

# Artículos originales

(<http://www.sicisalud.com/main/expinv.htm>)

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena.

Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos originales aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

## 1 - Farmacoterapia de la Depresión Bipolar: Evaluación Farmacoeconómica



Charles Bowden, Columnista Experto  
Sociedad Iberoamericana de Información Científica

**Función que desempeña:** Clinical Professor of Psychiatry & Pharmacology, Department of Psychiatry, University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, EE.UU.

**Otros trabajos de su autoría:** Bowden CL. Spectrum of effectiveness of valproate in neuropsychiatry. Expert Review of Neurotherapeutics 7(1):9-16, 2007

**Página del autor:** [www.sicisalud.com/dato/dat053/07919010a.htm](http://www.sicisalud.com/dato/dat053/07919010a.htm)



Artículo completo en inglés (full text), bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

### Abstract

*Bipolar disorders I and II (BPD) is a common, severe and recurrent mood disorder associated with high rates of comorbidities, suicide, dysfunction and a high socio-economic burden. Although the management of BPD has traditionally focused on the acute treatment of mania, the chronic nature of BPD necessitates long-term maintenance treatment. Bipolar depression is the predominant mood state in BPD and causes greater disability and economic burden than mania. Maintenance pharmacotherapy can reduce rates of future episodes, and subsequently, the associated risks, functional disability and economic burden of bipolar illness.*

Artículo completo en inglés: [www.sicisalud.com/dato/dat053/07919010i.htm](http://www.sicisalud.com/dato/dat053/07919010i.htm)

### Resumen

Los trastornos bipolares I y II (TB) son trastornos del estado de ánimo frecuentes, graves y recurrentes asociados con tasas elevadas de comorbilidades, suicidio, disfunción y una carga socio-económica considerable. Aunque tradicionalmente el tratamiento de los TB se ha concentrado en la terapia inmediata de la manía, la naturaleza crónica de estos trastornos exige un tratamiento de mantenimiento prolongado. La depresión bipolar es el trastorno del estado de ánimo predominante en los TB y produce mayor discapacidad y carga económica que la manía. La farmacoterapia de mantenimiento puede reducir las tasas de episodios futuros y, en consecuencia, los riesgos asociados, la discapacidad funcional y la carga económica de la enfermedad bipolar.

### Introducción

El trastorno bipolar (TB) es un trastorno del estado de ánimo frecuente y grave caracterizado por episodios recurrentes de manía o hipomanía y depresión. Más del 90% de los sujetos con TB sufren episodios recurrentes,<sup>1,2</sup> de éstos, casi el 50% tiene una recaída dentro de los 2 años del tratamiento en el período agudo.<sup>3</sup> El TB se asocia con tasas elevadas de comorbilidades, deterioro funcional y carga económica.<sup>4-9</sup> En años recientes, la opinión de lo que abarca la «evaluación económica» se ha ampliado para incluir muchos indicadores de discapacidad y secuelas del uso prolongado de la medicación. En este trabajo, actualizamos el artículo de 2004 de Bowden y Krishnan<sup>10</sup> para aportar una perspectiva actual sobre las consideraciones económicas del TB.

### Tratamiento del TB

Los estabilizadores del estado de ánimo son tratamientos de primera línea en todas las fases del TB.<sup>11,12</sup> Muchos tratamientos de la manía incluyen litio, divalproato, carbamazepina y antipsicóticos para los cuidados inmediatos. Los tratamientos del período agudo de la depresión incluyen quetiapina, lamotrigina y litio.<sup>11,12</sup> En general, sólo se recomiendan los antidepresivos (p. ej., bupropión, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y venlafaxina) como auxiliares de los estabilizadores del estado de ánimo, ya que pueden aumentar la labilidad del

estado de ánimo o incrementar la frecuencia de los ciclos.<sup>11-14</sup> Los antipsicóticos atípicos están indicados como auxiliares de los estabilizadores del estado de ánimo en la psicosis asociada al TB (p. ej., olanzapina y risperidona) y en la manía aguda (p. ej., aripiprazol, ziprasidona y quetiapina). La tolerabilidad de la farmacoterapia es una consideración importante del manejo, ya que las terapias convencionales se asocian con efectos colaterales que a menudo conducen a falta de adhesión y a un aumento de la sintomatología y deterioro funcional.<sup>15</sup> Por ejemplo, el litio puede producir malestar gastrointestinal, aumento de peso y fatiga, y el divalproato y la olanzapina se asocian con aumento de peso.<sup>16-18</sup> Se recomienda la terapia electroconvulsiva en los pacientes graves, los que no toleran la medicación o los que son refractarios al tratamiento.

La psicoeducación, sobre todo en relación con el manejo efectivo de los factores de riesgo de la enfermedad y el cumplimiento de los programas terapéuticos, es un componente fundamental de los tratamientos psicosociales. Se ha mostrado que la psicoterapia estructurada agregada a medicaciones apropiadas retrasa la recaída y la aparición de nuevos episodios, y algunos estudios indican beneficios, principalmente sobre los estados maníacos<sup>19</sup>, mientras que otros han comunicado más beneficios en los estados depresivos<sup>20,21</sup> o en cualquier episodio bipolar.<sup>22</sup>

### Terapia de mantenimiento

Los episodios recurrentes de alteraciones del estado de ánimo aumentan la discapacidad funcional, incluso durante los períodos de eutimia.<sup>23</sup> El enfoque terapéutico óptimo reduce proactivamente la sintomatología subsindrómica y la frecuencia

**Participó en la investigación:** Jodi Gonzalez, Assistant Professor, Department of Psychiatry, University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, EE.UU.

de los episodios mediante una terapia de mantenimiento. Los enfoques terapéuticos tradicionales a menudo han sido reactivos y se reserva el tratamiento para los episodios agudos. Aunque es fundamental un tratamiento agresivo de los episodios agudos, esta estrategia no destaca el tratamiento a largo plazo del TB. Globalmente, la terapia de mantenimiento disminuye la morbimortalidad asociada con el TB.<sup>24</sup> Se ha mostrado que la terapia de mantenimiento con lamotrigina y valproato como monoterapia es eficaz para retrasar el tiempo hasta la depresión.<sup>24-26</sup>

### Impacto humanístico del TB

#### *Deterioro funcional y calidad de vida*

El TB ocupa el sexto lugar entre las diez causas principales de discapacidad en todo el mundo en personas de 15 a 44 años. Esto representa un grado mayor de discapacidad que la artrosis, infección por VIH, diabetes o asma.<sup>27</sup> En consecuencia, en muchos sujetos que tienen un TB, sobre todo cuando no son tratados, la calidad de vida es baja. Una encuesta respondida por los propios pacientes bipolares durante el período de eutimia demostró que la calidad de vida era similar a la de otros trastornos clínicos crónicos, o inferior a la de ellos.<sup>28</sup> Un estudio del gobierno de los Estados Unidos estimó que una mujer con un inicio del TB a los 25 años pierde 9 años de vida, 12 años de salud normal y 14 años de funcionamiento efectivo.<sup>29</sup> El TB se asocia con tasas elevadas de desempleo y baja productividad ocupacional. En dos encuestas grandes de los Estados Unidos la tasa de desempleo fue del 60%, aun entre los que tenían estudios universitarios.<sup>30,31</sup> El 88% de los que respondieron informaron dificultades laborales.<sup>30</sup>

La encuesta *Depressive and Bipolar Support Alliance 2000* observó que el 65% de los que respondieron tenían dificultades para mantener relaciones íntimas prolongadas y el 64% tenía relaciones difíciles con sus hijos.<sup>30</sup> El TB se asocia con deterioros importantes del funcionamiento, que incluyen una carga agregada de enfermedad de 1 200 a 1 800 años de vida ajustados por discapacidad perdidos por 1 millón de habitantes. Esto constituye el 5.8% de la carga de enfermedad neuropsiquiátrica en el mundo. En Latinoamérica y el Caribe, la carga de la enfermedad del TB es del 4.7% y en los países desarrollados es del 3.4% (OMS, 2001).

#### *Depresión bipolar comparada con depresión unipolar*

La depresión bipolar difiere sustancialmente de la depresión unipolar. En un estudio de gran tamaño de pacientes con depresión bipolar y unipolar, los pacientes con TB experimentaron síntomas depresivos significativamente más frecuentes, mayor deterioro funcional y más interrupciones de su carrera y su vida social y familiar que los sujetos con depresión unipolar.<sup>30</sup> Los días perdidos por año por trabajador enfermo son significativamente mayores en el TB (49.5%) que en la depresión mayor (31.9%).<sup>32</sup> Las comparaciones de calidad de vida en depresión unipolar y bipolar mostraron que los sujetos con depresión bipolar tenían puntajes significativamente más bajos en la subescala de calidad de vida que aquellos con depresión unipolar.<sup>33,34</sup> A pesar de los aspectos más problemáticos de la depresión bipolar (peor calidad de vida comparable), la mayor tasa de prevalencia en la depresión unipolar conduce al doble del costo y la discapacidad en todo el mundo, incluso en Latinoamérica.<sup>35</sup>

#### *Suicidio*

El riesgo de suicidio es mayor en el TB que en cualquier otra enfermedad mental o clínica.<sup>36</sup> Chen y Dilsaver,<sup>37</sup> sobre la base de las tasas de suicidio durante toda la vida calculadas a partir del estudio *Epidemiologic Catchment Area (ECA)*, informaron que el *odds ratio* para los intentos de suicidio en el TB era de 6.2, mayor que para cualquier otro trastorno psiquiátrico del Eje I, incluida la depresión, con 3.1. Kessler y col.<sup>38</sup> en el estudio *National Comorbidity Survey Replication*, también observaron que los antecedentes de intentos suicidas durante toda la vida eran mayores en el TB que en cualquier otro trastorno psiquiátrico.

#### **Impacto de la depresión comparada con la manía en el TB**

A menudo se subestima el impacto de la depresión bipolar, probablemente como consecuencia de que los síntomas

depresivos no invaden las vidas de los otros, como lo hacen los síntomas maníacos. Un estudio prospectivo prolongado del nivel de sintomatología mostró que los pacientes bipolares tenían síntomas depresivos y maníacos durante el 31.9% y el 8.9% de la cantidad total de semanas de seguimiento, respectivamente.<sup>39</sup> El registro Stanley Center también observó que los pacientes bipolares tenían más episodios depresivos y hospitalizaciones por depresión que por manía.<sup>31</sup>

La recuperación de la depresión es más lenta que la de la manía y más del 20% de los pacientes tienen depresión crónica.<sup>40</sup> Un estudio naturalista de 18 meses de duración observó que el 46% y el 36% de los episodios maníacos y depresivos respectivamente se resolvían después de 1 mes; 64% y 44% después de 2 meses, y 93% y 78% luego de 18 meses.<sup>41</sup>

#### *Suicidio y depresión bipolar*

El suicidio es más frecuente durante los episodios depresivos que maníacos del TB.<sup>23,42</sup> En el registro de trastornos bipolares Stanley, el 50% de los que llenaron la encuesta habían intentado suicidarse; en este grupo, el 46% lo hizo mientras estaba depresivo y el 14% durante el período maníaco.<sup>31</sup> Se observó que el riesgo relativo de la ideación suicida asociada a la depresión bipolar comparada con la manía era de 34.9 entre 129 pacientes hospitalizados con depresión bipolar; el 80% de los pacientes depresivos informó tener pensamientos suicidas, comparado con el 2.3% de los pacientes maníacos.<sup>43</sup> En un estudio llevado a cabo en Finlandia, el 21% de los suicidios completados tuvo un diagnóstico de TB I y el 79% de las muertes por suicidio ocurrieron durante una fase depresiva de la enfermedad bipolar.<sup>42</sup> Entre los pacientes con TB inscritos en el registro, el 50% tuvo un intento de suicidio y entre ellos, el 35% llevó a una internación.<sup>31</sup> La tasa de suicidios es de hasta el 20% de los intentos.<sup>44</sup> La asociación de riesgo suicida con depresión bipolar tiene implicaciones en los cuidados clínicos dado que los pacientes con TB I pasan tres veces más tiempo con sintomatología depresiva que hipomaniaca/maníaca, y los pacientes con TB II pasan casi cuarenta veces más tiempo depresivos que maníacos.<sup>39</sup>

#### *Discapacidad funcional y calidad de vida en la depresión bipolar*

La depresión bipolar tratada de forma apropiada conduce a mayor mejoría en las medidas de calidad de vida y cognitiva que la manía tratada del mismo modo. Durante la fase de tratamiento inmediato abierto de un estudio de mantenimiento, los pacientes con depresión bipolar tratados con lamotrigina coadyuvante o como monoterapia mostraron mejorías estadísticamente significativas en comparación con la basal en la calidad de vida.<sup>45</sup> Los pacientes tratados con lamotrigina también tuvieron mejorías estadísticamente significativas en el funcionamiento cognitivo evaluado mediante la escala *Medical Outcomes Study Cognitive* (75% y 33% en los pacientes depresivos y maníacos, respectivamente) y menos efectos colaterales neurocognitivos evaluados mediante la *AB-Neurological Assessment Scale* (-58% y -29% para pacientes depresivos y maníacos, respectivamente).<sup>46</sup>

El resultado funcional también se correlaciona con los síntomas depresivos y no con los maníacos. Un estudio de la *Veteran's Administration* de 43 pacientes bipolares tratados durante 48 meses observó que la mejoría en los síntomas depresivos era el elemento de predicción más fuerte del resultado funcional.<sup>23</sup> Otros estudios indican que el estado funcional óptimo en el TB, aun durante la eutimia, depende del tratamiento agresivo y el enfoque a largo plazo de la depresión bipolar.<sup>47-49</sup> Los individuos con TB I tuvieron puntuaciones significativamente más disfuncionales cuando fueron evaluados con la escala *Quality of Life SF-36* que los sujetos con depresión unipolar, sobre todo en las medidas de roles sociales, roles emocionales y vitalidad<sup>34</sup> (Tabla 1).

#### **Estudios farmacoeconómicos del TB**

El TB es la segunda enfermedad mental más costosa, comparable a la depresión mayor y sólo es excedida por la esquizofrenia. En 1991, en los Estados Unidos se estimó que el

costo total del TB fue de 45 000 millones de dólares (u\$s) a partir de distintas organizaciones de salud públicas y privadas y compañías de seguro médico de todos los estados y territorios del país. Un estudio realizado en el Reino Unido en 1999/2000 estimó que el costo total fue de 2 000 millones de libras esterlinas a partir de los datos del *National Health Service* (Tabla 1). Estos dos estudios sobre el costo de la enfermedad utilizaron un enfoque basado sobre la prevalencia para estimar los costos para una cohorte idéntica de pacientes bipolares durante un año dado. Los costos pueden ser separados en costos directos (es decir, internaciones y visitas ambulatorias, asilos, costo de asistencia domiciliaria, medicación, albergues y tratamiento por drogadicción) y costos indirectos (es decir, productividad perdida e indemnizaciones). Ambos estudios observaron que los costos indirectos excedían a los costos directos y los costos de las medicaciones eran < 2% de los costos directos del TB.

Por lo tanto, el TB implica una carga económica importante para la sociedad. Los estudios farmacoeconómicos del TB y su tratamiento pueden ser clasificados en dos categorías: estudios sobre base de datos observacionales en el mundo real y modelos de simulación.

### Estudios sobre bases de datos observacionales en el mundo real

Los análisis de las bases de datos son evaluaciones en el mundo real del uso real de los recursos, los patrones de tratamiento y los resultados en el TB. Se han llevado a cabo varios análisis de bases de datos de economía en salud en el mundo real del TB, principalmente en poblaciones pertenecientes a asistencia dirigida en los Estados Unidos. Un estudio de una base de datos de asistencia dirigida de 1997 del nordeste de los Estados Unidos de 3 000 pacientes con seguro privado y un diagnóstico primario de TB observó un aumento de tres a cuatro veces en el uso de recursos de asistencia de la salud y aumentos de más de cuatro veces en los costos totales por paciente con TB en comparación con los pacientes sin TB.<sup>50</sup> Más del 50% de los costos totales fueron por hospitalizaciones (36%) y atención en salud mental (22%) (Tabla 1). Los costos anuales de medicaciones (agentes con acción sobre el sistema nervioso central y sin ella) fueron el 18% de los costos totales. Además, la depresión bipolar produjo más costos totales en asistencia de la salud que la manía (Figura 1).

Un estudio de una base de datos de 1996 identificó 3 000 pacientes bipolares a través del uso de los códigos diagnósticos del ICD-9 de una base de datos de asistencia dirigida de gran tamaño de los Estados Unidos.<sup>46</sup> El costo de las consultas médicas en pacientes con TB fue de u\$s 16 millones y el 45% de estos costos fue de salud mental. Los costos farmacéuticos ascendieron a u\$s 2 millones y los costos por internación fueron de u\$s 4 millones. En comparación con una muestra control sin TB, los pacientes bipolares contactaron a sus médicos cuatro a cinco veces más y estas visitas fueron casi cuatro veces más costosas.

En un contexto de asistencia dirigida, la depresión bipolar implicó una carga económica significativamente mayor que la manía.<sup>51</sup> Se comparó la utilización y los costos de asistencia de la salud entre los pacientes asegurados que presentaron trastornos del espectro bipolar (ciclotimia, TB y trastorno esquizoafectivo) con pacientes de medicina general, pacientes con depresión y

pacientes con diabetes mediante el uso de diagnósticos de internación y ambulatorios y los datos de prescripción del *Group Health Cooperative of Puget Sound*, Washington.<sup>52</sup> Los costos totales de los pacientes con TB fueron significativamente mayores que cualquiera de los grupos de comparación; por ejemplo, los costos del TB fueron 2.5 veces mayores que la muestra de pacientes ambulatorios generales. Los costos medios para la especialidad de salud mental o drogadicción fueron 6 veces mayores en los pacientes bipolares que en aquellos con depresión unipolar y 20 veces mayores que los pacientes de los otros grupos de comparación. El 5% de los pacientes bipolares explicó el 40% de las consultas de los servicios de salud mental y drogadicción y el 90% de los costos de internación en estos servicios. Los gastos adicionales pagados por el paciente ascendieron hasta el 43% de los gastos pagados por el plan de salud, lo que sugiere que la carga económica de la asistencia en salud mental a menudo recae en el paciente y su familia.

Se utilizaron los datos de reclamos administrativos del *Group Health Puget Sound* para examinar la calidad de la asistencia en el TB. El estudio identificó 1 246 pacientes bipolares adultos de la gran base de datos de esta organización mediante el uso de los datos de farmacia e historias clínicas y evaluó la continuidad y la dosificación de los estabilizadores del estado de ánimo (litio, carbamazepina o valproato) en el TB. En un año, la mayoría de los pacientes (60%) recibieron estabilizadores del estado de ánimo en dosis apropiadas; sin embargo, la monitorización de las concentraciones en sangre fue irregular (el 50% de los pacientes presentaba largas interrupciones en la monitorización). Sólo el 58% de los pacientes realizó una visita de seguimiento dentro de los 30 días de alta del hospital y sólo el 68% dentro de los 90 días de interrumpir el tratamiento estabilizador del estado de ánimo. Los resultados de este estudio sugieren que la mejoría de la adhesión al tratamiento de los estabilizadores del estado de ánimo y la proporción de pautas al personal profesional en relación con la supervisión de las medicaciones podría mejorar los resultados en los pacientes bipolares.

En otro estudio de calidad de la asistencia llevado a cabo en 3 349 pacientes de *Medicaid* de California que tenían TB, los archivos de reclamos pagados mostraron que el tratamiento de mantenimiento con estabilizadores del estado de ánimo con valproato, carbamazepina o litio en el primer año después del tratamiento redujo significativamente los costos directos por paciente debido a una reducción de la asistencia ambulatoria (u\$s 2 329) y la hospitalización (u\$s 3 614) a pesar de los costos totales más altos en medicaciones de prescripción de u\$s 430. Por el contrario, cuando el tratamiento se dirigió o los pacientes no eran adherentes, los costos directos aumentaron significativamente (u\$s 5 565) debido a mayores costos de asistencia ambulatoria (u\$s 1 697) y hospitalización (u\$s 3 844).<sup>53</sup> Del 42.4% de los pacientes estudiados que fueron tratados con un estabilizador del estado de ánimo, sólo el 5.5% fueron adherentes durante todo el año. Este estudio indica que el tratamiento subóptimo del TB es frecuente y conduce, paradójicamente, a mayores costos generales en los contextos de salud pública. También destaca la importancia de un enfoque del TB desde una perspectiva a largo plazo como lo recomiendan las pautas de tratamiento.

**Tabla 1.** Resumen de análisis de datos retrospectivos de costos de recursos de asistencia de la salud en el trastorno bipolar.

Estudio	Costos de asistencia de la salud						
	Total	Clínicos generales	Salud mental y drogadicción	Internación	Medicaciones	Depresión	Manía
Bryant-Comstock y col. <sup>68</sup> dólares/paciente (n = 2 883)	7 663	n/a	n/a	2 779	1 413	5 130	4 775
Stender y col. <sup>51</sup> dólares totales (n = 3 000)	16 230 804	n/a	n/a	4 846 311	2 803 673	n/a	n/a
Simon y col. <sup>52</sup> dólares/paciente (± DE), (n = 1 346)	3 416 (6 862)	1 805 <sup>a</sup> (5 331)	1 566 <sup>b</sup> (3 243)	525 (2 874)	329 (310) <sup>f</sup>	n/a	n/a

<sup>a</sup>Los costos incluyen asistencia primaria y de especialidades, sala de emergencias, servicios de radiación y laboratorio ambulatorios, prescripción de fármacos no psicotrópicos y otros servicios.

<sup>b</sup>Los costos incluyen tratamiento ambulatorio y de internación de salud mental y drogadicción y agentes psicotrópicos.

<sup>f</sup>Agentes psicotrópicos solamente.

**Modelos de simulación**

Los modelos de simulación recopilan datos de distintas fuentes (p. ej., ensayos clínicos aleatorizados y metanálisis) para proporcionar un enfoque sistemático para identificar diferentes estrategias terapéuticas y sus resultados cuando no existen datos del mundo real. Estos modelos reflejan los caminos típicos de la práctica clínica y proporcionan a la persona encargada de tomar decisiones un enfoque sistemático cuantitativo para elegir entre posibles intervenciones terapéuticas bajo condiciones de incertidumbre.

**Modelo de Begley y colaboradores:** Begley y col.<sup>54</sup> desarrollaron un modelo de costos durante toda la vida para estimar el valor social de evitar un caso incidente de TB. Se calculó que el costo del TB durante toda la vida en los Estados Unidos en 1998 era de u\$s 24 000 millones (Tabla 1); el costo anual promedio por paciente era de u\$s 251 847. Los costos directos de los servicios de salud mental por estado afectivo fueron u\$s 1 605 447 para la depresión bipolar aguda y de u\$s 2 702 en la manía bipolar aguda. Este modelo proporciona nueva evidencia de los costos mayores del polo depresivo comparado con el polo maníaco y de los beneficios del tratamiento de mantenimiento.<sup>53</sup> De los costos totales en 1998 del TB (u\$s 7 210 427), el 13%, el 22%, el 17% y el 34% fueron atribuibles al tratamiento de la manía aguda, la depresión aguda, los estados mixtos agudos y a la condición recuperada, respectivamente; mientras que el mantenimiento representó sólo el 14% de los costos totales.

**Modelo de Keck y colaboradores:** Keck y col.<sup>55</sup> compararon divalproato con litio en el tratamiento de la fase aguda y de mantenimiento del TB en un período de un año. El punto de inicio de este modelo fue la internación por manía aguda y siguió el tratamiento con divalproato o litio. Se estimaron las probabilidades de respuesta terapéutica a partir de los estudios publicados sobre tratamiento del episodio agudo. Se asumió el tratamiento de mantenimiento luego de la respuesta y se utilizaron las probabilidades de recaída y hospitalización a causa de recaídas para calcular una simulación al año. Como no existían datos de mantenimiento para divalproato, un panel de psiquiatras determinó las estimaciones clave de probabilidades. El modelo no diferenció entre las recaídas depresivas y maníacas; por lo tanto, los costos del tratamiento de las recaídas fueron el promedio estimado de los tratamientos con divalproato y litio. El costo total medio anual del tratamiento con litio de los episodios agudos excedió al del divalproato (u\$s 43 400 *versus* u\$s 39 643). El tratamiento de mantenimiento representó menos del 5% de los costos totales. No se comunicaron medidas de eficacia, como días sin síntomas o años de vida salvados.

**Modelo de Steffens-Krishnan:** El modelo analítico de decisiones de Steffens-Krishnan para el tratamiento de la manía aguda evaluó seis tratamientos (carbamazepina, clonazepam, terapia electroconvulsiva, clorpromazina y valproato).<sup>56</sup> Un panel de médicos desarrolló un consenso en relación con las consideraciones clínicas de las decisiones terapéuticas y proporcionó información de parámetros clave que incluyen eficacia, tolerabilidad y factores de costos mediante un

procedimiento ponderado para asignar importancia a cada uno de estos factores cuando se evalúan los tratamientos. Los resultados de este modelo indicaron que valproato, litio y carbamazepina eran tratamientos preferibles y más tolerables de la manía aguda que la terapia electroconvulsiva, la clorpromazina y el clonazepam. Este modelo se construyó para facilitar la toma de decisiones clínicas, no la asignación de recursos en asistencia de la salud, por ende el modelo no proporciona estimaciones de rentabilidad o el impacto sobre los presupuestos. Además, el modelo sólo corresponde a la fase maníaca del TB y no examina los resultados a largo plazo en el curso de la enfermedad.

**Modelo de rentabilidad del mantenimiento de Davis y colaboradores:** Se creó un modelo farmacoeconómico para comparar el tratamiento de mantenimiento entre tres estados afectivos (es decir, manía, eutimia, depresión).<sup>57</sup> El modelo se construyó a partir de datos de ensayos clínicos, revisiones de la bibliografía, pautas de tratamiento y opiniones de expertos clínicos para simular una cohorte de 1 000 pacientes con estabilización reciente de un evento agudo del estado de ánimo y controlados durante 18 meses. Los tratamientos incluyeron lamotrigina, litio, litio más lamotrigina y placebo.

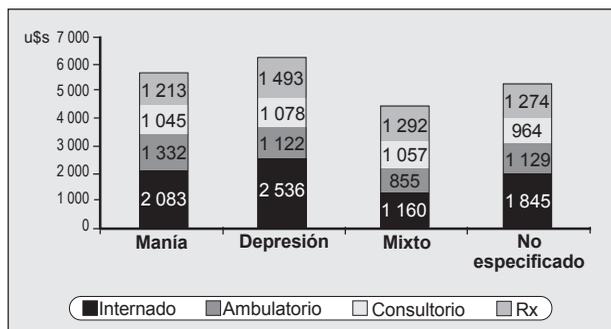
El litio se asoció con el número más bajo de episodios maníacos y la lamotrigina con el número más bajo de episodios depresivos. La cantidad de días de eutimia aumentó en un 15% con el mantenimiento con lamotrigina comparado con el tratamiento de fase aguda. Esto representa 38 días adicionales de eutimia por año por paciente. Globalmente, la lamotrigina tuvo la máxima cantidad de años de vida ajustados por calidad y el impacto directo expresado en estos años.

El costo estimado total de la depresión bipolar con lamotrigina fue 33% menor que con placebo y 13% menor que con litio. El costo estimado total de la manía en los individuos con litio fue un 55% más bajo que con placebo y un 36% menor que con lamotrigina. El costo incremental por día de eutimia adicional fue de 114 y 59 libras esterlinas para el tratamiento con lamotrigina y la terapia de combinación, respectivamente, comparado con la monoterapia con litio. Se observó que el costo total de la terapia de mantenimiento con lamotrigina era un 4.5% menor que el tratamiento de todos los episodios agudos y la lamotrigina podría producir ahorros potenciales de costos de 125 libras esterlinas/paciente/año si se utiliza para el mantenimiento del TB.

En resumen, las evaluaciones farmacoeconómicas mostraron que aun cuando la carga económica del TB es alta, las medicaciones representan sólo una pequeña fracción de los costos totales. Los patrones de evaluación del tratamiento en los estudios de las bases de datos mostraron la necesidad de una mayor adhesión a la terapia de mantenimiento a largo plazo.

Los modelos farmacoeconómicos que compararon las opciones terapéuticas y proporcionaron herramientas para las decisiones presupuestarias fueron pocos. La calidad de los modelos creados para simular el curso clínico y los costos del TB también varía. El modelo de Steffens-Krishnan es más bien un algoritmo de decisiones clínicas al que se arriba a través del consenso. El modelo de Keck y col. no diferencia entre recaídas maníacas y

Un estudio de asistencia dirigida de los Estados Unidos en el trastorno bipolar indicó que la depresión implicaba una carga económica significativamente mayor que la manía.<sup>69</sup>



**Figura 1.** Costos de la depresión bipolar por paciente por año comparado con manía, trastorno mixto y diagnóstico no especificado.

**Tabla 2.** Efectos de las intervenciones sobre los días libres de discapacidad en América.

Las Américas	Población total en millones	Carga <sup>a</sup>	Días libres de discapacidad <sup>b</sup>			
			Litio	Valproato	Li*	AVP*
América A (Estados Unidos Canadá)	325.2	516	54.5	53.5	59.7	58.9
América B (p. ej., Brasil, México)	430.9	1 037	56.8	55.6	62.2	61.2
América D (p. ej., Ecuador, Perú)	71.2	176	59.2	57.5	64.8	63.3

<sup>a</sup> Años de vida ajustados por discapacidad ponderados por edad descontados totales (AVAD) atribuibles al trastorno bipolar en el año 2000 (Organización Mundial de la Salud, 2001).

<sup>b</sup> AVAD no ponderados por edad ni descontados desviados, convertidos en días y divididos por la cantidad total de casos tratados.

\*Litio o ácido valproico (AVP) más tratamiento psicossocial.

depresivas, y tampoco tiene en cuenta los datos más recientes sobre terapia de mantenimiento. De los cuatro modelos, el modelo de Begley y col. y el de Davis y col. son amplios y abarcan todas las fases de la enfermedad y todas las fases del tratamiento. Ambos modelos de simulación proporcionan soporte adicional al tratamiento a largo plazo del TB comparado con el tratamiento del episodio.

**Modelo de rentabilidad de Chisholm y colaboradores:** La Organización Mundial de la Salud que elabora recomendaciones de intervenciones rentables, evaluó recientemente el TB. Chisholm y col.<sup>58</sup> llevaron a cabo un análisis de rentabilidad, que incluyó litio, valproato y enfoques psicosociales, dada la evidencia que sostiene que mejoran la adherencia al tratamiento farmacológico. El criterio de valoración primario fue un cambio en la discapacidad a nivel poblacional asociado con el TB (un promedio ponderado del tiempo que el paciente está en fase maníaca, depresiva o eufórica de la enfermedad). En relación con los tratamientos de fase aguda y preventivo, el litio y el valproato se asociaron con una mejoría del 50% comparado con el TB no tratado. El estudio hizo un ajuste para mejor adhesión al tratamiento con litio que con valproato, presunción inconsistente con los datos.<sup>24</sup> Sobre la base de datos retrospectivos que indicaron un posible efecto protector del litio contra el suicidio, los autores adjudicaron la menor tasa de letalidad al litio (1.5 *versus* 2.5). Sobre la base de estas presunciones, ellos recomendaron que la intervención más económica del TB era uno de los agentes estabilizadores del estado de ánimo más antiguos y el tratamiento psicosocial en un contexto ambulatorio. Estos cálculos incluyeron el costo del TB tratado en una institución de salud mental.

**Las Américas:** En las subregiones de altos ingresos, donde los costos de internación son altos, el costo mayor del ácido valproico y los costos psicosociales son superados por su efecto beneficioso (Chisholm y col., 2005). En las regiones de bajos ingresos, incluida Latinoamérica, se estima que el litio es la opción más económica. También se señaló que si no se presume que el litio tiene un efecto antisuicida, el ácido valproico con tratamiento psicosocial o sin él tiene una ventaja sobre el litio. Globalmente, entre América del Norte y Latinoamérica, el litio y el ácido valproico son comparables en días libres de discapacidad, y en la mejoría agregada del tratamiento psicosocial asociado (Tabla 2).

**Lamotrigina:** Calvert y col. estudiaron la rentabilidad utilizando resultados de ensayos fundamentales con lamotrigina<sup>59</sup> en el tratamiento del TB I. Sólo se comparó ácido valproico y olanzapina, dado el diseño de los ensayos. Como se completó para el estudio de la OMS, los tres estados de salud fueron manía, depresión y eutimia. Es interesante señalar que los resultados dependieron del estado del cual el paciente se acababa de recuperar. En la manía, la lamotrigina fue más económica. En un episodio depresivo reciente, fue mejor el litio, aunque ambos fueron más económicos comparados con ninguna terapia de mantenimiento.

#### **Efectos colaterales y comorbilidades clínicas en el TB**

Las comorbilidades clínicas asociadas con el TB y relacionadas con las medicaciones psiquiátricas utilizadas para el tratamiento del TB representan una preocupación importante en términos de morbimortalidad. Tanto el litio como el valproato se asocian con mayor aumento de peso,<sup>60-62</sup> que es de hasta el 60% de los pacientes que reciben litio, mientras que el riesgo de aumento de peso es más bajo con carbamazepina y lamotrigina.<sup>63,64</sup> En términos de medicaciones atípicas, la preocupación por el aumento de peso y los riesgos clínicos asociados como el síndrome metabólico son de máxima preocupación. Los estabilizadores del estado de ánimo también pueden contribuir a un riesgo mayor de disfunción tiroidea, renal o hepática.<sup>65</sup> Dados los costos económicos de las comorbilidades clínicas, es necesario considerar también estos efectos colaterales al determinar las decisiones terapéuticas individuales. Por ejemplo, en un paciente que presenta una depresión leve a moderada, el agregado de tratamiento psicosocial puede a largo plazo ser más eficaz que algunos regímenes con múltiples fármacos.

Además de los efectos colaterales farmacológicos, el TB se asocia con distintas enfermedades clínicas. Como es de esperar,

estas enfermedades clínicas se asocian con gran morbimortalidad en el TB comparado con la población general.<sup>66,67</sup> Por lo tanto, los modelos de costos en el TB deben considerar la comorbilidad clínica sobre economía, carga y calidad de vida.

#### **Opinión de los expertos y conclusión**

El TB es un trastorno debilitante que requiere terapia de mantenimiento para reducir la discapacidad funcional y la carga socioeconómica causada por los episodios recurrentes del estado de ánimo. Algunos datos recientes indican que los costos individuales del TB durante toda la vida exceden a los de la depresión mayor. Aunque tanto los síntomas maníacos como depresivos y su tratamiento contribuyen a estos costos, la sintomatología depresiva se asocia con mayor carga económica, mayor discapacidad y tasas de mortalidad sustancialmente más altas que la manía. La carga económica del TB se extiende a las familias y la sociedad, fundamentalmente debido a las hospitalizaciones por episodios agudos y la productividad perdida. El costo del TB se encuentra muy desviado hacia el subgrupo de pacientes que tienen enfermedades no controladas o mal controladas. Por lo tanto, existe la necesidad apremiante de contar en el nivel nacional como política de salud, así como objetivos terapéuticos para el paciente individual, con el compromiso de lograr y mantener el tratamiento eficaz mediante las terapias farmacológica y psicosocial. La prevención de los episodios y la sintomatología subsindrómica con un tratamiento de mantenimiento a largo plazo reduce los riesgos asociados para la salud y la carga económica de la enfermedad, sobre todo en la depresión bipolar, ya que es la expresión predominante de la enfermedad.

El tratamiento de mantenimiento con estabilizadores del estado de ánimo es más económico que el manejo exclusivo de los episodios agudos. Es considerablemente más probable que estos tratamientos se logren con la expansión reciente de aquellos basados en la evidencia sobre los distintos componentes del TB y la comprobación de que las terapias de combinación a menudo aumentan los resultados terapéuticos por encima de lo que puede lograrse con el empleo de modalidades únicas.

Los autores no manifiestan «conflictos de interés».

Recepción: 10/4/2007 - Aprobación: 13/9/2007

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2007

#### **Bibliografía**

- Hopkins HS, Gelenberg AJ. Treatment of bipolar disorder: how far have we come? *Psychopharmacology Bulletin* 30:27-38, 1994.
- Schulman KI, Tohen M, Kutchner SP. Mood disorders across the life span. New York, USA: John Wiley & Sons, Inc. 1996.
- Tohen M, Hennen J, Zarate CM Jr et al. Two-year syndromal and functional recovery in 219 cases of first-episode major affective disorder with psychotic features. *Am J Psychiatry* 157:220-228, 2000.
- Regier DA, Farmer ME, Rae DS et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) study. *Journal of the American Medical Association* 264:2511-2518, 1990.
- Feinman JA, Dunner DL. The effect of alcohol and substance abuse on the course of bipolar affective disorder. *J Affect Disord* 37:43-49, 1996.
- Keck PE Jr, McElroy SL, Strakowski SM et al. Outcome and comorbidity in first-episode compared with multiple-episode mania. *J Nervous and Mental Disease* 183:320-324, 1995.
- Pini S, Cassano GB, Simonini E et al. Prevalence of anxiety disorders comorbidity in bipolar depression, unipolar depression and dysthymia. *J Affect Disord* 42:145-153, 1997.
- Chen YW, Dilsaver SC. Comorbidity for obsessive-compulsive disorder in bipolar and unipolar disorders. *Psychiatry Res* 59:57-64, 1995.
- Ucok A, Karaveli D, Kundakci T et al. Comorbidity of personality disorder with bipolar mood disorders. *Psychiatric Research* 59:57-64, 1998.
- Bowden CL, Krishnan AA. Pharmacotherapy for bipolar depression: an economic assessment. *Expert Opinion Pharmacotherapy* 5:1101-1107, 2004.
- American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry* 151:1-36, 1994.
- Sachs GS, Printz DJ, Kahn DA et al. The Expert Consensus Guideline Series: Medication Treatment of Bipolar Disorder 2000. McGraw-Hill Companies: A Postgraduate Medicine Special Report 2000.