)
Suicidio tras eutimia	0,000	0,000	(72,73)
Suicidio tras eutimia no adherente	0,001	0,001	(47,72,73)
Suicidio después de episodio maniaco no hospitalizado	0,000	0,000	(72,73)

Partiendo de las consideraciones generales descritas hasta este momento, los siguientes apartados describen las asunciones particulares, relativas al modo en que se han extraído de la literatura, que se realizaron para cada una de estas probabilidades.

3.4.2 Probabilidades de los estados de manía y eutimia

Las probabilidades para los estados de manía, estabilización de manía y eutimia se obtuvieron, siempre que fue posible, de los ensayos Ares bajo los siguientes supuestos:

1. Los datos de los ensayos Ares 7501004 y 7501005 se tomaron para las probabilidades utilizadas durante el episodio maniaco agudo.
2. Los datos de la extensión de 9 semanas (Ares 7501006) se tomaron como probabilidades para la estabilización de la manía.
3. Los datos del ensayo de 40 semanas adicionales (Ares 7501007) se consideraron para las probabilidades durante el tratamiento de mantenimiento durante la eutimia.

Probabilidad de remisión

Como definición de remisión se empleó la utilizada en los ensayos Ares, esto es, alcanzar una puntuación en el “Young Mania Rating Scale” (YMRS) inferior o igual a 12 tras comenzar el tratamiento.

Para el diseño del modelo, sólo era necesario calcular las probabilidades de remisión en el primer mes de los episodios agudos de manía, y en los meses primero, segundo y tercero de la estabilización de manía.

En el caso de los episodios agudos, al no disponer de evidencia sobre un porcentaje de remisión diferente entre los pacientes maniacos hospitalizados y los que no lo estaban, se tomó el mismo valor en los dos casos.

Pese a que algunos ensayos con olanzapina empleaban el criterio de remisión definido (59,63,69), otros ensayos (56,57,67) utilizaban un criterio algo más restrictivo al añadir como condición la obtención de una puntuación inferior o igual a 8 en el “Hamilton Psychiatric Rating Scale for Depression–21 Item” (HAMD-21). A efectos del cálculo de la probabilidad agrupada, se consideraron equivalentes ambos criterios. Los datos de un último artículo (70) se incorporaron indirectamente a través de un meta-análisis (71), que no especificaba el criterio de remisión empleado.

La remisión durante la estabilización de manía requería probabilidades diferentes en el segundo y el tercer mes. Dos de las fuentes de datos utilizadas en este caso usaban la definición inicial de remisión (40,62), mientras otras incorporaban el HAMD-21 (56,67).

Probabilidad de hospitalización

La hospitalización aparecía en distintos puntos del modelo, como elemento diferenciador del tratamiento durante los episodios agudos. Dos estudios observacionales llevados a cabo en Francia (64) y Turquía (65) se usaron como fuente principal sobre la proporción de pacientes que eran tratados hospitalizados en las dos ramas del modelo.

Se complementaron estos estudios con algunos artículos sobre olanzapina que contenían datos sobre la proporción de hospitalización al entrar al ensayo (56,60,66).

Probabilidad de empeorar tras manía no hospitalizada

Tal como se explicó en la descripción del modelo, se decidió contemplar la posibilidad de que los pacientes sufriendo un episodio maniaco que no estuvieran hospitalizados empeoraran su estado. En ese caso, el paciente pasaría hospitalizado el segundo mes de episodio agudo.

Para el cálculo de esta probabilidad se utilizó el total de manías como efectos adversos graves que figuraban en el informe de la FDA (45). Para ajustar mejor este parámetro, en lugar de tomar la proporción sobre la población total de cada rama del ensayo, se descontaron los pacientes que habían remitido.

Probabilidad de recaída

Atendiendo a las definiciones de Tohen et al. (44), las recaídas sólo eran posibles durante el tratamiento de estabilización. Aunque en el ensayo Ares correspondiente (40) no aparecía la incidencia de las recaídas, se utilizó nuevamente el informe de la FDA (45) como fuente alternativa, al presentar datos sobre manía como efecto adverso grave durante el ensayo.

Los resultados para olanzapina pudieron complementarse con otros ensayos que, aunque presentaban algunas inconsistencias en el uso de los términos recaída/recurrencia, usaban una definición común de una puntuación superior o igual a 15 en el YMRS (56,57,60,62,68).

Probabilidad de recurrencia

Debido a la falta de consistencia en la definición de recaídas y recurrencias en muchos artículos consultados, se emplearon las mismas fuentes en los dos casos, con la excepción de Tohen et al. (56), ya que se refería a un periodo de tiempo excesivamente corto.

En este caso fue imposible obtener datos específicos para asenapina, al no incluir el ensayo Ares correspondiente (41) esta información ni estar complementado este ensayo con el informe de la FDA (45).

Para calcular las recurrencias en los pacientes no adherentes, se utilizó el odd ratio encontrado en Hong et al. (47), el cual relacionaba un mayor riesgo de recurrencia con la no adherencia al tratamiento.

Para distinguir los pacientes que eran hospitalizados al sufrir una recurrencia se empleó nuevamente la proporción indicada en los estudios observacionales de Kora et al. y de Zélicourt et al. (64,65). Sin embargo, en el caso de los pacientes no adherentes, se disponía de un nuevo odd ratio que relacionaba la no adherencia con una mayor tasa de hospitalización (47).

Tanto Tohen et al. (60,68) como Sanger et al. (62) incluían resultados de recurrencias en depresión, definida en los dos primeros como un valor mayor o igual que 15 en la escala HAMD-21, y en el último como la aparición de depresión asociada al tratamiento. Adicionalmente, se incorporó el porcentaje de recaídas en depresión que definía Tamayo et al. (54) como un valor mayor o igual que 20 en la "Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale" (MADRS), conjuntamente con un valor en el "Clinical Global Impressions of Severity of Bipolar Depression" (CGI-BP-D) superior o igual a 3.

Las hospitalizaciones debidas a recurrencias en depresión se tomaron de Tohen et al. (48), mientras las correspondientes recurrencias para pacientes no adherentes se calcularon de forma análoga a las recurrencias en manía.

Probabilidad de cambio de polaridad de manía a depresión

La incidencia del cambio de polaridad tampoco se medía explícitamente en los ensayos Ares, por lo que se tomó la aparición de depresión como efecto adverso grave tal como cuantificaba el informe de la FDA (45). Estos datos pudieron complementarse con los datos específicos para antipsicóticos atípicos del estudio observacional EMBLEM (58). En ninguno de los casos se pudo determinar alguna diferencia entre los episodios hospitalizados y los no hospitalizados

Con respecto a la olanzapina, Tohen et al. (56) incluían como análisis no protocolario el cambio de polaridad, definido como la obtención de una puntuación mayor o igual que 15 en el HAMD-21 para

aquellos pacientes que presentaban una puntuación menor o igual a 8 en la misma escala al comienzo del ensayo.

Otro resultado que se incluyó fue el ensayo Tohen et al. (59), que medía el empeoramiento de los síntomas depresivos en pacientes con un episodio agudo maniaco o mixto tratado con olanzapina. La determinación de este empeoramiento se basaba en una subida de al menos 3 puntos de la escala HAMD-21, lo que suponía una sensibilidad mucho mayor a la aparición de la depresión que la medida del otro ensayo de Tohen et al. incluido (56). El alto porcentaje de pacientes con episodio mixto en este ensayo (43,6%) también podría estar sobreestimando el total de cambios de polaridad. Pese a no indicarlo explícitamente, se utilizó una población N=54 en lugar de N=55 en la estimación de los parámetros, al ser el primero el valor que se aproximaba más a un número entero de casos cuando se aplicaba el porcentaje indicado en el artículo.

El cambio de polaridad durante el tratamiento de estabilización de manía se estimó principalmente a partir de la depresión como efecto adverso grave durante el ensayo Ares 7501006 (45). Como complemento para olanzapina se tomaron los resultados de las recaídas en depresión de Tohen et al. (57), y los resultados entre 6 y 12 semanas de Tohen et al. (56), ambos usando como criterio una puntuación mayor o igual que 15 en la escala HAMD-21.

Probabilidad de no adherencia al tratamiento

Existen múltiples causas que pueden llevar a un paciente a abandonar el tratamiento: efectos adversos, decisión personal al pensar que no necesita el fármaco para mantenerse eutímico, falta de eficacia, etc. Algunos de estos motivos llevan al paciente a abandonar completamente la medicación, mientras que otros pueden provocar que el clínico decida cambiar el tratamiento que está recetando.

Cuando en el modelo se hablaba de “no adherencia” al tratamiento, se hacía referencia exclusivamente a pacientes que iban a pasar al estado de eutimia no adherente, es decir, pacientes que habían remitido y que no estaban tomando el fármaco. Sin embargo, caracterizar este parámetro con ese nivel de detalle implicaba principalmente dos dificultades. Por un lado, no se disponía de estudios observacionales sobre la adherencia al tratamiento con asenapina, por lo que hubo que emplear el total de abandonos de los ensayos. Por otro lado, en los artículos consultados no se disponía de datos desagregados que permitieran distinguir una relación entre el total de abandonos del ensayo y el grado de remisión de estos pacientes.

Nuevamente se usaron los datos de los ensayos Ares como primera fuente de información. No obstante, al observar el detalle de los motivos de abandono (45), se comprobó que dos de estos motivos eran la manía y la depresión como efectos adversos graves. Se decidió descontar estos casos porque implicaban un empeoramiento del trastorno, estando estos último ya contabilizados explícitamente como empeoramientos.

En el caso de los episodios agudos de manía, se usaron únicamente los datos de los ensayos Ares de 3 semanas (35,36) con el ajuste de las probabilidades a un mes. Para el tratamiento de estabilización de manía se utilizaron las probabilidades del ensayo Ares correspondiente (40) junto con los datos de abandono de varios ensayos con olanzapina (57,60–62,67,68). En cuanto a la no adherencia durante la fase de eutimia, aparte de los datos del ensayo Ares de 40 semanas (41) se incluyeron los totales de abandonos de los ensayos con olanzapina de más largo plazo (60,62,68). En este último caso, al no disponer del detalle suficiente de los motivos de abandono en los datos, no se pudo descontar el total de abandonos por manía o depresión.

Probabilidad de efectos adversos

Profundizando en los motivos de abandono del tratamiento, se introdujo en el apartado anterior que algunos motivos podían llevar a un cambio de tratamiento. En el modelo se asumió que, de todos los motivos que podían llevar a abandono, eran los efectos adversos los que, con mayor certeza, llevarían al clínico o al propio paciente a decidir un cambio de tratamiento.

Al igual que en las probabilidades de no adherencia, la manía y la depresión no podían contabilizarse como efectos adversos que llevaran al abandono pese a figurar en el listado que detallaba el informe de la FDA (45).

En cada uno de los estados se encontró información adicional para olanzapina sobre efectos adversos que llevaran a abandono, en episodio de manía (56,57,59,61,63), en fase de estabilización de manía (57,60–62) y en fase eutimia (60,62).

El caso de la eutimia no adherente era diferente ya que, al no continuar con el tratamiento, no era posible que el paciente sufriera efectos adversos que le llevaran a cambiar de tratamiento. Sin embargo, los pacientes que estaban en este estado habían abandonado el tratamiento por algún motivo, incluyendo los efectos adversos. Consecuentemente, estos pacientes que habían sufrido efectos adversos no debían ser tratados nuevamente con el mismo fármaco en caso de recurrencia. La aproximación que se tomó fue la de crear un “pool” de probabilidades con las proporciones de abandono por efectos adversos calculadas en cada uno de los estados anteriores.

3.4.3 Probabilidades de los estados depresivos

Al estimar los parámetros para las probabilidades de los estados depresivos, debe tenerse en cuenta, tal como se explicaba en la descripción del modelo, que el tratamiento farmacológico es diferente dependiendo de la severidad del episodio. Así, en los episodios de menor severidad y su tratamiento de estabilización, se necesitaban probabilidades de transición asociadas al uso de la quetiapina como monoterapia. Mientras, en los episodios más graves que requieren hospitalización (y durante su correspondiente tratamiento de estabilización), las probabilidades a estimar eran las correspondientes al uso del antipsicótico principal de la rama junto con un antidepresivo (paroxetina).

La ausencia en la literatura de referencias sobre la asenapina como tratamiento durante los episodios depresivos obligó a utilizar los datos provenientes de ensayos con olanzapina en ambas ramas del modelo. Así mismo, pese a ser la paroxetina el antidepresivo más utilizado en España, no fue posible encontrar resultados de este fármaco como coadyuvante de la olanzapina en el tratamiento de la depresión bipolar. Por el contrario, se encontraron dos ensayos (48,54) que comparaban el uso de la olanzapina como monoterapia con la combinación olanzapina + fluoxetina. En consecuencia, se tomaron estos valores para el cálculo de las probabilidades de transición para los episodios depresivos hospitalizados en las dos ramas del modelo.

Con respecto a la quetiapina como tratamiento de los episodios depresivos que no requerían hospitalización, se encontró abundante literatura sobre su utilización durante la fase aguda del episodio (49–53), aunque bastante menos sobre su empleo durante la estabilización (55).

Los apartados siguientes explican en detalle los ajustes realizados para emplear los resultados de estos ensayos en el cálculo de las probabilidades de transición para los estados depresivos del modelo.

Probabilidad de remisión

La remisión desde depresión hospitalizada se definió, de acuerdo a Tohen et al. (48), como la obtención de una puntuación inferior o igual a 12 en el MADRS, haciéndose el ajuste para 2 y 3 meses de tratamiento de estabilización de forma análoga a la estabilización en manía.

En el caso del tratamiento con quetiapina, se disponía de resultados de todos los ensayos de fase aguda (49–53) que empleaban la misma definición de remisión basada en el MADRS. Tres de los ensayos (50–52) definían dos ramas con diferente dosificación de quetiapina (300 mg/día – 600 mg/día). Puesto que estos ensayos demostraban que no había diferencias significativas en los resultados, se añadieron al pool los eventos y población de estudio correspondientes a ambas ramas.

Como el único ensayo a largo plazo disponible para quetiapina (55) tenía un diseño que hacía imposible la obtención de una probabilidad de remisión, se emplearon las mismas probabilidades en la estabilización de depresión hospitalizada que en la no hospitalizada.

Probabilidad de hospitalización

Para la probabilidad de que el episodio agudo de depresión se tratara hospitalizado se tomaron las proporciones de las dos ramas de tratamiento de Tohen et al. (48), al considerarse independiente el hecho de la hospitalización en sí del tratamiento previo recibido.

Probabilidad de recaída

La recaída durante el tratamiento de estabilización de depresión hospitalizada se definió como una puntuación MADRS ≥ 20 , junto con un valor en el CGI-BP-D ≥ 3 (54).

En cuanto a la depresión no hospitalizada, Weisler et al. (55) incluía los porcentajes de recaída en depresión para aquellos pacientes que habían sufrido un episodio depresivo al comienzo del estudio. Sin embargo, el horizonte temporal de ese estudio (104 semanas) y el bajo número de pacientes que lo acabaron, convertían este valor en poco exacto. Para reducir el error inducido por estos dos factores, se empleó una curva de Kaplan-Meier incluida en el mismo artículo, con el tiempo hasta la siguiente recaída, que no distinguía por episodio inicial de referencia. Asumiendo que el comportamiento sería el mismo independientemente del mencionado episodio, se realizó un corte en la curva a las 16 semanas, para obtener un valor cercano al periodo de entre 2 y 4 meses de estabilización. Usando esa proporción y tomando únicamente el total de pacientes con episodio depresivo al comienzo del estudio se obtuvo el valor para el total de recaídas tras cada mes de estabilización de depresión no hospitalizada.

Probabilidad de cambio de polaridad de depresión a manía

El cambio de polaridad se definía en Tohen et al. (48) como alcanzar una puntuación YMRS ≥ 15 en cualquier momento del ensayo para aquellos pacientes que comenzaron con una puntuación YMRS < 15 .

Para estabilización de depresión se empleó el dato anterior y la proporción de pacientes de Tamayo et al. (54) que requirieron hospitalización por manía o presentaban un índice CGI-BP-Manía ≥ 3 .

En el estado de depresión no hospitalizada, todos los ensayos con quetiapina consultados (49–53) reportaron “manía provocada por el tratamiento” y la definida como una puntuación YMRS ≥ 16 .

El valor para la estabilización de depresión no hospitalizada se obtuvo de Weisler et al. (55) de manera análoga al de la recaída en depresión.

Probabilidad de no adherencia al tratamiento

Para la no adherencia, en el caso de Tohen et al. (48) se descontaron los abandonos debidos a aparición de manía. El estudio de Tamayo et al. (54) no permitía hacer esa distinción y se contabilizó el total de abandonos.

Al no disponer de datos sobre los abandonos debidos a aparición de manía o depresión en los ensayos con quetiapina (49–53,55), se tomaron los totales sin descontar ninguno.

3.4.4 Probabilidades de suicidio y muerte

Aunque algunos ensayos incluían datos de suicidios, el tamaño de la muestra y el periodo de tiempo que contemplaban era insuficiente para utilizar estos datos en el modelo. En consecuencia, se acudió a estudios que no distinguían por tipo de tratamiento ni por estado del paciente pero presentaban información a largo plazo, como el estudio EMBLEM (72) y un meta-análisis (73).

En el caso de los pacientes en eutimia no adherente, se modificó el valor calculado con un odd ratio (47), al igual que en los casos de las hospitalizaciones y recurrencias.

Para las probabilidades de muerte general por cualquier causa, se emplearon las tablas de mortalidad del Instituto Nacional de Estadística (INE) (74).

3.4.5 Probabilidades de la alternativa de tratamiento

Las probabilidades empleadas una vez cambiado el tratamiento se corresponden con las del fármaco comparador empleado en cada caso. Así las probabilidades de transición para el tratamiento alternativo de la asenapina eran las de la olanzapina y viceversa.

3.5 Estimación de los costes

Desde la perspectiva del SNS se han incluido únicamente los costes directos sanitarios: hospitalizaciones en el servicio de psiquiatría, visitas a psiquiatría, visitas a urgencias, visitas a atención primaria, tratamiento con fármacos, análisis clínicos y efectos adversos debidos al tratamiento antipsicótico.

A falta de información detallada por tipo de tratamiento, se ha asumido que la utilización de recursos en servicios sanitarios (consultas y hospitalizaciones) es igual en las dos ramas de tratamiento. Es en la utilización de recursos farmacológicos donde difiere de una rama a otra.

3.5.1 Uso de recursos sanitarios

Para estimar los valores del uso de recursos se tomó como referencia principal, el estudio de Tafalla et al. 2010 (66), en donde se detalla la utilización de recursos para diferentes episodios del TBP. Además se consultó el informe del NICE sobre trastorno bipolar (18), un artículo sobre depresión de Pinto-Meza et al. 2008 (75) y la guía de práctica clínica sueca de 2010 (76).

Para obtener el número de visitas a psiquiatría para los distintos estados del modelo, se consultó el artículo de Tafalla et al. (66) para el estado de manía no hospitalizada y el artículo de Pinto-Meza et al. (75) para el estado de depresión no hospitalizada. Los valores extraídos de estos artículos se ajustaron a la duración del ciclo del modelo (ver Tabla 3). En las versiones hospitalizadas de estos estados, dados los días de hospitalización del paciente, se hizo el supuesto de que sólo se realizaban la mitad de visitas a psiquiatría, ya que aproximadamente la mitad del episodio están hospitalizados y es en la otra mitad del tiempo cuando consumen la misma cantidad de recursos que los pacientes que no están hospitalizados. Para los estados de estabilización, se supuso que había la mitad de visitas que en los correspondientes

estados no hospitalizados. Para el estado de eutimia, se consideró una visita al psiquiatra cada 3 meses, pudiéndose ampliar a una más al año (18).

Para calcular el total de días hospitalizado en los estados de manía y depresión hospitalizadas, se usó el número medio de días de hospitalización de Tafalla et al. (66), dividido por el número medio de hospitalizaciones extraído del mismo artículo.

Para las visitas a urgencias, dado que no se encontró información en sentido contrario, se ha supuesto una visita al mes para los estados de manía y depresión no hospitalizada. En los correspondientes estados hospitalizados, de forma análoga a los casos anteriores, se ha utilizado la mitad de este valor. En los estados de eutimia adherente y no adherente, teniendo en cuenta el mejor estado del paciente, se supone un número de visitas a urgencias ligeramente inferior al empleado en estabilización.

Para estimar el número de visitas a AP, se utilizó el artículo de Tafalla et al. (66) extrayendo el número medio de visitas en los estados de manía no hospitalizada y de estabilización de manía. Ambos valores se adaptaron al ciclo mensual del modelo. El número de visitas a atención primaria de los estados de depresión no hospitalizada y de estabilización de depresión se adaptaron de los extraídos del artículo de Pinto-Meza et al. (75). Para los estados de eutimia adherente y no adherente se supuso una visita al año al médico de AP para cada estado. Para los estados de hospitalización se realizó el mismo supuesto de los casos anteriores, utilizando la mitad del correspondiente valor de los estados no hospitalizados.

Además, y siguiendo las consideraciones de la guía de práctica clínica sueca (76), se supuso que a los pacientes se les realizaba un análisis clínico cada 3 meses, pudiéndose ampliar a uno más al año en cualquiera de los estados del modelo, salvo en el de eutimia no adherente.

En la Tabla 3, se expone la utilización mensual de recursos no farmacológicos, para cada uno de los estados de salud considerados en el modelo:

Tabla 3.- Uso de recursos en servicios sanitarios para cada estado de salud			
Estado	Recurso	Uso mensual	Referencias
Manía no hospitalizada	Visitas a psiquiatría	2,24	(66)
	Visitas a urgencias	1	Supuesto
	Visitas a AP	0,75	(66)
	Análisis clínico	0,42	(76)
Manía hospitalizada	Visitas a psiquiatría	1,12	(66)
	Visitas a urgencias	0,5	Supuesto
	Visitas a AP	0,37	(66)
	Hospitalización	14,23	(66)
	Análisis clínico	0,42	(76)
Depresión no hospitalizada	Visitas a psiquiatría	1,08	(75)
	Visitas a urgencias	1	Supuesto
	Visitas a AP	2,67	(75)
	Análisis clínico	0,42	(76)
Depresión hospitalizada	Visitas a psiquiatría	0,54	(75)
	Visitas a urgencias	0,5	Supuesto
	Visitas a AP	1,33	(75)
	Hospitalización	14,96	(66)
	Análisis clínico	0,42	(76)

Tabla 3.- Uso de recursos en servicios sanitarios para cada estado de salud

Estado	Recurso	Uso mensual	Referencias
Estabilización de manía	Visitas a psiquiatría	1,12	(66)
	Visitas a urgencias	0,5	Supuesto
	Visitas a AP	0,37	(66)
	Análisis clínico	0,42	(76)
Estabilización de depresión	Visitas a psiquiatría	0,54	(75)
	Visitas a urgencias	0,5	Supuesto
	Visitas a AP	1,33	(75)
	Análisis clínico	0,42	(76)
Eutimia	Visitas a psiquiatría	0,42	(18)
	Visitas a urgencias	0,4	Supuesto
	Visitas a AP	0,08	Supuesto
	Análisis clínico	0,42	(76)
Eutimia no adherente	Visitas a urgencias	0,4	Supuesto
	Visitas a AP	0,08	Supuesto

En cuanto a la utilización de recursos farmacológicos, se emplearon distintas combinaciones de fármacos dependiendo del estado del modelo.

Para los estados de manía y eutimia adherente, se añadió tratamiento concomitante al tratamiento principal correspondiente (olanzapina o asenapina). La dosis diaria, tanto de los tratamientos principales como los concomitantes, se obtuvo de la información recogida de los ensayos clínicos consultados (35,36,40,41).

En los estados depresivos, de acuerdo a las recomendaciones de la guía de la Agencia Laín Entralgo (42), se empleó un tratamiento diferente según su severidad. En los casos más severos (depresión hospitalizada y su correspondiente estabilización), se utilizó el antipsicótico empleado como tratamiento principal de esa rama del modelo, añadiendo paroxetina como tratamiento coadyuvante. En los casos menos severos (depresión no hospitalizada y su correspondiente estabilización) se sustituyó el antipsicótico por quetiapina en monoterapia. En estos estados se permitió como tratamiento concomitante lorazepam (48), añadiendo también zolpidem en el estado de depresión no hospitalizada (50,51).

A continuación, se exponen las dosis diarias de cada uno de los tratamientos utilizadas para los distintos estados del modelo: la Tabla 4 presenta las dosis durante los estados de manía y eutimia; la Tabla 5, las dosis aplicadas durante los estados depresivos; y la Tabla 6, las dosis de tratamiento concomitante.

Tabla 4.- Dosis diaria de los tratamientos principales para los estados de manía y eutimia

Estado	Dosis diaria	
	Olanzapina	Asenapina
Manía no hospitalizada	15 mg	20 mg
Manía hospitalizada	20 mg	20 mg
Estabilización de manía	15 mg	20 mg
Eutimia	15 mg	20 mg

Tabla 5.- Dosis diaria de los tratamientos principales para los estados de depresión

Estado	Dosis diaria		
	Olanzapina/Paroxetina	Asenapina/Paroxetina	Quetiapina
Depresión	10 mg / 40 mg	10 mg / 40 mg	300 mg
Estabilización de depresión	10 mg / 20 mg	10 mg / 20 mg	300 mg

Tabla 6.- Dosis diaria del tratamiento concomitante

Estado	Dosis diaria			
	LORAZEPAM	ZOLPIDEM	PARACETAMOL	IBUPROFENO
Manía no hospitalizada	4 mg	10 mg	1000 mg	600 mg
Manía hospitalizada	4 mg	10 mg	1000 mg	600 mg
Depresión no hospitalizada	2 mg	10 mg	-	-
Depresión hospitalizada	2 mg	-	-	-
Estabilización de manía	4 mg	10 mg	1000 mg	600 mg
Estabilización de depresión no hospitalizada	2 mg	-	-	-
Estabilización de depresión hospitalizada	2 mg	-	-	-
Eutimia	4 mg	10 mg	1000 mg	600 mg

La proporción de pacientes a los que se les administró el tratamiento concomitante se extrajo de las mismas fuentes que las dosis de los fármacos (35,36,40,41,48,50,51). En cuanto al número de días durante los que se administró el tratamiento concomitante, en los ensayos sólo se especificaba que, en el caso del lorazepam y zolpidem, no se permitía su uso durante más de 12 días. Para el resto de los medicamentos utilizados en el tratamiento concomitante, a falta de información al respecto, se supuso una medicación continuada de cómo máximo 30 días.

La Tabla 7 muestra la proporción de pacientes con tratamiento concomitante para la rama de olanzapina. La Tabla 8 contiene la misma información para asenapina.

Tabla 7.- Proporción de pacientes con tratamiento concomitante para la rama de olanzapina

Estado	Tratamiento principal: olanzapina			
	LORAZEPAM	ZOLPIDEM	PARACETAMOL	IBUPROFENO
Manía no hospitalizada	50,9%	29,6%	25,1%	15,2%
Manía hospitalizada	50,9%	29,6%	25,1%	15,2%
Depresión no hospitalizada	17,5%	3,4%	0%	0%
Depresión hospitalizada	43%	0%	0%	0%
Estabilización de manía	45%	28,8%	21,8%	14,0%
Estabilización de depresión no hospitalizada	43%	0%	0%	0%
Estabilización de depresión hospitalizada	43%	0%	0%	0%
Eutimia	37,4%	15,9%	17,8%	13,1%

Tabla 8.- Proporción de pacientes con tratamiento concomitante para la rama de asenapina

Estado	Tratamiento principal: asenapina			
	LORAZEPAM	ZOLPIDEM	PARACETAMOL	IBUPROFENO
Manía no hospitalizada	54,9%	27,2%	25,3%	18,2%
Manía hospitalizada	54,9%	27,2%	25,3%	18,2%

Tabla 8.- Proporción de pacientes con tratamiento concomitante para la rama de asenapina

Estado	Tratamiento principal: asenapina			
	LORAZEPAM	ZOLPIDEM	PARACETAMOL	IBUPROFENO
Depresión no hospitalizada	17,5%	3,4%	0%	0%
Depresión hospitalizada	43%	0%	0%	0%
Estabilización de manía	45,9%	28,7%	26,0%	16,0%
Estabilización de depresión no hospitalizada	43%	0%	0%	0%
Estabilización de depresión hospitalizada	43%	0%	0%	0%
Eutimia	34,2%	25,3%	24,1%	10,1%

3.5.2 Costes unitarios

Para estimar los costes unitarios de los servicios sanitarios, se consultó la base de datos eSalud (77). En esta base de datos se obtuvo el coste unitario por consulta, visita y día de hospitalización, tal como muestra la Tabla 9. Todos los costes fueron adaptados para ser expresados en euros de 2011.

Tabla 9.- Costes unitarios de los servicios sanitarios

Servicio sanitario	Coste unitario (€ 2011)	Referencias
Hospitalización en psiquiatría	291,99 €	(77)
Visita a urgencias	163,48 €	(77)
Consulta a psiquiatría	43,22 €	(77)
Consulta a AP	20,72 €	(77)
Análisis clínico	11,26 €	(77)

Para el cálculo de los costes farmacológicos, la estrategia general consistió en buscar la presentación más ajustada a la dosis requerida por cada etapa de tratamiento. Así, en el caso de la olanzapina EFG, se necesitaban presentaciones para 3 dosis diferentes: 10, 15 y 20 mg (para el tratamiento de la eutimia, estabilización o fase aguda de episodios leves y fase aguda de episodios graves, respectivamente) tal como se observa en la Tabla 4 y la Tabla 5. Para cada presentación, se escogió siempre aquella con el menor precio de venta al público (P.V.P. + I.V.A.), aplicando un 7,5% de descuento (Real Decreto 8/2010) en el caso de asenapina, obtenido de la base de datos de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) (78) y el catálogo de medicamentos de la Organización Farmacéutica Colegial (portalfarma) (79). A partir del precio y características de la caja, se calculó el coste por miligramo de cada presentación; con éste se calculó el coste al mes de la dosis en miligramos indicada para el fármaco. En la Tabla 10 se muestran los precios de los tratamientos antipsicóticos principales (asenapina y olanzapina), los tratamientos coadyuvantes y los tratamientos concomitantes.

Tabla 10.- Precio y presentaciones de los tratamientos farmacológicos

Fármaco	Precio caja (€)	Presentación (unidades / caja)	mg / unidad	Coste / mg
Asenapina	144,60 €	60	5	0,482 €
	144,60 €	60	10	0,241 €
	113,88 €	56	10	0,203 €
Olanzapina EFG	90,29 €	28	15	0,215 €
	118,14 €	28	20	0,211 €
Quetiapina EFG	98,24 €	60	300	0,005 €

Tabla 10.- Precio y presentaciones de los tratamientos farmacológicos

Fármaco	Precio caja (€)	Presentación (unidades / caja)	mg / unidad	Coste / mg
Paroxetina EFG	6,93 €	28	20	0,012 €
Lorazepam EFG	1,12 €	20	5	0,011 €
Zolpidem EFG	2,78 €	30	10	0,009 €
Paracetamol EFG	2,79 €	40	1000	0,0001 €
Ibuprofeno EFG	1,97 €	40	600	0,0001 €

3.5.3 Perspectiva social

Para tener en cuenta la perspectiva social, se ha añadido a los costes directos sanitarios los costes indirectos por pérdida de productividad de los pacientes, según la teoría del capital humano. Así, se ha extraído desde la encuesta de estructura salarial del INE (80) el importe medio de la producción anual de un individuo. Además, dado el actual panorama de empleo existente en España, se ha corregido esta cantidad por la tasa de empleo de la población española, ya que no se puede suponer que todos los pacientes del modelo están empleados.

Por otro lado, desde la literatura científica (81,82) se ha obtenido información acerca de las bajas laborales, tanto por presentismo (estar pero no rendir) como por absentismo (no estar) laboral. Dado que esta información no está disponible específicamente para el tratamiento recibido, se ha supuesto igual en ambas ramas del modelo. Para los estados de episodios agudos, tanto de eutimia como de depresión, se tienen unos 8 días al mes entre absentismo y presentismo. Esta cantidad se reduce a 6 días cuando el paciente se encuentra en un estado de estabilización, y a 4 días para los estados eutímicos.

En el caso de los pacientes hospitalizados, se cuentan los días que permanece ingresado como días de baja laboral.

3.6 Estimación de las utilidades

Dado que la medida de efectividad seleccionada para esta evaluación económica es el número de AVACs ganados incrementalmente entre alternativas, se han estimado utilidades para cada uno de los estados del modelo de dos formas distintas. Por un lado, teniendo en cuenta que las utilidades deben ser dependientes del tratamiento recibido, es decir, diferentes entre ramas modelo y, por otro lado, sabiendo que, como la asenapina aún no está en uso, sólo está disponible la información de los ensayos clínicos Ares que Merck realizó. En estos ensayos no se administró el EQ-5D, sino que se usó el SF-12, por lo que para estimar las utilidades del EQ-5D a partir del SF-12 se utilizó un algoritmo de “mapping” desarrollado por investigadores de la Universidad de Oxford (83). Mediante este algoritmo y los datos que Lundbeck puso a disposición de uno de los investigadores de este equipo, se estimaron las utilidades de los estados de los episodios agudos de manía, las de los estados de estabilización de manía y los de eutimia adherente. Dado que todos los pacientes incluidos en los ensayos realizados por Merck estaban hospitalizados al inicio del ensayo, se ha supuesto que la utilidad para los pacientes en estado maniaco no hospitalizado es la misma que los pacientes en estado maniaco hospitalizado.

Además, ya que estos ensayos no incluían pacientes con episodios depresivos, se realizó una búsqueda de la literatura con el fin de obtener estas utilidades.

La Tabla 11 muestra los valores obtenidos, por los diferentes métodos, para las utilidades de los distintos estados de salud representados en el modelo diseñado para esta evaluación económica, con la fuente de información para obtenerlas.

Tabla 11.- Utilidades por estado y tipo de tratamiento recibido			
Estado	Olanzapina	Asenapina	Referencias
Manía no hospitalizada	0,8444853	0,8534328	Análisis propio
Manía hospitalizada	0,8444853	0,8534328	Análisis propio
Depresión no hospitalizada	0,48	0,48	(84)
Depresión hospitalizada	0,48	0,48	(84)
Estabilización de manía	0,8632296	0,8960026	Análisis propio
Estabilización de depresión	0,797	0,797	(84)
Eutimia	0,8859089	0,8862549	Análisis propio
Eutimia no adherente	0,8423032	0,8423032	Análisis propio

3.7 Consideraciones de los efectos adversos

El consumo de los antipsicóticos estudiados en este trabajo puede llevar a la aparición de diversos efectos adversos. Dependiendo de la ocurrencia o incidencia de estos efectos adversos, deben considerarse nuevos costes y un uso adicional de recursos en cada una de las ramas del modelo. Además, estos eventos o efectos adversos tendrán un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes con TBP (85).

En este trabajo, se consideraron aquellos efectos secundarios con una elevada incidencia de aparición (> 5%) que pueden forzar el abandono del tratamiento, bien por decisión propia del paciente o bien por prescripción médica. En el modelo de evaluación económica, sólo se tienen en cuenta estos efectos adversos en los estados de manía (hospitalizada y no hospitalizada) y de eutimia, ya que los efectos que se pueden presentar en los estados de depresión no son derivados de la asenapina u olanzapina y, por tanto, no influyen en el estudio de este nuevo medicamento. Los efectos adversos que se extrajeron de los ensayos clínicos consultados (35,36,40,41,86) son: agitación (posible acatisia), ansiedad, aumento de peso, distonía, elevación de la ALT, hipoestesia oral, ideación de suicidio, insomnio, intoxicación por alcohol, irritabilidad, mareo, somnolencia y toxicidad del fármaco.

3.7.1 Incidencias

La proporción de pacientes que abandonó el tratamiento debido a efectos adversos se obtuvo de los artículos publicados de los ensayos Ares (35,36,40,41). Estos artículos no proporcionaban la incidencia para cada uno de los efectos adversos, por lo que se hizo uso del informe de la FDA y empleado en el cálculo de las probabilidades de transición (45). Como se vio anteriormente, este informe detallaba esta información para los ensayos a corto plazo (Ares 7501004 y 7501005) y su continuación para 9 semanas más (Ares 7501006).

La Tabla 12 presenta los efectos considerados en los estados de manía (tanto hospitalizada como no hospitalizada) y la proporción en que afectaban a los pacientes. La misma información para el estado de estabilización de manía se muestra en la Tabla 13.

Tabla 12.- Efectos adversos en el estado de manía hospitalizada y manía no hospitalizada		
Efecto	Olanzapina	Asenapina
Agitación	11%	8%

Tabla 12.- Efectos adversos en el estado de manía hospitalizada y manía no hospitalizada

Efecto	Olanzapina	Asenapina
Ansiedad	11%	16%
Distonía	0%	8%
Hipoestesia oral	0%	16%
Intoxicación por alcohol	11%	8%
Irritabilidad	0%	8%
Mareo	0%	8%

Tabla 13.- Efectos adversos en el estado de estabilización de manía

Efecto	Olanzapina	Asenapina
Ansiedad	0%	8,3%
Aumento de peso	23,1%	0%
Elevación de la ALT	0%	12,5%
Hipoestesia oral	0%	8,3%
Ideación de suicidio	15,4%	16,7%
Insomnio	15,4%	4,2%
Somnolencia	7,7%	4,2%
Toxicidad del fármaco	0%	8,3%

En el caso del estado de eutimia, dado que no se disponía de información específica relativa a la incidencia de cada efecto adverso, se emplearon las mismas proporciones que en el estado de estabilización de manía.

3.7.2 Utilidades

Con el fin de medir el impacto que produce cada uno de los efectos adversos considerados en la calidad de vida de los pacientes, se calculó la desutilidad total debida a éstos. Así, en cada uno de los estados, se sumaron las utilidades multiplicadas por la respectiva incidencia de cada efecto adverso y por la duración del efecto considerado. Dado que no se encontró ningún tipo de información acerca del tiempo medio de duración de los efectos adversos, se asumió que éste fuera de una semana. De esta manera, se obtuvo una utilidad global por efectos adversos. La diferencia entre la utilidad de cada estado de salud y esta utilidad global generaba la desutilidad requerida.

De la búsqueda manual realizada, resultaron las utilidades para ansiedad, intoxicación por alcohol e insomnio, derivadas del EQ-5D.

Para el resto de efectos adversos, se realizaron supuestos en los casos en los que no se obtuvieron las utilidades requeridas. Más específicamente, para el efecto de toxicidad del fármaco se realizó la suposición de que la pérdida de utilidad era la misma que para el efecto de intoxicación por alcohol. En el caso de los efectos de mareo y somnolencia, se utilizó el estudio de Vera-Llonch et al. (87) en el que aparece el decremento de utilidad que producen cada uno de estos efectos con respecto a la utilidad general, medida con un cuestionario realizado a 200 pacientes estadounidenses en el que se preguntaba sobre su estado general de salud. Aunque este estudio no utilizaba el EQ-5D, a falta de otro dato acerca de estos efectos, se aplicó el mismo decremento que en este estudio se detallaba, a la escala española del EQ-5D. Para los efectos de agitación y distonía, dada la sintomatología de estos efectos, se utilizó el estudio de Siderowf et al. (88) sobre calidad de vida en pacientes con la enfermedad de Parkinson; en el caso del efecto aumento de peso, se utilizó la utilidad de ser obeso, extraída del artículo de Sendi et al.

(89); y para el efecto de elevación de la alanina transferasa (ALT), dado que es debido a una inflamación en el hígado, se utilizó la utilidad del artículo Björnsson et al. (90). Para la hipoestesia oral, a falta de información en sentido contrario y dadas las dimensiones del EQ-5D, se asumió que este efecto no producía ninguna pérdida de utilidad a los pacientes que lo experimentaban. Por último, dado que no se encontró ningún valor para la utilidad de los efectos de irritabilidad e ideación de suicidio, y siendo conservadores, se supuso para estos casos una pérdida de utilidad del 10%. Se realizó un análisis de sensibilidad en el modelo de evaluación económica en el que se hizo variar esta pérdida de utilidad entre un 10% y un 50%, no encontrándose apenas diferencias en los resultados de coste-efectividad.

La Tabla 14 expone los valores y las fuentes de origen de las utilidades para los efectos adversos considerados en el modelo.

Tabla 14.- Utilidades de los efectos adversos		
Efecto	UTILIDAD	Referencias
Agitación	0,7	(88)
Ansiedad	0,66	(91)
Aumento de peso	0,76	(89)
Distonía	0,65	(88)
Elevación de la ALT	0,811	(90)
Hipoestesia oral	1	Supuesto
Ideación de suicidio	0,8346	Supuesto
Insomnio	0,7603	(92)
Intoxicación por alcohol	0,74	(93)
Irritabilidad	0,8346	Supuesto
Mareo	0,63612	(87)
Somnolencia	0,63612	(87)
Toxicidad del fármaco	0,74	(93)

3.7.3 Uso de recursos

Desde la perspectiva del SNS se han incluido únicamente los costes directos sanitarios que pudieran ocasionar cada uno de los efectos adversos mencionados: visitas a médicos de atención primaria, a psiquiatras y tratamiento con fármacos (dada la naturaleza de los efectos adversos y el tiempo de duración de los mismos, en ningún caso se requirió de la hospitalización del paciente debido a alguno de estos eventos).

La información acerca del uso de recursos para cada efecto adverso, se extrajo de las guías de práctica clínica del SNS para atención primaria (94–97). Para todos los efectos se asumió que el paciente realiza una visita a la consulta de atención primaria cuando empieza a padecer los síntomas del efecto adverso. En los casos más graves, como son el de intoxicación por alcohol y toxicidad del fármaco, en los cuales la vida del paciente podía correr peligro, se asumió una visita a urgencias en lugar de una a atención primaria.

En la Tabla 15 puede verse el uso de recursos semanal por cada efecto adverso y su fuente de origen.

Tabla 15.- Uso de recursos en los efectos adversos		
Efecto	Recursos (uso semanal)	Referencias
Agitación	1 consulta AP	(95)
	210 mg de Propranolol	(95)

Tabla 15.- Uso de recursos en los efectos adversos

Efecto	Recursos (uso semanal)	Referencias
Ansiedad	1 consulta AP	(97)
	35 mg Lorazepam	(97)
Aumento de peso	1 consulta AP	(95)
Distonía	1 consulta AP	(95)
	52,5 mg Proclidina	(95)
Elevación de la ALT	1 consulta AP	Supuesto
Hipoestesia oral	1 consulta AP	Supuesto
Ideación de suicidio	1 consulta AP	(96)
	1 consulta a psiquiatría	(96)
Insomnio	1 consulta AP	(94)
	35 mg Lorazepam	(94)
Intoxicación por alcohol	1 visita a urgencias	Supuesto
	1 prueba de alcoholemia	Supuesto
	1 lavado de estómago	Supuesto
Irritabilidad	1 consulta AP	Supuesto
Mareo	1 consulta AP	Supuesto
Somnolencia	1 consulta AP	(95)
Toxicidad del fármaco	1 visita a urgencias	Supuesto
	1 prueba alergia a medicamentos	Supuesto
	1 lavado de estómago	Supuesto
	350 mg Difenhidramina	(95)

3.7.4 Costes unitarios

Para estimar los costes unitarios de los servicios sanitarios, cuando fue posible, se hizo uso de la base de datos eSalud (77) y en los casos en los que no se encontró la información requerida en esta base de datos, se obtuvo el coste unitario por consulta, visita o por tipo de prueba de los precios públicos del Servicio Canario de la Salud publicados en BOC núm. 169 del 26 de Agosto de 2011 (98). Todos los costes están expresados en euros de 2011. La Tabla 16 muestra los costes unitarios utilizados en el modelo y las fuentes de información consultadas.

Tabla 16.- Costes unitarios usados en los efectos adversos

Servicio sanitario	Coste unitario (€ 2011)	Referencias
Visita a urgencias	163,48 €	(77)
Consulta a psiquiatría	43,22 €	(77)
Consulta a AP	20,72 €	(77)
Prueba alergia medicamentos (general)	51,9 €	(98)
Prueba de alcoholemia	99,69 €	(98)
Lavado de estómago	204,26 €	(77)

En cuanto a los costes farmacológicos, se utilizó el precio de venta al público (P.V.P. + I.V.A.) del medicamento genérico, en caso de haberlo y se estimó el coste correspondiente a una semana de tratamiento. Estos precios se consultaron en la base de datos de la AEMPS (78) y en el catálogo de medicamentos de portalfarma (79).

3.8 Análisis de sensibilidad

En una evaluación económica en la que se usa un modelo matemático para describir una realidad, se utilizan parámetros como los expuestos en los apartados metodológicos anteriores para obtener los resultados. Sin embargo, estos parámetros pueden ser estimados mediante diversas metodologías y fuentes de información, por lo que en realidad no se aplican los verdaderos valores de esos parámetros sino estimaciones de ellos. El análisis de sensibilidad tiene por objeto intentar propagar a los resultados, en la medida de lo posible, la incertidumbre en la que se ven envueltos estos parámetros, incorporando en el modelo, además de las estimaciones puntuales de cada uno de los parámetros, cualquier otra opción probable correspondiente a cada parámetro. Así se permite observar conjuntamente en la variabilidad de los resultados, la incertidumbre conjunta asociada a todas las estimaciones de los parámetros del modelo.

En este estudio se ha utilizado un análisis de sensibilidad multivariante y probabilístico mediante métodos de Monte Carlo de 2º orden (99). Para ello, se han supuesto distribuciones de probabilidades para cada uno de los parámetros que intervienen en el modelo del cual existe algún tipo de incertidumbre.

Las distribuciones de probabilidades usadas para modelar la incertidumbre existente sobre las estimaciones de los parámetros del modelo dependen mucho del tipo de parámetro que se esté modelando. Obviamente, no se han utilizado distribuciones de probabilidades para los costes unitarios de los que no tenemos incertidumbre, como el precio de la asenapina, el de la olanzapina, o el del resto de fármacos. Sin embargo, se han aplicado distribuciones de probabilidades al uso de estos fármacos según el grado de incertidumbre existente.

La Tabla 17 muestra los valores de medias y desviaciones estándar para las distribuciones normales que se han usado para modelar los Odd Ratios usados en el modelo.

Tabla 17.- Valores de los parámetros de las distribuciones de probabilidades para "odd ratios"			
Descripción	Media	Desviación estándar	Referencias
Odd Ratio de suicidio para no adherentes frente a adherentes	1,0367	0,2985	(47)
Odd Ratio de hospitalización para no adherentes frente a adherentes	1,0647	0,1271	(47)
Odd Ratio de recurrencia a cualquier tipo de episodio para no adherentes frente a adherentes	0,5423	0,1548	(47)

La Tabla 18 describe, por un lado, los parámetros alfa (número de eventos a favor del suceso) y beta (número de eventos en contra del suceso) de las distribuciones Beta usadas para modelar las probabilidades y, por otro lado, las medias y desviaciones típicas utilizadas para modelar los riesgos relativos entre asenapina y olanzapina mediante distribuciones normales ya que $\ln(RR) \sim \text{Normal}(\mu, \sigma)$.

Tabla 18.- Valores de los parámetros de las distribuciones de probabilidades para probabilidades de transición					
Descripción	Olanzapina		RR Olanzapina / Asenapina		Referencias
	Alfa	Beta	Media	Desviación estándar	
Cambio de polaridad tras episodio depresivo hospitalizado	2,6849	74,3151	-	-	(48)

Tabla 18.- Valores de los parámetros de las distribuciones de probabilidades para probabilidades de transición

Descripción	Olanzapina		RR Olanzapina / Asenapina		Referencias
	Alfa	Beta	Media	Desviación estándar	
Cambio de polaridad tras episodio depresivo no hospitalizado	31,3063	1829,6937	-	-	(49-53)
Cambio de polaridad tras estabilización de depresión hospitalizada	3,0561	130,9439	-	-	(48,54)
Cambio de polaridad tras estabilización de depresión no hospitalizada	3,0299	109,9701	-	-	(55)
Cambio de polaridad tras estabilización de manía	16,2159	558,7841	0,3595	0,6801	(45,56,57)
Cambio de polaridad tras un mes de episodio maniaco hospitalizado	40,4897	2333,5103	1,4234	0,9331	(45,56,58,59)
Cambio de polaridad tras un mes de episodio maniaco no hospitalizado	40,4897	2333,5103	1,4234	0,9331	(45,56,58,59)
Hospitalización por episodio depresivo tras tratamiento de estabilización	58,8706	396,1294	-	-	(48)
Hospitalización por cambio de polaridad a depresión	58,8706	396,1294	-	-	(48)
Efectos adversos tras tratamiento de estabilización de manía	14,3295	825,6705	0,4385	0,4864	(45,57,60-62)
Efectos adversos tras eutimia	5,6406	427,3594	0,2619	1,3099	(45,60,62)
Efectos adversos tras eutimia no adherente	100,8003	2766,1997	0,6445	0,1706	(45,56,57,59-63)
Efectos adversos tras episodio maniaco hospitalizado	80,8653	1514,1347	0,3628	0,2500	(45,56,57,59,61,63)
Efectos adversos tras episodio maniaco no hospitalizado	80,8653	1514,1347	0,3628	0,2500	(45,56,57,59,61,63)
Empeorar tras manía no hospitalizada	8,4847	216,5153	0,7885	0,3992	(45)
Probabilidad inicial de hospitalización por episodio maniaco	163691,3705	96343,6295	-	-	(56,60,64-66)
Hospitalización por cambio de polaridad a manía	163691,3705	96343,6295	-	-	(64,65)
Hospitalización por episodio maniaco tras tratamiento de estabilización	163691,3705	96343,6295	-	-	(64,65)
No adherencia tras episodio depresivo hospitalizado	15,6020	65,3980	-	-	(48)
No adherencia tras episodio depresivo no hospitalizado	321,3830	1424,6170	-	-	(49-53)
No adherencia tras estabilización para depresión hospitalizada	19,9773	122,0227	-	-	(48,54)

Tabla 18.- Valores de los parámetros de las distribuciones de probabilidades para probabilidades de transición

Descripción	Olanzapina		RR Olanzapina / Asenapina		Referencias
	Alfa	Beta	Media	Desviación estándar	
No adherencia tras estabilización para depresión no hospitalizada	3,0492	399,9508	-	-	(55)
No adherencia tras estabilización de manía	119,4703	993,5297	0,0747	0,1940	(40,45,57,60–62,67,68)
No adherencia tras episodio maniaco hospitalizada	473,4215	1367,5785	0,4273	0,1019	(35,36,45)
No adherencia tras episodio maniaco no hospitalizado	473,4215	1367,5785	0,4273	0,1019	(35,36,45)
No adherencia tras eutimia	47,7834	513,2166	0,1616	0,5835	(41,45,60,62,68)
Recaída tras estabilización de depresión hospitalizada	2,1809	53,8191	-	-	(54)
Recaída tras estabilización de depresión no hospitalizada	2,1809	110,8191	-	-	(55)
Recaída tras estabilización de manía	21,3808	897,6192	-0,0007	0,6104	(40,45,56,57,60,62,68)
Recurrencia a episodio depresivo	14,8957	404,1043	-	-	(60,62,68)
Hospitalización por recurrencia a episodio depresivo	58,8706	396,1294	-	-	(48)
Hospitalización por recurrencia a episodio depresivo para pacientes no adherentes	-	-	-	-	(47,48)
Recurrencia a episodio depresivo para pacientes no adherentes	-	-	-	-	(47,60,62,68)
Recurrencia a episodio maniaco	8,5242	559,4758	-	-	(57,60,62,68)
Hospitalización por recurrencia a episodio maniaco	163691,3705	96343,6295	-	-	(64,65)
Hospitalización por recurrencia a episodio maniaco para pacientes no adherentes	-	-	-	-	(47,64,65)
Recurrencia a episodio maniaco para pacientes no adherentes	-	-	-	-	(47,57,60,62,68)
Remisión tras un mes con episodio depresivo hospitalizado	24,3988	56,6012	-	-	(48)
Remisión tras un mes con episodio depresivo no hospitalizado	696,5348	1035,4652	-	-	(49–53)
Remisión tras segundo mes de estabilización de depresión hospitalizada	75,4116	62,5884	-	-	(48,54)
Remisión tras tercer mes de estabilización de depresión hospitalizada	45,1635	92,8365	-	-	(48,54)

Tabla 18.- Valores de los parámetros de las distribuciones de probabilidades para probabilidades de transición

Descripción	Olanzapina		RR Olanzapina / Asenapina		Referencias
	Alfa	Beta	Media	Desviación estándar	
Remisión tras segundo mes de estabilización de depresión no hospitalizada	75,4116	62,5884	-	-	(48,54)
Remisión tras tercer mes de estabilización de depresión no hospitalizada	45,1635	92,8365	-	-	(48,54)
Remisión tras segundo mes de estabilización de manía	390,0069	315,9931	-0,0665	0,0749	(40,56,62,67)
Remisión tras tercer mes de estabilización de manía	239,7153	466,2847	-0,0893	0,1227	(40,56,62,67)
Remisión tras un mes con episodio maniaco hospitalizado	787,8663	1147,1337	-0,1093	0,0701	(35,36,56,57, 59,63,67,69- 71)
Remisión tras un mes con episodio maniaco no hospitalizado	787,8663	1147,1337	-0,1093	0,0701	(35,36,56,57, 59,63,67,69- 71)
Suicidio después de episodio depresivo no hospitalizado	32,8920	103081,1080	-	-	(72,73)
Suicidio después de estabilización de depresión	32,8920	103081,1080	-	-	(72,73)
Suicidio después de estabilización de manía	32,8920	103081,1080	-	-	(72,73)
Suicidio tras eutimia	32,8920	103081,1080	-	-	(72,73)
Suicidio tras eutimia no adherente	-	-	-	-	(47,72,73)
Suicidio después de episodio maniaco no hospitalizado	32,8920	103081,1080	-	-	(72,73)

En cuanto al uso de recursos sanitarios, se utilizaron distribuciones de Poisson para simular el número de visitas a urgencias, el número de visitas a AP y los días de hospitalización. En la Tabla 19 se muestran los valores medios (parámetro lambda) de estas distribuciones y su fuente de origen.

Tabla 19.- Valores de los parámetros de las distribuciones de probabilidades para el uso de recursos en servicios sanitarios: visitas a urgencias y vistas a AP

Estado	Recurso	Lambda	Referencias
Manía no hospitalizada	Visitas a urgencias	1	Supuesto
	Visitas a AP	0,75	(66)
	Hospitalización	14,23	(66)
Manía hospitalizada	Visitas a urgencias	0,5	Supuesto
	Visitas a AP	0,37	(66)
Depresión no hospitalizada	Visitas a urgencias	1	Supuesto
	Visitas a AP	2,67	(75)
	Hospitalización	14,96	(66)
Depresión hospitalizada	Visitas a urgencias	0,5	Supuesto
	Visitas a AP	1,37	(75)
Estabilización de manía	Visitas a urgencias	0,5	Supuesto
	Visitas a AP	0,37	(66)

Tabla 19.- Valores de los parámetros de las distribuciones de probabilidades para el uso de recursos en servicios sanitarios: visitas a urgencias y vistas a AP

Estado	Recurso	Lambda	Referencias
Estabilización de depresión	Visitas a urgencias	0,5	Supuesto
	Visitas a AP	1,33	(75)
Eutimia	Visitas a urgencias	0,4	Supuesto
	Visitas a AP	0,08	Supuesto
Eutimia no adherente	Visitas a urgencias	0,4	Supuesto
	Visitas a AP	0,08	Supuesto

Las visitas a psiquiatría y el número de análisis clínicos a los pacientes se modelaron mediante una parte fija, que al menos será consumida por todos los pacientes y una parte variable modelada mediante distribuciones Gamma. La Tabla 20 muestra el valor fijo y la media de la distribución de la parte variable, ya que se ha supuesto para todas estas distribuciones una desviación típica igual a su media.

Tabla 20.- Valores de los parámetros de las distribuciones de probabilidades para el uso de recursos en servicios sanitarios: visitas a psiquiatría y análisis clínicos

Estado	Recurso	Parte fija	Media	Referencias
Manía no hospitalizada	Visitas a psiquiatría	2	0,24	(66)
	Análisis clínicos	0,33	0,08	(76)
Manía hospitalizada	Visitas a psiquiatría	1	0,12	(66)
	Análisis clínicos	0,33	0,08	(76)
Depresión no hospitalizada	Visitas a psiquiatría	1	0,08	(75)
	Análisis clínicos	0,33	0,08	(76)
Depresión hospitalizada	Visitas a psiquiatría	0,5	0,04	(75)
	Análisis clínicos	0,33	0,08	(76)
Estabilización de manía	Visitas a psiquiatría	1	0,12	(66)
	Análisis clínicos	0,33	0,08	(76)
Estabilización de depresión	Visitas a psiquiatría	0,5	0,04	(75)
	Análisis clínicos	0,33	0,08	(76)
Eutimia	Visitas a psiquiatría	0,33	0,08	(18)
	Análisis clínicos	0,33	0,08	(76)

Existe una absoluta incertidumbre sobre la frecuencia de uso de los tratamientos concomitantes, ya que los artículos publicados muestran porcentajes de pacientes que los usan al menos una vez, pero no ofrecen información de cuantas veces concretas los usan. Por ello se ha recurrido a distribuciones uniformes (distribuciones no informativas) utilizando como límites los expuestos en la Tabla 21, que son los valores mínimos y máximos observados en la literatura.

Tabla 21.- Valores de los parámetros de las distribuciones de probabilidades para el uso de recursos con tratamiento concomitante

Descripción	Límite inferior	Límite superior	Referencias
Lorazepam Manía no hospitalizada	1	12	(35,36,40,41)
Lorazepam Manía hospitalizada	1	12	(35,36,40,41)
Lorazepam Depresión no hospitalizada	1	30	(50,51)
Lorazepam Depresión hospitalizada	1	30	(50,51)
Lorazepam Estabilización de manía	1	12	(50,51)
Lorazepam Estabilización de depresión hospitalizada	1	30	(50,51)

Tabla 21.- Valores de los parámetros de las distribuciones de probabilidades para el uso de recursos con tratamiento concomitante

Descripción	Límite inferior	Límite superior	Referencias
Lorazepam Estabilización de depresión no hospitalizada	1	30	(50,51)
Lorazepam Eutimia	1	12	(35,36,40,41)
Zolpidem Manía no hospitalizada	1	12	(35,36,40,41)
Zolpidem Manía hospitalizada	1	12	(35,36,40,41)
Zolpidem Depresión no hospitalizada	1	12	(46,47)
Zolpidem Estabilización de manía	1	12	(35,36,40,41)
Zolpidem Eutimia	1	12	(35,36,40,41)
Paracetamol Manía no hospitalizada	1	30	(35,36,40,41)
Paracetamol Manía hospitalizada	1	30	(35,36,40,41)
Paracetamol Estabilización de manía	1	30	(35,36,40,41)
Paracetamol Eutimia	1	30	(35,36,40,41)
Ibuprofeno Manía no hospitalizada	1	30	(35,36,40,41)
Ibuprofeno Manía hospitalizada	1	30	(35,36,40,41)
Ibuprofeno Estabilización de manía	1	30	(35,36,40,41)
Ibuprofeno Eutimia	1	30	(35,36,40,41)

Para modelar el número de días de pérdida de productividad, también se han usado distribuciones de Poisson. La Tabla 22 muestra los valores medios (parámetro lambda) de las distribuciones según estado de salud del modelo.

Tabla 22.- Valores de los parámetros de las distribuciones de probabilidades para costes sociales por estado

Estado	Lambda	Referencias
Manía no hospitalizada	8	(81,82)
Manía hospitalizada	4 + días hospitalizado	(81,82)
Depresión no hospitalizada	8	(81,82)
Depresión hospitalizada	4 + días hospitalizado	(81,82)
Estabilización de manía	6	(81,82)
Estabilización de depresión	6	(81,82)
Eutimia	4	(81,82)
Eutimia no adherente	4	(81,82)

Los costes asociados a los efectos adversos han sido modelados con distribuciones Gammas. Esta distribución es adecuada para este tipo de costes ya que su cola a la izquierda representa bien que la mayoría de los casos sean efectos adversos sobre un coste medio, existiendo una baja probabilidad de que el coste sea muy elevado comparado con la media. La Tabla 23 muestra los valores medios y desviaciones estándares para cada uno de los efectos adversos considerados en el modelo.

Tabla 23.- Valores de los parámetros de las distribuciones de probabilidades para coste por efectos adversos

Descripción	Media	Desviación estándar	Referencias
Agitación	21,62	1,081	(77-79)
Ansiedad	21,11	1,056	(77-79)
Aumento de peso	20,72	1,036	(77)
Distonía	21,41	1,071	(77-79)
Elevación de la ALT	20,72	1,036	(77)
Hipoestesia oral	20,72	1,036	(77)

Tabla 23.- Valores de los parámetros de las distribuciones de probabilidades para coste por efectos adversos

Descripción	Media	Desviación estándar	Referencias
Ideación de suicidio	63,94	3,197	(77)
Insomnio	21,11	1,056	(77-79)
Intoxicación por alcohol	467,43	23,371	(77-79,100)
Irritabilidad	20,72	1,036	(77)
Mareo	20,72	1,036	(77)
Somnolencia	20,72	1,036	(77)
Toxicidad del fármaco	422,97	21,148	(77-79,100)

Las utilidades de los efectos adversos son modeladas por medio de distribuciones Betas, ya que sus valores medios están suficientemente alejados del cero. Las medias y desviaciones típicas de estas distribuciones son mostradas en la Tabla 24.

Tabla 24.- Valores de los parámetros de las distribuciones de probabilidades para utilidad de efectos adversos

Descripción	Media	Desviación estándar	Referencias
Agitación	0,7	0,035	(88)
Ansiedad	0,66	0,033	(91)
Aumento de peso	0,76	0,038	(89)
Distonía	0,65	0,032	(88)
Elevación de la ALT	0,811	0,041	(90)
Ideación de suicidio	0,8346	0,042	Supuesto
Insomnio	0,7603	0,038	(92)
Intoxicación por alcohol	0,74	0,037	(93)
Irritabilidad	0,8346	0,042	Supuesto
Mareo	0,63612	0,032	(101)
Somnolencia	0,63612	0,032	(101)
Toxicidad del fármaco	0,74	0,037	(93)

Las incidencias de efectos adversos, siguiendo el mismo planteamiento que para los tratamientos concomitantes, se modelan con distribuciones Betas. La Tabla 25 muestra, para cada uno de los efectos adversos, los valores de los parámetros alfa y beta de las distribuciones usadas.

Tabla 25.- Valores de los parámetros de las distribuciones de probabilidades para incidencia de efectos adversos

Descripción	Olanzapina		Asenapina		Referencias
	Alfa	Beta	Alfa	Beta	
Proporción de abandonos por efectos adversos manía	18	61	25	95	(35,36,45)
Proporción de abandonos por efectos adversos estabilización de manía	13	61	24	71	(40,45)
Proporción de abandonos por efectos adversos eutimia	8,6783	28,9276	11,5703	32,7826	(40,41,45)
Incidencia Ansiedad Manía	2	16	4	21	(45)
Incidencia Hipoestesia oral Manía	-	-	4	21	(45)
Incidencia Agitación Manía	2	16	2	23	(45)
Incidencia Mareo Manía	-	-	2	23	(45)
Incidencia Distonía Manía	-	-	2	23	(45)
Incidencia Irritabilidad Manía	-	-	2	23	(45)

Tabla 25.- Valores de los parámetros de las distribuciones de probabilidades para incidencia de efectos adversos

Descripción	Olanzapina		Asenapina		Referencias
	Alfa	Beta	Alfa	Beta	
Incidencia Intoxicación por alcohol Manía	2	16	2	23	(45)
Incidencia Ideación de suicidio Estabilización de Manía	2	11	4	20	(45)
Incidencia Elevación de la ALT Estabilización de Manía	-	-	3	21	(45)
Incidencia Ansiedad Estabilización de Manía	-	-	2	22	(45)
Incidencia Hipoestesia oral Estabilización de Manía	-	-	2	22	(45)
Incidencia Toxicidad del fármaco Estabilización de Manía	-	-	2	22	(45)
Incidencia Insomnio Estabilización de Manía	2	11	1	23	(45)
Incidencia Somnolencia Estabilización de Manía	1	12	1	23	(45)
Incidencia Aumento de peso Estabilización de Manía	3	10	-	-	(45)
Incidencia Ideación de suicidio Eutimia	1,3351	7,3432	1,9284	9,6420	(45)
Incidencia Elevación de la ALT Eutimia	-	-	1,4463	10,1241	(45)
Incidencia Ansiedad Eutimia	-	-	0,9642	10,6061	(45)
Incidencia Hipoestesia oral Eutimia	-	-	0,9642	10,6061	(45)
Incidencia Toxicidad del fármaco Eutimia	-	-	0,9642	10,6061	(45)
Incidencia Insomnio Eutimia	1,3351	7,3432	0,4821	11,0882	(45)
Incidencia Somnolencia Eutimia	0,6676	8,0107	0,4821	11,0882	(45)
Incidencia Aumento de peso Eutimia	2,0027	6,6756	-	-	(45)

Las utilidades asociadas a cada uno de los estados del modelo son modeladas mediante distribuciones Betas. Las distribuciones para los estados de depresión se suponen las mismas para ambas ramas del modelo, intentando no sesgar el resultado final por la influencia de estos estados.

Dado que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes tratados con asenapina u olanzapina, las utilidades de cada rama del modelo son simuladas de forma independiente, cada una con sus valores específicos. La Tabla 26 muestra las medias y desviaciones estándares de las distribuciones betas para cada uno de los estados del modelo.

Tabla 26.- Valores de los parámetros de las distribuciones de probabilidades para utilidades por estado

Estado	Olanzapina		Asenapina		Referencias
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	
Manía hospitalizada / no hospitalizada	0,8445	0,0102	0,8534	0,0119415	Análisis Propio
Depresión hospitalizada / no hospitalizada	0,48	0,031	0,48	0,031	(84)
Estabilización de manía	0,8632	0,0158	0,896	0,0153919	Análisis Propio
Estabilización de depresión	0,797	0,0459	0,797	0,0459	(84)
Eutimia	0,8859	0,0124	0,8863	0,0159878	Análisis Propio
Eutimia no adherente	0,8423	0,0040	0,8423	0,0040	Análisis Propio

Una vez ejecutadas las 1.000 simulaciones de Monte Carlo de 2º orden, se han obtenido los 1.000 pares de soluciones coste-utilidad de cada una de las simulaciones. Estos pares de soluciones han sido representados gráficamente en el plano de coste efectividad, con el objetivo de tener una idea de la eficiencia de cada una de las alternativas de tratamiento en estudio.

Posteriormente se ha calculado la curva de aceptabilidad, para estimar las probabilidades de tomar la decisión correcta según la disponibilidad a pagar, que es la cantidad que está dispuesto a invertir un decisor por cada unidad de resultado obtenido en el análisis, es decir, por cada AVAC.

Con el interés de conocer los parámetros que causan mayor variabilidad a los resultados del modelo y siguiendo la metodología propuesta por Briggs et al. (99), se aplicaron modelos ANCOVA, modelando como variable dependiente tanto los costes incrementales como los AVACs incrementales. A través de los modelos ANCOVA podemos obtener una estimación del porcentaje de la variabilidad de los costes y/o efectos que es explicada por cada uno de los parámetros del modelo.

4 Resultados

4.1 Resultados del modelo determinista desde la perspectiva del sistema sanitario

La Tabla 27 muestra los resultados totales de cada alternativa de tratamiento, asenapina y olanzapina. Los costes totales, a lo largo de los 5 años de horizonte temporal del modelo, son de 17.696 € para la asenapina y 16.871 € para olanzapina. Esto supone un coste incremental de la rama de asenapina frente a la de olanzapina de 825 €. Los AVACs totales de la rama de asenapina son de 3,7714 AVACs, que frente a los 3,7847 AVACs de la rama de la olanzapina hacen un total incremental de -0.0133 AVACs.

Atendiendo al desglose de resultados según el tipo de estado del modelo, encontramos resultados para el bloque de estados de manía, depresión o eutimia. El mayor porcentaje de los costes totales se atribuyen a costes que se incurren cuando el paciente está en los estados maníacos: hospitalizado, no hospitalizado y estabilización. Estos costes ascienden a 8.085 € y 8.011 € para asenapina y olanzapina respectivamente. La explicación a este comportamiento se basa en que, en este modelo, todos los pacientes empiezan en un episodio maníaco. Si analizamos año a año los resultados del modelo, se comprueba que, en el primer año de vida del modelo, los costes para los mencionados estados de manía ascienden a 4.333 € y 4.319 € para asenapina y olanzapina respectivamente. En los años sucesivos, hasta alcanzar el horizonte temporal de 5 años, estas cantidades se van incrementando a razón de unos 900 € anuales, hasta alcanzar las cantidades mostradas en la Tabla 27.

Respecto a los AVACs, hay que indicar que los resultados para ambas alternativas son muy similares. Este hallazgo era esperable a partir de los resultados ofrecidos para las utilidades por los ensayos clínicos disponibles. Si atendemos al desglose por estados de salud, los mayores beneficios en CVRS se obtuvieron para el bloque de estados de eutimia, 2,8745 AVACs y 2,8843 AVACs, para asenapina y olanzapina respectivamente. Teniendo en cuenta que este bloque incluye los estados de eutimia adherente y eutimia no adherente, es lógico obtener aquí los mayores beneficios de CVRS, ya que las probabilidades de recaída son bajas y, por tanto, el paciente permanece la mayor parte del tiempo en estos estados.

Los AVACs totales para el tiempo que el paciente pasa en los estados de manía son mayores en los pacientes tratados con olanzapina que en los pacientes tratados con asenapina. Teniendo en cuenta que los valores de utilidad son mayores en el caso de asenapina (0,84 y 0,85 para olanzapina y asenapina respectivamente), la explicación a esta observación es que los pacientes con olanzapina pasan más tiempo en los estados maníacos, es decir, o remiten más tarde o hay más recaídas.

Tabla 27.- Resultados totales según tratamiento

		Asenapina	Olanzapina	Incremental
Manía	Coste	8.085 €	8.011 €	74 €
	AVACs	0,4341 AVACs	0,4769 AVACs	-0,0428 AVACs
Depresión	Coste	4.784 €	4.306 €	478 €
	AVACs	0,4628 AVACs	0,4235 AVACs	0,0393 AVACs
Eutimia	Coste	4.827 €	4.554 €	273 €
	AVACs	2,8745 AVACs	2,8843 AVACs	-0,0098 AVACs
TOTAL	Coste	17.696 €	16.871 €	825 €
	AVACs	3,7714 AVACs	3,7847 AVACs	-0,0133 AVACs

La Tabla 28 muestra el desglose de los costes según su naturaleza, diferenciando costes de servicios sanitarios (consultas a atención primaria y especialistas, urgencias y hospitalizaciones) y costes farmacológicos. Por simplicidad, se han incluido los costes derivados del tratamiento de los efectos adversos junto con los costes farmacológicos. El análisis de esta tabla permite concluir que más del 80% del coste total se debe al uso de los servicios sanitarios en ambas ramas de tratamiento. Además, el coste farmacológico es siempre mayor en los pacientes de la rama de asenapina que en los pacientes de la rama de olanzapina EFG, debido al mayor coste de la primera frente a la segunda. Por otro lado, si se atiende únicamente al coste incremental, éste queda explicado en un 80% por los costes farmacológicos y en un 20% por los costes asociados al uso de otros servicios sanitarios.

Tabla 28.- Desglose según tipo de coste				
Costes		Asenapina	Olanzapina	Incremental
Farmacológicos	Manía	852 €	738 €	114 €
	Depresión	614 €	434 €	179 €
	Eutimia	1.881 €	1.510 €	371 €
	TOTAL	3.346 €	2.682 €	664 €
Servicios Sanitarios	Manía	7.233 €	7.274 €	-40 €
	Depresión	4.170 €	3.871 €	299 €
	Eutimia	2.946 €	3.044 €	-97 €
	TOTAL	14.350 €	14.189 €	161 €

La Tabla 29 muestra las diferencias en costes, AVACs y número de pacientes para cada uno de los estados del TBP I considerados en el modelo. Estos resultados son de mucha ayuda para explicar los resultados del modelo. Como se puede apreciar, hay muchos menos pacientes que permanecen en el estado de eutimia adherente en el caso de la asenapina; la mayoría de estos pacientes, más del 50%, permanecen en el estado eutímico no adherente. Del resto de estos pacientes, es decir, los que recaen antes del horizonte temporal del modelo, a la mayoría se les cambia el tratamiento y terminan en los estados eutímicos (adherentes o no adherentes) del tratamiento alternativo.

Los costes asociados a los cambios de tratamiento son más altos en la rama de asenapina que en la de olanzapina. Esto se explica debido a que en la rama de asenapina se producen más cambios de tratamiento. Hay que recordar que la alternativa de tratamiento en la rama de asenapina es la olanzapina. Así, teniendo en cuenta que el precio de olanzapina es menor que el de la asenapina, las diferencias en los costes para esos estados se explican por el mayor número de pacientes en ellos.

Todo parece indicar que la probabilidad de abandono (no adherencia), según el tratamiento recibido, es uno de los parámetros clave del modelo, ya que explica las diferencias que se encuentra entre los dos tipos de estados eutímicos (adherentes vs no adherentes) y por ende las diferencias entre los distintos estados de salud tras haber cambiado de tratamiento.

Tabla 29.- Diferencias de costes, AVACs medias por paciente y número de pacientes desglosados por los estados considerados en el modelo			
Asenapina vs Olanzapina	AVACs	Costes	Pacientes
			(Tamaño de población 100.000)
Manía (no hosp.)	-0,0341 AVACs	20 €	-88
Manía (hosp.)	-0,0207 AVACs	-63 €	-85
Depresión (no hosp.)	0,0949 AVACs	56 €	337

Tabla 29.- Diferencias de costes, AVACs medias por paciente y número de pacientes desglosados por los estados considerados en el modelo

Asenapina vs Olanzapina	AVACs	Costes	Pacientes
			(Tamaño de población 100.000)
Depresión (hosp.)	0,0262 AVACs	228 €	94
Estabilización Manía	-0,6915 AVACs	-113 €	-1548
Estabilización Depresión (no hosp)	0,2013 AVACs	31 €	433
Estabilización Depresión (hosp)	0,0437 AVACs	78 €	95
Eutimia	-2,1189 AVACs	67 €	-4285
Eutimia (no adherente)	1,0297 AVACs	95 €	2134
Manía (no hosp.) ALT	0,0204 AVACs	8 €	44
Manía (hosp.) ALT	0,0655 AVACs	187 €	142
Depresión (no hosp.) ALT	0,0272 AVACs	20 €	104
Depresión (hosp.) ALT	0,0093 AVACs	52 €	36
Estabilización Manía ALT	0,1461 AVACs	35 €	315
Estabilización Depresión (no hosp) ALT	0,0544 AVACs	14 €	125
Estabilización Depresión (hosp) ALT	0,0147 AVACs	-1 €	34
Eutimia ALT	0,4951 AVACs	73 €	1017
Eutimia (no adherente) ALT	0,4768 AVACs	38 €	1036
Muerte (suicidio)	NA	NA	59
Muerte (otras causas)	NA	NA	0

La Tabla 30 muestra los resultados incrementales para distintas tasas de descuento, obviamente las diferencias tanto en costes como en AVACs decrecen a medida que la tasa de descuento aumenta, es decir, cuando las preferencias por los costes actuales son mayores que por los costes futuros. Por lo que, cuando la preocupación por el gasto del año siguiente al actual es un 10% inferior que la preocupación por el gasto este año, los costes incrementales de ambas alternativas se reducen a 724 € y los AVACs incrementales se reducen a -0,0116 AVACs. Como se ve, dado que el horizonte temporal del modelo es de 5 años, el tipo de descuento que prefiera el tomador de decisiones tiene influencia en los resultados incrementales entre tratamientos, aunque no hace que la decisión sobre la elección del tratamiento cambie.

Tabla 30.- Resultados Incrementales según tasa de descuento

		Descuento 0%	Descuento 3%	Descuento 5%	Descuento 10%
Manía	Coste	79 €	74 €	71 €	64 €
	AVACs	-0,0444 AVACs	-0,0428 AVACs	-0,0419 AVACs	-0,0398 AVACs
Depresión	Coste	504 €	478 €	463 €	428 €
	AVACs	0,0411 AVACs	0,0393 AVACs	0,0382 AVACs	0,0358 AVACs
Eutimia	Coste	295 €	273 €	260 €	232 €
	AVACs	-0,0109 AVACs	-0,0098 AVACs	-0,0091 AVACs	-0,0077 AVACs
TOTAL	Coste	878 €	825 €	793 €	724 €
	AVACs	-0,0142 AVACs	-0,0133 AVACs	-0,0128 AVACs	-0,0116 AVACs

4.2 Resultados del modelo determinista desde la perspectiva social

Cuando tenemos en cuenta las pérdidas de productividad asociadas a absentismo o presentismo laboral, los costes totales de las ramas del modelo pasan de 17.696 € y 16.871 €, a 35.912 € y 34.990 €, para asenapina y olanzapina respectivamente. Esto supone un aumento del 103% en los costes totales para la rama de la asenapina y un 107% para la rama de la olanzapina. La Tabla 31 muestra los resultados totales del modelo desde la perspectiva social. Más de la mitad de las diferencias entre la perspectiva social y la del sistema sanitario, para los costes totales por alternativa, se explican por los absentismos y presentismos laborales en estados eutímicos, algo razonable si tenemos en cuenta que los pacientes pasan la mayoría del tiempo del modelo en esos estados. Sin embargo, la estructura porcentual de las diferencias incrementales entre ramas del modelo sigue conservándose, debido, naturalmente, a que las probabilidades de absentismo y presentismos son idénticas en ambas ramas del modelo.

El coste total incremental entre la rama de asenapina y la de olanzapina pasa de 825 €, teniendo en cuenta la perspectiva del SNS, a 922 € cuando tenemos en cuenta la perspectiva social, por lo que en incremento en las diferencias de costes totales es de un 12%.

Tabla 31.- Resultados totales según tratamiento				
		Asenapina	Olanzapina	Incremental
Manía	Coste	12.184 €	12.350 €	-166 €
	AVACs	0,4341 AVACs	0,4769 AVACs	-0,0428 AVACs
Depresión	Coste	8.966 €	8.139 €	827 €
	AVACs	0,4628 AVACs	0,4235 AVACs	0,0393 AVACs
Eutimia	Coste	14.761 €	14.500 €	261 €
	AVACs	2,8745 AVACs	2,8842 AVACs	-0,0098 AVACs
TOTAL	Coste	35.912 €	34.990 €	922 €
	AVACs	3,7714 AVACs	3,7847 AVACs	-0,0133 AVACs

4.3 Resultados de modelo probabilístico

4.3.1 Perspectiva del sistema sanitario

La Tabla 32 muestra los resultados de análisis de sensibilidad probabilístico cuando propagamos la incertidumbre que tenemos sobre los parámetros a los resultados del modelo. Como se puede apreciar en los intervalos de confianza de los costes totales, no se puede asegurar que la asenapina sea un tratamiento más costoso, ya que el cero está incluido en el intervalo de confianza para los costes incrementales. A su vez, no se puede asegurar que la asenapina sea más efectiva que la olanzapina en términos de AVACs ganados, pero tampoco que sea menos efectiva, ya que el intervalo de confianza para las diferencias de AVACs ganados por alternativa está prácticamente centrado en el cero.

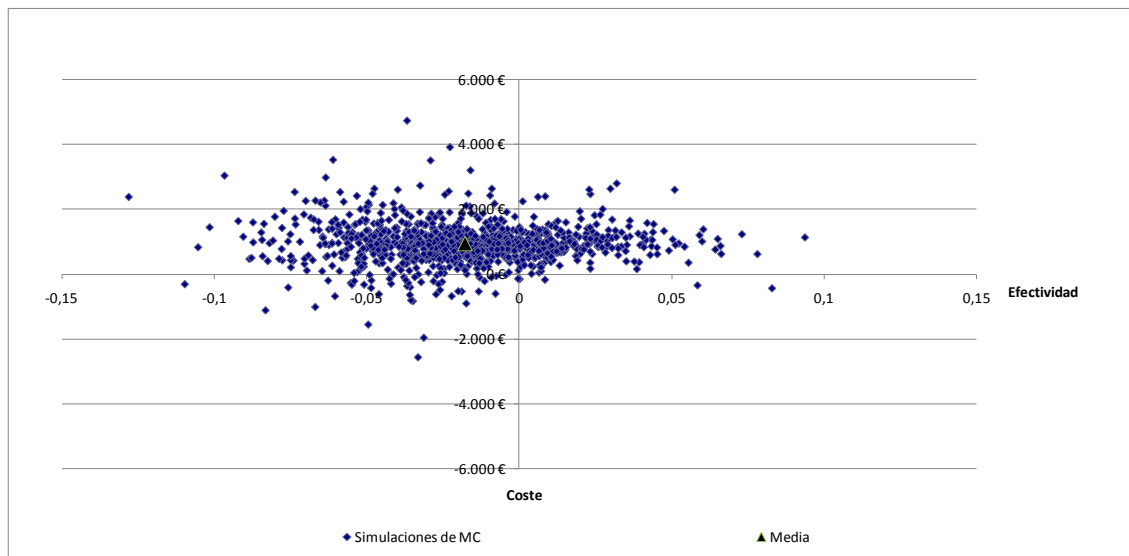
Fijándonos en la amplitud de los intervalos, vemos mucha variabilidad, lo que demuestra que aún no se dispone de información suficiente para tomar decisiones robustas basadas en estos resultados.

Tabla 32.- Resultados medios e intervalos de confianza para todas las simulaciones, por tratamiento

			Valor medio	Intervalo de confianza 95%
Asenapina	Manía	Coste	8.164 €	[4283 €; 13673 €]
		AVACs	0,4183 AVACs	[0,2704 AVACs; 0,5777 AVACs]
	Depresión	Coste	4.856 €	[2432 €; 8444 €]
		AVACs	0,4740 AVACs	[0,2991 AVACs; 0,6804 AVACs]
	Eutimia	Coste	4.856 €	[1223 €; 12978 €]
		AVACs	2,8741 AVACs	[2,6018 AVACs; 3,1192 AVACs]
	TOTAL	Coste	17.877 €	[10698 €; 28061 €]
		AVACs	3,7664 AVACs	[3,6742 AVACs; 3,8484 AVACs]
Olanzapina	Manía	Coste	8.126 €	[4224 €; 13764 €]
		AVACs	0,4757 AVACs	[0,3701 AVACs; 0,6213 AVACs]
	Depresión	Coste	4.265 €	[2128 €; 7436 €]
		AVACs	0,4187 AVACs	[0,2700 AVACs; 0,5933 AVACs]
	Eutimia	Coste	4.536 €	[1525 €; 12467 €]
		AVACs	2,8897 AVACs	[2,6475 AVACs; 3,1187 AVACs]
	TOTAL	Coste	16.928 €	[10005 €; 26513 €]
		AVACs	3,7841 AVACs	[3,7115 AVACs; 3,8522 AVACs]
Incremental	Manía	Coste	38 €	[-677 €; 680 €]
		AVACs	-0,0574 AVACs	[-0,1811 AVACs; 0,0015 AVACs]
	Depresión	Coste	591 €	[4 €; 1743 €]
		AVACs	0,0552 AVACs	[-0,0013 AVACs; 0,1847 AVACs]
	Eutimia	Coste	320 €	[-1339 €; 1643 €]
		AVACs	-0,0156 AVACs	[-0,1072 AVACs; 0,0728 AVACs]
	TOTAL	Coste	949 €	[-318 €; 2388 €]
		AVACs	-0,0178 AVACs	[-0,0759 AVACs; 0,0434 AVACs]

La Figura 15 muestra los resultados de las simulaciones en el plano coste efectividad. Como se puede ver, hay puntos en todos los cuadrantes del plano. Esto demuestra el grado de incertidumbre sin resolver debido a la falta de información para dos tratamientos con resultados tan similares de efectividad. Obviamente, hay mayor grado de incertidumbre en lo referente a efectividad que en lo referente a costes. Por la situación sobre el eje de la efectividad de la mayoría de los puntos, se sospecha que el tratamiento con asenapina va a resultar un tratamiento más costoso. Sin embargo, como ya se mencionó, los resultados no son concluyentes. Por un lado, los puntos del primer cuadrante indican que la asenapina resultará un tratamiento más costoso, pero más efectivo. Por otro lado, los puntos de cuarto cuadrante indican que la asenapina resultará un tratamiento más caro y menos efectivo. Observando la cantidad de puntos a la izquierda del eje de los costes, todo parece indicar que hay más evidencia de que resultará un tratamiento menos efectivo a lo largo del horizonte temporal del modelo. No obstante, hay que tener en cuenta que, siendo la diferencia en media de 0,0178 AVACs en 5 años, no se puede hablar de diferencias reales y menos cuando éstas no son diferencias estadísticamente significativas.

Figura 15.- Plano coste-efectividad incremental (Asenapina vs Olanzapina)

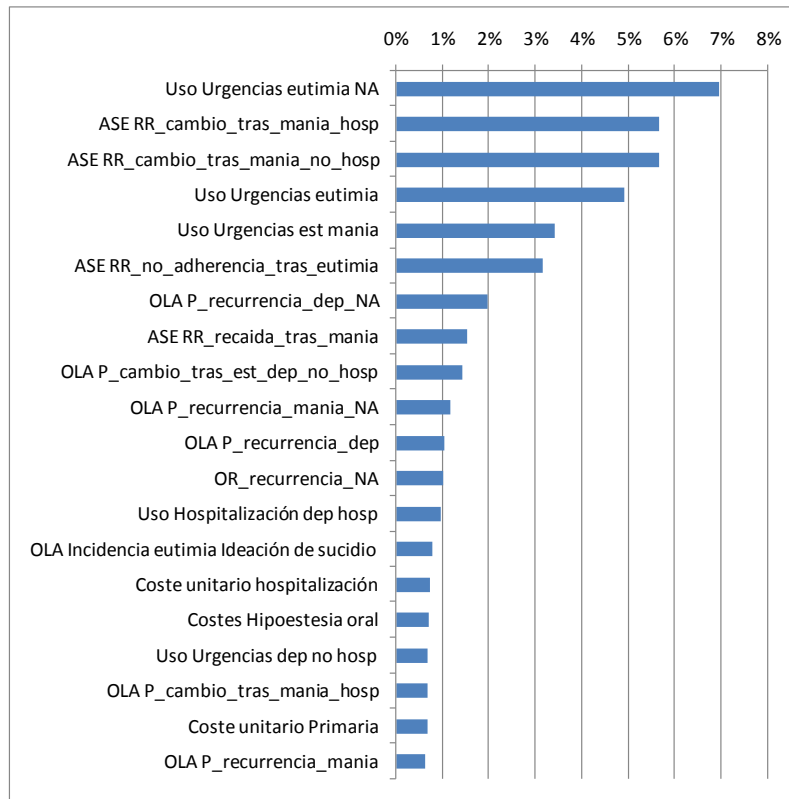


A partir de la información procedente del análisis de sensibilidad se calcularon las probabilidades de acertar si se decide financiar asenapina como sustituto de olanzapina, según distintas disponibilidades a pagar por parte del financiador. Estas probabilidades ascienden a 3,3% si el financiador estuviese dispuesto a pagar 10.000 € por AVAC incremental. Sin embargo para valores de disponibilidad a pagar de 20.000 €/AVAC y 30.000€/AVAC, las probabilidades ascienden a un 4,4 % y un 8,6 % respectivamente.

La Figura 16 muestra los 20 parámetros que causan más impacto en la variabilidad de los resultados de costes, expresando el porcentaje de explicación de esa variabilidad. Para los cálculos de esta gráfica sólo se tiene en cuenta la incertidumbre real que, tras revisar la literatura, no fue posible disipar. Por ejemplo, no existe ninguna incertidumbre sobre el coste de la asenapina (144,60 €); por lo tanto, como no se hace variar en las simulaciones, nunca explicará nada de la variabilidad de los resultados. En cambio, para ciertas probabilidades sólo tendremos los números de eventos en los ensayos clínicos y estudio observacionales. Cuando hay pocos estudios que además tienen tamaños muestrales pequeños, este valor variará mucho entre simulaciones. Para todos los parámetros que toman valores según distribuciones de probabilidades, se calcula el porcentaje de la variabilidad que son capaces de explicar y de ellos se escogen los 20 con porcentajes mayores.

Como se puede apreciar en la figura, los parámetros que describen el uso de urgencias durante los diferentes estados tienen un gran impacto en la variabilidad de los resultados del modelo. Otros valores que incorporan mucha incertidumbre en su definición y, por tanto, explican gran parte de la variabilidad de los costes incrementales, son los RR de cambio de polaridad tras manía (hospitalizada y no hospitalizada) y el RR de no adherencia tras eutimia.

Figura 16.- Impacto de los parámetros sobre los costes incrementales (Asenapina vs Olanzapina)

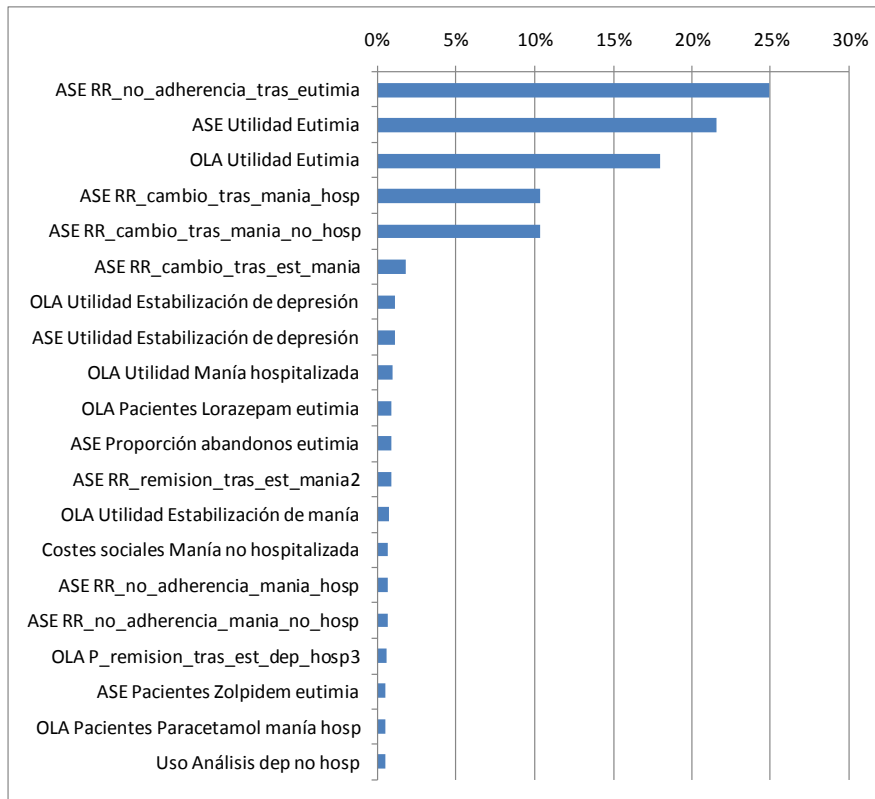


La Figura 17 muestra los 20 parámetros que causan más impacto en la variabilidad de los resultados incrementales de AVACs, expresando el porcentaje de explicación de la variabilidad. El método de cálculo es el mismo que para el caso de los costes.

Como se observa, el RR de pasar a ser no adherente tras eutimia es el parámetro que más impacto causa en la variabilidad de los resultados, explicando un 25% de la variabilidad. Hay que tener en cuenta que, para estimar este parámetro, sólo se disponía de datos de un ensayo clínico con un tamaño muestral de 79 pacientes.

Los AVACs de eutimia en las ramas de asenapina y olanzapina explican en torno al 20%, algo razonable ya que la mayoría de pacientes están en estados eutímicos durante el horizonte temporal del modelo. Hay que recordar que las estimaciones medias para estos estados según rama del modelo son de 0,886 y 0,885 para asenapina y olanzapina y que sus diferencias no eran estadísticamente significativas, por lo que se simularon de modo independiente.

Figura 17.- Impacto de los parámetros sobre los AVACs incrementales (Asenapina vs Olanzapina)



4.3.2 Perspectiva social

La Tabla 33 muestra los resultados totales de costes incrementales entre alternativas de tratamiento, desde una perspectiva social. Al igual que ocurría en el caso determinístico, los costes medios de las simulaciones para los totales incrementales, son superiores a los de la perspectiva del sistema sanitario. En este caso, el cero también está contenido en el intervalo de confianza, lo que indica que las diferencias entre los costes totales de ambas ramas del modelo no son estadísticamente significativas. Además se puede apreciar que la amplitud del intervalo de confianza para la perspectiva social es de unos 3.700 €, unos 1000 € más que la amplitud del mismo intervalo en la perspectiva del SNS. Esta diferencia en la amplitud se explica en base al nivel de incertidumbre sobre los casos de absentismo y/o presentismos laboral, debido a la escasez de estudios referentes a estas cuestiones.

Tabla 33.- Costes incrementales medios e intervalos de confianza desde la perspectiva social

Estado	Media	Intervalo de confianza al 95%
Manía	-326 €	[-2.004 €; 776 €]
Depresión	1056 €	[-67 €; 3.162 €]
Eutimia	312 €	[-2.230 €; 2.139 €]
TOTAL	1.041 €	[-886 €; 2.838 €]

5 Discusión

El TBP I es un problema de salud mental recurrente y relativamente común que conduce a situaciones de alta morbi-mortalidad y da lugar, además, a consecuencias sociales que inciden tanto a nivel del individuo afectado como de la familia y del conjunto de la sociedad (102). Su tratamiento depende del tipo, fase y severidad de la enfermedad que esté experimentando la persona afectada. En este informe se ha llevado a cabo una evaluación económica, mediante modelo de Markov, para comparar, a lo largo de 5 años, la efectividad y los costes de asenapina, que es una nueva molécula recientemente aprobada en España para el tratamiento del TBP, I frente a olanzapina EFG, que es el comparador aceptado en la práctica clínica actual para hacer frente a este trastorno.

Este es un trabajo innovador en la comunidad científica, ya que no hemos encontrado antecedentes en la literatura especializada consultada que comparen económicamente estos dos fármacos. Además presenta otras novedades respecto a modelos desarrollados anteriormente para este trastorno, que se detallan en el apartado 5.1. Es conveniente señalar que no conocemos experiencias anteriores en las que se haya modelado con tanto detalle el problema del manejo clínico del TBP I.

A partir de la información obtenida mayoritariamente de la literatura científica, complementada por la opinión y el consenso entre expertos, desde la perspectiva del SNS y atendiendo a los resultados estáticos del modelo, el tratamiento con asenapina es más costoso que el tratamiento con olanzapina. Explicándose estas diferencias en un 79% por la diferencia de costes de los medicamentos y, en un 21% por la diferencia de costes a la utilización de otros servicios sanitarios (consultas a Urgencias, Atención Primaria y Especializada). Sin embargo, atendiendo a los resultados probabilísticos del modelo, las diferencias no son estadísticamente significativas, por lo que este resultado no es concluyente.

Es importante destacar la complejidad del manejo farmacoterapéutico del paciente con TBP I debido, entre otros motivos, a la necesidad frecuente de cambios de tratamiento (54,4% de los casos a las 12 semanas) (103). Este hecho, constatado tanto científicamente como en la práctica clínica habitual, hace que resulte beneficioso, disponer de otra alternativa terapéutica, como asenapina, comparable en términos de efectividad, seguridad y costes.

Asenapina tiene una efectividad similar a la olanzapina en términos de AVACs ganados, si bien su valor es discretamente inferior (el intervalo de confianza para las diferencias de AVACs ganados está prácticamente centrado en el cero). En cualquier caso, la validez de los resultados sobre la efectividad de asenapina vs. olanzapina no ha sido totalmente establecida debido a la escasez de estudios comparativos entre ambas.

Es importante indicar que los resultados de costes más favorables para olanzapina sobre asenapina pueden no estar influidos únicamente por la diferencia de costes de adquisición del fármaco en España. En la perspectiva social de análisis, la contribución de los costes farmacológicos queda diluida. Por lo tanto, el origen de las diferencias en costes entre asenapina y olanzapina podría explicarse por otros factores que precisarían de más investigación para ser identificados.

5.1 Novedades y avances del modelo de evaluación económica

Una vez culminada la revisión de la literatura especializada, hemos podido comprobar que el número de modelos de evaluación económica que pueden ser utilizados como referencia para el desarrollo de este nuevo modelo es bastante reducido. La Tabla 34 resume las principales características de cada uno de los cuatro modelos identificados.

Tabla 34.- Resumen de los modelos de evaluación económica identificados en la literatura

Referencia	Horizonte temporal	Ciclo	Tratamientos	Medidas de coste-efectividad
NICE (18)	5 años	1 año	Litio Valproato Olanzapina No tratamiento	Coste por número de episodios agudos evitados Coste por días libres de episodios agudos Costes por AVACs
Calvert et al. (22)	18 meses	3 meses	Lamotrigina Litio Placebo Olanzapina (añadido a posteriori)	Coste por número de episodios agudos evitados Coste por días eutímicos ganados Costes por AVACs
McKendrick et al. (23)	1 año	1 mes	Litio Olanzapina (ambas monoterapia)	Costes por número de episodios agudos sufridos
Soares-Weiser et al. (21)	Vida del paciente	1 año	Litio Valproato Lamotrigina Carbamazepina Imipramina Olanzapina Litio con imipramina	Costes por AVACs

En términos generales, estos cuatro modelos comparan la relación coste-efectividad de diferentes tratamientos farmacológicos de mantenimiento para el TBP I. Esto supone una diferencia de base con el modelo desarrollado en el presente estudio que si bien contempla la valoración de la evolución, a medio plazo, del TBP I en tratamiento, está decididamente enfocado a la evaluación de los costes y la efectividad, a través de la CVRS, del tratamiento de los episodios maníacos.

Otra diferencia, que ha dado lugar a una novedad general del modelo en desarrollo frente al resto de modelos identificados en la literatura consiste en la diferenciación explícita que se incorpora entre recaídas y recurrencias (44). Por su enfoque, el modelo desarrollado requiere distinguir la reaparición de los síntomas del mismo episodio o recaída (que podría asociarse directamente con la falta de eficacia del fármaco usado durante el episodio), de la recurrencia (que se considera un episodio nuevo y se asocia, por tanto, al tratamiento de mantenimiento).

En los cuatro apartados que siguen se detallan algunas limitaciones de los cuatro modelos identificados que han tratado de ser superadas por nuestro equipo para mejorar la robustez del modelo presentado en este informe.

5.1.1 Modelo del NICE

Aunque este modelo comparte con nuestra propuesta el mismo horizonte temporal, los ciclos mensuales del nuevo modelo permiten un mayor nivel de detalle del curso del TBP (1 mes frente a 1

año). Además, la elección sobre el tamaño del ciclo permite contemplar a un contingente de pacientes más amplio del habitualmente considerado, tales como los cicladores rápidos (pacientes que sufren 4 o más episodios a lo largo del mismo año), que constituyen un 20% de los casos de TBP (18).

Ambos modelos contemplan la incorporación de tratamientos concomitantes durante los episodios agudos, sin embargo, el modelo desarrollado incorpora, a diferencia del modelo NICE, los costes y efectos asociados tanto a los problemas de adherencia a la medicación como de los cambios y/o sustitución de tratamientos. Estos últimos aspectos son especialmente relevantes en el caso de la evaluación de asenapina vs. olanzapina.

5.1.2 Modelo de Calvert et al.

Aunque el ciclo elegido por Calvert et al. (22) se aproxima al del modelo desarrollado, el horizonte temporal de nuestra propuesta es considerablemente más largo, contribuyendo a la mejora de la robustez.

Si bien Calvert et al contemplan la no-adherencia al tratamiento, lo hacen de forma limitada, parcialmente, considerándolo como un paso del estado de eutimia con tratamiento de mantenimiento a una rama sin tratamiento de mantenimiento.

El modelo aquí desarrollado permite introducir cambios de polaridad sin obligar a un paso intermedio a través del estado de eutimia, lo que refleja mejor la casuística del trastorno. Aunque, ambos modelos contemplan el papel de los tratamientos concomitantes durante los episodios agudos, nuestra propuesta incorpora además las dimensiones de los efectos adversos de la medicación (utilidades y costes).

Otra diferencia importante es que el modelo de Calvert et al. no contempla la sustitución del tratamiento, mientras que el modelo desarrollado si la contempla.

5.1.3 Modelo de Mckendrick et al.

El modelo de Mckendrick et al. (23) se centra en la prevención de episodios y no en el abordaje terapéutico de los episodios en sí mismos. Al igual que en nuestro caso, la elección del ciclo es mensual. Sin embargo, el modelo desarrollado amplía el horizonte temporal a 5 años para contemplar e incluir tanto las fases de episodios como las de estabilización y mantenimiento.

Las aportaciones del modelo desarrollado, en relación al modelo de Mckendrick et al., consisten en la incorporación de los eventos de suicidios, la calidad de vida, los cambios de polaridad y, además, a los pacientes con características de cicladores rápidos.

Aunque, al igual que en los casos anteriores, Mckendrick et al. no considera integralmente la sustitución del tratamiento, sí que tuvo en consideración el hecho potencial de que los pacientes abandonen el tratamiento, contabilizándolos en el modelo como pacientes que no reciben una medicación activa ni continúan las visitas clínicas.

5.1.4 Modelo de Soares-Weiser et al.

El modelo de Soares-Weiser et al. (21) contempla toda la vida del paciente como horizonte temporal aunque en ciclos anuales. Esta asunción supone una limitación en el nivel de detalle que es capaz de explotar este modelo, tal como ocurría con el modelo del NICE.

Aunque Soares-Weiser et al. no tienen en cuenta la no-adherencia de forma explícita y excluye los efectos adversos, tanto en lo relativo a costes como a resultados, sí contemplan la posibilidad de sustitución de tratamientos a medida que los pacientes experimentan nuevos episodios agudos. En concreto, cada vez que un paciente sufre una recaída que requiere hospitalización ó 3 recaídas no severas, se sustituye el tratamiento (litio + valproato primero, litio + valproato + olanzapina después).

La comparación de seis alternativas de tratamiento dota de valor adicional al modelo; si bien, a diferencia del modelo desarrollado, no incorporan el parámetro de calidad de vida en función del tratamiento.

5.2 Comparación con otros modelos para el trastorno bipolar tipo I

Lamentablemente, los autores de los estudios de evaluación económica previos no ofrecen datos para poder comparar los resultados, ya que, los resultados de estos trabajos están expresados mediante ratios de coste-efectividad incremental entre alternativas comparadas. Con estos resultados se hace imposible la comparación con resultados individuales de la olanzapina, que sería lo único que se puede comparar, ya que no existen, antes del presente estudio, trabajos que comparen asenapina y olanzapina.

5.3 Limitaciones

Como ocurre habitualmente en este tipo de estudios, independientemente de la robustez metodológica, siempre se incorporan limitaciones que es necesario identificar y caracterizar. En este modelo acontecen limitaciones de tipo general, que afectan a numerosos estudios de este tipo, mientras que otras afectan específicamente a las decisiones adoptadas por los investigadores de este estudio.

Entre las primeras, cabe mencionar que las evaluaciones económicas ejecutadas exclusivamente sobre ensayos clínicos aleatorizados no suelen tener alto poder estadístico para satisfacer adecuadamente el objetivo de evaluación económica, debido a que habitualmente el tamaño de la muestra no se determina para esta finalidad. Son las necesidades de muestra para dar adecuada respuesta a las medidas de efectividad clínica las que determinan el número de personas a reclutar y el período de seguimiento; en lugar de las necesidades económicas, que requerirían muestras más amplias y mayores períodos de seguimiento (104).

Este modelo de evaluación económica incorpora información procedente de diferentes fuentes para suplir los déficits de información procedente de ensayos clínicos específicamente diseñados para comparar asenapina vs olanzapina en pacientes con TBP I, por lo que ha sido necesario incorporar un número importante de asunciones que son fácilmente comprobables. La posibilidad de generalizar a nuestro contexto la información incorporada en el modelo, que en su mayoría procede de ensayos efectuados fuera de España o Europa, tanto en los aspectos sobre la efectividad como en algunos aspectos relacionados con la utilización de recursos sanitarios (no farmacológicos); debe ser considerada con precaución (105).

Entre las limitaciones que afectan más específicamente a este modelo en particular, la principal reside en la escasez de información relativa a los resultados de salud, tanto a corto como a largo plazo, para pacientes tratados con asenapina. Asenapina es un fármaco recientemente desarrollado por la compañía farmacéutica Merck en Estados Unidos. En 2009, este fármaco recibió la aprobación de la FDA en Estados Unidos para la indicación de episodios maníacos en TBP I, siendo aprobado por la EMA en Europa para esta indicación en diciembre del 2010. Por tanto, es fácil de entender que la información disponible se limite a cuatro ensayos clínicos, financiados por Merck. Los dos primeros ensayos (Ares 7501004 y Ares 7501005) tienen el mismo diseño pero se llevaron a cabo de forma independiente;

mientras Ares 7501006 y Ares 7501007, publicados posteriormente, son una extensión de los dos ensayos originales. Lamentablemente, ninguno de estos ensayos incluía entre sus objetivos la evaluación económica, por lo que no ofrecen información sobre uso de recursos ni CVRS. Tampoco aportan la información necesaria sobre algunas características relevantes y número de eventos para los subgrupos de pacientes considerados en el modelo.

Dado que estos ensayos no ofrecen información relativa al uso de recursos, hemos tenido que recurrir a parámetros generales para las estimaciones de los parámetros específicos de la rama de la asenapina. Para combatir esta importante limitación y no sesgar los resultados hacia ninguna de las alternativas en estudio, se ha optado por utilizar los mismos valores para los parámetros de los que no se dispone de información específica por tipo de tratamiento. Esto podría llevar a no detectar diferencias reales en los resultados.

Además, dado que la edad y la gravedad del episodio maníaco son variables relevantes para los resultados de efectividad de los tratamientos para TBP I, hubiera sido conveniente disponer de información de análisis por subgrupos, que son especialmente importantes en aquellos casos en los que las diferencias globales en efectividad o seguridad son escasas, como parece ocurrir en el caso de la efectividad comparada entre asenapina y olanzapina. La edad es un factor relevante debido a que existe evidencia de que las formas de TBP I que debutan en personas jóvenes, son más graves y, por lo tanto, más difíciles de controlar terapéuticamente (106). Tampoco se dispone de estudios con asenapina que informen específicamente sobre los resultados en personas con TBP ancianas, que al parecer suelen mostrarse más resistentes a los tratamientos (106) y, por lo tanto, requieren de asociaciones farmacológicas que contribuyen a incrementar el coste y los riesgos de eventos adversos. Es importante tratar de mejorar la clasificación de los pacientes por subgrupos, en base a la gravedad del episodio maníaco, dado que la mayoría de los estudios incluyen a pacientes muy heterogéneos y la respuesta terapéutica suele ser diferente según la gravedad (107). Esta heterogeneidad de la población de estudio, en la que ni la edad ni la gravedad han sido consideradas por subgrupos, podría incorporar factores de confusión en el análisis coste-efectividad de fármacos como asenapina u olanzapina en pacientes con TBP I. Un análisis por subgrupos podría haber explicado la heterogeneidad encontrada en este informe con respecto a los resultados de costes y de CVRS.

Estas limitaciones iniciales conllevan que se produzcan otras tales como: que exista escasez de información para estimar con exactitud los costes y utilidades de los efectos adversos, así como el uso de los tratamientos concomitantes; y, además, que no se disponga de información suficiente ni precisa para estimar con exactitud las diferencias en probabilidades de transición y utilidades de los pacientes hospitalizados frente a los no hospitalizados.

Los resultados relacionados con la no adherencia al tratamiento se modelaron a partir de los datos de abandonos de los ensayos clínicos disponibles. Estos resultados ejercen un impacto considerable en los resultados finales del modelo, sin que exista posibilidad de minimizarlo. Es posible, sin embargo, que esta información aportada por los ensayos disponibles pueda diferir de los valores observados en la práctica clínica habitual. Hay que tener en cuenta que la no adherencia mostrada en los ensayos clínicos pudiera ser debida al estricto control que se ejerce sobre los pacientes mientras están bajo estudio y, muy probablemente, en la práctica clínica habitual estos valores sean muy diferentes. Hay que recordar que este parámetro es uno de los que más impacto causa en los resultados del modelo, por lo que contar con nuevos estudios observacionales sobre este parámetro sería de vital importancia para disipar la incertidumbre mostrada en los resultados de este estudio.

Otras limitaciones observadas son debidas a la propia estructura del modelo. Entre ellas, hemos considerado que la duración máxima de los episodios agudos sea de 2 meses, sea cual sea la gravedad

del paciente. Hemos asumido la misma duración y la misma frecuencia de episodios independientemente de la edad del paciente, algo que genera cierta controversia entre los médicos clínicos. Para minimizar el impacto de esta limitación se asumieron distintas probabilidades de recuperación según el mes del episodio en el que se encuentre el paciente. Así, habrá pacientes que se recuperen en un mes o menos y pacientes que se recuperen en 2 meses; en consideración a la efectividad del tratamiento empleado y la diferencia de severidad del TBP I y las características de los pacientes.

Otra limitación de carácter estructural del modelo reside en que, en el modelo, las dosis del tratamiento de estabilización son independientes de la gravedad del episodio maniaco (hospitalizado / no hospitalizado). Esta limitación es consecuencia de la gran cantidad de estados que se han considerado en el modelo desarrollado. Para tratar de impedir el crecimiento excesivo en el número de estados del modelo se decidió incluir un solo estado de “estabilización” ya que, de otro modo, en caso de añadir “estabilización por tipo de episodio”, se traduciría en añadir 8 estados por cada rama del modelo. En cualquier caso, esta decisión sólo afecta a la dosis de “estabilización de olanzapina”, reduciendo la dosis en 5 mg para la estabilización de los pacientes hospitalizados tras un episodio maniaco, con lo que el impacto de esta limitación quedaría minimizado.

En el modelo desarrollado, se sigue la opinión de los expertos que recomiendan que el tratamiento de mantenimiento se seleccione en base al tipo de episodio de mayor frecuencia. Por tanto, puesto que todos los pacientes del modelo sufren al menos un episodio maniaco y sólo algunos pacientes sufren episodios depresivos, el episodio de mayor frecuencia sería el episodio maniaco. Esta decisión podría ser, sin embargo, discutida por algunos profesionales que tienden a seleccionar el tratamiento de mantenimiento en base a la tipología del último episodio. Ésta sería, en cualquier caso, otra área de incertidumbre.

Los cambios de tratamiento se han tenido en cuenta en el modelo cuando el paciente sufre efectos adversos o si el paciente rechaza el tratamiento por iniciativa propia. En la práctica clínica habitual son frecuentes muchos más cambios de tratamiento que tratan de dar respuesta a estas situaciones. Esto origina una limitación de carácter estructural debido a que cada cambio de tratamiento supone incrementar el número de estados del modelo en el número de estados que representan un tratamiento, algo que haría imposible su ejecución incluso en un servidor de cálculo. Para minimizar esta limitación se incluyó la posibilidad de un cambio de tratamiento como máximo, incluyendo en cada rama una alternativa de tratamiento representada por estados propios asociados al tratamiento en cuestión, algo que es una novedad en este tipo de modelos.

Para modelar la depresión se acudió al último informe de la Agencia Lain Entralgo al respecto (42). Así, se incluyeron en el modelo varios estados, representando dos tratamientos para los episodios depresivos según su severidad, con sus correspondientes estados de estabilización asociados. Cuando el episodio es grave y el paciente es hospitalizado, recibe el antipsicótico que esté tomando (asenapina vs olanzapina) + paroxetina con sus costes asociados. No fue posible, sin embargo, encontrar información sobre la efectividad y seguridad de estas terapias combinadas por lo que se utilizó la información sobre olanzapina + fluoxetina. Por el contrario, en el caso de episodios leves donde los pacientes reciben quetiapina, sí que fue posible encontrar información específica sobre su uso en depresión bipolar. Así esta limitación queda reducida a los pacientes con episodios depresivos graves que suponen sólo un 12,9% de los casos de depresión.

Las fuentes empleadas para el cálculo de probabilidades de los estados depresivos incluían también pacientes con TBP tipo II, si bien en una proporción considerablemente inferior a los de TBP I (54,73). Este problema se agravaba en los ensayos con quetiapina para depresión bipolar, donde la proporción

de pacientes con TBP II podía alcanzar valores mayores al 30% (50–53). Para limitar la incidencia de estos pacientes en los parámetros, se decidió establecer un límite al porcentaje de pacientes con TBP II a partir del cual excluir un estudio del cálculo de las probabilidades, por lo que estudios como el de Ketter et al. (108), con más de un 58% de pacientes con TBP II, o Altamura et al. (109), con casi un 61%, tuvieron que ser excluidos. Otra limitación habitual en algunas de las fuentes revisadas era la presentación de resultados agregados sin distinguir por tratamiento (47,58,64–66,72,73,110).

Este modelo ha prestado especial atención a la relación entre el TBP I, los tratamientos disponibles y el síndrome metabólico (SM) (10,76,111–116). Existe consenso científico y profesional sobre la necesidad de prevenir y controlar la obesidad para prevenir el SM. Del mismo modo existe consenso entre expertos sobre la conveniencia de cambiar el tratamiento antipsicótico como primera actuación ante la detección de SM. En etapas precoces de SM, en las que se constata únicamente la elevación de lípidos séricos, podría ser de utilidad la incorporación de metformina, ya que ha mostrado algunos beneficios en algunos ensayos (76). Este posible tratamiento con metformina no ha sido incluido en el modelo por varias razones: en el informe de la FDA (117) los datos de variabilidad tanto para asenapina como para olanzapina son muy elevados; además, si atendemos a los resultados de asenapina a largo plazo en ensayos en esquizofrenia la variabilidad no disminuye. De cualquier modo, como no está clara en la literatura si la causa del SM está asociada al propio TBP, al consumo de anti-psicóticos o la interacción entre ambos, no consideramos que sea científicamente legítimo el utilizar la información disponible sobre esquizofrenia en este modelo sobre TBP I. El modelo que se presenta contempla, por un lado explícitamente el aumento de peso como efecto adverso, y por otro lado los cambios de tratamiento por cualquier causa. Así, explícitamente se está controlando el aumento de peso como indicador relevante del SM e implícitamente mediante los cambios de tratamiento se logran considerar otras posibles expresiones del SM distintas a la obesidad. De esta manera, la limitación del impacto del SM queda reducida al no uso de la metformina, que sigue siendo un tratamiento poco habitual en este contexto, sin evidencia científica que respalde su uso. Además, dada la robustez del modelo la inclusión del uso de metformina tendría muy poco impacto.

5.4 Necesidades de investigación futura

Existe una necesidad clara de datos sobre asenapina procedentes de ensayos clínicos aleatorizados de adecuado diseño y ejecución. Es importante que en estos estudios se manejen de forma eficaz y transparente tanto las características demográficas como la severidad del TBPI en las personas afectadas. La edad es un factor relevante debido a que existe evidencia de que las formas de TBP I que debutan en personas jóvenes, son más graves y, por lo tanto, más difíciles de controlar terapéuticamente (106). En relación a la gravedad del diagnóstico de entrada en los estudios, es importante tratar de mejorar la clasificación de los pacientes por subgrupos de gravedad, dado que bastantes estudios incluyen a pacientes muy heterogéneos, y la respuesta terapéutica es, asimismo, diferente según el subtipo de paciente (107). Estos nuevos estudios deberían hacer hincapié sobre la tasa de no adherencia a la asenapina, siendo de vital importancia para disipar la incertidumbre mostrada en los resultados de este estudio.

Otro aspecto relevante a considerar en investigaciones futuras es la duración del tratamiento así como del seguimiento, de manera que se garantice la disponibilidad de información válida de los efectos y costes a corto, medio y largo plazo. Esta información es crucial para el desarrollo de evaluaciones económicas que informen a los decisores clínicos y a las autoridades sanitarias.

El uso de bases de datos administrativas, clínicas o mixtas debería promocionarse como complemento a los ensayos clínicos. Esto permitiría informar, de forma más realista, las decisiones clínicas y de política sanitaria; debido a que los ensayos clínicos convencionales no alcanzan a reflejar la complejidad

observable en la práctica clínica en el contexto de “mundo real”. Este hecho es especialmente relevante en lo relativo al coste-efectividad debido a que en el curso de las evaluaciones económicas ejecutadas en el seno de ensayos clínicos, las decisiones de los profesionales están controladas por medio de protocolos cuyo cumplimiento se monitoriza estrechamente.

6 Conclusiones

A la luz de los resultados del presente estudio, que tienen en cuenta todos los aspectos relevantes del TBP I, no se puede asegurar que el tratamiento de los episodios maníacos con asenapina sea más o menos costoso, tampoco que sea más o menos efectivo (en término de AVACs), que el tratamiento con olanzapina en un horizonte temporal de 5 años. Si bien el tratamiento con asenapina ofrece valores medios ligeramente más altos (inferior a 1.000€ a 5 años) para el coste y ligeramente más bajos para la efectividad (inferior a 0,1 AVACs a 5 años) que los correspondientes a la olanzapina, estos resultados no son concluyentes dada la incertidumbre existente en la información disponible sobre efectividad, seguridad y costes en el momento de redacción de este informe. Esta incertidumbre se ve reflejada en los intervalos de confianza obtenidos tanto para los resultados de costes como de AVACs incrementales, que contienen valores en direcciones favorables y desfavorables a la eficiencia de asenapina frente a olanzapina.

Bibliografía

1. American Psychiatric Association. Guías Clínicas para el Tratamiento de los Trastornos Psiquiátricos: Compendio 2008. Barcelona: Ars Medica; 2008.
2. Organización Mundial de la Salud. Décima Revisión de la Clasificación Internacional de Las Enfermedades. CIE-10. Trastornos Mentales y del Comportamiento. Madrid: Meditor; 1992.
3. Fajutrao L, Locklear J, Prialux J, Heyes A. A systematic review of the evidence of the burden of bipolar disorder in Europe. *Clinical practice and epidemiology in mental health : CP & EMH* [Internet]. 2009 Jan [cited 2011 Aug 25];5:3. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2646705&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
4. Baca-García E, Pérez-Rodríguez MM, Basurte-Villamor I, López-Castromán J, Fernández del Moral A, Jiménez-Arriero M, et al. Diagnostic stability and evolution of bipolar disorder in clinical practice: a prospective cohort study. *Acta psychiatrica Scandinavica* [Internet]. 2007 Jun [cited 2011 Jun 21];115(6):473–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17498159>
5. Murray CJL, Lopez AD, editors. *The Global Burden of Disease and Injury Series, Volume 1: A Comprehensive Assessment of Mortality and Disability from Diseases, Injuries, and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020*. the Harvard School of Public Health on behalf of the World Health Organization and the World Bank; Harvard University Press; 1996.
6. Pini S, de Queiroz V, Pagnin D, Pezawas L, Angst J, Cassano GB, et al. Prevalence and burden of bipolar disorders in European countries. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2005 Aug [cited 2011 Jun 8];15(4):425–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15935623>
7. Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* [Internet]. 1997 Mar [cited 2011 Feb 11];170:205–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9229027>
8. Osby U, Brandt L, Correia N, Ekblom A, Sparén P. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Archives of general psychiatry* [Internet]. 2001 Sep;58(9):844–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11545667>
9. Torrent C, Amann B, Sánchez-Moreno J, Colom F, Reinares M, Comes M, et al. Weight gain in bipolar disorder: pharmacological treatment as a contributing factor. *Acta psychiatrica Scandinavica* [Internet]. 2008 Jul [cited 2011 May 4];118(1):4–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18498432>
10. García-Portilla MP, Saiz P, Benabarre A, Sierra P, Pérez J, Rodríguez A, et al. The prevalence of metabolic syndrome in patients with bipolar disorder. *Journal of affective disorders* [Internet]. 2008 Feb [cited 2010 Oct 21];106(1-2):197–201. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17631970>
11. Salvi V, D'Ambrosio V, Rosso G, Bogetto F, Maina G. Age-specific prevalence of metabolic syndrome in Italian patients with bipolar disorder. *Psychiatry and clinical neurosciences* [Internet]. 2011 Mar [cited 2011 Oct 31];65(1):47–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21265935>

12. Saarni SI, Viertiö S, Perälä J, Koskinen S, Lönnqvist J, Suvisaari J. Quality of life of people with schizophrenia, bipolar disorder and other psychotic disorders. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* [Internet]. 2010 Nov [cited 2011 Sep 29];197(5):386–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21037216>
13. Roshanaei-Moghaddam B, Katon W. Premature mortality from general medical illnesses among persons with bipolar disorder: a review. *Psychiatric services (Washington, D.C.)* [Internet]. 2009 Mar [cited 2011 Oct 31];60(2):147–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19176408>
14. Laursen TM. Life expectancy among persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. *Schizophrenia research* [Internet]. 2011 Oct [cited 2011 Oct 31];131(1-3):101–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21741216>
15. Magliano L, Orrico A, Fiorillo A, Del Vecchio H, Castiello G, Malangone C, et al. Family burden in bipolar disorders: results from the Italian Mood Disorders Study (IMDS). *Epidemiologia e psichiatria sociale* [Internet]. [cited 2011 Oct 31];18(2):137–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19526745>
16. Reed C, Goetz I, Vieta E, Bassi M, Haro JM. Work impairment in bipolar disorder patients--results from a two-year observational study (EMBLEM). *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists* [Internet]. 2010 Oct [cited 2011 May 6];25(6):338–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20435449>
17. Das Gupta R, Guest JF. Annual cost of bipolar disorder to UK society. *The British Journal of Psychiatry* [Internet]. 2002 Mar 1 [cited 2011 Apr 22];180(3):227–33. Available from: <http://bjp.rcpsych.org/cgi/doi/10.1192/bjp.180.3.227>
18. National Collaborating Centre for Mental Health. *Bipolar Disorder. The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care.* London, UK: 2006.
19. Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition--recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)* [Internet]. 2009 Jun;23(4):346–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19329543>
20. Crismon ML, Argo TR, Bendele SD, Suppes T. *Texas medication algorithm project procedural manual. Bipolar disorder algorithms.* 2007.
21. Soares-Weiser K, Bravo Vergel Y, Beynon S, Dunn G, Barbieri M, Duffy S, et al. A systematic review and economic model of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of interventions for preventing relapse in people with bipolar disorder. *Health technology assessment (Winchester, England)* [Internet]. 2007 Oct [cited 2011 Jul 22];11(39):iii-iv, ix-206. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17903393>
22. Calvert NW, Burch SP, Fu AZ, Reeves P, Thompson TR. The cost-effectiveness of lamotrigine in the maintenance treatment of adults with bipolar I disorder. *Journal of managed care pharmacy : JMCP* [Internet]. 2006 May 1 [cited 2011 Jun 3];12(4):322–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16792438>
23. McKendrick J, Cerri KH, Lloyd A, D'Ausilio A, Dando S, Chinn C. Cost effectiveness of olanzapine in prevention of affective episodes in bipolar disorder in the United Kingdom. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)* [Internet]. 2007 Aug;21(6):588–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17050661>

24. Angst J, Sellaro R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biological psychiatry* [Internet]. 2000 Sep 15;48(6):445–57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11018218>
25. Alviani Rodríguez-Franco M, Intxausti Zugarramurdi A, Perestelo Pérez L, Pérez Ramos J, García Pérez L, González Lorenzo M, et al. Revisión sistemática de la efectividad y coste-efectividad de las intervenciones psicoeducativas en las personas con trastorno bipolar y en sus familias. 2007.
26. CADIME. Antipsicóticos atípicos: ¿ventajas frente a los convencionales? *Boletín Terapéutico Andaluz*. 2002;18(4).
27. Ortiz Lobo A, De la Mata Ruiz I. Nuevos antipsicóticos. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*. 2001;25(1):1–8.
28. Carvajal A, García del Pozo J, de Abajo FJ. Utilización de antipsicóticos en España (1992 - 2006) [Internet]. 2006. Available from: <http://www.aemps.es/profHumana/observatorio/docs/antipsicoticos.pdf>
29. European Medicines Agency. Ficha Técnica Zyprexa [Internet]. 2011;102:1–154. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000115/WC500055207.pdf
30. Cipriani A, Rendell JM, Geddes J. Olanzapine in long-term treatment for bipolar disorder. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* [Internet]. 2009 Jan [cited 2011 Sep 27];(1):CD004367. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19160237>
31. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *The American journal of psychiatry* [Internet]. 1999 Nov;156(11):1686–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10553730>
32. McIntyre RS. Pharmacology and efficacy of asenapine for manic and mixed states in adults with bipolar disorder. *Expert review of neurotherapeutics* [Internet]. 2010 May [cited 2011 May 16];10(5):645–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20420486>
33. Shahid M, Walker GB, Zorn SH, Wong EHF. Asenapine: a novel psychopharmacologic agent with a unique human receptor signature. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)* [Internet]. 2009 Jan [cited 2011 Jul 20];23(1):65–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18308814>
34. European Medicines Agency. Ficha Técnica Sycrest [Internet]. 2011;:1–41. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001177/WC500096895.pdf
35. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphs L, Macek TA, Panagides J. A 3-week, randomized, placebo-controlled trial of asenapine in the treatment of acute mania in bipolar mania and mixed states. *Bipolar disorders* [Internet]. 2009 Nov [cited 2011 May 18];11(7):673–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19839993>
36. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphs L, Macek T a, Panagides J. Asenapine in the treatment of acute mania in bipolar I disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of affective disorders* [Internet]. 2010 Apr [cited 2010 Sep 8];122(1-2):27–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20096936>

37. Ovid Technologies Inc. Ovid SP website [Internet]. 2011 [cited 2011 Nov 30]; Available from: <http://ovidsp.ovid.com/>
38. Elsevier B. V. SciVerse ScienceDirect [Internet]. 2011 [cited 2011 Nov 30]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/>
39. University of York. Centre for Reviews and Dissemination website [Internet]. 2011 [cited 2011 Nov 30]; Available from: <http://www.crd.york.ac.uk>
40. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphas L, Macek TA, Panagides J. Asenapine versus olanzapine in acute mania: a double-blind extension study. *Bipolar disorders* [Internet]. 2009 Dec [cited 2011 May 18];11(8):815–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19832806>
41. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphas L, Macek T a, Panagides J. Asenapine for long-term treatment of bipolar disorder: a double-blind 40-week extension study. *Journal of affective disorders* [Internet]. 2010 Nov [cited 2011 May 3];126(3):358–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20537396>
42. Fernández de Larrea Baz N, Montes Rodríguez JM, De Dios Perrino C, Valle Fernández J, Blasco Amaro JA. Estándares de uso adecuado de tecnologías sanitarias. Tratamiento farmacológico del trastorno bipolar. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; 2007.
43. López-Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. Spanish recommendations on economic evaluation of health technologies. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2010 Oct;11(5):513–20.
44. Tohen M, Frank E, Bowden CL, Colom F, Ghaemi SN, Yatham LN, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. *Bipolar disorders* [Internet]. 2009 Aug;11(5):453–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19624385>
45. United States Food and Drug Administration. Saphris (Asenapine) Sublingual Tablets. Briefing Book [Internet]. 2009. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/PsychopharmacologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM173877.pdf>
46. Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2007 Jan [cited 2011 Jul 6];25(1):3–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17192114>
47. Hong J, Reed C, Novick D, Haro JM, Aguado J. Clinical and economic consequences of medication non-adherence in the treatment of patients with a manic/mixed episode of bipolar disorder: Results from the European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication (EMBLEM) Study. *Psychiatry research* [Internet]. 2011 May [cited 2011 May 17]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21571375>
48. Tohen M, Vieta E, Calabrese JR, Ketter TA, Sachs GS, Bowden CL, et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Archives of general psychiatry* [Internet]. 2003 Nov;60(11):1079–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14609883>
49. Suppes T, Datto C, Minkwitz M, Nordenhem A, Walker C, Darko D. Effectiveness of the extended release formulation of quetiapine as monotherapy for the treatment of acute bipolar

- depression. *Journal of affective disorders* [Internet]. 2010 Feb [cited 2011 Jul 23];121(1-2):106–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19903574>
50. Calabrese JR, Keck PE, Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *The American journal of psychiatry* [Internet]. 2005 Jul [cited 2011 Nov 16];162(7):1351–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15994719>
 51. Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, Chang W, Paulsson B, Khan A, et al. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *Journal of clinical psychopharmacology* [Internet]. 2006 Dec [cited 2011 Jul 29];26(6):600–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17110817>
 52. Young AH, McElroy SL, Bauer M, Philips N, Chang W, Olausson B, et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I). *The Journal of clinical psychiatry* [Internet]. 2010 Feb [cited 2011 Nov 15];71(2):150–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20122369>
 53. McElroy SL, Weisler RH, Chang W, Olausson B, Paulsson B, Brecher M, et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). *The Journal of clinical psychiatry* [Internet]. 2010 Feb [cited 2011 Jun 12];71(2):163–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20122366>
 54. Tamayo JM, Sutton VK, Mattei MA, Diaz B, Jamal HH, Vieta E, et al. Effectiveness and safety of the combination of fluoxetine and olanzapine in outpatients with bipolar depression: an open-label, randomized, flexible-dose study in Puerto Rico. *Journal of clinical psychopharmacology* [Internet]. 2009 Aug [cited 2011 Sep 28];29(4):358–61. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2797124&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 55. Weisler RH, Nolen W a, Neijber A, Hellqvist A, Paulsson B. Continuation of quetiapine versus switching to placebo or lithium for maintenance treatment of bipolar I disorder (trial 144: a randomized controlled study). *The Journal of clinical psychiatry* [Internet]. 2011 Oct 18 [cited 2011 Nov 15];:1452–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22054050>
 56. Tohen M, Goldberg JF, Gonzalez-Pinto Arrillaga AM, Azorin J-M, Vieta E, Hardy-Bayle M-C, et al. A 12-week, double-blind comparison of olanzapine vs haloperidol in the treatment of acute mania. *Archives of general psychiatry* [Internet]. 2003 Dec;60(12):1218–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14662554>
 57. Tohen M, Calabrese JR, Sachs GS, Banov MD, Detke HC, Risper RC, et al. Randomized, placebo-controlled trial of olanzapine as maintenance therapy in patients with bipolar I disorder responding to acute treatment with olanzapine. *The American journal of psychiatry* [Internet]. 2006 Feb [cited 2011 Jun 13];163(2):247–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16449478>
 58. Vieta E, Angst J, Reed C, Bertsch J, Haro JM. Predictors of switching from mania to depression in a large observational study across Europe (EMBLEM). *Journal of affective disorders* [Internet]. 2009 Nov [cited 2011 Aug 24];118(1-3):118–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19269690>
 59. Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL, McElroy SL, Banov MC, Janicak PG, et al. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind, placebo-controlled study. The Olanzapine HGGW Study Group. *Archives of general psychiatry* [Internet]. 2000 Sep;57(9):841–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10986547>

60. Tohen M, Greil W, Calabrese JR, Sachs GS, Yatham LN, Oerlinghausen BM, et al. Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *The American journal of psychiatry* [Internet]. 2005 Jul;162(7):1281–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15994710>
61. Zajecka JM, Weisler R, Sachs G, Swann AC, Wozniak P, Sommerville KW. A comparison of the efficacy, safety, and tolerability of divalproex sodium and olanzapine in the treatment of bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry* [Internet]. 2002 Dec;63(12):1148–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12523875>
62. Sanger TM, Grundy SL, Gibson PJ, Namjoshi MA, Greaney MG, Tohen M. Long-term olanzapine therapy in the treatment of bipolar I disorder: an open-label continuation phase study. *The Journal of clinical psychiatry* [Internet]. 2001 Apr [cited 2011 Sep 22];62(4):273–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11379842>
63. Tohen M, Baker RW, Altshuler LL, Zarate CA, Suppes T, Ketter TA, et al. Olanzapine versus divalproex in the treatment of acute mania. *The American journal of psychiatry* [Internet]. 2002 Jun [cited 2011 Sep 22];159(6):1011–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12042191>
64. de Zélécourt M, Dardennes R, Verdoux H, Gandhi G, Edgell ET, Fagnani F. Frequency and hospitalisation-related costs of manic episodes in patients with bipolar I disorder in France. *European Psychiatry* [Internet]. 2002 May [cited 2011 Jun 16];17:108. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924933802804862>
65. Kora K, Saylan M, Akkaya C, Karamustafalioglu N, Tomruk N, Yasan A, et al. Predictive Factors for Time to Remission and Recurrence in Patients Treated for Acute Mania: Health Outcomes of Manic Episodes (HOME) Study. Primary care companion to the *Journal of clinical psychiatry* [Internet]. 2008 Jan [cited 2011 Sep 27];10(2):114–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2292434&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
66. Tafalla M, Salvador-Carulla L, Saiz-Ruiz J, Diez T, Cordero L. Pattern of healthcare resource utilization and direct costs associated with manic episodes in Spain. *BMC psychiatry* [Internet]. 2010;10:31. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2879241&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
67. Shi L, Namjoshi M a, Zhang F, Gandhi G, Edgell ET, Tohen M, et al. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of acute mania: clinical outcomes, health-related quality of life and work status. *International clinical psychopharmacology* [Internet]. 2002 Sep;17(5):227–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12177585>
68. Tohen M, Ketter TA, Zarate C a, Suppes T, Frye MA, Altshuler LL, et al. Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study. *The American journal of psychiatry* [Internet]. 2003 Jul;160(7):1263–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12832240>
69. Niufan G, Tohen M, Qiuqing A, Fude Y, Pope E, McElroy H, et al. Olanzapine versus lithium in the acute treatment of bipolar mania: a double-blind, randomized, controlled trial. *Journal of affective disorders* [Internet]. 2008 Jan [cited 2011 Jul 23];105(1-3):101–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17531327>
70. Perlis RH, Baker RW, Zarate CA, Brown EB, Schuh LM, Jamal HH, et al. Olanzapine versus risperidone in the treatment of manic or mixed States in bipolar I disorder: a randomized,

- double-blind trial. *The Journal of clinical psychiatry* [Internet]. 2006 Nov [cited 2011 Sep 22];67(11):1747–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17196055>
71. Tamayo JM, Zarate CA, Vieta E, Vázquez G, Tohen M. Level of response and safety of pharmacological monotherapy in the treatment of acute bipolar I disorder phases: a systematic review and meta-analysis. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)* [Internet]. 2010 Jul [cited 2011 Sep 21];13(6):813–32. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3005373&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 72. Tohen M, Vieta E, Gonzalez-Pinto Arrillaga AM, Reed C, Lin D. Baseline characteristics and outcomes in patients with first episode or multiple episodes of acute mania. *The Journal of clinical psychiatry* [Internet]. 2010 Mar [cited 2011 May 5];71(3):255–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19709503>
 73. Tondo L, Baldessarini RJ. Suicidal Risk in Bipolar Disorder. *Clinical Neuropsychiatry*. 2005;2(1):55–65.
 74. Instituto Nacional de Estadística (INE). Tablas de mortalidad de la población de España 1991-2009 [Internet]. 2011 [cited 2011 Oct 28]; Available from: www.ine.es
 75. Pinto-Meza A, Fernandez A, Serrano-Blanco A, Haro JM. Adequacy of antidepressant treatment in Spanish primary care: a naturalistic six-month follow-up study. *Psychiatric services (Washington, D.C.)* [Internet]. 2008 Jan;59(1):78–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18182543>
 76. Gothefors D, Adolfsson R, Attvall S, Erlinge D, Jarbin H, Lindström K, et al. Swedish clinical guidelines--prevention and management of metabolic risk in patients with severe psychiatric disorders. *Nordic journal of psychiatry* [Internet]. 2010 Oct [cited 2011 Nov 10];64(5):294–302. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20662682>
 77. Oblikue Consulting. eSalud [Internet]. 2011 [cited 2011 Oct 31]; Available from: <http://www.oblikue.com/bddcostes>
 78. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios [Internet]. 2011; Available from: <http://www.aemps.gob.es/>
 79. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. PortalFarma: Organización Farmacéutica Colegial [Internet]. 2011 [cited 2011 Oct 31]; Available from: www.portalfarma.com
 80. Instituto Nacional de Estadística (INE). Encuesta de Estructura Salarial (EES) [Internet]. 2009 [cited 2011 Oct 28]; Available from: www.ine.es
 81. Oliva-Moreno J, López-Bastida J, Montejo-González AL, Osuna-Guerrero R, Duque-González B. The socioeconomic costs of mental illness in Spain. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care* [Internet]. 2009 Oct [cited 2011 Sep 9];10(4):361–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19031056>
 82. Oliva-Moreno J. Loss of labour productivity caused by disease and health problems: what is the magnitude of its effect on Spain's Economy? *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care* [Internet]. 2011 Aug 20 [cited 2011 Oct 31]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21858534>

83. Gray AM, Rivero-Arias O, Clarke PM. Estimating the association between SF-12 responses and EQ-5D utility values by response mapping. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making* [Internet]. 2006 [cited 2011 Sep 8];26(1):18–29. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16495197>
84. Serrano-Blanco A, Pinto-Meza A, Suárez D, Peñarrubia MT, Haro JM. Cost-utility of selective serotonin reuptake inhibitors for depression in primary care in Catalonia. *Acta psychiatrica Scandinavica. Supplementum* [Internet]. 2006 Jan;114(432):39–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17087814>
85. Fleurence RL, Dixon JM, Revicki D a. Economics of atypical antipsychotics in bipolar disorder: a review of the literature. *CNS drugs* [Internet]. 2006 Jan;20(7):591–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16800717>
86. McIntyre RS. Asenapine: A Review of Acute and Extension Phase Data in Bipolar Disorder. *CNS neuroscience & therapeutics* [Internet]. 2010 Oct 15 [cited 2010 Nov 26]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20950326>
87. Vera-Llonch M, Brandenburg N a, Oster G. Cost-effectiveness of add-on therapy with pregabalin in patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsia* [Internet]. 2008 Mar [cited 2011 Oct 26];49(3):431–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17822431>
88. Siderowf A, Ravina B, Glick H a. Preference-based quality-of-life in patients with Parkinson's disease. *Neurology* [Internet]. 2002 Jul 9;59(1):103–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12105315>
89. Sendi P, Brunotte R, Potoczna N, Branson R, Horber FF. Health-related quality of life in patients with class II and class III obesity. *Obesity surgery* [Internet]. 2005 Aug;15(7):1070–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16105410>
90. Björnsson E, Verbaan H, Oksanen A, Frydén A, Johansson J, Friberg S, et al. Health-related quality of life in patients with different stages of liver disease induced by hepatitis C. *Scandinavian journal of gastroenterology* [Internet]. 2009 Jan [cited 2011 Oct 26];44(7):878–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19437190>
91. König H-H, Born A, Heider D, Matschinger H, Heinrich S, Riedel-Heller SG, et al. Cost-effectiveness of a primary care model for anxiety disorders. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* [Internet]. 2009 Oct [cited 2011 Sep 4];195(4):308–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19794198>
92. Botteman MF, Ozminkowski RJ, Wang S, Pashos CL, Schaefer K, Foley DJ. Cost Effectiveness of Long-Term Treatment with Eszopiclone for A Decision Analytical Model. *CNS Drugs*. 2007;21(4):319–34.
93. Günther O, Roick C, Angermeyer MC, König H-H. The EQ-5D in alcohol dependent patients: relationships among health-related quality of life, psychopathology and social functioning. *Drug and alcohol dependence* [Internet]. 2007 Jan 12 [cited 2011 Oct 26];86(2-3):253–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16930855>
94. Agencia Laín Entralgo. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Insomnio en Atención Primaria. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS N° 2007/5-1.; 2009.

95. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo. Guía de Práctica Clínica: AATRM. N° 2006/05-2;
96. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalia-t). Guía de Práctica Clínica de Prevención y Tratamiento de la Conducta Suicida. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. 2010. Guía de Práctica Clínica en el SNS: Avalia-t 2010/02;
97. Agencia Laín Entralgo. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos de Ansiedad en Atención Primaria. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo. 2008. Guía de Práctica Clínica: N° 2006/10; 2008.
98. BOC núm. 169 de 26 de Agosto de 2011. ORDEN de 4 de agosto de 2011, por la que se modifican los precios públicos por los servicios sanitarios prestados por el Servicio Canario de la Salud. [Internet]. Available from: <http://www.gobcan.es/boc/2011/169/index.html>
99. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. Decision Modelling for Health Economic Evaluation (Handbooks for Health Economic Evaluation). Oxford New York: Oxford University Press; 2006.
100. BOC núm. 169 de 26 de Agosto de 2011. ORDEN de 4 de agosto de 2011, por la que se modifican los precios públicos por los servicios sanitarios prestados por el Servicio Canario de la Salud.
101. Vera-Llonch M, Brandenburg N a, Oster G. Cost-effectiveness of add-on therapy with pregabalin in patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsia* [Internet]. 2008 Mar [cited 2011 Oct 26];49(3):431–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17822431>
102. Wittchen H-U, Jacobi F. Size and burden of mental disorders in Europe--a critical review and appraisal of 27 studies. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2005 Aug [cited 2010 Jun 28];15(4):357–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15961293>
103. Reed C, Novick D, Gonzalez-Pinto A, Bertsch J, Haro JM. Observational study designs for bipolar disorder - what can they tell us about treatment in acute mania? *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* [Internet]. 2009 Jun 15 [cited 2012 Jan 3];33(4):715–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19345251>
104. Briggs A. Economic evaluation and clinical trials: size matters. *BMJ (Clinical research ed.)* [Internet]. 2000 Dec 2;321(7273):1362–3. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1119102&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
105. Dixon S, Walker M, Salek S. Incorporating carer effects into economic evaluation. *PharmacoEconomics* [Internet]. 2006 Jan [cited 2011 Dec 1];24(1):43–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16445302>
106. Montgomery DB. ECNP Consensus Meeting March 2000 Nice: guidelines for investigating efficacy in bipolar disorder. *European College of Neuropsychopharmacology. European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2001 Feb [cited 2011 Nov 3];11(1):79–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11300094>

107. Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, Calabrese JR, Janicak PG, Petty F, et al. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group. *JAMA : the journal of the American Medical Association* [Internet]. [cited 2011 Nov 3];271(12):918–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8120960>
108. Ketter T a, Brooks JO, Hoblyn JC, Holland A a, Nam JY, Culver JL, et al. Long-term effectiveness of quetiapine in bipolar disorder in a clinical setting. *Journal of psychiatric research* [Internet]. 2010 Oct [cited 2011 Nov 15];44(14):921–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20378127>
109. Altamura a C, Mundo E, Dell’Osso B, Tacchini G, Buoli M, Calabrese JR. Quetiapine and classical mood stabilizers in the long-term treatment of Bipolar Disorder: a 4-year follow-up naturalistic study. *Journal of affective disorders* [Internet]. 2008 Sep [cited 2011 Nov 15];110(1-2):135–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18329720>
110. Guo JJ, Keck PE, Corey-Lisle PK, Li H, Jiang D, Jang R, et al. Risk of diabetes mellitus associated with atypical antipsychotic use among patients with bipolar disorder: A retrospective, population-based, case-control study. *The Journal of clinical psychiatry* [Internet]. 2006 Jul;67(7):1055–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16889448>
111. Caro JJ, Ward A, Levinton C, Robinson K. The risk of diabetes during olanzapine use compared with risperidone use: a retrospective database analysis. *The Journal of clinical psychiatry* [Internet]. 2002 Dec;63(12):1135–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12523873>
112. Jin H, Meyer JM, Jeste DV. Phenomenology of and risk factors for new-onset diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis associated with atypical antipsychotics: an analysis of 45 published cases. *Annals of clinical psychiatry : official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists* [Internet]. 2002 Mar;14(1):59–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12046641>
113. Lieberman J a. Metabolic changes associated with antipsychotic use. Primary care companion to the *Journal of clinical psychiatry* [Internet]. 2004 Jan;6(Suppl 2):8–13. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=487012&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
114. Llorente MD, Urrutia V. Diabetes, Psychiatric Disorders, and the Metabolic Effects of Antipsychotic Medications. *Clinical Diabetes*. 2006;24(1):18–24.
115. Melkersson K, Dahl M-liisa. Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics: literature review and clinical implications. *Drugs* [Internet]. 2004 Jan [cited 2011 Nov 23];64(7):701–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15025545>
116. Garcia-Portilla MP, Saiz P a, Bascaran MT, Martínez A S, Benabarre A, Sierra P, et al. Cardiovascular risk in patients with bipolar disorder. *Journal of affective disorders* [Internet]. 2009 Jun [cited 2010 Nov 19];115(3):302–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18954911>
117. Schering-Plough Research Institute. FDA Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee Meeting. SAPHRIS (asenapine) Sublingual Tablets. Kenilworth, New Jersey (USA): 2009.

Anexo A. Estrategias de búsqueda

En este anexo se presentan las tablas con el contenido detallado de las estrategias de búsqueda implementadas para este estudio.

Tabla 35.- Estrategia de búsqueda en Medline: Asenapina 3/08/2011 (a través de OvidSP)

1	asenapine.mp.
2	asenapines.mp.
3	olanzapine.mp.
4	zyprexa.mp.
5	Sycrest.mp.
6	*Bipolar Disorder/dt [Drug Therapy]
7	mania.mp.
8	states manic.mp.
9	state manic.mp.
10	manic states.mp.
11	manic state.mp.
12	bipolar mania.mp.
13	bipolar depression.mp.
14	psychotic mania.mp.
15	Or/1-5
16	Or/6-14
17	15 and 16
18	*Recurrence/pc [Prevention & Control]
19	relapse.mp.
20	relapses.mp.
21	relapse phase.mp.
22	*Medication Adherence/sn [Statistics & Numerical Data]
23	adherence.mp.
24	*Suicide/pc [Prevention & Control]
25	*Suicide/ep [Epidemiology]
26	remission.mp.
27	disease remission.mp.
28	remission phase.mp.
29	adverse event?.mp.
30	side effect?.mp.
31	Or/18-30
32	17 and 31
33	limit 32 to (english or Spanish)

Tabla 36.- Estrategia de búsqueda en Medline: Utilidades 4/08/2011 (A través de OvidSP)

1	asenapine.mp.
2	asenapines.mp.
3	olanzapine.mp.
4	zyprexa.mp.
5	Sycrest.mp.
6	*Bipolar Disorder/dt [Drug Therapy]
7	mania.mp.
8	states manic.mp.
9	state manic.mp.
10	manic states.mp.
11	manic state.mp.
12	bipolar mania.mp.
13	bipolar depression.mp.
14	psychotic mania.mp.
15	1 or 2 or 3 or 4 or 5
16	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14
17	15 and 16
18	Utility.mp.
35	Utilities.mp.
36	EQ-5D.mp.
37	EQ5D.mp.
38	34 or 35 or 36 or 37
39	17 and 38

Tabla 37.- Estrategia de búsqueda en Embase: Asenapina 5/08/2011 (A través de Elsevier)

#1	'asenapine'/exp AND [embase]/lim
#2	asenapines:ab,ti AND [embase]/lim
#3	'olanzapine'/exp AND [embase]/lim
#4	zyprexa:ab,ti AND [embase]/lim
#5	sycrest:ab,ti AND [embase]/lim
#6	'bipolar disorder'/mj AND [embase]/lim
#7	'mania'/mj AND [embase]/lim
#8	'states manic':ab,ti AND [embase]/lim
#9	'state manic':ab,ti AND [embase]/lim
#10	'manic states':ab,ti AND [embase]/lim
#11	'manic state':ab,ti AND [embase]/lim
#12	'bipolar mania'/mj AND [embase]/lim

Tabla 37.- Estrategia de búsqueda en Embase: Asenapina 5/08/2011 (A través de Elsevier)

#13	'bipolar depression'/mj AND [embase]/lim
#14	'psychotic mania':ab,ti AND [embase]/lim
#15	'bipolar mania':ab,ti AND [embase]/lim
#16	'bipolar depression':ab,ti AND [embase]/lim
#17	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #51
#18	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16
#19	#17 AND #18
#20	'recurrence risk'/mj AND [embase]/lim
#21	recurrence:ab,ti AND [embase]/lim
#22	'relapse'/mj AND [embase]/lim
#23	relapses:ab,ti AND [embase]/lim
#24	'relapse phase':ab,ti AND [embase]/lim
#25	'patient compliance'/mj AND [embase]/lim
#26	'medication adherence':ab,ti AND [embase]/lim
#27	adherence:ab,ti AND [embase]/lim
#28	'suicide'/mj AND [embase]/lim
#29	suicide:ab,ti AND [embase]/lim
#30	'remission'/mj AND [embase]/lim
#31	'disease remission':ab,ti AND [embase]/lim
#32	'remission phase':ab,ti AND [embase]/lim
#33	'adverse drug reaction'/mj AND [embase]/lim
#34	'adverse event':ab,ti AND [embase]/lim
#35	'side effect':ab,ti AND [embase]/lim
#36	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35
#37	#19 AND #36
#38	#37 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim

Tabla 38.- Estrategia de búsqueda en Embase: Utilidades 5/08/2011 (A través de Elsevier)

#1	'asenapine'/exp AND [embase]/lim
#2	asenapines:ab,ti AND [embase]/lim
#3	'olanzapine'/exp AND [embase]/lim
#4	zyprexa:ab,ti AND [embase]/lim
#5	sycrest:ab,ti AND [embase]/lim
#6	Or/#1 - #5
#7	'bipolar disorder'/mj AND [embase]/lim
#8	'mania'/mj AND [embase]/lim
#9	'states manic':ab,ti AND [embase]/lim
#10	'state manic':ab,ti AND [embase]/lim

Tabla 38.- Estrategia de búsqueda en Embase: Utilidades 5/08/2011 (A través de Elsevier)

#11	'manic states':ab,ti AND [embase]/lim
#12	'manic state':ab,ti AND [embase]/lim
#13	'bipolar mania'/mj AND [embase]/lim
#14	'bipolar depression'/mj AND [embase]/lim
#15	'psychotic mania':ab,ti AND [embase]/lim
#16	'bipolar mania':ab,ti AND [embase]/lim
#17	'bipolar depression':ab,ti AND [embase]/lim
#18	OR/#7 - #17
#19	#6 AND #18
#20	utility:ab,ti AND [embase]/lim
#21	utilities:ab,ti AND [embase]/lim
#22	'eq 5d':ab,ti AND [embase]/lim
#23	eq5d:ab,ti AND [embase]/lim
#24	Or/#20 - #23
#25	#19 AND #24
#26	#25 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim

Tabla 39.- Estrategia de búsqueda en Cochrane Central: Asenapina 4/08/2011 (A través de OvidSP)

1	asenapine.mp.
2	olanzapine.mp.
3	zyprexa.mp.
4	Or/1-3
5	*Bipolar Disorder/dt [Drug Therapy]
6	mania.mp.
7	manic states.mp.
8	manic state.mp.
9	bipolar mania.mp.
10	bipolar depression.mp.
11	psychotic mania.mp.
12	Or/5-11
13	4 and 12
14	*Recurrence/pc [Prevention & Control]
15	relapse.mp.
16	relapses.mp.
17	relapse phase.mp.
18	*Medication Adherence/sn [Statistics & Numerical Data]
19	adherence.mp.
20	*Suicide/pc [Prevention & Control]
21	remission.mp.

Tabla 39.- Estrategia de búsqueda en Cochrane Central: Asenapina 4/08/2011 (A través de OvidSP)

- 22 disease remission.mp.
- 23 remission phase.mp.
- 24 Or/14-23
- 25 13 and 24

Tabla 40.- Estrategia de búsqueda en Cochrane Central: Utilidades 4/08/2011 (A través de OvidSP)

- 1 asenapine.mp.
- 2 olanzapine.mp.
- 3 zyprexa.mp.
- 4 Or/1-3
- 5 *Bipolar Disorder/dt [Drug Therapy]
- 6 mania.mp.
- 7 manic states.mp.
- 8 manic state.mp.
- 9 bipolar mania.mp.
- 10 bipolar depression.mp.
- 11 psychotic mania.mp.
- 12 Or/5-11
- 13 4 and 12
- 14 Utility.mp.
- 15 Utilities.mp.
- 16 EQ-5D.mp.
- 17 EQ5D.mp.
- 18 Or/14-17
- 19 13 and 18

Tabla 41.- Estrategia de búsqueda en CDR: Asenapina 4/08/2011

- 1 (asenapine) OR (olanzapine) OR (zyprexa) OR (Sycrest) IN DARE, NHSEED, HTA
- 2 MeSH DESCRIPTOR Bipolar Disorder EXPLODE ALL TREES
- 3 (mania) OR (manic state) OR (bipolar mania) OR (bipolar depression) OR (psychotic mania) IN DARE, NHSEED, HTA
- 4 MeSH DESCRIPTOR Recurrence EXPLODE ALL TREES
- 5 MeSH DESCRIPTOR Medication Adherence EXPLODE ALL TREES
- 6 MeSH DESCRIPTOR Suicide EXPLODE ALL TREES
- 7 (relapse) OR (remission) OR (disease remission) OR (remission phase) OR (adverse effects) OR (side effects) IN DARE, NHSEED, HTA
- 8 #2 OR #3
- 9 Or/#4 - #7
- 10 #1 AND #8 AND #9

Tabla 42.- Estrategia de búsqueda en CDR: Utilidades 4/08/2011

1	(asenapine) OR (olanzapine) OR (zyprexa) OR (Sycrest) IN DARE, NHSEED, HTA
2	MeSH DESCRIPTOR Bipolar Disorder EXPLODE ALL TREES
3	(mania) OR (manic state) OR (bipolar mania) OR (bipolar depression) OR (psychotic mania) IN DARE, NHSEED, HTA
4	(Utility) OR (Utilities) OR (EQ-5D) OR (EQ5D) IN DARE, NHSEED, HTA
5	#2 OR #3
6	#1 AND #4 AND #5

Anexo B. Cálculo de parámetros del modelo

En este anexo se presenta el detalle de las tablas empleadas para el cálculo de los valores de los parámetros empleados en el modelo.

Tabla 43. Probabilidad de cambio de polaridad tras episodio depresivo hospitalizado			
Olanzapina/Fluoxetina			
Estudio	Duración (meses)	Número de eventos	Pacientes
(48)	1,867	5	78

Tabla 44. Probabilidad de cambio de polaridad tras episodio depresivo no hospitalizado			
Quetiapina			
Estudio	Duración (meses)	Número de eventos	Pacientes
(49)	1,867	6	137
(50)	1,867	4	180
(50)	1,867	7	181
(51)	1,867	3	171
(51)	1,867	6	168
(52)	1,867	11	265
(52)	1,867	6	268
(53)	1,867	5	245
(53)	1,867	10	247

Tabla 45. Probabilidad de cambio de polaridad tras estabilización de depresión hospitalizada			
Olanzapina/Fluoxetina			
Estudio	Duración (meses)	Número de eventos	Pacientes
(48)	1,867	5	78
(54)	2,8	1	57

Tabla 46. Probabilidad de cambio de polaridad tras estabilización de depresión no hospitalizada			
Quetiapina			
Estudio	Duración (meses)	Número de eventos	Pacientes
(55)	3,733	11	114

Tabla 47. Probabilidad de hospitalización para estados depresivos			
Olanzapina/Fluoxetina			
Estudio	Duración (meses)	Número de eventos	Pacientes
(48)*	-	51	370
(48)	-	8	86

* Pacientes de la rama Olanzapina

Tabla 48. Probabilidad de cambio de polaridad tras estabilización de manía

		Olanzapina		Asenapina	
Estudio	Duración (meses)	Número de eventos	Pacientes	Número de eventos	Pacientes
(40)	2,1	7	229	12	275
		Olanzapina			
Estudio	Duración (meses)	Número de eventos	Pacientes		
(56)	1,4	8	122		
(57)	11,2	68	225		

Tabla 49. Probabilidad de cambio de polaridad tras 1 mes de episodio maniaco

		Olanzapina		Asenapina	
Estudio	Duración (meses)	Número de eventos	Pacientes	Número de eventos	Pacientes
(45)	0,7	1	394	4	379
		Sin distinción de tratamiento			
Estudio	Duración (meses)	Número de eventos		Pacientes	
(58)	2,8	78		1799	
		Olanzapina			
Estudio	Duración (meses)	Número de eventos	Pacientes		
(56)	2,8	12	128		
(59)	0,933	6	54		

Tabla 50. Probabilidad de efectos adversos tras tratamiento de estabilización de manía

		Olanzapina		Asenapina	
Estudio	Duración (meses)	Número de eventos	Pacientes	Número de eventos	Pacientes
(40)	2,1	13	229	24	275
		Olanzapina			
Estudio	Duración (meses)	Número de eventos	Pacientes		
(60)	11,2	41	217		
(62)	11,433	7	113		
(61)	2,8	5	57		
(57)	11,2	17	225		

Tabla 51. Probabilidad de efectos adversos tras eutimia

		Olanzapina		Asenapina	
Estudio	Duración (meses)	Número de eventos	Pacientes	Número de eventos	Pacientes
(41)	9,333	9	104	12	108
		Olanzapina			
Estudio	Duración (meses)	Número de eventos	Pacientes		
(60)	11,2	41	217		
(62)	11,433	7	113		

Tabla 52. Probabilidad de efectos adversos tras eutimia no adherente

Estudio	Olanzapina			Asenapina	
	Duración (meses)	Número de eventos	Pacientes	Número de eventos	Pacientes
Probabilidad de efectos tras manía	1	80,865	1595	35,110	378
Probabilidad de efectos tras estabilización de manía	1	14,330	840	11,660	274
Probabilidad de efectos tras eutimia	1	5,641	433	1,342	107

Tabla 53. Probabilidad de efectos adversos tras episodio maniaco

Estudio	Olanzapina			Asenapina	
	Duración (meses)	Número de eventos	Pacientes	Número de eventos	Pacientes
(45)	0,7	18	394	25	379
Estudio	Olanzapina				
	Duración (meses)	Número de eventos	Pacientes		
(56)	2,8	19	234		
(63)	0,7	12	125		
(59)	0,933	2	55		
(61)	2,8	5	57		
(57)	2,8	75	731		

Tabla 54. Probabilidad de empeorar tras episodio maniaco no hospitalizado

Estudio	Olanzapina			Asenapina	
	Duración (meses)	Número de eventos	Pacientes	Número de eventos	Pacientes
(45)	0,7	6	226	14	238

Tabla 55. Probabilidad de hospitalización para estados maniacos

Sin distinción de tratamiento			
Estudio	Duración (meses)	Número de eventos	Pacientes
(66)	-	391	782
(64)	-	162540	258000
(65)	-	260	584
Olanzapina			
Estudio	Duración (meses)	Número de eventos	Pacientes
(56)	-	350	453
(60)	-	151	217

Tabla 56. Probabilidad de no adherencia tras episodio depresivo hospitalizado

Olanzapina/Fluoxetina			
Estudio	Duración (meses)	Número de eventos	Pacientes
(48)	1,867	27	82

Tabla 57. Probabilidad de no adherencia tras episodio depresivo no hospitalizado

Quetiapina			
Estudio	Duración (meses)	Número de eventos	Pacientes
(49)	1,867	52	139
(50)	1,867	28	120
(50)	1,867	16	122
(51)	1,867	71	172
(51)	1,867	79	169
(52)	1,867	65	265
(52)	1,867	63	268
(53)	1,867	85	245
(53)	1,867	88	247

Tabla 58. Probabilidad de no adherencia tras estabilización para depresión hospitalizada

Olanzapina/Fluoxetina			
Estudio	Duración (meses)	Número de eventos	Pacientes
(48)	1,867	26	86
(54)	2,8	13	57

Tabla 59. Probabilidad de no adherencia tras estabilización para depresión no hospitalizada

Quetiapina			
Estudio	Duración (meses)	Número de eventos	Pacientes
(55)	24,267	68	404

Tabla 60. Probabilidad de no adherencia tras estabilización de manía

Olanzapina		Asenapina	
Estudio	Duración (meses)	Número de eventos	Pacientes
(40)	2,1	74	229
(40)		95	275
Olanzapina			
Estudio	Duración (meses)	Número de eventos	Pacientes
(60)	11,2	116	217
(68)	10,967	106	125
(62)	11,433	68	113
(61)	2,1	20	39
(67)	1,4	26	166
(57)	11,2	72	225

Tabla 61. Probabilidad de no adherencia tras episodio maniaco

Estudio	Olanzapina			Asenapina	
	Duración (meses)	Número de eventos	Pacientes	Número de eventos	Pacientes
(45)	0,7	79	394	120	379
Olanzapina					
Estudio	Duración (meses)	Número de eventos	Pacientes		
(56)	1,4	94	234		
(69)	0,933	6	69		
(63)	0,7	39	125		
(59)	0,933	21	55		
(67)	1,4	68	234		
(57)	2,8	370	731		

Tabla 62. Probabilidad de no adherencia tras eutimia

Estudio	Olanzapina			Asenapina	
	Duración (meses)	Número de eventos	Pacientes	Número de eventos	Pacientes
(41)	9,333	39	107	46	111
Olanzapina					
Estudio	Duración (meses)	Número de eventos	Pacientes		
(60)	11,2	116	217		
(68)	10,967	106	125		
(62)	11,433	68	113		

Tabla 63. Probabilidad de recaída tras estabilización de depresión hospitalizada

Estudio	Olanzapina/Fluoxetina		
	Duración (meses)	Número de eventos	Pacientes
(54)	2,8	6	57

Tabla 64. Probabilidad de recaída tras estabilización de depresión no hospitalizada

Estudio	Quetiapina		
	Duración (meses)	Número de eventos	Pacientes
(55)	3,733	8	114

Tabla 65. Probabilidad de recaída tras estabilización de manía

Estudio	Olanzapina			Asenapina	
	Duración (meses)	Número de eventos	Pacientes	Número de eventos	Pacientes
(40)	2,1	10	229	12	275
Olanzapina					
Estudio	Duración (meses)	Número de eventos	Pacientes		

Tabla 65. Probabilidad de recaída tras estabilización de manía

Estudio	Olanzapina		Asenapina	
	Duración (meses)	Número de eventos	Pacientes	Número de eventos
(56)	1,4	8	122	
(60)	11,2	31	217	
(68)	10,967	6	33	
(62)	5,667	19	94	
(57)	11,2	37	225	

Tabla 66. Probabilidad de recurrencia a episodio depresivo

Estudio	Olanzapina		
	Duración (meses)	Número de eventos	Pacientes
(60)	11,2	34	217
(68)	10,967	8	33
(62)	12,133	44	113
(54)	2,8	16	57

Tabla 67. Probabilidad de recurrencia a episodio maniaco

Estudio	Olanzapina		
	Duración (meses)	Número de eventos	Pacientes
(60)	11,2	31	217
(68)	10,967	6	33
(62)	11,633	15	94
(57)	11,2	37	225

Tabla 68. Probabilidad de remisión tras un mes con episodio depresivo hospitalizado

Estudio	Olanzapina/Fluoxetina		
	Duración (meses)	Número de eventos	Pacientes
(48)	1,867	40	82

Tabla 69.- Probabilidad de remisión tras un mes con episodio depresivo no hospitalizado

Estudio	Quetiapina		
	Duración (meses)	Número de eventos	Pacientes
(49)	1,867	72	133
(50)	1,867	90	170
(50)	1,867	91	172
(51)	1,867	80	155
(51)	1,867	79	151
(52)	1,867	168	241
(52)	1,867	176	250
(53)	1,867	148	229
(53)	1,867	159	232

Tabla 70.- Probabilidad de remisión tras estabilización de depresión			
Olanzapina/Fluoxetina			
Estudio	Duración (meses)	Número de eventos	Pacientes
(48)	1,867	40	82
(54)	2,8	41	57

Tabla 71.- Probabilidad de remisión tras estabilización de episodio maniaco					
Olanzapina			Asenapina		
Estudio	Duración (meses)	Número de eventos	Pacientes	Número de eventos	Pacientes
(40)	2,1	175	222	131	175
Olanzapina					
Estudio	Duración (meses)	Número de eventos	Pacientes		
(56)	1,4	122	234		
(62)	12,133	98	111		
(67)	2,8	72	140		

Tabla 72.- Probabilidad de remisión tras episodio maniaco					
Olanzapina			Asenapina		
Estudio	Duración (meses)	Número de eventos	Pacientes	Número de eventos	Pacientes
(35)	0,7	74	188	76	189
(36)	0,7	94	203	65	183
Olanzapina					
Estudio	Duración (meses)	Número de eventos	Pacientes		
(56)	1,4	122	234		
(69)	0,933	57	69		
(59)	0,933	34	55		
(70)	0,7	64	165		
(63)	0,7	59	125		
(67)	1,4	86	166		
(57)	2,8	361	731		

Tabla 73.- Probabilidad de suicidio			
Sin distinción de tratamiento			
Estudio	Duración (meses)	Número de eventos	Pacientes
(72)	24	4	3115
(73)	12	392	100000