

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA**

TESIS DOCTORAL

**ANÁLISIS COMPARATIVO A NIVEL
POBLACIONAL DEL COSTE-
EFECTIVIDAD DE LAS
INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS
EN LA ESQUIZOFRENIA EN ESPAÑA**

PEDRO GUTIÉRREZ RECACHA

2006

AGRADECIMIENTOS

Al profesor José Luis Ayuso Mateos del departamento de Psiquiatría de la Universidad Autónoma de Madrid, por su asesoramiento y su apoyo continuo, sin los cuales el proceso de elaboración de la presente tesis doctoral jamás habría llegado a buen puerto.

Al Doctor Daniel Chisholm (*Department of Health System Financing, Department of Mental Health and Substance Abuse, OMS, Ginebra*) por su amable asistencia aportando información y resolviendo dudas acerca de la metodología propuesta por el programa WHO-CHOICE. Dicha asistencia queda enmarcada en la colaboración mantenida desde hace años entre el departamento de Psiquiatría de la Universidad Autónoma de Madrid (mediante el profesor Ayuso Mateos) y la Organización Mundial de la Salud.

A los componentes de la Red de Investigación de Resultados Aplicados a la Gestión (RIRAG) en el marco de la cual ha sido posible contar con la colaboración de los doctores Luis Salvador Carulla y Josep M^a Haro Abad.

A la Fundación BBVA, que ha hecho posible la financiación de este proyecto y su posterior publicación en forma de monografía.

Y, por encima de todo, a mis padres y a mi familia; muy especialmente a mi madre, por su paciencia y sus ánimos mientras me ocupaba de sacar adelante este proyecto.

A todos ellos, muchas gracias.

ÍNDICE

SECCIÓN 1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Introducción general.....	1
1.2. Epidemiología de la esquizofrenia.....	8
1.2.1. Incidencia y prevalencia.....	8
1.2.2. Edad de inicio.....	26
1.2.3. Epidemiología de la esquizofrenia en España.....	34
1.3. Mortalidad de la esquizofrenia.....	44
1.4. Medidas de pronóstico e impacto funcional.....	56
1.4.1. Medidas clínico-patológicas.....	59
1.4.2. Medidas de funcionamiento y discapacidad	66
1.4.3. Criterios multidimensionales de pronóstico	90
1.5. Carga de la esquizofrenia.....	101
1.5.1. Concepto de carga de enfermedad. El estudio GBD.....	101
1.5.2. Carga de la esquizofrenia.....	103
1.6. El análisis coste-efectividad.....	105
1.6.1. El análisis coste-efectividad y la salud.....	105
1.6.2. El programa WHO-CHOICE.....	125
1.6.3. Aplicación del WHO-CHOICE en salud mental	133
1.6.4. Análisis coste-efectividad para la esquizofrenia.....	133
SECCIÓN 2. METODOLOGÍA.....	153
2.1. Objetivos.....	153
2.2. Hipótesis.....	154

2.3. Datos demográficos.....	155
2.4. Carga de la enfermedad en España. Valores considerados.....	156
2.5. Estimación de la prevalencia de la esquizofrenia en España...157	
2.5.1. Modelo aplicado para la estimación de la prevalencia.....	157
2.5.2. Incidencia.....	159
2.5.3. Riesgo relativo de mortalidad.....	160
2.5.4. Remisión.....	160
2.5.5. Edad de inicio.....	161
2.5.6. Análisis de sensibilidad.....	161
2.6. Análisis coste-efectividad.....	162
2.6.1. Intervenciones seleccionadas.....	162
2.6.2. Impacto de las intervenciones a nivel poblacional.....	166
2.6.3. Análisis del coste de las intervenciones.....	167
2.6.4. Análisis de sensibilidad.....	168
SECCIÓN 3. RESULTADOS.....	169
3.1. Estimación de la prevalencia.....	169
3.2. Análisis coste-efectividad.....	175
3.2.1. Coste de las intervenciones.....	175
3.2.2. Efectividad de las intervenciones (carga evitada).....	177
3.2.3. Coste-efectividad de las intervenciones.....	179
SECCIÓN 4. DISCUSIÓN.....	183
4.1. Estimación de la prevalencia.....	183
4.2. Análisis coste-efectividad.....	186
SECCIÓN 5. CONCLUSIONES.....	193

REFERENCIAS.....	195
APÉNDICE. Cálculo de los años de vida ajustados por discapacidad.....	227
ANEXO. Publicaciones generadas por la presente investigación.....	233

1

INTRODUCCIÓN

1.1. Introducción general.

La búsqueda de datos objetivos que permitan fundamentar las decisiones clínicas ha constituido uno de los aspectos fundamentales de la medicina desde prácticamente sus orígenes como disciplina. El auge que ha cobrado en nuestros días la denominada ‘medicina basada en pruebas’ (*evidence based medicine*) no representaría sino un hito más en esta larga evolución histórica de la medicina como ciencia. En palabras de los editores del volumen *Hechos y valores en psiquiatría*, Enrique Baca y José Lázaro:

“Aunque los historiadores alérgicos a lo que denominan «presentismo» lo nieguen rotundamente, la evolución de la medicina occidental puede ser entendida como el proceso de elaboración de una ciencia de las enfermedades cada vez más fiable, contrastable, rigurosa y objetiva. Busca con ello ese conocimiento científico de los hechos que constituye la patología. Tal es el sentido de la medicina plenamente racional (y ya no simplemente empírica ni mágico-religiosa) que fundaron los hipocráticos; tal es el sentido del método experimental que se inició con la revolución científica del siglo XVII; tal es el sentido profundo de la parte más noble de la actual «medicina basada en pruebas»: ya que no cabe aspirar a la certeza absoluta en las ciencias naturales, hay que reforzar los datos que permiten la toma de decisiones en condiciones de incertidumbre con las máximas posibilidades de acierto” (Baca, E. and Lázaro, J., 2003).

Los planteamientos de la medicina basada en pruebas se han plasmado en numerosos estudios que pretenden ofrecer al profesional de la salud información objetiva y fiable a la hora de tomar decisiones clínicas respecto al paciente. Sin embargo, la información disponible resulta más escasa si asumimos la perspectiva poblacional propia, por ejemplo, de la toma de decisiones de los responsables de los

sistemas de salud. En palabras extraídas de un artículo firmado por Murray y López publicado a mediados de los años noventa en la conocida revista *Science* (Murray, C. J. L. and Lopez, A. D., 1996):

“It is both extraordinary and unfortunate that at the end of the 20th century, the international public health community does not routinely quantify or project the health problems of populations. There are no standardized compilations of comparable information on the extent of morbidity, disability, or death in different populations of the World”.

Los mismos autores señalan que, para mayor abundamiento, muchas de las estadísticas de salud disponibles para un ámbito poblacional han sido llevadas a cabo por partes interesadas con agendas específicas, por lo que resulta razonable sospechar posibles filtros o sesgos en la información. Por ello, los autores recalcan la necesidad de disponer de información objetiva en un nivel poblacional que sirva de base al planteamiento de políticas de salud pública:

“Public health policy formulation desperately needs independent, objective information on the magnitude of health problems and their likely trends, based on standard units of measurement and comparable methods”.

Uno de los mayores esfuerzos realizados hasta la fecha para responder a tales inquietudes desarrollando una aproximación a la formulación de políticas de salud pública de acuerdo con los planteamientos de la medicina basada en pruebas es el Estudio de Carga de Enfermedad (*Global Burden of Disease, GBD*) (Murray, C. J. L. and Lopez, A. D., 1996). Este estudio comenzó en el año 1992 bajo el auspicio del Banco Mundial, al que pronto se sumaría la colaboración de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Cuatro son sus principales objetivos específicos:

1. Desarrollar estimaciones con consistencia interna de mortalidad asociada a 107 causas principales de muerte, desagregadas por edad, sexo y región geográfica.

2. Desarrollar estimaciones con consistencia interna la incidencia, prevalencia, duración y letalidad (*case-fatality*) para 483 secuelas discapacitantes asociadas a las causas anteriormente mencionadas; de nuevo desagregadas por edad, sexo y región.
3. Estimar la fracción de mortalidad y discapacidad atribuible a los 10 factores de riesgo principales, desagregada por edad, sexo y región.
4. Desarrollar escenarios de proyección para la mortalidad y la discapacidad, desagregados por causa, edad, sexo y región.

Una de las principales aplicaciones prácticas de los datos proporcionados por el GBD es el desarrollo de análisis coste-efectividad. El análisis coste-efectividad constituye una técnica que permite seleccionar una opción entre un grupo de estrategias competitivas en un entorno de recursos restringidos, como es el caso de los sistemas de salud. Para facilitar la comparación entre condiciones y factores de riesgo, el estudio GBD ha desarrollado una medida compuesta, los años de vida ajustados por discapacidad (*Disability Adjusted Life Years*, DALYs), que podríamos describir como la suma de años perdidos por mortalidad prematura más los años vividos con discapacidad ajustados por la severidad de ésta. La reducción de la cantidad de DALYs totales producida en una población por la aplicación de una determinada intervención constituiría una medida de la efectividad de la misma, por lo cual este índice compuesto resulta especialmente adecuado para la elaboración de análisis coste-efectividad.

Un estudio clásico de la OMS sobre la incidencia de la esquizofrenia examinó la presencia del trastorno en diez países diferentes. Empleando una definición restrictiva del mismo, estimó una incidencia media de 10 por 100.000 habitantes por año (Jablensky, A., Sartorius, N., Ernberg, G. *et al*, 1992). El estudio GBD informa de una prevalencia mundial de la esquizofrenia del 0,4% (World Health Organization, 2001). En un reciente estudio llevado a cabo en 14 países sobre la discapacidad asociada a la condición física y mental, los síntomas positivos de la esquizofrenia (psicosis activa) fueron clasificados por la población general como la tercera condición discapacitante en orden de importancia, por encima de la paraplegia y la ceguera (Ustun, T. B., Rehm, J., Chatterji, S. *et al*, 1999). En el mencionado estudio GBD, se afirma que la esquizofrenia

da cuenta del 1,1% de la carga de enfermedad mundial (estimada en años de vida ajustados por discapacidad). El coste de la esquizofrenia para la sociedad es muy elevado.

Sin embargo, los datos sobre la carga de enfermedad, expresados en términos epidemiológicos o económicos, constituyen una base insuficiente para la asignación de recursos y el establecimiento de prioridades de acción. Los estudios de efectividad tienden a encontrar efectos superiores y mejores resultados de tolerancia en el tratamiento con antipsicóticos atípicos. La prescripción de estos fármacos aumenta, pero su uso implica costes a priori mayores que los asociados a los neurolépticos tradicionales. El análisis coste-efectividad de las estrategias de intervención actuales constituye una herramienta que puede aportar información relevante a la evaluación del sistema de salud mental, proporcionando datos que permitan facilitar las decisiones de asignación de recursos. El coste-efectividad relativo de distintos tratamientos de la esquizofrenia ha empezado a ser estudiado en distintos trabajos.

En la presente tesis doctoral, por primera vez es aplicado un análisis de este tipo a nivel poblacional en el ámbito español. El objetivo de nuestra investigación es el estudio comparativo del coste-efectividad de siete intervenciones clínicas (situación actual, neurolépticos típicos por separado, antipsicóticos atípicos por separado, neurolépticos típicos y tratamiento psicosocial, antipsicóticos atípicos y tratamiento psicosocial, neurolépticos típicos más tratamiento psicosocial y programas de continuidad de cuidados, antipsicóticos atípicos más tratamiento psicosocial y programas de continuidad de cuidados) destinadas al tratamiento de la esquizofrenia en la población española en el año 2000 utilizando como medida de efectividad los años de vida ajustados por discapacidad (DALYs). Para ello, aplicaremos al contexto español la nueva metodología desarrollada por la Organización Mundial de la Salud dentro del proyecto WHO-CHOICE (*CHOosing Interventions that are Cost-Effective*) para el análisis del impacto de las intervenciones terapéuticas a nivel poblacional. La explicación que da cuenta de por qué se ha encuadrado cronológicamente nuestro trabajo el año 2000 y no en otro más reciente es la necesidad de contar con datos demográficos válidos acerca de la estructura poblacional española. El Instituto Nacional de Estadística (INE) constituye la fuente más fiable a este respecto y, en el momento de plantear la presente investigación, los datos más recientes disponibles en este organismo

se referían al año 2000. En cualquier caso, nuestras estimaciones pueden ser recalculadas con facilidad introduciendo datos epidemiológicos relativos a años posteriores.

Para adecuar la metodología del programa WHO-CHOICE al ámbito de la población española también es necesario contar con estimaciones precisas de la epidemiología de la esquizofrenia en nuestro país. Teniendo en cuenta que los estudios de incidencia se centran en casos de primer episodio —una asunción que puede imponer ciertas dificultades pero que, por contra, supone un buen número de ventajas para el estudio de la esquizofrenia, como permitir estimaciones más precisas de la edad de inicio del trastorno— y que el rigor metodológico de la mayor parte de los estudios de incidencia da cuenta de la consistencia de resultados, hemos decidido estimar la prevalencia de la esquizofrenia en España a partir de los resultados obtenidos en un estudio de incidencia. Para ello, y con la ayuda del *software* DisMod, proporcionado como herramienta por la OMS, hemos diseñado un modelo IPM (Incidencia-Prevalencia-Mortalidad) para obtener una estimación de prevalencia de la esquizofrenia en la población general española a partir de datos de incidencia. Los modelos IPM asumen una relación causal entre incidencia y prevalencia, pero teniendo en cuenta otros factores que generan riesgos de mortalidad en competencia con el riesgo específico atribuido a la enfermedad considerada. Esta aproximación resulta más realista que la mera asunción de la ecuación $Prevalencia = Incidencia \times Duración$. Las diferencias entre ambas aproximaciones se dan más marcadamente en el caso de enfermedades crónicas con tasas bajas de remisión y mortalidad, como es el caso de la esquizofrenia.

Para obtener nuestras estimaciones debemos contar no sólo con datos demográficos y de incidencia, sino también con información acerca de la tasa de mortalidad y de remisión de la esquizofrenia. Los datos demográficos, como ya se ha mencionado, han sido obtenidos a partir del Instituto Nacional de Estadística (INE). La información epidemiológica sobre cifras de incidencia se basa en los resultados de un estudio llevado a cabo por Vázquez-Barquero *et al.* en la población cántabra (Vázquez-Barquero, J. L., Cuesta Nunez, M. J., de la, V *et al.*, 1995). En cuanto a las cifras de mortalidad y remisión, se han tomado los datos estimados por el mencionado estudio GBD para la población mundial (cabe señalar que el GBD considera como remisión el

hecho de que el sujeto tratado deje de ser tratado como caso y vuelva a formar parte de la pretendida ‘población susceptible’).

Para comprobar la validez de las cifras escogidas, se ha procedido a realizar una revisión de la literatura publicada en los últimos años sobre el tema. El apartado 1.1 recoge los resultados de nuestra revisión sobre trabajos centrados en el estudio de la epidemiología de la esquizofrenia, tanto a nivel internacional como nacional. El apartado 1.2 recoge los resultados de nuestra revisión sobre trabajos centrados en el estudio de la mortalidad de la esquizofrenia. El apartado 1.3 recoge, asimismo, los resultados de nuestra revisión sobre artículos centrados en el estudio del pronóstico e impacto funcional de la esquizofrenia, que nos permitirá extraer algunas conclusiones sobre el concepto de remisión.

Finalmente, la introducción de la presente tesis se completa con dos apartados más. El primero (1.4) se centra en la descripción del concepto de carga de enfermedad, mientras que el segundo (1.5) introduce la metodología de los análisis coste-efectividad. Consta de una introducción teórica a esta herramienta de análisis, de una descripción detallada del proyecto WHO-CHOICE —en cuya metodología se basa la presente investigación— así como de su aplicación al ámbito de la salud mental, y de una revisión de los análisis coste-efectividad que sobre las intervenciones de la esquizofrenia han sido publicados hasta la fecha.

La segunda sección de la presente tesis se dedicará a describir la metodología utilizada en la misma: los objetivos (2.1.), las hipótesis (2.2.), la obtención de datos demográficos (2.3), los valores considerados de carga de enfermedad para la población española (2.4), la estimación de la prevalencia de la esquizofrenia en España (2.5) y el análisis coste-efectividad propiamente dicho (2.6).

La tercera sección de la presente tesis se centra en la exposición de los resultados obtenidos, tanto en lo que se refiere a la estimación de las cifras de prevalencia (3.1) como al análisis coste-efectividad realizado (3.2).

Finalmente, la cuarta sección propone una discusión de los datos obtenidos tanto en la estimación de la prevalencia (4.1) como en el análisis coste-efectividad (4.2) y en la quinta y última parte se enumeran algunas conclusiones obtenidas.

La metodología de cálculo de los DALYs aparece descrita en un apéndice. También cabe mencionar que los resultados de la presente investigación han sido recientemente publicados en sendos artículos aparecidos en las revistas *Schizophrenia Research* y *Acta Psychiatrica Scandinavica*. Ambos artículos se reproducen dentro de un anexo al final de la presente tesis.

1.2. Epidemiología de la esquizofrenia.

1.2.1. Incidencia y prevalencia.

Tradicionalmente, la epidemiología de la esquizofrenia ha sido objeto de una notable controversia, debatiéndose si el trastorno podía ser caracterizado o no por unas tasas de incidencia y prevalencia relativamente constantes tanto a través de las distintas poblaciones como a lo largo del tiempo. Los diferentes estudios realizados hasta la fecha han mostrado cierta convergencia —si bien harto moderada— en los resultados obtenidos, aun reconociendo la existencia de áreas geográficamente limitadas con cifras de prevalencia o incidencia muy superiores o muy inferiores a las consideradas como promedio.

El estudio tomado habitualmente como referencia en la investigación epidemiológica de la esquizofrenia en las dos últimas décadas es el ambicioso proyecto de la OMS que realizó el seguimiento de muestras de 10 países diferentes entre los años 1978 y 1980 (Jablensky, A., Sartorius, N., Ernberg, G., Anker, M., Korten, A., Cooper, J. E., Day, R., and Bertelsen, A., 1992). Se estimaron distintas cifras de incidencia anual para la población —entre 15 y 54 años— de doce emplazamientos diferentes del mundo (Colombia, República Checa, Dinamarca, India —un área rural y otra urbana—, Irlanda, Japón, Nigeria, Rusia, Reino Unido, Estados Unidos —Honolulu y Rochester—) según dos criterios diferentes de diagnóstico del trastorno: una definición en sentido amplio (diagnóstico CIE-9) y otra estricta (mediante la herramienta CATEGO según los síntomas posteriormente incorporados a la CIE-10).

Los resultados aparecen indicados en la tabla 1.2.1.1.

Tabla 1.2.1.1. Estudio de 10 países de la OMS. Cifras de incidencia anual (por 1.000) para la población entre 15 y 54 años según los criterios ‘amplio’ y ‘estricto’ de esquizofrenia.

País	Área	Definición ‘amplia’			Definición ‘estricta’		
		Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total
Colombia	Cali	0.14	0.06	0.10	0.09	0.04	0.07
República Checa	Praga	0.06	0.12	0.09	0.04	0.08	0.06
Dinamarca	Aarhus	0.18	0.13	0.18	0.09	0.05	0.07
India	Chandigarh (área rural)	0.37	0.48	0.42	0.13	0.09	0.11
India	Chandigarh (área urbana)	0.34	0.35	0.35	0.08	0.11	0.09
Irlanda	Dublín	0.23	0.21	0.22	0.10	0.08	0.09
Japón	Nagasaki	0.23	0.18	0.21	0.11	0.09	0.10
Nigeria	Ibadan	0.11	0.11	0.11	0.09	0.10	0.10
Rusia	Moscú	0.25	0.31	0.28	0.03	0.03	0.02
Reino Unido	Nottingham	0.28	0.15	0.24	0.17	0.12	0.14
Estados Unidos	Honolulu	0.18	0.14	0.16	0.10	0.08	0.09
Estados Unidos	Rochester	0.15	0.14	0.15	0.09	0.08	0.09

Como los propios autores señalan, si se aplica una definición ‘amplia’ del trastorno se obtiene una mayor variabilidad (sitúan cifra de incidencia anual entre el 16 y el 42 por cada 100.000 habitantes, aproximadamente) hallándose diferencias significativas entre los distintos emplazamientos del estudio. Sin embargo, cuando es aplicado el criterio estricto, se obtienen resultados notablemente homogéneos, que situarían la cifra de incidencia anual alrededor del 10 por 100.000. Por tanto, parte de la heterogeneidad observada en distintos estudios puede deberse a deficiencias en el sistema diagnóstico.

El propio Jablensky (Jablensky, A., 2000a) incluye en una publicación posterior una revisión de los principales estudios epidemiológicos realizados entre la década de los treinta y el año 2000. Obtiene estimaciones de prevalencia para países desarrollados que van desde un 2,4 por 1.000 —estudio de Brugger (Brugger, C., 1931) sobre la población de Turingia, Alemania, publicado en 1931— a un 7,0 por 1.000 (puntual) y un 15,0 por 1.000 (vital) —estudio de Robins y Regier (Robins, L. N. and Regier, D. A., 1991) con datos agregados tomados de cinco puntos de los Estados Unidos, publicado en 1991—. Para países en desarrollo, las cifras obtenidas son en promedio ligeramente inferiores, aunque se mueven entre extremos del mismo orden que en el caso de los países desarrollados: 1,4 por 1.000 (puntual) —estudio de Salan (Salan, R., 1992) sobre un área de Indonesia, publicado en 1992— y 7,1 por 1.000 (puntual) —estudio de

Kebede *et al.* sobre la población del sur de Addis Abeba, Etiopía (no publicado)—. El autor considera que, atendiendo a los resultados enumerados en su revisión, puede aceptarse como válida una cifra de prevalencia situada entre el 1,4 y el 4,6 por 1.000. Respecto a la incidencia anual, Jablensky establece una distinción entre estudios sobre poblaciones europeas o norteamericanas y poblaciones asiáticas o caribeñas. En las primeras, la cifra más alta (54 por 100.000) aparece en un estudio de Häfner y Remann (Häfner, H. and Reimann, H., 1970) sobre la población de Mannheim (Alemania) publicado en 1970 y la más baja (de 14 a 9 por 100.000 tras un seguimiento de dos años) en un artículo de 1997 de Brewin *et al.* (Brewin, J., Cantwell, R., Dalkin, T. *et al.*, 1997) analizando la población de Nottingham (Reino Unido). En cuanto a los países asiático-caribeños, podemos encontrar cifras similares —del 41 por 100.000 en un estudio publicado en 1993 de Rajkumar *et al.* (Rajkumar, S., Padmavati, R., Thara, R. *et al.*, 1993) sobre Madras (India) al 17 por 100.000 en el estudio publicado en 1989 por Lin *et al.* (Lin, T. Y., Chu, H. M., Rin, H. *et al.*, 1989) sobre la población taiwanesa—. El autor concluye que la cifra de incidencia real podría situarse entre el 17 y el 54 por 100.000. Pese a que tanto en prevalencia como en incidencia las estimaciones más altas casi triplican las más bajas, podemos considerar que los resultados muestran un alto grado de homogeneidad, sobre todo teniendo en cuenta que en epidemiología el rango de variación para otras enfermedades médicas suele ser de un orden mayor.

El presente apartado pretende revisar la literatura científica sobre la epidemiología de la esquizofrenia publicada desde de la aparición de la revisión de Jablensky (año 2000) hasta la redacción del presente trabajo. Para ello se ha realizado una búsqueda en la conocida base de datos electrónica MEDLINE restringiendo los límites temporales al período comprendido entre los años 2000 y 2005. Las estimaciones halladas aparecen reflejadas en la tabla 1.2.1.2 (cifras de incidencia) y la tabla 1.2.1.3 (cifras de prevalencia). Asimismo, a lo largo de las líneas siguientes se comentarán otros temas de importancia dentro de la investigación de la epidemiología de la esquizofrenia que han sido abordados por los estudios revisados, como la presencia diferencial del trastorno en función del sexo o del grado de urbanización de la zona de nacimiento o residencia.

Tabla 1.2.1.2. Cifras de incidencia del trastorno esquizofrénico.

Autores	Año	Tamaño de la muestra	Lugar	Metodología	Edad		
Svedberg et al. (Svedberg, B., Mesterton, A., and Cullberg, J., 2001)	2001	Población total	Tres áreas de Estocolmo	Población total psicótica de pacientes internos y ambulatorios. Se calcula la incidencia estandarizada al rango de edad considerado	18-45		
Goldner et al. (Goldner, E. M., Hsu, L., Waraich, P. et al, 2002)	2002	—	—	Meta-análisis	>15	CIE P	
Boydell et al. (Boydell, J., van Os, J., Lambri, M. et al, 2003)	2003	Población total a lo largo del tiempo	Camberwell, sudeste de Londres	Contactos y admitidos con trastornos psicóticos seleccionados a partir de los registros de casos y archivos informáticos de hospitales psiquiátricos, comprobando los informes para asegurar que fueran auténticamente casos incidentes de esquizofrenia. Se estima la incidencia estandarizada a la edad en el periodo 1965-1997 dividido en intervalos de 5 años	>16	RD	
McGrath (McGrath, J., Saha, S., Welham, J. et al, 2004)	2004	—	—	Revisión sistemática	—		

(*) Las cifras se refieren a la incidencia de cualquier desorden esquizofrénico.

Tabla 1.2.1.3. Cifras de prevalencia del trastorno esquizofrénico.

Autores	Año	Tamaño de la muestra	Lugar	Metodología	Edad		
Van Os et al. (van Os, J., Hanssen, M., Bijl, R. V. et al., 2001)	2001	7076 individuos	Distintos municipios de Holanda (rurales y urbanos)	Muestra aleatoria	18-64		
Goldner et al. (Goldner, E. M., Hsu, L., Waraich, P., and Somers, J. M., 2002)	2002	—	—	Meta-análisis	>18		
Goldner et al. (Goldner, E. M., Jones, W., and Waraich, P., 2003)	2003	Población total	Columbia Británica, Canadá.	Tasa de prevalencia anual calculada a partir de datos administrativos de sujetos diagnosticados con trastornos esquizofrénicos tratados	15-65		
Scully et al. (Scully, P. J., Owens, J. M., Kinsella, A. et al., 2004)	2004	Población total	Condado de Monaghan, Irlanda (área rural)	Admisiones en hospitales públicos y privados dentro y fuera del área, pacientes ambulatorios, atención primaria, casos potenciales a partir de los registros de profesionales activos en la comunidad (enfermeras, policías, personal de hoteles, etc.)	—		
Saha et al. (Saha, S., Chant, D., Welham, J. et al., 2005)	2005	—	—	Revisión sistemática	—		

(*) Las cifras se refieren a la prevalencia de cualquier desorden esquizofrénico.

Dos revisiones sistemáticas realizadas por McGrath *et al.* (McGrath, J., Saha, S., Welham, J., El Saadi, O., MacCauley, C., and Chant, D., 2004) y Saha *et al.* (Saha, S., Chant, D., Welham, J., and McGrath, J., 2005) centradas, respectivamente, en incidencia y prevalencia y basadas en una búsqueda exhaustiva de estudios publicados entre los años 1965 y 2002 (rastreado en las bases de datos electrónicas MEDLINE, PsychINFO, EMBASE y LILACS, realizando una nueva exploración a partir de las referencias de los estudios encontrados, indagando en posibles contribuciones no publicadas acerca de la materia, etc.) muestran coherencia con las cifras encontradas por Jablensky. Aunque los autores no realizan ningún tipo de meta-análisis estadístico (justificando su decisión por la falta de información acerca de la variabilidad de cada estudio), sí obtienen un resultado final calculando la mediana a partir de las estimaciones aportadas por cada uno de los trabajos considerados. La estimación obtenida para la incidencia es del 15,2 por 100.000 habitantes por año. En cuanto a prevalencia, los resultados también coinciden a grandes rasgos con los del resto de estudios (prevalencia puntual: 4,56 por 1.000, anual: 3,30 por 1.000, vital: 4,00 por 1.000) aunque los autores advierten que, a la luz de estos datos, deberían cuestionarse algunas cifras tradicionalmente admitidas —como las que, según la cuarta edición del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*, sitúan la prevalencia vital del trastorno entre un 0,5% y un 1%, pues resultarían demasiado elevadas—. Un aspecto relevante del trabajo de Saha y colaboradores es la distinción que realizan, en función del rigor metodológico utilizado, entre estudios de calidad alta, media o baja. La cifra de prevalencia varía en función de cuál de estas categorías consideremos: 2,88 para estudios de baja calidad, 2,90 para los de media y 5,18 para los de alta. Los autores justifican las diferencias indicando que, a mayor calidad del estudio, resulta esperable que localice un mayor número de casos esquizofrénicos. Según este criterio, la cifra real de prevalencia podría estar más cerca del 5 por 1000 que del 2 por 1000.

También es obligado destacar la revisión de Goldner *et al.* (Goldner, E. M., Hsu, L., Waraich, P., and Somers, J. M., 2002), que consiste en una búsqueda sistemática de los artículos publicados sobre epidemiología de los trastornos del espectro esquizofrénico a lo largo de 20 años (desde 1980 hasta 2000) en las bases de datos MEDLINE y HealthStar. Los autores observan que en estudios como los de la OMS, que abordan distintas muestras pero utilizando una misma metodología, se obtienen

resultados más homogéneos (las estimaciones superiores son del orden de dos o tres veces las inferiores) que los que pueden extraerse a partir de la comparación de distintos estudios con metodologías diversas (los autores encuentran que en ese caso las estimaciones más altas en la literatura pueden llegar a ser del orden de 14 veces mayores que las más bajas). Definen en su revisión unas estrictas condiciones de inclusión con las que pretenden reducir la diversidad metodológica (poblaciones completas o muestras obtenidas a partir de técnicas estadísticas rigurosas, edades superiores a 18 —en prevalencia— o 15 años —en incidencia—, muestras superiores a 450 individuos, criterios de diagnóstico CIE-9, DSM-III o posteriores) que arrojan como resultado la inclusión de 18 estudios de prevalencia y 8 de incidencia. Sin embargo, a pesar de la aplicación de estas restricciones que reducen la varianza en las cifras estimadas (lo que parece indicar que parte de la misma se debe a artefactos experimentales), los resultados siguen presentando un cierto grado de heterogeneidad: la cifra de la prevalencia (del trastorno esquizofrénico en sentido estricto) anual oscila entre unos valores extremos del 0,2 y el 0,9%; la de prevalencia vital entre el 0,12 y el 1,6%; la de la incidencia en un año entre 3,6 y 200 por 100.000 habitantes. No obstante, los autores descubren la varianza hallada se ve inflada por la presencia de un estudio en concreto —el estudio ECA (*Epidemiological Catchment Area*) de Robins y Reiger (Robins, L. N. and Regier, D. A., 1991) sobre cinco emplazamientos norteamericanos— cuyos resultados finales exceden lo esperado. Este efecto no es del todo apreciable en la estimación de la prevalencia (desechando el estudio ECA, la prevalencia anual se mueve entre el 0,2 y el 0,42% y la prevalencia vital no varía) pero resulta tan radical en el cálculo de la incidencia (sin considerar el ECA, oscilaría entre 3,6 y el 22,6 por 100.000 habitantes) que los autores deciden rechazar la inclusión del estudio. Goldner *et al.* suponen que esta diversidad se halla presente en la distribución real del trastorno y no se debe a sesgos de los estudios; por ejemplo, buena parte de la varianza en la estimación de la prevalencia anual quedaría estadísticamente explicada por la división de los estudios en dos grupos: los que consideran poblaciones asiáticas (cifras entre 0,1 y 0,4%) y los que consideran otras poblaciones (cifras entre 0,3 y 1,6%). El hallazgo parece coherente con la idea de que existe una diferencia epidemiológica entre regiones desarrolladas y en desarrollo. No obstante, los investigadores advierten que las cifras más reducidas no son exclusivas de los países asiáticos y pueden encontrarse también en estudios realizados en países desarrollados como Nueva Zelanda u Holanda. Goldner y colaboradores extraen de su completa revisión otra conclusión igualmente relevante: la

incidencia del trastorno aumenta en los estudios más recientes. Aún más interesante, no se limitan a la mera recopilación de datos sino que, además, realizan un meta-análisis a partir de los resultados de su revisión, obteniendo unas tasas de 0,34% (prevalencia anual), 0,55% (prevalencia vital), 11,1 por 100.000 (incidencia anual).

En cuanto al estudio longitudinal de la epidemiología de la esquizofrenia, no parecen existir datos concluyentes sobre la evolución del trastorno. El trabajo de revisión de Goldner y colaboradores, ya mencionado, parece indicar que existe una cierta tendencia al aumento del trastorno entre la década de los setenta y la de los noventa. Y a pesar de que buena parte de la literatura previa defiende una reducción gradual (Munk-Jorgensen, P. and Mortensen, P. B., 1992), (Harrison, G. and Mason, P., 1993), Boydell *et al.* (Boydell, J., van Os, J., Lambri, M., Castle, D., Allardyce, J., McCreadie, R. G., and Murray, R. M., 2003), en su estudio sobre la población de Camberwell a lo largo de 30 años, llegan a una conclusión pesimista: durante ese período de tiempo la incidencia del trastorno se ha duplicado y además la edad de inicio se ha ido reduciendo progresivamente (observan que el incremento de casos es más significativo en la población menor de 35 años). Sin embargo, tampoco habría que excluir posibles influencias introducidas por el cambio en el tipo de criterio diagnóstico. Por ejemplo, Allardyce *et al.* (Allardyce, J., Morrison, G., van Os, J. *et al.*, 2000) realizan el seguimiento de la población de dos áreas del suroeste escocés, Dumfries y Galloway, entre 1979 y 1998, encontrando un declive significativo de la incidencia de esquizofrenia diagnosticada (entre 1979 y 1996 se utilizó el criterio CIE-9, de 1996 en adelante el CIE-10). Sin embargo, cuando se revisan los datos aplicando el algoritmo informático OPCRIT (*Operational Checklist for Psychotic Disorders*) según criterio CIE-10 o DSM-IV, no se aprecia diferencias significativas a lo largo del tiempo.

En lo que se refiere a las diferencias epidemiológicas por sexo, las completas revisiones sistemáticas, ya mencionadas, llevadas a cabo por McGrath *et al.* (McGrath, J., Saha, S., Welham, J., El Saadi, O., MacCauley, C., and Chant, D., 2004) y Saha *et al.* (Saha, S., Chant, D., Welham, J., and McGrath, J., 2005) no alcanzan resultados definitivos. Si bien no aprecian diferencias en cuanto a prevalencia entre ambos sexos, los autores encuentran una ratio de incidencia hombres / mujeres de 1.40 (estadísticamente significativa). Los propios autores reconocen cierta incongruencia en estos hallazgos —puesto que parece aceptado que el curso del trastorno resulta menos

favorable a los varones, era de esperar una mayor diferencia por sexos en las cifras de prevalencia que en las de incidencia— pero no ofrecen ninguna posible explicación alternativa, tan sólo reconocen la necesidad de dedicar una mayor investigación a la cuestión. Al mismo resultado llegan Goldner *et al.* (Goldner, E. M., Hsu, L., Waraich, P., and Somers, J. M., 2002) en su ya aludida revisión sistemática: las diferencias sexuales parecen afectar a los estudios de incidencia pero no a los de prevalencia. En este caso, los autores aventuran como posible explicación una menor duración media del trastorno en los sujetos de sexo masculino, quizá debida unas mayores tasas de mortalidad y de suicidio. Leung y Chue (Leung, A. and Chue, P., 2000) en su revisión de los estudios publicados entre 1966 y 1999 acerca de diferencias sexuales en la esquizofrenia, encuentran trabajos tanto a favor de una distribución idéntica por sexos como a favor de un predominio del trastorno en los varones. Los autores apuntan al tipo de diagnóstico utilizado como posible explicación de la discordancia. Como observaron Lewine *et al.* (Lewine, R., Burbach, D., and Meltzer, H. Y., 1984), criterios más restrictivos se traducen en una mayor proporción de hombres que de mujeres entre los sujetos diagnosticados.

Tal vez la aportación más elaborada al tema de las diferencias genéricas en la epidemiología de la esquizofrenia provenga del reciente meta-análisis realizado por Aleman *et al.* (Aleman, A., Kahn, R. S., and Selten, J. P., 2003) a partir de los diferentes estudios aparecidos en las bases de datos MEDLINE y PsychLIT entre 1980 y 2000. El resultado indica que la condición de varón conlleva un mayor riesgo que la de mujer (riesgo relativo de 1.42). Los autores señalan algunos sesgos que podrían llegar a explicar un error a la baja en la detección de casos de esquizofrenia femenina (los criterios de diagnóstico más restrictivos parecen excluir a más mujeres que hombres; un límite de edad estricto en la muestra podría inflar la proporción de diagnosticados masculinos, ya que las mujeres presentan más posibilidades de brote tardío; las cifras de admisión en hospitales suelen ser más elevadas en el caso de pacientes psicóticos masculinos pues éstos tienden a presentar más conductas violentas que las pacientes femeninas). Sin embargo, ninguno de estos fenómenos parece capaz de explicar las diferencias sexuales encontradas en la incidencia del trastorno: separando el análisis de los estudios que mejor controlaban estos sesgos potenciales y los que no lo hacían, los autores no encuentran diferencias significativas en los resultados (riesgo relativo para la población masculina de 1,35 en los primeros frente a 1,48 en los últimos). La diferencia

sexual también se mantiene restringiendo el meta-análisis a los estudios con mayor rigor metodológico (riesgo relativo: 1,39). Tampoco la discrepancia parece estar determinada por la edad de corte de las muestras, pues, aunque el riesgo relativo calculado a partir de aquellos estudios en los que la edad de corte es igual o superior a 64 años es menor que el obtenido a partir de aquellos con un límite inferior a los 64 años (1,32 frente a 1,50) la diferencia no es significativa. Ni siquiera se hallaron diferencias significativas entre los distintos criterios de diagnóstico (1,58 para el DSM, 1,45 para CIE). Sin embargo, sí que parece observarse que en los estudios anteriores a 1980 se acorta la diferencia entre las incidencias del trastorno en ambos sexos (1,27 frente a 1,54 en los estudios posteriores). Por otro lado, en los estudios realizados en países en desarrollo, no parece apreciarse ningún efecto diferencial del sexo en la incidencia del trastorno (riesgo relativo de 1,09 en la población masculina) mientras que en los desarrollados es claramente apreciable (1,48). En definitiva, parece que la evidencia apoya una mayor incidencia en la población masculina en los países desarrollados, aunque aún no existe una explicación clara del fenómeno (por ejemplo, los autores apuntan que, dado que la mayor parte de estudios se centra en incidencia tratada, no podemos conocer si las discrepancias por sexo corresponden a la población general o si vendrían determinadas por un acceso diferencial a la atención psiquiátrica).

Los distintos investigadores parecen coincidir en señalar un mayor riesgo esquizofrénico en las zonas urbanas frente a las rurales, aunque se aprecian inconsistencias en este fenómeno en función de los países considerados en cada estudio. Peen y Dekker (Peen, J. and Dekker, J., 2004) en un reciente comentario han ofrecido dos posibles explicaciones de las inconsistencias: discrepancias en la organización del sistema de Salud Mental de cada país y posibles diferencias en patrones de migración. En cualquier caso, la tendencia a hallar un menor riesgo en las zonas rurales parece consolidarse en los trabajos más recientes, si bien algunos estudios relevantes como la revisión sistemática sobre prevalencia de la esquizofrenia firmada por Saha y colaboradores (Saha, S., Chant, D., Welham, J., and McGrath, J., 2005), ya mencionada, parecen negar la existencia de diferencias según el grado de desarrollo urbano. El hallazgo resulta inesperado, tanto más teniendo en cuenta que en la revisión que los mismos autores dedican a los estudios sobre incidencia (McGrath, J., Saha, S., Welham, J., El Saadi, O., MacCauley, C., and Chant, D., 2004) sí se aprecia un riesgo incrementado en zonas urbanas. Los investigadores justifican la discrepancia aduciendo

posibles deficiencias metodológicas: la heterogeneidad de entornos incluidos dentro de las categorías 'rural' y 'urbano' (se incluyen tanto estudios centrados en países desarrollados como en desarrollo) puede falsear los resultados finales. Los autores proponen realizar una revisión más precisa basándose en la situación económica de las distintas zonas consideradas.

Para superar las inconsistencias de estudios previos, Sundquist *et al.* (Sundquist, K., Frank, G., and Sundquist, J., 2004) han planteado una ambiciosa investigación a partir del seguimiento de las primeras admisiones por trastornos del espectro psicótico y depresivo para la totalidad de la población sueca (con edades comprendidas entre 25 y 64 años). Los resultados obtenidos señalan que el riesgo de esquizofrenia asociado a entornos urbanos podría ser generalizado a cualquier tipo de trastorno psicótico (el riesgo de primera admisión por psicosis se incrementa, respecto a las áreas rurales, un 68% para los varones y un 77% para las mujeres) pero no a cualquier tipo de trastorno mental (el aumento de riesgo para la depresión sólo alcanza un 12-20%). Peen y Dekker (Peen, J. and Dekker, J., 2003) encuentran incrementos del mismo orden en el riesgo de primera admisión por trastorno psiquiátrico en entornos urbanos de Holanda. Van Os y colaboradores (van Os, J., Hanssen, M., Bijl, R. V., and Vollebergh, W., 2001) también enfocan el problema desde una visión amplia y, asumiendo una definición dimensional de las psicosis, se preguntan si la diferencia de entorno rural/urbano influye no sólo en la prevalencia del diagnóstico de estos trastornos, sino, además, en la de síntomas psicóticos, incluidos los subclínicos. Para responder a esta pregunta plantean el estudio de una muestra de 7076 individuos tomados de distintos municipios de Holanda a los que se evalúa con la herramienta de diagnóstico CIDI (Smeets, R. M. W. and Dingemans, P. M. A. J., 1993; Smeets, R. M. W. and Dingemans, P. M. A. J., 1993) y se diagnostica según criterio DSM-III. Los autores consideran una doble definición de la presencia de síntomas psicóticos: en un sentido amplio (puntuación de 2, 3, 4, 5 o 6 en algún ítem correspondiente a síntomas psicóticos en la escala CIDI) y en un sentido estricto (tomando como sujetos que presentan síntomas aquellos que, en una nueva entrevista, puntúan 5 en alguno de los ítems de síntomas psicóticos del CIDI). Asimismo, los investigadores emplean una clasificación de grado de urbanización basada en 5 niveles definidos en función del número de domicilios por kilómetro cuadrado. Las *odds ratios* obtenidas demuestran que la prevalencia de síntomas psicóticos (definidos en sentido estricto o amplio) crece conforme nos movemos hacia

áreas más urbanas (ver tabla 1.2.1.4). Asimismo, en la muestra total se encontró una prevalencia del diagnóstico de esquizofrenia, psicosis esquizoafectiva o trastorno esquizofreniforme del 0,37%, mientras que la misma cifra para síntomas psicóticos ascendía a un 4,2% (sentido estricto) o un 17,5% (sentido amplio).

Tabla 1.2.1.4. Prevalencia de trastornos y síntomas psicóticos. Van Os et al. (2001).

Densidad de domicilios por km ²	Cualquier trastorno psicótico		Síntomas psicóticos			
	%	OR	Definición estricta		Definición amplia	
			%	OR	%	OR
<500	0.59	1	2.36	1	13.76	1
500-999	0.93	1.58	2.80	1.19	13.85	1.01
1000-1499	1.49	2.55	4.48	1.94	17.00	1.28
1500-2499	1.87	3.21	5.48	2.40	20.24	1.59
>=2500	2.74	4.74	5.72	2.51	23.03	1.88

Los resultados obtenidos por Van Os y colaboradores parecen obligarnos a desechar una explicación causal de las discrepancias área rural/área urbana específica para la esquizofrenia en favor de una explicación más general en consonancia con una concepción longitudinal del trastorno: la mayor prevalencia de la esquizofrenia en entornos urbanos no es más que un caso particular de una mayor presencia de síntomas psicóticos. El mayor riesgo urbano podría estar asociado a cierto sentimiento de privación social dentro de un ambiente más complejo que podría generar estados mentales premórbidos, aunque los autores reconocen entre las limitaciones de su estudio el hecho de que los sujetos han sido evaluados en su lugar de residencia actual (con lo cual no se contempla el efecto de migraciones selectivas de psicóticos a entornos urbanos) y la falta de estudios de validación de la herramienta CIDI para medidas subclínicas.

Pedersen *et al.* (Pedersen, C. B. and Mortensen, P. B., 2001b) han realizado uno de los estudios más completos publicados hasta la fecha sobre las diferencias epidemiológicas entre entornos rurales y urbanos. Mediante el uso de la información disponible en registros públicos, los autores establecen una cohorte de 2,66 millones de daneses que siguen desde abril de 1970 (o desde la fecha de nacimiento, si es posterior) hasta finales de 1998 (o hasta el brote de esquizofrenia, la muerte o la emigración si se producen antes) y en la que encuentran 10264 casos de esquizofrenia. Los resultados obtenidos demuestran que el riesgo relativo de padecer el trastorno depende del grado de urbanización del área de nacimiento de los sujetos. Establecen una clasificación de

cinco categorías: tomando como referencia un área rural, el riesgo relativo en la capital es 2,13; en un suburbio de la capital, 1,56; en ciudades provinciales, 1,54 y en otras poblaciones provinciales, 1,26. Utilizando una clasificación más elaborada del grado de urbanización (que tiene en cuenta el número de habitantes de cada zona y el porcentaje de los mismos que vive en áreas urbanas) se obtienen resultados análogos: el grado de urbanización parece asociado a un mayor peligro de sufrir el trastorno. Además de los ya mencionados riesgos relativos, los investigadores estiman también el riesgo atribuible al factor rural/urbano (definido como la estimación de la fracción del número de casos que, dentro de los ocurridos en una población, no se hubieran dado si hubiese sido eliminado el factor específico de riesgo considerado): según sus resultados, explicaría el 28,9% (si se utiliza la clasificación de 5 categorías) o el 34,3% de los casos (si se utiliza la clasificación más compleja). El porcentaje resulta incluso superior al riesgo atribuible al historial familiar (la presencia de enfermedad mental en padres o hermanos explicaría sólo un 21,9% de los casos), pero este resultado puede explicarse teniendo en cuenta que sobre el riesgo atribuible a un factor influyen dos componentes: el riesgo relativo y el grado de exposición a la población de ese factor. El grado de urbanización supondría un predictor con un riesgo relativo asociado menor que el correspondiente al historial familiar, pero afectaría a un porcentaje significativamente mayor de la población, de ahí el elevado porcentaje del riesgo atribuido resultante. En cuanto a las razones que explicarían las diferencias de riesgo relativo entre áreas rurales y urbanas, los autores concluyen diciendo que son desconocidas, desechando algunas explicaciones habituales como la diferente disponibilidad de recursos médicos, los movimientos migratorios selectivos, las complicaciones de obstetricia, las diferencias socio-económicas y la exposición al virus gripal.

Van Os *et al.*(van Os, J., Pedersen, C. B., and Mortensen, P. B., 2004) contemplan las relaciones entre historial familiar y grado de urbanización del entorno. Analizando una cohorte de algo más de un millón de daneses, los autores encuentran un efecto de interacción que sería responsable del hecho de que entre un 20 y un 35% de los sujetos expuestos a ambos factores desarrollaran el trastorno, lo que interpretan como un dato favorable a la hipótesis de la interacción genética-ambiental como causa de la esquizofrenia. Los resultados se muestran coincidentes con los obtenidos en un trabajo anterior (van Os, J., Hanssen, M., Bak, M. et al, 2003) en el que, estudiando una muestra de 5500 holandeses, los autores encuentran un efecto de interacción entre el

factor urbano/rural y el historial familiar. Cada uno de estos factores, tomados por separado, supone un incremento significativo en el riesgo de sufrir un trastorno psicótico (un 1,59% de individuos expuestos a un entorno urbano, un 3,01% de los sujetos con historial familiar), pero se produce un efecto aditivo mayor si se dan ambos (un 9,72% de los sujetos expuestos a ambas condiciones; el análisis estadístico muestra que entre el 60-70% de los psicóticos con historial familiar y sometidos a entornos urbanos han desarrollado el trastorno debido a la interacción de las dos causas). Los autores interpretan los resultados como una confirmación experimental de las teorías etiológicas de vulnerabilidad genética e interacción con el ambiente

Aun asumiendo la influencia del grado de urbanización del entorno sobre el riesgo de padecer trastorno esquizofrénico, quedaría todavía por dilucidar si esta influencia es ejercida únicamente por el lugar de nacimiento de cada individuo o si también desempeña un papel importante en la misma el lugar donde se ha producido el período de crianza de los sujetos. La mayoría de estudios parece centrarse únicamente en el lugar de nacimiento o de residencia actual de los miembros de la cohorte considerada (pues resulta muy fácil hallar tal información en los registros administrativos). Sin embargo, Pedersen *et al.* (Pedersen, C. B. and Mortensen, P. B., 2001a) encuentran, a partir del seguimiento de un registro psiquiátrico que cubre una población de 1,89 millones de daneses, que el cambio de residencia durante la crianza a un entorno con mayor grado de urbanización multiplica por un factor 1,40 el riesgo de trastorno esquizofrénico, mientras que el cambio de domicilio a una zona de menor grado de urbanización tiene un efecto protector (el riesgo se reduce al multiplicarse por un factor 0,82).

En definitiva, como recoge un reciente editorial (Jablensky, A. V. and Kalaydjieva, L. V., 2003), dos parecen ser las explicaciones más utilizadas para justificar el riesgo diferencial de padecer el trastorno esquizofrénico en áreas rurales o urbanas: la hipótesis de los movimientos migratorios y la de la crianza en el propio medio. A favor de la primera hipótesis puede argumentarse el dato de que las diferencias rural/urbano constituyen un fenómeno reciente que no se apreciaba hace décadas, así que podría coincidir con el aumento de movimientos migratorios a núcleos urbanos que en muchos países comienza a producirse en los años sesenta o setenta. La mayor facilidad para encontrar pareja en un entorno urbano explicaría el aumento de la

prevalencia del trastorno si consideramos que éste puede explicarse desde una vulnerabilidad genética. Sin embargo, otros estudios recientes niegan la hipótesis migratoria y defienden la importancia de la crianza (que a su vez podría incluir múltiples factores como distintos niveles de apoyo social, estrés, acceso diferencial a los recursos etc.). A la hora de obtener conclusiones, es necesario tomar en consideración la peculiar idiosincrasia de cada país, como deja en evidencia el estudio realizado por Haukka *et al.* (Haukka, J., Suvisaari, J., Varilo, T. et al, 2001). Siguiendo desde 1969 hasta 1991, mediante un registro de salud una cohorte de finlandeses nacidos entre 1950 y 1969 y pertenecientes a 559 municipalidades (48 de carácter urbano, el resto rurales) agrupadas en áreas funcionales, aplican un modelo de Poisson para estudiar las siguientes variables: número de individuos que desarrollaron esquizofrenia (se toma como momento de inicio la edad a la que se produce la primera hospitalización por cualquier trastorno psicótico según los criterios CIE-8 y CIE-9), lugar de nacimiento (urbano/rural), cohorte de nacimiento (1950-54, 55-59, 60-64, 65-69), áreas funcionales y sexo. Los autores encuentran un efecto de interacción entre cohorte y grado de urbanización: en la cohorte más antigua (1950-54) la incidencia es mayor en zonas rurales que en urbanas; en las cohortes posteriores, la situación se invierte. Cuanto más reciente es la cohorte, más apreciable es la superioridad de la incidencia en áreas urbanas frente a las rurales. Sin embargo, Haukka y colaboradores no explican los resultados obtenidos en función de fenómenos migratorios, sino aludiendo a la condición excepcional de la población finlandesa: el proceso de urbanización se desarrolló comparativamente más tarde que en otros países (fundamentalmente, tras la Segunda Guerra Mundial) y de forma mucho más rápida. Por eso, es posible que hasta la década de los sesenta las diferencias existentes entre las áreas rurales y urbanas fueran mínimas, y que los factores desencadenantes del trastorno en entorno urbano, sean éstos los que sean, sólo hayan comenzado a darse en entornos urbanos a partir de finales de la década de los cincuenta. Asimismo, los autores indican que en estudios referentes a otros países, los mayores porcentajes de incidencia suelen darse asociados a zonas urbanas muy deprivadas. En Finlandia, por el contrario, las áreas de mayor deprivación son rurales. El estudio demuestra la imposibilidad de extraer conclusiones generales acerca de la evolución de la epidemiología esquizofrénica en un país sin tener en cuenta las peculiaridades socio-históricas del mismo.

En cualquier caso, resulta evidente que la distinción urbano-rural podía encubrir algún factor oculto que fuera el auténtico responsable de las diferencias. Scully *et al.* (Scully, P. J., Owens, J. M., Kinsella, A., and Waddington, J. L., 2004) incluso encuentran variaciones de prevalencia entre los distintos distritos de una comunidad rural irlandesa, étnica y socioeconómicamente homogéneos (encontrando cifras que oscilan entre 0 y 29,4 por mil) para concluir señalando que es posible que la búsqueda de diferencias macroscópicas (como la distinción área rural / área urbana) pueda tener como efecto indeseado el enmascaramiento de variaciones más moleculares. A pesar de que se han intentado aislar diferentes factores asociados al mayor grado de urbanismo de un área (mayor disponibilidad de servicios de salud mental, etc.) no se ha podido establecer ninguna relación causal entre éstos y la mayor prevalencia de sujetos con el trastorno. Es más, la relación entre factores causales ecológicos y personales puede ser compleja y producir efectos de interacción. Por ejemplo, Van Os *et al.* (van Os, J., Driessen, G., Gunther, N. et al, 2000) estudian la influencia en el riesgo relativo de psicosis del estado civil, tanto desde un punto de vista individual como considerando la distribución de sujetos del vecindario en función del mismo. En principio, la carencia de pareja así como la residencia en un área con mayor proporción de solteros y divorciados, cuando son considerados como factores aislados, aumentan el riesgo relativo (en este último caso se obtienen $RR=3,95$ para solteros y $RR=3,31$ para divorciados, tomando como referencia el riesgo de los individuos casados; el riesgo relativo crece un factor 1,12 por cada incremento de un 1% en la proporción de divorciados en la vecindad y un factor 1,02 por cada incremento de un 1% en la proporción de solteros). Pero además los autores localizan efectos de interacción entre las dos variables consideradas, algunos esperables (con sexo y edad), pero también alguno un tanto más sorprendente: si el sujeto es separado o divorciado, su riesgo aumenta en mayor grado si reside en un entorno donde el número de solteros y divorciados es escaso. Análogamente, Boydell *et al.* (Boydell, J., van Os, J., McKenzie, K. et al, 2001) encuentran también un efecto de interacción entre raza y distribución proporcional racial en el área. Analizando el riesgo relativo de padecer la esquizofrenia dentro de la población no blanca de 15 distritos de Camberwell (sur de Londres), encuentran que éste aumenta cuanto menor es la proporción de residentes de raza distinta a la blanca en la circunscripción (ratio ajustada de incidencias de 4,4 en zonas con un 8-22,8% de población no blanca, de 3,63 en zonas con un 23-28,1% de población no blanca, 2,38 en zonas con un 28.2-57% de población no blanca). Tal vez el

factor mediador que subyace en los estudios anteriores es el aislamiento: el riesgo de esquizofrenia parece mayor para aquellos individuos que no comparten las características sociodemográficas de la población en la que residen. Los resultados son coherentes con los publicados en otro artículo (Allardyce, J., Boydell, J., van Os, J. et al, 2001) en el que se comparan los datos de la población de Camberwell con los procedentes de dos áreas rurales escocesas, Dumfries y Galloway, con un seguimiento de doce años dividido en dos períodos de seis (de 1979 a 1984 y de 1992 a 1997). En términos generales, los autores observan una mayor incidencia esquizofrénica en el área urbana (ratio estandarizada de incidencias entre ambas poblaciones: 1,61; ratio hallada a través de un modelo de regresión de Poisson: 1,63) y esta diferencia entre entorno rural y urbano parece haberse ido incrementando a lo largo del tiempo (la ratio de incidencias estandarizada pasa de 1,32 en el período 79-84 a 1,92 en el período 92-97) y presentar un efecto de interacción con el sexo, pues los sujetos de sexo masculino parecen resultar especialmente sensibles al incremento de riesgo en entornos urbanos (la ratio estandarizada de incidencias urbano/rural alcanza un valor 1,98 para los hombres mientras que sólo llega a 1,28 en el caso de las mujeres). Sin embargo, cuando el análisis se restringe a la población blanca de las tres zonas, no se encuentran diferencias significativas en la incidencia de esquizofrenia en las mismas (ratio de incidencias calculada mediante un modelo de regresión de Poisson: 1,14) lo que parece conducir a la conclusión de que la minoría negra que reside en Caldwell resultaría responsable del incremento diferencial de la incidencia esquizofrénica en esa área. Los autores advierten que el factor explicativo subyacente sería de índole más socioeconómica que racial, pues la población de color reside en las zonas más empobrecidas de Caldwell.

Otra cuestión que ha concitado la atención de diversos investigadores es la relación entre migración y esquizofrenia. En este sentido, podemos destacar el reciente meta-análisis publicado por Cantor-Graae *et al.* (Cantor-Graae, E. and Selten, J. P., 2005), que, a partir de una búsqueda en la base de datos MEDLINE de todos los estudios sobre el tema publicados entre 1977 y 2003, encuentran un riesgo relativo de padecer esquizofrenia para los emigrantes en torno a 2,7. Los autores señalan la necesidad de considerar algunos factores relacionados con el entorno, como la discriminación social y las dificultades de adaptación, que podrían interaccionar con el historial familiar y explicar el mayor riesgo entre la población emigrante mejor que otras hipótesis tradicionalmente consideradas y fundamentadas únicamente en razones

genéticas, como la “migración selectiva” de sujetos más vulnerables al trastorno. El resultado se muestra coherente con las ya citadas revisiones generales de McGrath *et al.* (McGrath, J., Saha, S., Welham, J., El Saadi, O., MacCauley, C., and Chant, D., 2004) (que supone una incidencia 4,6 veces mayor en la población emigrante) y Saha *et al.* (Saha, S., Chant, D., Welham, J., and McGrath, J., 2005) (que supone una prevalencia 1,8 veces mayor en la población emigrante).

Finalmente, cabe señalar que una de las aplicaciones del estudio de la epidemiología debe ser su uso en la prevención. Mojtabai *et al.* (Mojtabai, R., Malaspina, D., and Susser, E., 2003) reflexionan en un artículo acerca de las dos posibles formas de entender el concepto: prevención aplicada a poblaciones y prevención aplicada a individuos de alto riesgo. Los hallazgos epidemiológicos demuestran una componente genética en el trastorno (el riesgo de padecerlo se incrementa hasta 10 veces para los parientes en primer grado de un individuo afectado por el trastorno), pero aun así la prevención orientada a sujetos de alto riesgo encuentra graves dificultades: entre un 80 y un 90% de los parientes en primer grado de esquizofrénicos no llegan a desarrollar el trastorno y aproximadamente dos tercios de los que lo desarrollan no presentan antecedentes familiares. Los autores defienden una estrategia combinada que aproveche las ventajas de cada planteamiento. También Jablensky (Jablensky, A., 2000b), en un artículo sobre las implicaciones de la epidemiología en la prevención de la esquizofrenia, propone una metodología de intervención y tratamiento preventivo sobre individuos de alto riesgo en la que éstos serían seleccionados en función de un doble criterio: presentar riesgo genético (alguno de los dos progenitores con el trastorno) y presentar déficit neurocognitivo (determinado a partir de la ejecución en una tarea específica). Sin embargo, el autor llega a conclusiones decepcionantes: el sistema detectaría sólo 3 de cada 20 casos verdaderos y asignaría al tratamiento preventivo a dos falsos positivos. Los resultados obtenidos indican que el tema requiere mayor investigación y que, por el momento, los hallazgos obtenidos sobre la epidemiología esquizofrénica no se han traducido en una mejor prevención del trastorno.

1.2.2. Edad de inicio.

Junto a las cifras de prevalencia e incidencia, un dato fundamental para el estudio de la epidemiología de la esquizofrenia es el de la edad de inicio del trastorno. La primera dificultad que entraña su determinación radica, por supuesto, en definir lo que entendemos como edad de inicio. En sentido estricto, esta expresión indicaría la edad de aparición de los primeros síntomas esquizofrénicos en el individuo. No obstante, dada la dificultad para obtener esta información, en la mayoría de estudios encontramos que la edad de inicio se estima aproximadamente a partir de la edad de primera admisión en un servicio psiquiátrico (DeLisi, L. E., 1992). Entre el momento real de aparición del primer episodio y el comienzo del tratamiento, sin embargo, pueden transcurrir incluso años (Maurer, K. and Hafner, H., 1995), (McGlashan, T. H., 1999); de ahí la importancia de tener presente la definición utilizada en cada estudio antes de extraer conclusiones acerca de sus resultados. La tabla 1.2.2.1 recoge las estimaciones de la edad de inicio incluidas en algunos de los principales estudios publicados entre el año 2000 y 2004 en países desarrollados. Los datos se caracterizan, como en el caso de las cifras de incidencia y prevalencia, por una homogeneidad moderada. Los resultados vienen a coincidir en términos generales con los hallados en el *WHO Collaborative Study on Assessment and Reduction of Psychiatric Disability* de la OMS sobre muestras de 7 países pertenecientes a 3 regiones culturales diferentes. Dicho estudio (que consideraba diagnóstico CIE-9, rango de edad de 15 a 44 años y definición de edad de inicio como edad de primera admisión en un centro) situaba el origen del trastorno en una edad promedio de 24,6 años para hombres y 26,1 años para las mujeres (Hambrecht, M., Maurer, K., and Hafner, H., 1992).

Tabla 1.2.2.1. Edad de inicio del trastorno esquizofrénico.

Autores / Año	Objeto del estudio	Tamaño muestra	Sitio, país	Metodología	Diagnóstico	Edad	Onset t		
Schürhoff et al. (Schürhoff, F., Golmard, J. L., Szoke, A. et al, 2004)	Distribución de la edad de inicio del trastorno esquizofrénico. Se pretende explicar a partir de la superposición de dos distribuciones gaussianas que se corresponderían a un grupo de pacientes de brote temprano y a otro de brote más tardío.	141 (86 hombres, 55 mujeres)	París, Francia.	Admisiones consecutivas en hospital.	DSM-IV		Edad a la q primera v satisfice el DSM-IV recibe diagnóstic esquizofr Grupo de temprai 19.9% Grupo de tardíic 33.4% Punto de cr amba distribució 28		
Gelber et al. (Gelber, E. I., Kohler, C. G., Bilker, W. B. et al, 2004)	Diferencias sintomáticas y demográficas (incluida la edad de inicio) en una muestra de primer episodio esquizofrénico.	104 (67 hombres y 37 mujeres)	Pennsylvania, Estados Unidos.	Pacientes internos y externos con primer episodio entre 1989 y 2001.	DSM-III-R y DSM-IV	12-45	Edad de ap 24.5 Edad de ad 26.8		
Hafner H. (Hafner, H., 2003)	Diferencias de género en la esquizofrenia.	232 (108 hombres y 124 mujeres)	Población semi-rural de Alemania	Muestra ABC	CIE-9	12-59	Primera s 24.0 Primer sir negativ 25.5		

							Primer sir positiv 29.0 Primer epi 30.1 Primera adi 30.3		
Salokangas et al. (Salokangas, R. K., Honkonen, T., and Saarinen, S., 2003)	Diferencias por género en edad de primera admisión para los distintos subtipos esquizofrénicos. Relación entre estado civil y edad de primera admisión	3306 (hombres: 1813, mujeres: 1493)	Finlandia	Pacientes dados de alta en hospitales en tres cohortes (1982, 1986, 1990).	DSM III-R	15-64	Primera adi <i>Por coh</i> 1982 26.6 1986 26.1 1990 26.3 <i>Por subt</i> Desorgani 20.9 Paranoi 29.6 Catatón 25.0 Residu 26.5 Indiferenc 25.4		

Di Maggio et al. (Di Maggio, C., Martinez, M., Menard, J. F. et al, 2001)	Efecto de cohorte en la edad de inicio de la esquizofrenia.	3 cohortes: 1905-1944: N=96 1945-1964: N=200 1965-1984: N=123	Normandía, Francia	Admisiones en Hospital con esquizofrenia diagnosticada	DSM-IV	Primera ap de síntom psicótic 1905-19 25.3 1945-19 23.3 1965-19 20.4 Primer hospitaliz 1905-19 27.0 1945-19 25.0 1965-19 21.7		
Stompe et al.(Stompe, T., Ortwein- Swoboda, G., Strobl, R. et al, 2000)	Relación entre la edad de inicio y teoría de anticipación teniendo en cuenta algunas variables predictoras (efecto de cohorte, historial familiar, lugar de residencia)	386 (hombres: 225, mujeres: 161)	Viena, Austria	Archivos de datos médicos de pacientes hospitalizados entre 1982 y 1995	CIE-9	Edad en la paciente d los prim síntom psicótic Muestra con 22.3 Submuest sujetos historial fa		

							21.1 Submuest sujetos + trastor esporádic historial far 22.6		
Takahashi et al. (Takahashi, S., Matsuura, M., Tanabe, E. <i>et al.</i> , 2000)	Diferencias por género y por cambios sociodemográficos en la edad de inicio de la esquizofrenia.	Dos cohortes: 1955-1964 (N=468, hombres: 214, mujeres: 254) 1982-1991 (N=380, hombres: 220, mujeres: 160)	Tokio, Japón	Admitidos en un hospital con diagnóstico de esquizofrenia.	ICD-9		Primera ap de síntom psicótic Total 24.6 1955-19 24.5 1982-19 23.7		

Entre los estudios recogidos en la tabla anterior cabe destacar la aportación de Di Maggio *et al.* (Di Maggio, C., Martinez, M., Menard, J. F., Petit, M., and Thibaut, F., 2001) acerca de la posible existencia de un efecto de cohorte en la edad de aparición de la esquizofrenia. Tomando en consideración tres cohortes de franceses con esquizofrenia (según el año de nacimiento: de 1905 a 1944, de 1945 a 1964, de 1965 a 1984), los autores encuentran una reducción significativa en la edad en que se desencadena el trastorno (tanto definida como edad de primera admisión como edad de primera aparición de sintomatología psicótica) en las cohortes más recientes. Entre las posibles explicaciones que mencionan para dar cuenta del fenómeno se encontrarían un mayor abuso de sustancias entre las generaciones más jóvenes y la conocida hipótesis del “efecto de anticipación” (que postula un decremento en la edad de inicio y un incremento de la severidad de los síntomas en generaciones sucesivas afectadas por el trastorno). Sin embargo, después de controlar dichos efectos, los autores encuentran que se mantienen las diferencias significativas entre cohortes. El mismo efecto de cohorte es hallado por Stompe *et al.* (Stompe, T., Ortwein-Swoboda, G., Strobl, R., and Friedmann, A., 2000) en su trabajo sobre edad de inicio y teoría de anticipación. Los autores se hacen eco de distintas hipótesis explicativas que podrían dar cuenta del fenómeno: desde teorías basadas en factores socioculturales —aceleración del ritmo de vida en los últimos años, incertidumbre por la desaparición de los roles tradicionales— hasta teorías basadas en factores biológicos —decremento a lo largo del tiempo de la mortalidad infantil que se traduciría en la supervivencia de un mayor número de recién nacidos con diversos problemas de parto o perinatales, que según algunas hipótesis, serían más proclives a desarrollar el trastorno tempranamente; un decremento a lo largo del tiempo en la edad de aparición de la pubertad que podría influir en un inicio más temprano del trastorno—. Junto a este efecto de cohorte, los autores hallan otros dos factores que influirían significativamente en la reducción de la edad de inicio: el historial familiar y la residencia en entornos urbanos. No obstante, la hipótesis del “efecto de anticipación” en realidad podría ocultar diversos sesgos tanto estadísticos como de recogida de información, como han estudiado Merette *et al.* (Merette, C., Roy-Gagnon, M. H., Ghazzali, N. et al, 2000). También el estudio de Takahashi *et al.* (Takahashi, S., Matsuura, M., Tanabe, E., Yara, K., Nonaka, K., Fukura, Y., Kikuchi, M., and Kojima, T., 2000) consideró distintas cohortes, así como diferencias por género.

Se tomaron dos cohortes de japoneses con esquizofrenia (según el período en el que tuvo lugar el ingreso de los mismos: entre 1955 y 1964 o entre 1982 y 1991). Los autores no hallaron diferencias significativas entre la edad de inicio en las dos cohortes, pero sí las encontraron al considerar las diferencias sexuales.

Aparte de la búsqueda de una estimación fiable de la edad de primera aparición del trastorno, varias investigaciones han tratado de establecer alguna relación entre dicha edad y otros factores, como la influencia genética (Cardno, A. G., Holmans, P. A., Rees, M. I. et al, 2001), el consumo de sustancias (Buhler, B., Hambrecht, M., Loffler, W. et al, 2002), la evolución clínica y el funcionamiento neurocognitivo (Tuulio-Henriksson, A., Partonen, T., Suvisaari, J. et al, 2004; Bellino, S., Rocca, P., Patria, L. et al, 2004) o el momento de entrada en la pubertad (considerando tanto factores psicosociales —por ejemplo, el incremento del estrés propio de este período podría causar la aparición de primeros síntomas (Harrop, C. and Trower, P., 2001)— como biológicos —se ha estudiado la influencia de la edad de la menarquía sobre la de brote y, aunque no se han alcanzado resultados concluyentes (Ruiz, A., Blanco, R., Santander, J. et al, 2000), se han encontrado pruebas de un efecto beneficioso de la menarquía temprana en el curso clínico de las mujeres diagnosticadas con esquizofrenia (Hochman, K. M. and Lewine, R. R., 2004)—). Sin embargo, el tema más estudiado es la relación entre género y edad de aparición de la esquizofrenia. Por ejemplo, Takahashi et al. (Takahashi, S., Matsuura, M., Tanabe, E., Yara, K., Nonaka, K., Fukura, Y., Kikuchi, M., and Kojima, T., 2000) describen la diferencia temporal en el inicio del trastorno entre hombres y mujeres así: sería independiente de factores sociales y económicos y estaría influida por factores biológicos (entre otras hipótesis, mencionan la influencia protectora de los estrógenos). La revisión de Leung y Chue (Leung, A. and Chue, P., 2000) parece demostrar que la mayor parte de los estudios —tanto epidemiológicos como centrados en la edad de inicio— encuentra una diferencia de entre 3 y 5 años en la aparición del trastorno, siendo ésta anterior en el caso de los hombres. Esta diferencia temporal se mantendría independientemente de las peculiaridades culturales de las muestras consideradas e incluso independientemente de la definición de inicio utilizada. Asimismo, los autores indican —basándose en los trabajos previos (Hafner, H., Maurer, K., Loffler, W. et al, 1998; Hafner, H., an der, Heiden W., Behrens, S. et al, 1998); el propio Häfner llega a las mismas conclusiones en un artículo más reciente (Hafner, H., 2003)— que la diferencia por sexos se reflejaría también en la forma de la distribución

de la edad de inicio: mientras que los hombres presentarían un pico entre las edades de 15 y 25 años que posteriormente decaería de forma constante, en las mujeres el máximo se mantendría a lo largo de un rango más amplio de edades (entre 15 y 30 años), para luego decaer y mostrar un segundo pico en torno a los 45-49 años. De hecho, a partir de los 30 años la ratio entre hombres y mujeres se inclinaría a favor de estas últimas. Estas afirmaciones son coherentes con los hallazgos encontrados en algunos estudios más recientes, como el de Andreoli *et al.* (Andreoli, S. B., Gastal, F. L., Leite, S. O. et al, 2002) sobre dos extensas muestras tomadas de registros australianos y brasileños o el de Salokangas *et al.* (Salokangas, R. K., Honkonen, T., and Saarinen, S., 2003), quienes también defienden la idea de un brote anterior en el hombre y la presencia de un segundo pico alrededor de 40-45 años en las mujeres, pero puntualizando que las diferencias por sexo resultan significativas sólo en el subtipo paranoide y no en otras subcategorías de esquizofrenia. Puesto que tal subtipo esquizofrénico se caracterizaría por un brote más tardío que el resto, los autores se plantean si este factor podría influir en las diferencias sexuales observadas. Para controlar este efecto, dividen la muestra de sujetos diagnosticados de esquizofrenia paranoide en dos submuestras en función de si su primera admisión se produce antes o después de los 30 años. Sólo se apreciaron diferencias significativas por género en el segundo caso (brote posterior a los 30 años). Los autores matizan la conocida hipótesis del factor protector de los estrógenos: tal vez dicho efecto no se exprese a través de un efecto antidopaminérgico sino mediante un efecto neuroprotector que evite cambios neurodegenerativos en el sistema nervioso central y que, por tanto, sea más apreciable en edades relativamente avanzadas.

Schürhoff *et al.* (Schurhoff, F., Golmard, J. L., Szoke, A., Bellivier, F., Berthier, A., Meary, A., Rouillon, F., and Leboyer, M., 2004) ofrecen una explicación más compleja y novedosa de la distribución diferencial de la edad de inicio en función de factores como el género o el subtipo de esquizofrenia. Estos investigadores se plantean modelar la distribución a partir de la superposición de distintas curvas gaussianas. Estadísticamente hallan que el modelo más ajustado a la realidad (en concreto, a una muestra de 141 pacientes franceses) sería el constituido por dos campanas: una de mayor amplitud en torno a la edad media de 19,92 años y otra, con un máximo más reducido pero de mayor extensión longitudinal, situada alrededor de un punto medio situado en los 33,48 años. La primera distribución correspondería a un grupo de brote temprano caracterizado por una mayor presencia de varones, de sujetos con

esquizofrenia de subtipo no paranoide y con historial familiar. La segunda distribución correspondería a un grupo de brote más tardío que estaría asociado a una mayor proporción de mujeres, de sujetos con diagnóstico de esquizofrenia paranoide y de sujetos casados.

Como contrapunto a la relativa coincidencia de las investigaciones anteriores, podemos citar el caso de los países en desarrollo, donde parece observarse la existencia de un efecto de género inverso en la edad de inicio. Por ejemplo, Naqvi *et al.* (Naqvi, H., Khan, M. M., and Faizi, A., 2005), a partir de una muestra de 60 pacientes paquistaníes, hallan una mayor edad de aparición en varones que en mujeres (24,13 años frente a 23,96 años) si bien no encuentran una diferencia estadísticamente significativa entre ambas. Gangadhar *et al.* (Gangadhar, B. N., Panner, Selvan C., Subbakrishna, D. K. et al, 2002) señalan que la edad aparición del trastorno en los varones en países en desarrollo sería mayor que la observada en los países desarrollados. Los autores, a partir de un estudio sobre dos muestras de 70 sujetos cada una en la India, postulan como posible explicación la influencia de la mortalidad infantil, aceptando la hipótesis etiológica de las complicaciones perinatales: si la mortalidad infantil es elevada, se produce la desaparición prematura de un alto porcentaje de varones proclive a desarrollar el trastorno en fases tempranas.

1.2.3. Epidemiología de la esquizofrenia en España.

El número de estudios sobre la epidemiología de la esquizofrenia realizados en España es escaso, y en la mayoría de las ocasiones concentran su atención sobre áreas muy localizadas con un número reducido de casos. La carencia de estudios publicados justifica que en el presente apartado no limitemos la revisión, como habíamos hecho en los anteriores, a trabajos publicados a partir del año 2000.

Orcajada Jover (Orcajada Jover, J., 1985) recoge en un artículo los resultados de una investigación desarrollada en la región de Murcia durante un período de ocho meses (entre noviembre de 1983 y junio de 1984). Se registró el número de casos (residentes en la región) de primera hospitalización por esquizofrenia (criterio DSM-III) en tres centros (un total de 38 casos con sujetos de entre 15 y 45 años). Asimismo, también se tomaron muestras de dos consultas ambulatorias y dos consultas privadas. La finalidad de esta información adicional no fue otra que la de identificar el porcentaje de casos

diagnosticados y no hospitalizados en la región. Se obtuvieron 19 casos diagnosticados de los cuales sólo 3 fueron hospitalizados, hecho que se traduciría en un índice de hospitalización del 15,78%. La aplicación de este porcentaje a los 38 casos encontrados en los tres hospitales hace suponer a Orcajada Jover un total de aproximadamente 241 casos diagnosticados de esquizofrenia, o, lo que es lo mismo, una incidencia anual del 0,62 por 1.000, cifra considerablemente mayor que las observadas en la mayoría de los estudios internacionales. No obstante, la estimación puede estar inflada por diversas razones metodológicas. En primer lugar, por las propias deficiencias del registro de la información, que resultan evidentes y son reconocidas por el propio autor (estimación del índice de hospitalización a partir de una muestra escasa tomada de dos consultas ambulatorias y dos privadas, reducido número de casos, etc.). En segundo lugar, porque el tipo de diagnóstico utilizado (DSM-III) se basa en una definición de la esquizofrenia en sentido 'amplio'. La proporción de casos en varones prácticamente duplicaba a la observada en mujeres. Otras variables estudiadas fueron la época de nacimiento (un 63,15% de los sujetos vinieron al mundo en invierno o primavera), el estado civil (un 96% de los varones estaban solteros, mientras que la cifra era de un 69,23% para el caso de las mujeres), el estado socioeconómico, la posición de orden relativo del sujeto entre sus hermanos y la distribución geográfica. Respecto a esta última variable, los resultados obtenidos indican que un número mayor de casos se concentraba en los núcleos urbanos (los 38 ingresos observados se distribuyen así: 12 procedentes de la capital, 5 de municipios de más de 100.000 habitantes, 6 de municipios de más de 20.000 habitantes, 7 de municipios de más de 10.000 habitantes y 8 de municipios de menos de 10.000 habitantes). Puesto que las cifras se dan en términos absolutos y no en relación a la distribución de la población en dichas zonas, no nos permiten extraer ninguna conclusión a favor de la hipótesis de las diferencias epidemiológicas en regiones rurales y urbanas.

Vázquez *et al.* (Vázquez, A. J., Ruiz, F., Ramos, E. *et al.*, 1995) centran su estudio en el área de Guadalquivir, un distrito urbano de Sevilla. En mayo de 1989 identifican a 78 pacientes esquizofrénicos del distrito tratados en el correspondiente Centro de Salud Mental de la zona, cifra que, puesta en relación con la población total del área, permite calcular a los autores una prevalencia puntual de 0,75 por 1.000. Tomando como referencia únicamente la población de riesgo (mayores de 15 años) la tasa obtenida se elevaría al 0,92 por mil, que resulta un tanto baja al compararla con las

obtenidas en estudios basados en poblaciones extranjeras (que, como hemos visto, suelen oscilar entre 2 y 5 por 1.000). No obstante, los resultados de esta investigación en modo alguno pueden ser considerados concluyentes. Tanto el tamaño de la población muestra como el número de casos considerados resultan excesivamente reducidos como para poder generalizar los resultados a la totalidad de la población española. Además los propios autores dan cuenta de un sesgo adicional: la presencia en el distrito de un psiquiatra independiente del centro considerado, lo cual sin duda implica que la prevalencia real es mayor que la estimada. Vázquez y colaboradores también consideran diferentes variables sociodemográficas: la ratio varones/mujeres, que, al igual que en el estudio de Orcajada Jover, es aproximadamente de 2 a 1 (64,9% varones, 35,1% mujeres) si bien los autores no consideran que el dato responda a una distribución real del trastorno entre los dos sexos, sino que más bien reflejaría patrones diferenciales de conducta y de acceso a los servicios de salud mental; el 73,7% de los sujetos diagnosticados son solteros y el 14% separados, el 72% vive con sus padres; el perfil educativo más frecuente de los mismos (33,9%) es el de formación primaria (EGB o FP1) sin estudios secundarios; la distribución geográfica a través del distrito se adecua al reparto poblacional.

El estudio llevado a cabo por Mata *et al.* (Mata, I., Beperet, M., Madoz, V. *et al.*, 2000) se centra en la comunidad de Navarra en el período 1993 y 1997 y combina cuatro fuentes de información epidemiológica: el Sistema de Información en Salud Mental (SISM) de la Red Pública de Salud Mental de Navarra, el estudio Psicost (en el que se estudia como muestra la población de un centro de Salud Mental de la comunidad), la indagación de los autores acerca del número de casos atendidos en centros privados y la literatura previa sobre epidemiología esquizofrénica (tanto española como internacional). Los autores llegan a las siguientes conclusiones: que la prevalencia vital real se situaría en torno al 0,3% y el 3,7% (cifras obtenidas a través de una revisión de las publicaciones), que la prevalencia puntual real oscila entre el 0,5% y el 0,6% de la población adulta (cifras estimadas tomando como base un estudio realizado entre 1976 y 1978 en la población Navarra por la Fundación Argibide que hallaba unos valores de 0,52% —población mayor de 17 años— y 0,35% —población general—) y que la prevalencia anual real variaría entre el 0,7% y el 0,8% (cifras estimadas a partir de las anteriores y de la literatura publicada, al carecer de estudios de campo). Gracias a la información obtenida del Sistema Sanitario y de los centros

privados, Mata y colaboradores calculan también la prevalencia anual asistida: encuentran una media anual de 818 casos de esquizofrenia que suponen el 0,196% de la población adulta. Con respecto a la incidencia, la tasa anual real se estima a partir de otros estudios publicados (entre el 12 y el 24 por 100.000, tomando como referencia la población entre 15 y 54 años). Sin embargo, los propios autores suponen que la cifra supone una infraestimación del valor real, pues, calculando la tasa anual asistida a partir de la indagación en los datos locales, obtienen un 22 por 100.000. En cualquier caso, como se afirma en las conclusiones del artículo, los resultados obtenidos se ajustan a los hallados en estudios centrados tanto en otras comunidades autónomas españolas como en otros países europeos. Además, los autores también incluyen datos socio-demográficos sobre la población esquizofrénica española (nivel de escolarización — mayoritariamente sin estudios superiores—, tipo de convivencia —principalmente, con la familia de origen—, tipo de persona responsable del sujeto —un 40% de los hombres y un 30,4% no tenían ningún responsable—, etc.).

La aportación más completa corresponde al estudio de Vázquez Barquero *et al.* (Vazquez-Barquero, J. L., Cuesta Nunez, M. J., de la, V, Herrera, Castanedo S., Gaité, L., and Arenal, A., 1995) sobre el primer episodio de esquizofrenia entre la población cántabra. Los autores toman en consideración a todos los sujetos de la comunidad que contactaron por primera vez con un profesional psiquiátrico y recibieron el diagnóstico de esquizofrenia (DSM-III-R o CIE-9) durante un período de dos años (el estudio se inició en 1989). Las conclusiones que este grupo de investigadores alcanza respecto a la incidencia del trastorno en la comunidad cántabra se muestran coherentes con los datos disponibles a partir de estudios internacionales: la cifra estimada de incidencia es de un 19 por 100.000 (18,8 para los varones, 19,3 para las mujeres) para población en riesgo (definida por los autores como aquella con edades comprendidas entre los 15 y los 54 años). Si en lugar de este grupo se considera la población total, la incidencia caería a un 8,0 por 100.000 (8,4 para los varones, 8,0 para las mujeres). También se estima la cifra cuando el diagnóstico empleado es el S+ de la herramienta CATEGO. Para la población en riesgo, el valor de incidencia anual obtenido es de 13 por 100.000 (12,7 para los varones, 14,4 para las mujeres). Un dato a considerar es que los autores no encuentran diferencias significativas en la distribución por sexos del trastorno, hecho que contrasta con los resultados de los estudios anteriormente citados. Sí que las hallan, por el contrario, en la distribución de ambos sexos en relación con el tipo de entorno: en

entornos rurales, el número de mujeres que desarrolla el trastorno resulta significativamente mayor que el número de hombres.

Asimismo, podemos encontrar estimaciones de la cifra de prevalencia de la esquizofrenia en algunos trabajos que, con un carácter más general, pretenden centrarse en la epidemiología de los trastornos mentales en distintas poblaciones españolas. Gili *et al.* (Gili, M., Ferrer, V., Roca, M. *et al*, 1998), a partir de un muestreo en dos fases, aplican a un grupo de 282 habitantes de la isla de Formentera la herramienta SCAN (*Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry*). Los resultados del estudio arrojaron una estimación de la prevalencia puntual de trastornos esquizofrénicos e ideas delirantes del 0,5%, con cifras marcadamente diferentes en función del sexo (0,65% en mujeres, 0,3% en hombres). Las estimaciones se mueven dentro del rango obtenido en los estudios internacionales. También la herramienta SCAN es la seleccionada por Canals *et al.* (Canals, J., Domenech, E., Carbajo, G. *et al*, 1997) para estimar la prevalencia de trastornos psiquiátricos en una muestra de 304 jóvenes de entre 17 y 18 años que habían sido seguidos durante ocho años. En el caso concreto de las psicosis no afectivas, los autores estimaron una prevalencia de entre el 0,7% (diagnóstico CIE-10) y el 1,7% (diagnóstico DSM-III-R). Las diferencias entre ambos sexos resultaron más pronunciadas cuando se utilizó el criterio DSM-III-R (2,1% para los hombres y 1,3% para las mujeres) que cuando se usó el CIE-10 (0,7% para los hombres y 0,6% para las mujeres). Las cifras son ligeramente superiores a las observadas en los estudios internacionales, pero no muy alejadas de las mismas.

El número creciente de registros de casos que han ido surgiendo en España a lo largo de los últimos años aporta una nueva perspectiva a la investigación epidemiológica y permite una estimación más fiable de las cifras reales del trastorno esquizofrénico en nuestro país, si bien, al menos por el momento, no existe ningún registro que abarque el territorio nacional al completo. Los resultados obtenidos en 1998 se muestran coherentes con los valores habitualmente asumidos de prevalencia mundial, pues se mueven en entre el 2 y el 4,5 por 1000 (ver tabla 1.2.3.1).

Tabla 1.2.3.1. Prevalencia de la esquizofrenia y trastornos afines según registros de casos españoles. Año 1998. Tasas estandarizadas. (Moreno Küstner, B. et al., 2005)

Registro de casos psiquiátricos	Prevalencia (por 1000 habitantes)
Álava	1.98
Asturias	2.16
Granada-Sur	2.40
Navarra	2.70
La Rioja	3.10
Guipúzcoa	3.22
Vizcaya	4.51

En cuanto a la evolución de las cifras de prevalencia, parece existir una clara tendencia a la estabilidad a partir de las cifras obtenidas en 1998, al menos si consideramos el registro de Granada Sur: un nuevo cálculo de la misma, realizado para el año 1999 por Moreno Küstner *et al.* (Moreno Küstner, B. et al., 2005) (prevalencia de 2,42 por 1.000), arrojó un resultado prácticamente idéntico al obtenido en 1998 (prevalencia de 2,40 por 1.000). Asimismo, un dato relevante de este estudio se refiere a la distribución del trastorno por sexos: la prevalencia masculina se sitúa en 3,51 mientras que la femenina sólo llega a 1,38. Dicho de otra forma, la proporción entre hombres y mujeres diagnosticados de esquizofrenia es de 2,4 a 1, una cifra que viene a coincidir con las que señalaban Orcajada Jover y Vázquez *et al.* en sus respectivos estudios.

Respecto a la evolución de la incidencia, Iglesias García (Iglesias García, C., 2001), a partir de los datos recopilados en el Registro Acumulativo de Casos Psiquiátricos de Asturias (RACPAS) entre 1987 y 1997 (que recoge la información acerca de nuevos casos —diagnóstico CIE-9— en todos los centros públicos de la comunidad, tanto hospitalarios como ambulatorios entre 15 y 64 años) encuentra que ésta tendió a disminuir en la población asturiana en el período considerado. La incidencia administrativa del trastorno cayó de un del 3,60 por 10.000 (1987) hasta el 1,81 por 10.000 (1997) (ver tabla 1.2.3.2).

Tabla 1.2.3.2. Evolución de la incidencia administrativa de la esquizofrenia en la población asturiana entre 1987 y 1997. Iglesias García (2001).

Grupo	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997
Total	3.60	2.95	3.18	3.53	2.44	2.00	2.31	2.01	1.38	1.74	1.81
Hombres	4.23	3.55	4.21	4.60	3.08	2.66	3.26	2.60	1.55	2.23	2.31
Mujeres	2.98	2.36	2.17	2.49	1.81	1.35	1.37	1.43	1.21	1.26	1.31

A pesar de que el decremento para la población total es estadísticamente significativo, al desglosar ésta en grupos de edad se encuentran resultados diferenciales. La caída de incidencia afecta a todas las edades excepto al grupo situado entre 15 y 24 años. El autor aduce como posibles explicaciones la hipótesis de la anticipación genética (las enfermedades de origen genético tienden a aparecer más precozmente en cada nueva generación) y el mayor consumo de sustancias psicotrópicas entre los individuos más jóvenes, que podría inflar la cifra de incidencia esquizofrénica por la sobreinclusión en este diagnóstico de cuadros psicóticos debidos a intoxicación. La tendencia a la reducción también puede apreciarse tanto en la submuestra de hombres como en la de mujeres, observando el autor que el número total de varones duplica prácticamente al de mujeres (63,1% frente a 36,9%). Este último dato se muestra en plena coherencia, como hemos visto, con el resto de estudios realizados en España sobre diferencias epidemiológicas de la esquizofrenia por sexo.

El estudio de la edad promedio de la aparición de la esquizofrenia en el ámbito español nos plantea el mismo problema que destacábamos al mencionar los anteriores estudios epidemiológicos sobre el trastorno: la escasez de trabajos publicados en nuestro país sobre el tema. Buena parte de los trabajos epidemiológicos españoles mencionados en los párrafos anteriores incorporan también sus propias estimaciones de la edad de inicio del trastorno esquizofrénico. Como tendencia general, las cifras obtenidas coinciden aproximadamente con el rango de edades que podemos encontrar en los estudios internacionales. Orcajada Jover estudia la edad de edad de primera hospitalización para un grupo de 38 pacientes (25 varones y 13 mujeres). Los resultados aparecen en la tabla 1.2.3.3:

Tabla 1.2.3.3. *Edad de primera admisión de una muestra de 38 pacientes diagnosticados con esquizofrenia en la comunidad de Murcia. Orcajada Jover (1983).*

Edades	Varones	Mujeres	Totales
10-14 años	2	0	2
15-19 años	4	3	7
20-24 años	12	4	16
25-29 años	5	3	8
30-34 años	2	1	3
35-39 años	0	0	0
40-44 años	0	2	2

El trabajo de Orcajada Jover tiene la ventaja de presentar la información sobre el inicio del trastorno ofreciendo la distribución completa de la variable edad por sexos, en lugar de indicar únicamente un valor de edad promedio. Esta ventaja nos permite observar que la muestra murciana reproduce los patrones diferenciales para hombres y mujeres encontrados en los estudios internacionales: la submuestra masculina presenta un único máximo alrededor de los 25 años, mientras que la submuestra femenina se distribuye con mayor uniformidad, mostrando un máximo más moderado a una edad más tardía, pero sufriendo un repunte a partir de los 40 años. Si asignamos a cada uno de los intervalos de edad establecidos por el autor un valor medio (12 años para el intervalo de 10 a 14, 17 años para el intervalo de 15 a 19, etc.) podremos obtener una estimación de la edad promedio de primera admisión. Ésta rondaría los 23,45 años, situándose en torno a los 22,2 años para los hombres y 25, 85 para las mujeres.

Vázquez *et al.* en su estudio sobre 57 pacientes sevillanos diagnosticados de esquizofrenia encuentran una edad media de inicio de 21,8 años (desviación típica 4,90) y un rango de edades de riesgo que abarca desde los 15 a los 37 años. Los autores no aclaran, sin embargo, qué definición de inicio del trastorno ha sido considerada, aunque probablemente se trate de la correspondiente a la primera admisión, como en el trabajo de Orcajada Jover. Los datos de otro trabajo mencionado al hablar de prevalencia e incidencia, el firmado por Mata *et al.*, se muestran más discordantes con la tendencia general observada en estudios internacionales, pues encuentran que la edad de inicio de la esquizofrenia es ligeramente menor en mujeres que en varones. Analizando una muestra de 93 pacientes navarros (60 hombres y 33 mujeres), los autores encuentran una edad media de inicio del trastorno de 25,37 años para los varones y 24,70 para las mujeres. De nuevo, no se especifica qué definición de inicio de trastorno ha sido considerada.

Entre las aportaciones españolas más relevantes podemos citar de nuevo el estudio cántabro de sobre primer episodio de esquizofrenia (Vazquez-Barquero, J. L., Cuesta Nunez, M. J., de la, V, Herrera, Castanedo S., Gaité, L., and Arenal, A., 1995). La muestra seleccionada presentó una edad media de 26 años con diferencias significativas en función del sexo (24 años fue el promedio para los varones y 27 para los mujeres). Los autores afirman que las edades se encuentran por debajo que las que suelen aparecer en estudios de “primera admisión”, pero del mismo orden que las obtenidas en los estudios de “primer contacto”. Un estudio más reciente llevado a cabo

por Crespo-Facorro *et al.* también evalúa todos los casos de primer episodio de esquizofrenia (172, 107 hombres y 65 mujeres) que establecieron contacto durante un período de cuatro años con los servicios mentales de Cantabria, la misma comunidad autónoma estudiada por Vázquez-Barquero *et al.*, encontrando la misma edad media de inicio: 26,0 años. La distribución por sexo también mostró una edad de inicio más alta en las mujeres: 28,60 años, mientras que para los hombres la cifra descendió a 24,56 ($t=-3,42$, $P=0,001$) (Crespo-Facorro, B., Perez-Iglesias, R., Ramirez-Bonilla, M. et al, 2006).

El retardo establecido entre las primeras manifestaciones de síntomas esquizofrénicos y la primera admisión, así como la posible influencia sobre el mismo de las redes de soporte social de los individuos, es el objeto de un reciente estudio de Peralta *et al.* (Peralta, V., Cuesta, M. J., Martínez-Larrea, A. et al, 2005) en el que los autores consideran una muestra de 100 pacientes con primera admisión en el área psiquiátrica de un hospital pamplonés (sin tratamiento antipsicótico previo, diagnóstico de psicosis no afectiva ni inducida por abuso de sustancias o condición médica según el criterio DSM-IV y rango de edades comprendidas entre 14 y 65 años). La edad promedio de inicio obtenida es de 24,9 años. Otros estudios españoles que no contemplan específicamente casos de primer episodio obtienen cifras razonablemente similares. Por ejemplo, en un estudio de validación de una herramienta de evaluación sobre depresión en esquizofrenia, Sarro *et al.* (Sarro, S., Duenas, R. M., Ramirez, N. et al, 2004) encuentran, trabajando sobre una muestra de 93 pacientes —internos y ambulatorios— con diagnóstico DSM-IV una edad media de inicio de 22,3 años. Asimismo, un artículo de Usall *et al.* (Usall, J., Ochoa, S., Araya, S. et al, 2003) sobre las diferencias sexuales en el curso de la esquizofrenia, estudia una muestra de 200 pacientes barceloneses —diagnóstico DSM-IV— en tratamiento, encontrando que en la misma la edad media de la primera aparición de síntomas psicóticos se sitúa en 23 años (varones) y 26 años (mujeres). Por tanto, los datos obtenidos a partir estas muestras parecen demostrar que la edad media de inicio del trastorno esquizofrénico en España no difiere significativamente de la observada en otros países del mundo y se situaría en el rango 22-27 años, siendo más temprana en los varones que en las mujeres.

Como conclusión, podemos afirmar que dada la escasez de estudios epidemiológicos realizados en nuestro país, lo reducido de las poblaciones contempladas en cada uno y los sesgos metodológicos presentes en los mismos, limitan

las posibilidades de buena parte de los mismos para ser utilizados como referencia para determinar los niveles de incidencia y prevalencia esquizofrénica o estimar la edad de aparición del trastorno en la población total española. Sin embargo, los resultados obtenidos, pese a sus posibles deficiencias, sí parecen apuntar una clara convergencia. Los datos disponibles no permiten suponer que la población esquizofrénica española constituya una excepción dentro de la mundial.

1.3. Mortalidad de la esquizofrenia

Parece asumido que todo trastorno mental severo incrementa el riesgo de muerte prematura de quien lo padece. La esquizofrenia no es una excepción, especialmente en lo que se refiere a riesgo de muerte por causas no naturales (Harris, E. C. and Barraclough, B., 1998). Los estudios previos sobre mortalidad general en sujetos con el trastorno parecen demostrar que ésta es entre dos y tres veces superior a la de la población general (Miles, C. P., 1977),(Tsuang, M. T. and Woolson, R. F., 1977), (Black, D. W. and Fisher, R., 1992),(Newman, S. C. and Bland, R. C., 1991). La principal causa de muerte sería el suicidio, que constituiría la razón del fallecimiento de aproximadamente el 10% de los sujetos que padecen el trastorno (Miles, C. P., 1977), (Caldwell, C. B. and Gottesman, I. I., 1990),(Allebeck, P., 1989); si bien algunos meta-análisis reducirían la cifra: Inskip *et al.* (Inskip, H. M., Harris, E. C., and Barraclough, B., 1998), a partir de 29 estudios sobre esquizofrenia, encuentran un riesgo de suicidio a lo largo del período vital de un 4%; Palmer y colaboradores (Palmer, B. A., Pankratz, V. S., and Bostwick, J. M., 2005), planteando algunas precisiones conceptuales y metodológicas sobre la forma tradicional de medir la prevalencia en los estudios sobre suicidio en la población esquizofrénica (que explicarían por qué en éstos se disparaba la cifra hasta un 10%), aplican modelos de regresión a los datos obtenidos a partir de 61 artículos publicados desde 1966 hasta la actualidad para concluir que tan sólo un 5,6% de los sujetos diagnosticados cometerán suicidio en algún momento de sus vidas (con un mayor riesgo en el período inmediato al brote).

Las diferencias establecidas entre la población diagnosticada y la general en cuanto a suicidio serían tanto cualitativas — Heila *et al.*(Heila, H., Isometsa, E. T., Henriksson, M. M. et al, 1998) encuentran un mayor número de tentativas previas en los sujetos diagnosticados de esquizofrenia que informan de un intento reciente de suicidio que en sujetos no diagnosticados en el mismo caso; Pompili *et al.*(Pompili, M., Mancinelli, I., and Tatarelli, R., 2003) establecen diferencias entre los suicidas con o sin esquizofrenia: los primeros se caracterizarían por llevar a cabo más intentos, de mayor seriedad y más letales, por lo que el propio trastorno podría considerarse como un factor de riesgo; Kreyenbuhl *et al.*(Kreyenbuhl, J. A., Kelly, D. L., and Conley, R. R., 2002) encuentran diferencias en las preferencias de método de suicidio entre la población general y la diagnosticada de esquizofrenia— como cuantitativas —la literatura

publicada sobre el tema parece coincidir en que el riesgo de suicidio entre esquizofrénicos es unas diez veces mayor que en la población sana; por ejemplo, una revisión publicada en el año 2002, Meltzer (Meltzer, H. Y., 2002) lo sitúa entre 8 y 13 veces por encima—. Estas cifras son lo suficientemente alarmantes como para considerar la mortalidad general y, especialmente, la incidencia del suicidio en poblaciones esquizofrénicas un objetivo prioritario de investigación. Sin embargo, el tema ha sido escasamente abordado hasta la década de los noventa. La complejidad del fenómeno, tanto conceptual (por ejemplo, el estudio del suicidio presenta un carácter marcadamente multidimensional, abarcando aproximaciones psicológicas, sociales e incluso fisiológicas) como metodológica (la necesidad de trabajar con muestras grandes de esquizofrénicos y de disponer datos de la mortalidad en la población general) pueden dar cuenta de una tradicional falta de estudios sobre la materia. No obstante, a lo largo de los últimos años la investigación ha venido experimentando un incremento constante. La presente revisión pretende pasar revista a las aportaciones que sobre este tema se han publicado en el período comprendido entre los años 1998 —año en el que aparece la completa revisión de Harris y Barraclough (Harris, E. C. and Barraclough, B., 1998) sobre mortalidad relacionada con trastornos mentales y el meta-análisis de Inskip *et al.* (Inskip, H. M., Harris, E. C., and Barraclough, B., 1998) sobre suicidio y esquizofrenia, ya mencionados previamente— y 2005 —año de publicación del aludido meta-análisis de Palmer *et al.* (Palmer, B. A., Pankratz, V. S., and Bostwick, J. M., 2005)—. Los artículos citados han sido seleccionados a partir de una búsqueda por palabras clave en la base de datos MEDLINE.

En su completo análisis dentro del estudio ISoS (*International Study of Schizophrenia*), Harrison *et al.* (Harrison, G., Hopper, K., Craig, T. *et al.*, 2001) obtienen ratios de razones de mortalidad estándar (RME) que oscilan entre 1.04 y 8.88. Según encuentran los autores, al pasar de países no industrializados a industrializados se dispara la proporción de muertes no naturales (especialmente, suicidio) y se eleva la RME obtenida.

Sin embargo, en el resto de estudios publicados entre los años 1998 y 2004, la razón de mortalidad estándar de esquizofrénicos frente a la población normal parece oscilar entre 2 y 3, con independencia del lugar o número de sujetos considerados (ver tabla 1.3.1). Una excepción a la tendencia general proviene del estudio de Enger *et*

al.(Enger, C., Weatherby, L., Reynolds, R. F. *et al*, 2004), cuyos resultados arrojan una cifra de mortalidad más elevada de lo esperado (4,41), pero esta discrepancia tal vez puede ser explicada por diferencias metodológicas (los autores aplican un modelo de regresión de Poisson para ajustar las ratios a diferentes parámetros). Asimismo, un estudio de Kelly y colaboradores (Kelly, C., McCreadie, R. G., MacEwan, T. *et al*, 1998) sobre la población con esquizofrenia en un área rural de Escocia obtiene una RME ligeramente menor —1,54 (población masculina) y 1,62 (población femenina)—, dato que podría indicar que la mortalidad esquizofrénica es más reducida que en poblaciones urbanas, aunque sería necesaria una mayor investigación al respecto para alcanzar pruebas concluyentes.

La misma coherencia puede detectarse en los datos de riesgo relativo por muerte natural, que, como cabría esperar, se acercan a las cifras generales de mortalidad aunque permaneciendo ligeramente por debajo de las mismas. En cuanto al riesgo de muerte no natural en la esquizofrenia, la discrepancia es mayor, si bien parece oscilar entre 8 y 13 veces el nivel de la población normal. El estudio de Hiroeh *et al.*(Hiroeh, U., Appleby, L., Mortensen, P. B. *et al*, 2001) pone de manifiesto un efecto de interacción entre sexo y causa de muerte: si bien el riesgo relativo de fallecimiento por accidente parece el mismo para hombres y mujeres, no se puede decir lo mismo de las muertes por homicidio (la tasa de hombres duplica a la de mujeres).

En el estudio de la mortalidad por suicidio es donde los nuevos datos parecen más heterogéneos. Los más recientes estudios parecen arrojar unos resultados ciertamente pesimistas, con un riesgo mayor que el habitualmente considerado que llegaría a ser entre 10 y 30 veces superior al de la población sana. Sin embargo, la variabilidad de resultados deja en evidencia la necesidad de seguir investigando al respecto.

Tabla 1.3.1. Riesgo relativo demortalidad asociado a la esquizofrenia. Ratios de mortalidad estándar (RME) totales y por sexo. Revisión de estudios.

Estudio	Año	País, lugar	Sujetos (N)	Seguimiento	Diagnóstico	RME hombres	RME mujeres	RME total
Riesgo relativo de muerte (general)								
Kelly et al. (Kelly, C., McCreddie, R. G., MacEwan, T., and Carey, S., 1998)	1998	Nithsdale, Dumfries y Galloway. Escocia. Reino Unido	Población esquizofrénica completa de la comunidad	15 años		1.54	1.62	
Black (Black, D. W., 1998)	1998	Iowa, USA.	356 pacientes esquizofrénicos con 42 muertes	9 años	CIE-9	2.14	4.16	2.69
Brown et al. (Brown, S., Inskip, H., and Barraclough, B., 2000)	2000	Southampton, Londres, Reino Unido	370 pacientes esquizofrénicos con 79 muertes	13 años	CIE-9	3.54	2.32	2.98
Bralet et al. (Bralet, M. C., Yon, V., Loas, G. et al, 2000)	2000	Departamentos de Somme y Oise, Francia.	150 pacientes esquizofrénicos con 13 muertes	8 años	RDC			2.5
Osby et al. (Osby, U., Correia, N., Brandt, L. et al, 2000a)	2000	Estocolmo, Suecia	1849 casos de esquizofrénicos fallecidos	22 años		2.8	2.4	
Joukamaa et al. (Joukamaa, M., Heliövaara, M., Knekt, P. et al, 2001)	2001	Finlandia	94 muertes de esquizofrénicos	17 años	Diagnósticos por computador mediante CATEGO-ID	3.29	2.26	
Morgan et al. (Morgan, M. G., Scully, P. J., Youssef, H. A. et al, 2003)	2003	Irlanda (área rural)	72 pacientes esquizofrénicos con 25 muertes	7.5 años	DSM-III-R			2.06
Enger et al. (Enger, C., Weatherby, L., Reynolds, R. F., Glasser, D. B., and Walker, A. M., 2004)	2004	USA	1920 esquizofrénicos y un grupo de control de 9600 sujetos	1.76 años (promedio)	CIE-9			4.41

Estudio	Año	País, lugar	Sujetos (N)	Seguimiento	Diagnóstico	RME hombres	RME mujeres	RME total
Riesgo relativo de muerte natural								
Black(Black, D. W., 1998)	1998	Iowa, USA.	356 pacientes esquizofrénicos con 42 muertes	9 años	CIE-9			1.84
Brown et al.(Brown, S., Inskip, H., and Barraclough, B., 2000)	2000	Southampton, Londres, Reino Unido	370 pacientes esquizofrénicos con 79 muertes	13 años	CIE-9	2.71	1.89	2.32
Osby et al.(Osby, U., Correia, N., Brandt, L., Ekbohm, A., and Sparen, P., 2000a)	2000	Estocolmo, Suecia	1849 casos de esquizofrénicos fallecidos	22 años		2.0	1.9	
Enger et al.(Enger, C., Weatherby, L., Reynolds, R. F., Glasser, D. B., and Walker, A. M., 2004)	2004	USA	1920 esquizofrénicos y un grupo de control de 9600 sujetos	1.76 años (promedio)	CIE-9			2.18(*)
Riesgo relativo de muerte no natural								
Black (Black, D. W., 1998)	1998	Iowa, USA.	356 pacientes esquizofrénicos con 42 muertes	9 años	CIE-9			6.65
Brown et al.(Brown, S., Inskip, H., and Barraclough, B., 2000)	2000	Southampton, Londres, Reino Unido	370 pacientes esquizofrénicos con 79 muertes	13 años	CIE-9	11.79	15.40	12.73
Osby et al.(Osby, U., Correia, N., Brandt, L., Ekbohm, A., and Sparen, P., 2000a)	2000	Estocolmo, Suecia	1849 casos de esquizofrénicos fallecidos	22 años		8.9	10.3	
Hiroeh et al.(Hiroeh, U., Appleby, L., Mortensen, P. B., and Dunn, G., 2001)	2001	Dinamarca	732 esquizofrénicos con muertes no naturales	20 años	CIE-8	Homicidio: 7.34 Accidente: 2.13	Homicidio: 3.41 Accidente: 2.87	

Estudio	Año	País, lugar	Sujetos (N)	Seguimiento	Diagnóstico	RME hombres	RME mujeres	RME total
Riesgo relativo de muerte por suicidio								
Black (Black, D. W., 1998)	1998	Iowa, USA.	356 pacientes esquizofrénicos con 42 muertes	9 años	CIE-9			23.19
Baxter y Appleby(Baxter, D. and Appleby, L., 1999)	1999	Salford, Reino Unido	1410 pacientes esquizofrénicos con 44 muertes	18 años	CIE-8	14.2	14.6	
Brown et al.(Brown, S., Inskip, H., and Barraclough, B., 2000)	2000	Southampton, Londres, Reino Unido	370 pacientes esquizofrénicos con 79 muertes	13 años	CIE-9			27.94
Osby et al.(Osby, U., Correia, N., Brandt, L., Ekblom, A., and Sparen, P., 2000a)	2000	Estocolmo, Suecia	1849 casos de esquizofrénicos fallecidos	22 años		15.7	19.7	
Hiroeh et al.(Hiroeh, U., Appleby, L., Mortensen, P. B., and Dunn, G., 2001)	2001	Dinamarca	732 esquizofrénicos con muertes no naturales	20 años	CIE-8	10.73	10.80	
Jarbin y Von Knorring(Jarbin, H. and Von Knorring, A. L., 2004)	2004	Suecia	88	10.6 años (promedio)	DSM-IV			28.9

(*): Sólo excluye los suicidios.

La aproximación de Hannerz *et al.*(Hannerz, H., Borga, P., and Borritz, M., 2001) al tema de la mortalidad en los diagnósticos psiquiátricos no analiza tasas ni ratios, sino esperanzas de vida. Se estudia en 1983 la esperanza de vida de una extensa muestra de pacientes daneses con algún tipo de trastorno psiquiátrico (que incluye, entre otras muchas una submuestra de individuos diagnosticados de esquizofrenia, 7586 hombres y 6237 mujeres) dados de alta entre 1978 y 1982 (diagnóstico CIE-8). Los resultados relativos a la submuestra esquizofrénica aparecen recogidos en la tabla 1.3.2.

Tabla 1.3.2. Esperanza de vida restante, según la mortalidad de 1983, para individuos con esquizofrenia según la edad de los mismos. Hannerz et al. (2001).

Sexo:	Edad										
	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80
Hombres	37.1	32.9	28.6	24.6	20.7	17.2	14.0	11.3	9.0	7.2	5.6
Mujeres	41.2	37.4	33.7	30.0	26.5	23.0	19.6	16.3	13.3	10.5	8.0

El estudio de Osby *et al.* (Osby, U., Correia, N., Brandt, L., Ekbom, A., and Sparen, P., 2000a) demuestra, estudiando la población esquizofrénica de Estocolmo en el período 1973-95, que la razón de mortalidad (muerte natural y suicidio) es menor cuanto mayor es la edad del sujeto en el momento de la primera admisión y tiende a decrecer conforme aumenta el número de años de seguimiento desde la misma. Estas tendencias son más significativas en el caso de la muerte por suicidio, con reducciones espectaculares (por ejemplo, una razón de muerte por suicidio de 102,7 para enfermos masculinos menores de 30 años al inicio del tratamiento se reduce a 12,1 después de cinco años de seguimiento; la misma tasa se reduce a 21,9 cuando lo que consideramos son sujetos con más de 65 años en lugar de menores de 30 en el momento de la primera admisión). Respecto a la evolución temporal del riesgo de mortalidad por cohortes, Salokangas *et al.* (Salokangas, R. K., Honkonen, T., Stengard, E. et al, 2002) encuentran resultados positivos. Basándose en el estudio de cuatro cohortes de daneses dados de alta en 1982, 1986, 1990 y 1994 seguidos durante tres años (en total 4338 individuos), los autores hallan una tendencia más o menos progresiva a la disminución de la mortalidad —porcentajes por cohortes: 5,0% (82), 4,5% (86), 6,4% (90), 4,9% (94)—. También son alentadoras las conclusiones del estudio de Nordentoft *et al.* (Nordentoft, M., Laursen, T. M., Agerbo, E. et al, 2004) sobre la evolución del riesgo de suicidio. Pretenden analizar si las tendencias de suicidio en la población normal son generalizables a los individuos con trastorno esquizofrénico. La respuesta que los autores ofrecen es afirmativa. Después de considerar los datos de 18744 daneses que se quitaron la vida entre 1981 y 1997, los autores hallan una aparente disminución progresiva del riesgo de suicidio que afecta por igual a sujetos diagnosticados y sujetos de la población general. Sin embargo, Osby *et al.* (Osby, U., Correia, N., Brandt, L. *et al*, 2000b) aportan datos que contradicen el optimismo de los dos estudios anteriores.

Después de un seguimiento de los pacientes diagnosticados de esquizofrenia en un hospital de Estocolmo durante 20 años, los investigadores examinan la evolución del riesgo de mortalidad a lo largo de ese período. La mortalidad general se multiplicó por un factor 1,7 para pacientes masculinos y por un factor 1,3 para los femeninos. También se elevó el riesgo relativo de suicidio (factor 1,6 para hombres y 1,9 para mujeres). La heterogeneidad de resultados obtenidos sólo permite concluir la necesidad de una mayor investigación sobre la evolución de la mortalidad en la esquizofrenia.

Otros estudios pretenden analizar la relación del trastorno esquizofrénico con la aparición de algunas enfermedades como las cardíacas o cancerosas, responsables de la mayor parte de las muertes naturales entre la población general. El estudio de Enger *et al.* (Enger, C., Weatherby, L., Reynolds, R. F., Glasser, D. B., and Walker, A. M., 2004) presta atención al incremento del riesgo de enfermedad cardíaca en los individuos con esquizofrenia. Analizando una muestra de 1920 sujetos norteamericanos en tratamiento (diagnóstico CIE-9) y un grupo de control de 9600 sujetos seleccionados aleatoriamente entre los miembros del plan general de salud, encuentran una razón de tasas de mortalidad cardiovascular entre los primeros y los segundos de 1,30. También se obtiene el riesgo relativo de los sujetos con esquizofrenia para los siguientes eventos: infarto de miocardio (4,81) y arritmia (1,80). Un dato a destacar es la disminución de riesgo vascular del tratamiento con antipsicóticos atípicos frente al uso de neurolépticos tradicionales: la tasa de infarto cae de 5,34 (típicos) a 1,66 (atípicos) y el de arritmia de 2,38 (típicos) a 1,01 (atípicos). La ratio del riesgo de aparición de diabetes es 1,75 y no se aprecian diferencias en función de la medicación asignada. El estudio parece demostrar que el uso de antipsicóticos tradicionales aumenta el riesgo de episodio cardiovascular, pero este riesgo queda mitigado en un tratamiento con antipsicóticos atípicos. Sin embargo, un estudio de Killian *et al.* (Killian, J. G., Kerr, K., Lawrence, C. et al, 1999) insinúa una posible relación entre administración de clozapina y aumento del riesgo de miocarditis y cardiopatía. En cualquier caso, el aumento de la mortalidad cardiovascular por el uso de fármacos antipsicóticos es una hipótesis aún controvertida sin que por el momento se hayan encontrado pruebas que permitan su aceptación. Salazar-Fraile *et al.* (Salazar-Fraile, J., Gomez-Beneyto, M., Perez-Hoyos, S. *et al*, 1998), comparando mediante un modelo de regresión de Cox las causas de mortalidad en una cohorte de 2103 pacientes psiquiátricos españoles y un grupo de control (formado por una muestra de 2382 individuos de la población general) durante un

seguimiento de 7 años también encuentran un mayor riesgo de fallecimiento por causas naturales para los sujetos con esquizofrenia. La diferencia más relevante entre éstos y la población general corresponde a la muerte por causas hepáticas —*hazard ratio* de 13,8, mayor que los encontrados para causas cardíacas (1,2), cancerosas (0,89) y, sorprendentemente, incluso para causas no naturales (4,9)—. El escaso número de casos de esquizofrenia incluidos en el estudio —sólo 17 de los casos de muerte corresponden a psicóticos (un 5,9% de los fallecimientos observados en la muestra)— puede cuestionar la validez de los resultados. Sin embargo, el elevado riesgo relativo de muerte por causa hepática se aprecia en toda la muestra psiquiátrica, independientemente del trastorno. Los autores apuntan como hipótesis diferencias en los niveles de consumo de alcohol y drogas, que serían más elevados en la población psiquiátrica. Precisamente otro estudio (Brown, S., Birtwistle, J., Roe, L. et al, 1999) evalúa mediante entrevista semiestructurada a 102 sujetos de mediana edad diagnosticados de esquizofrenia para determinar si su estilo de vida resulta menos saludable que el del resto de la población. La respuesta que estos investigadores hallan es afirmativa: los sujetos con el trastorno siguen dietas menos equilibradas (más altas en grasas y más bajas en fibra), realizan menos ejercicio físico y fuman en mayor cantidad, aunque se halla un consumo menos prominente de alcohol. Los autores proponen que el estilo de vida poco saludable podría ser el factor que explicase la mayor mortalidad por causas naturales entre la población con esquizofrenia. Entre las distintas causas de muerte natural estudiadas, sólo el cáncer parece ser la excepción: su incidencia es menor en los sujetos con el trastorno. Ya se ha mencionado el resultado del estudio de Salazar-Fraile *et al.* (Salazar-Fraile, J., Gomez-Beneyto, M., Perez-Hoyos, S., and Hurtado-Navarro, I., 1998), que encontraba una *hazard ratio* de 0,89. Un estudio de Cohen *et al.* (Cohen, M., Dembling, B., and Schorling, J., 2002) también compara el riesgo de muerte por cáncer entre la población general y los sujetos diagnosticados de esquizofrenia. Con un grupo de control de 18603 norteamericanos difuntos tomados de la población general y una muestra de 130 fallecidos con el trastorno diagnosticado (CIE-9) los autores encuentran una *odd ratio* de 0.62 que favorece a los segundos. La sorprendente conclusión es que el trastorno parece un factor protector frente al cáncer. Los investigadores proponen diversas hipótesis explicativas, si bien reconocen que la más probable parece referirse a cierto efecto antitumoral de la medicación antipsicótica.

El suicidio merece una atención destacada dentro del estudio de la mortalidad asociada a la esquizofrenia. Pretendiendo arrojar más luz sobre los posibles medios de incrementar la prevención del mismo, recientes investigaciones y revisiones (Pompili, M., Ruberto, A., Girardi, P. et al, 2004),(Siris, S. G., 2001),(De Hert, M., McKenzie, K., and Peuskens, J., 2001) han señalado varios predictores y factores de riesgo como la juventud, el sexo masculino, la falta de pareja, la raza blanca, un buen funcionamiento premórbido, haber sufrido una reciente pérdida o rechazo, un apoyo social limitado, una inteligencia elevada, altas expectativas, curso crónico del trastorno o la presencia de desesperanza. Pompili *et al.*(Pompili, M., Ruberto, A., Girardi, P., and Tatarelli, R., 2004) indican una posible relación entre suicidio y sintomatología: dos síntomas positivos, la suspicacia y los delirios, parecen aumentar el riesgo (lo que explicaría un mayor porcentaje de suicidios en el subtipo paranoide), mientras que unos síntomas negativos prominentes parecen constituir un factor protector. Los mismos autores también exploran en su revisión los datos publicados acerca del efecto preventivo del tratamiento farmacológico, que parecen favorecer el uso de antipsicóticos atípicos, especialmente la clozapina, si bien la evidencia no es concluyente. Meltzer (Meltzer, H. Y., 2002) también aborda la relación entre suicidio y tratamiento farmacológico. En concreto, se refiere la idea tradicionalmente considerada de que el uso de neurolépticos típicos aumenta el riesgo debido a cierta depresión inducida y a los efectos colaterales. Sin embargo, los estudios que menciona en su artículo no permiten verificar la afirmación. Por el contrario, los datos sí aportan pruebas suficientes de la mayor eficacia de la clozapina en la reducción del riesgo suicida, dato que coincide con una revisión anterior del propio Meltzer(Meltzer, H. Y., 1998). La existencia de estudios que no muestran una reducción significativa del riesgo de suicidio en pacientes tratados con clozapina —por ejemplo, el de Sernyak *et al.*(Sernyak, M. J., Desai, R., Stolar, M. et al, 2001)—, subraya la necesidad de una mayor investigación para llegar a conclusiones definitivas. Waddington *et al.* (Waddington, J. L., Youssef, H. A., and Kinsella, A., 1998) estudian las consecuencias del uso de polifarmacia sobre la mortalidad en la población diagnosticada de esquizofrenia: un seguimiento de 10 años a una muestra de 88 pacientes ingresados les permite encontrar relación entre la administración de más de un antipsicótico, la ausencia de co-tratamiento con anticolinérgicos y un mayor riesgo de muerte. Un estudio revelador es el de Storosum y colaboradores (Storosum, J. G., van Zwieten, B. J., Wohlfarth, T. et al, 2003), que, guiados por un interés ético, pretenden descubrir si existe diferencia en el riesgo de

suicidio en grupos de placebo y grupos de tratamiento. Para tal fin realizan un meta-análisis de 31 ensayos clínicos realizados en Holanda entre 1992 y 2002. No se encontraron diferencias significativas.

Dentro de la población de sujetos diagnosticados de esquizofrenia un grupo de especial interés es el de los sujetos con brote infantil o adolescente. Jarbin y Von Knorring (Jarbin, H. and Von Knorring, A. L., 2004) estudian una muestra compuesta por 88 suecos con trastornos psicóticos de origen adolescente (edad media de aparición: 15,7 años), de los cuales 45 presentan un diagnóstico (reevaluado mediante el criterio DSM-IV tras un seguimiento medio de 10 años) dentro del espectro esquizofrénico (esquizofrenia: 34 sujetos, desorden esquizoafectivo: 10 sujetos, desorden esquizoafectivo: 1 sujeto). En seguimiento de este grupo se encuentra una razón de mortalidad por suicidio de 28,9. Lo elevado de la cifra puede responder al hecho de considerar pacientes con brote temprano (factor, por ejemplo, asociado a un peor pronóstico) pero también a la inclusión en la muestra de sujetos con desorden esquizoafectivo. Jarbin y Von Knorring, analizando la muestra de espectro esquizofrénico, encuentran como principales factores de riesgo una historia previa de intentos de suicidio y abuso de sustancias, así como, sorprendentemente, algunos relacionados con el éxito terapéutico, como una mayor edad en el momento de la aparición del primer síntoma, ausencia de síntomas negativos prominentes en el primer episodio o un buen nivel de desarrollo social y altas puntuaciones en funcionamiento, lo cual conduce a los autores a una afirmación casi paradójica: es posible que la propia gravedad del trastorno proteja frente al riesgo de suicidio, tal vez porque el efecto se halle mediado por la conciencia de la propia enfermedad, que suele ser mayor cuando los síntomas son moderados. En el mismo sentido parecen concluir Bourgeois *et al.* (Bourgeois, M., Swendsen, J., Young, F. et al, 2004) Establecen como factor de riesgo la conciencia de la enfermedad (que resulta más habitual en casos de curso favorable), basándose en un seguimiento de 2 años a un grupo de 980 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia o desorden esquizoafectivo procedentes de 67 centros en 11 países (todos ellos evaluados como de alto riesgo de suicidio). Aunque a primera vista la conciencia del trastorno resulte un factor clínicamente positivo (mejora la adherencia al tratamiento y predice un buen curso a largo plazo), los autores hallan una relación significativa entre conciencia y suicidio (*hazard ratio*: 1,110), que estaría mediada por otros factores como la depresión o la desesperanza.

Una aproximación menos común al problema de la mortalidad en esquizofrenia es la ofrecida por Rosh *et al.* (Rosh, A., Sampson, B. A., and Hirsch, C. S., 2003) al abordar en un estudio de casos seis autopsias a sujetos diagnosticados de esquizofrenia. Los resultados de las mismas permiten a los autores a defender la hipótesis de que la propia esquizofrenia en sí es un desorden potencialmente letal, pues llevaría asociadas irregularidades en el sistema nervioso autónomo que podrían favorecer una muerte súbita.

Durante los últimos años, el estudio de la mortalidad en sujetos diagnosticados de esquizofrenia ha permitido alcanzar hallazgos epidemiológicos ciertamente consistentes (por ejemplo, el acuerdo sobre la cifra de riesgo relativo de mortalidad parece amplio), si bien aún sigue siendo necesaria una mayor investigación al respecto. Por desgracia, mucho menor ha sido el avance en el ámbito clínico. Por ejemplo, Pompili *et al.* (Pompili, M., Ruberto, A., Girardi, P., and Tatarelli, R., 2004), en su revisión ya mencionada, reconocen que a pesar de los esfuerzos teóricos no se ha conseguido reducir la proporción real de suicidios. La mejora de la prevención parece pasar por la búsqueda de soluciones integradas que se adapten a la realidad multidimensional del problema del suicidio y que abarquen factores tan diversos como el tratamiento farmacológico, la psicoterapia, las intervenciones psicosociales y la lucha contra el estigma asociado al trastorno.

1.4. Medidas de pronóstico e impacto funcional.

Los conceptos de curso y pronóstico han estado asociados al diagnóstico de la esquizofrenia desde su origen como entidad nosológica. Karl Ludwig Kahlbaum, a finales del siglo XIX, defendió la necesidad de considerar las enfermedades mentales desde un punto de vista longitudinal, prestando atención a su brote (inicio), curso (evolución) y resultado (fase de estabilización de los síntomas). Sin duda las opiniones de Kahlbaum ejercieron una importante influencia sobre Emil Kraepelin, que, en la cuarta edición de su famoso libro de texto sobre psiquiatría publicada en 1883, introduciría el trastorno esquizofrénico, bajo la denominación de *dementia praecox*, desde una clara perspectiva longitudinal. La esquizofrenia, pues, quedaba definida desde su irrupción en la psiquiatría como un proceso de deterioro mental.

El pronóstico de la esquizofrenia se ha convertido en un tema hasta cierto punto polémico en la psiquiatría posterior. En primer lugar, conlleva numerosas dificultades, tanto conceptuales (resultaría éticamente inadmisibles el estudio del curso natural del trastorno sin la aplicación de ningún tratamiento, dada la eficacia que ha demostrado en las últimas décadas el uso de antipsicóticos) como metodológicas (en lugar de un verdadero seguimiento longitudinal, excesivamente costoso, en la mayoría de investigaciones nos encontramos con evaluaciones transversales, de modo que el curso entre medida y medida debe ser interpolado). Además, la heterogeneidad de los sujetos incluidos bajo el mismo diagnóstico presenta un inconveniente añadido y son muchos los autores que han criticado la asignación arbitraria de un modelo predeterminado e inflexible de curso a cada uno de los subtipos esquizofrénicos recogidos en los sistemas nosológicos actuales (DSM, CIE). El objetivo fundamental que ha guiado a buena parte de los investigadores ha sido categorizar los distintos cursos posibles que un sujeto esquizofrénico puede seguir a lo largo de su evolución y analizar la probabilidad de ocurrencia de cada uno, así como sus posibles factores predictores, todo ello como una vía para superar el reduccionismo que subyace a la consideración de una única tendencia general de desarrollo del trastorno. Durante las últimas décadas se ha multiplicado el número de descripciones de posibles cursos esquizofrénicos. Por su trascendencia, podemos mencionar algunas clasificaciones como las propuestas por Manfred Bleuler (Bleuler, M., 1972) —que distingue 8 tipos diferentes de curso: brote agudo-estado final crónico, brote crónico-estado final crónico, brote agudo-estado final

moderado, brote crónico-estado final moderado, fásico-estado final crónico, fásico-estado final moderado, fásico-recuperación, atípico—; Huber *et al.*(Huber, G., Gross, G., and Schüttler, R., 1979) —que distingue hasta 12 tipos: monofásico, polifásico, crónico puro, manifestación única a residual puro, fásico a residual puro, fásico con segundo cambio positivo a residual puro, fásico o simple a deformidades estructurales, simple a residual puro, fásico a residual puro, fásico a residual mixto, simple a residual mixto, fásico o simple a psicosis defectual—; o Watt *et al.*(Watt, D. C., Katz, K., and Shepherd, M., 1983) —4 tipos: un episodio, sin discapacidad; más de un episodio, sin discapacidad o con discapacidad mínima; más de un episodio, con discapacidad y sin retorno a la normalidad; más de un episodio, discapacidad creciente y sin retorno a la normalidad—.

En un principio, la investigación psiquiátrica se había centrado en el estudio de los síntomas. Sin embargo, la constatación de algunos problemas idiosincrásicos no sintomáticos, pero de indudable riesgo para los esquizofrénicos, como por ejemplo una tasa de mortalidad (y más destacadamente, de suicidio) más elevada que la de la población normal (tema comentado en el apartado anterior), han abierto nuevas vías de exploración. Asimismo, el descubrimiento de que una mejoría en términos sintomáticos no siempre se corresponde con una más adecuada integración social y funcional del sujeto en su entorno ha dado cabida a la inclusión de medidas alternativas de recuperación (criterios de funcionamiento, de empleo, de rehospitalización, de calidad de vida, de ajuste social, etc.). Sin embargo, la pauta de la Organización Mundial de la Salud continúa permaneciendo fiel al criterio basado en signos y síntomas, estableciendo que los indicadores psicosociales no constituyen medidas del curso del trastorno, sino más bien consecuencias del mismo (*International Classification of Impairments, Disabilities, and Handicaps*, OMS, 1980).

El estudio *Global Burden of Disease* de la OMS define remisión como la situación que se da en aquellos individuos que, habiendo recibido un diagnóstico de esquizofrenia, dejan de ser un caso para pasar a ser considerados una vez más miembros de la población susceptible. El GBD ha usado dos tasas de remisión diferentes, una para países desarrollados (10%) y otra para países en desarrollo (29%), ambas calculadas para un período de 11,5 años. La tasa instantánea de remisión anual para un país desarrollado obtenida a partir de estas cifras sería del 1% (Harrison, G., Hopper, K.,

Craig, T., Laska, E., Siegel, C., Wanderling, J., Dube, K. C., Ganey, K., Giel, R., an der, Heiden W., Holmberg, S. K., Janca, A., Lee, P. W., Leon, C. A., Malhotra, S., Marsella, A. J., Nakane, Y., Sartorius, N., Shen, Y., Skoda, C., Thara, R., Tsirkin, S. J., Varma, V. K., Walsh, D., and Wiersma, D., 2001). La siguiente revisión se centra en las investigaciones sobre curso y pronóstico de la esquizofrenia publicadas durante los últimos años con el fin de determinar si las cifras aportadas por el GBD son coherentes con las aparecidas en la literatura más reciente. Se ha partido de una búsqueda por palabras clave en la base de datos MEDLINE de los artículos referentes al mencionado tema con fecha de publicación entre el año 2000 y el 2004. Para reflejar con propiedad la diversidad de enfoques que podemos encontrar en tales publicaciones, la estructura de este apartado se divide en subapartados en función de las distintas medidas de curso consideradas (psicopatológicas o psicosociales). Además, el último subapartado pretende recoger los resultados de aquellas investigaciones que han aplicado criterios de pronóstico complejos, que involucraban medidas de distinta naturaleza. La necesidad de incorporar criterios multidimensionales comienza a ser reclamada incluso a la hora de abordar aspectos estrictamente psicopatológicos. En este sentido, cabe destacar la labor realizada en nuestro país por Peralta y Cuesta. Estos investigadores apuntan la idea de que, si bien la descripción de los síntomas esquizofrénicos ha permanecido más o menos constante a lo largo de la historia de la psiquiatría, la forma de articular dichos síntomas ha variado de manera heterogénea, dando lugar, entre otras discrepancias, a la oposición entre sistemas categoriales y dimensionales. En uno de sus trabajos (Peralta, V. and Cuesta, M. J., 2000) los autores proponen como posible solución a esta problemática diversidad la asunción de criterios de polidiagnóstico y aproximaciones multidimensionales. Asimismo, en una revisión más reciente (Peralta, V. and Cuesta, M. J., 2001) los mismos autores critican la validez del popular modelo de la esquizofrenia que distingue entre síntomas positivos, negativos y desorganizados, defendiendo la necesidad de incluir nuevas dimensiones e incluso modelos jerárquicos.

Por otro lado, el concepto de estrés permite establecer un puente entre la psicopatología estricta y la dimensión psicosocial. Por ejemplo, Arango *et al.* (Arango, C., Kirkpatrick, B., and Koenig, J., 2001) repasan en uno de sus trabajos publicados los indicios hallados experimentalmente en animales acerca de la relación entre estrés y deterioro del hipocampo (mediada por los cambios inducidos en el sistema

glucocorticoide). Como los propios autores señalan, el estrés crónico estaría relacionado con la aparición de diversos trastornos psiquiátricos, entre ellos la esquizofrenia.

1.4.1. Medidas clínico-patológicas.

La medida de los síntomas positivos, negativos y afectivos ha constituido el medio tradicional por excelencia para evaluar el curso esquizofrénico

Manfred Bleuler (Bleuler, M., 1978) propuso dos posibles tipos de curso: simple sin remisión (con brote agudo o crónico) y ondulante o episódico, con períodos sintomáticos y de remisión de al menos una semana de duración. Un tercer curso, el atípico, recogería aquellos casos que no pudieran ser incluidos en los anteriores. Asimismo, consideró dos posibles resultados del curso (definiendo resultado como una condición mantenida estable durante al menos 5 años), a saber, ‘recuperación’ (caracterizada por medidas tanto psicosociales —empleo y reasunción de roles sociales— como psicopatológicas —desaparición de síntomas positivos—) y ‘estado final’, que, a su vez, podía ser severo o moderadamente severo/leve (como resultado intermedio entre el estado final severo y la recuperación). El criterio de Bleuler ha sido aceptado por la OMS con ligeros matices.

Así, Harrison *et al.* (Harrison, G., Hopper, K., Craig, T., Laska, E., Siegel, C., Wanderling, J., Dube, K. C., Ganey, K., Giel, R., an der, Heiden W., Holmberg, S. K., Janca, A., Lee, P. W., Leon, C. A., Malhotra, S., Marsella, A. J., Nakane, Y., Sartorius, N., Shen, Y., Skoda, C., Thara, R., Tsirkin, S. J., Varma, V. K., Walsh, D., and Wiersma, D., 2001), al analizar los resultados del ambicioso estudio ISoS de la OMS (que incluye 14 cohortes de incidencia y 4 de prevalencia de diferentes países) utiliza como criterio para evaluar los síntomas positivos tras el seguimiento la definición de recuperación proporcionada por Bleuler, así como una puntuación umbral de 60 en la escala de síntomas de la herramienta *Global Assessment of Functioning* (GAF). La tabla 1.4.1.1 recoge los resultados:

Tabla 1.4.1.1. Síntomas después del seguimiento de la muestra ISoS (porcentaje de sujetos). Harrison et al. (2001)

	Muestra de incidencia	Muestra de prevalencia
‘Recuperación’ según Bleuler	48.1%	53.5%
GAF-S >60	54.0%	56.7%

Asimismo se proponen ocho posibles cursos del trastorno esquizofrénico, en función del tipo de brote (agudo o insidioso), el carácter general del curso (episódico o simple) y el estado final ('bueno', que equivaldría a las clasificaciones bleulerianas de 'recuperado' o 'mínimo', o 'pobre', que englobaría los estados 'moderado' y 'severo'). Los resultados obtenidos en función de esta clasificación aparecen en la tabla 1.4.1.2.

Tabla 1.4.1.2. Tipos de curso de Bleuler modificados en la muestra ISoS. Harrison et al. (2001)

<i>Tipo de curso</i>	<i>Muestras de incidencia</i>	<i>Muestra de prevalencia</i>
1) Agudo, episódico, bueno	29.4%	17.7%
2) Insidioso, simple, pobre	14.4%	31.9%
3) Agudo, episódico, pobre	4.9%	1.4%
4) Insidioso, simple, bueno.	10.4%	14.9%
5) Insidioso, episódico, bueno	22.6%	26.2%
6) Agudo, simple, pobre	9.1%	2.8%
7) Insidioso, episódico, pobre	4.0%	1.4%
8) Agudo, simple, bueno	5.3%	3.5%

Los autores también ponen en relación la sintomatología positiva y negativa de los sujetos de la muestra ISoS. En la tabla 1.4.1.3 se indica el porcentaje de sujetos que sigue cada uno de los posibles cursos de evolución de los síntomas positivos durante los últimos dos años de seguimiento (episódico, con episodios de menos de 6 meses de duración; continuo, con remisiones de menos de 6 meses de duración; nunca psicótico). Además, entre paréntesis, se indica el porcentaje de sujetos que, dentro de cada categoría, presentan síntomas negativos prominentes.

Tabla 1.4.1.3. Curso psicótico durante los últimos dos años, con porcentaje de sujetos que muestran síntomas negativos prominentes. Harrison et al. (2001)

<i>Curso psicótico</i>	<i>Muestras de incidencia</i>	<i>Muestras de prevalencia</i>
Episódico	16.6% (17%)	8.5% (-)
Continuo	33.6% (47.6%)	46.4% (47%)
Ni episódico ni continuo	6.9% (-)	4.2% (-)
Nunca psicótico	42.8% (9.1%)	40.8% (1.7%)

Sin embargo, los estudios realizados en los últimos años se caracterizan por la aplicación de una clara diversidad de criterios psicopatológicos. Heiden y Häfner (ander, Heiden W. and Hafner, H., 2000), en un interesante artículo sobre la epidemiología del brote y curso de la esquizofrenia, se hacen eco de la 'opinión tradicional' que adjudica la recuperación completa a aproximadamente un tercio de los esquizofrénicos tratados, una recuperación parcial (caracterizada por episodios repetidos de trastorno, pero con una baja discapacidad asociada) a otro tercio y un curso crónico al tercio

restante. Sin embargo, la evidencia empírica no es tan clara. Los mismos autores comentan su análisis sobre una muestra alemana (la muestra Mannheim, que forma parte del antiguo WHO *Disability Study*, con 56 sujetos diagnosticados con esquizofrenia —CIE-9— y seguidos desde la admisión hasta 14 años más tarde), que, en términos generales, arroja los siguientes resultados:

- Un 60% de los sujetos seguía mostrando claramente síntomas positivos y negativos, (aunque la intensidad de los mismos se hubiera reducido en comparación con el momento de admisión) después de los 14 años de seguimiento.
- Un 15% de los sujetos no mostraba ningún tipo de sintomatología y mantenía el tratamiento con antipsicóticos.
- Un 25% de los sujetos no presentaba sintomatología ni estaba sometido a tratamiento.

Al contrario que Heiden y Häfner, Ganev (Ganev, K., 2000), en su trabajo de seguimiento durante 16 años de una muestra (que forma parte del mencionado estudio ISoS de la OMS) de 55 pacientes búlgaros con brote reciente (como mucho 2 años antes de comenzar el estudio) de psicosis no afectiva diagnosticado entre los años 1978 y 1980 (CIE-9), no categoriza el pronóstico de los sujetos en términos de recuperación sintomática o ausencia de la misma, sino teniendo en cuenta si se ha conseguido o no una mejoría en los síntomas psicóticos (divide el seguimiento en tres subperíodos, realizando una evaluación de los sujetos al final de cada una y comparándola con los resultados previos). Más de la mitad de la muestra, un 54,5%, manifestó dicha mejoría y sólo un 20% sufrió deterioro. Como el mismo autor señala, hay que tener presente que la disminución de los síntomas psicóticos no implica ni mucho menos su desaparición, pues una proporción significativa de pacientes con mejora seguían manteniendo sintomatología severa después del seguimiento. El estudio también evaluaba la discapacidad social en la misma muestra, por lo que retomaremos el estudio de Ganev en el subapartado siguiente.

Se ha asumido la idea de que aquellos sujetos con inicio temprano presentan un peor curso patológico que el resto. Hollis (Hollis, C., 2000) toma una muestra de 51 pacientes con brote en la infancia o adolescencia (edad media de inicio: 14,2 años) presentes en un hospital londinense entre 1973 y 1991. Tras un seguimiento de un promedio de 11,5 años, compara la evolución de los mismos con un grupo de control compuesto por 42 pacientes con diagnóstico de psicosis no esquizofrénica (también con brote temprano). Para realizar la comparación Hollis utiliza una versión modificada del instrumenta *Life Chart* propuesto por el *Multi-Centre Study on the Course and Outcome of Schizophrenia* de la OMS (1992), empleada también en el seguimiento de la muestra ISoS. Define dos tipos de remisión: completa, si el sujeto se halla virtualmente libre de síntomas y recobra su personalidad premórbida; e incompleta, si el sujeto no presenta síntomas psicóticos pero manifiesta algún tipo de sintomatología residual, no psicótica o experimenta un cambio de personalidad. En cuanto a tipos de curso, Hollis propone cuatro diferentes que coinciden con la clasificación vista en Harrison *et al.* (Harrison, G., Hopper, K., Craig, T., Laska, E., Siegel, C., Wanderling, J., Dube, K. C., Ganev, K., Giel, R., an der, Heiden W., Holmberg, S. K., Janca, A., Lee, P. W., Leon, C. A., Malhotra, S., Marsella, A. J., Nakane, Y., Sartorius, N., Shen, Y., Skoda, C., Thara, R., Tsirkin, S. J., Varma, V. K., Walsh, D., and Wiersma, D., 2001):

1. *Curso continuo*. El individuo permanece psicótico la mayor parte del período y, si ocurren remisiones, éstas son breves.
2. *Curso episódico*. El individuo sufre episodios psicóticos discretos (de duración menor a 6 meses) con períodos de remisión (uno de los cuales debe durar al menos 6 meses).
3. *Curso mixto*. Combina características de los dos tipos anteriores.
4. *Curso no psicótico*. Si el individuo no presenta actividad psicótica durante el seguimiento.

Finalmente, la evaluación de los síntomas se consigna en cuatro posibles clasificaciones al modo de Bleuler:

1. *Severos*. El paciente no es capaz de seguir una conversación coherente, no puede trabajar sin supervisión o requiere cuidado constante.
2. *Moderados*. El paciente muestra indicios saludables a pesar de una marcada sintomatología psicótica.
3. *Leves*. El paciente presenta una conducta normal, los síntomas no son detectables en una conversación normal aunque presente actividad psicótica.
4. *Recuperación*. El paciente no presenta síntomas psicóticos o tan sólo presenta síntomas residuales.

Estos criterios nos permiten interpretar los resultados finales obtenidos por Hollis, que aparecen resumidos en la tabla 1.4.1.4.

Tabla 1.1.4. Curso clínico de los pacientes esquizofrénicos y psicóticos no esquizofrénicos de brote infantil o juvenil (porcentajes sobre cada muestra). Hollis (2000).

Curso clínico	Esquizofrenia	Otras psicosis
<i>Remisión del primer episodio</i>		
Completa	12%	50%
Incompleta	40%	45%
Permanecieron psicóticos	48%	5%
<i>Tipo de curso</i>		
Continuo	50%	17%
Mixto	28%	7%
Episódico	16%	71%
No psicótico	6%	5%
<i>Severidad de los síntomas</i>		
Severos	50%	17%
Moderados	28%	7%
Leves	16%	71%
Recuperación	6%	5%
<i>Remisión en el seguimiento</i>		
Completa	12%	52%
Mixta	8%	7%
Incompleta	32%	31%
Nunca en remisión	48%	10%

Los resultados claramente resultan más pesimistas para el grupo esquizofrénico que para el formado por otras psicosis.

Ruggeri *et al.* (Ruggeri, M., Lasalvia, A., Tansella, M. *et al*, 2004) utilizan la conocida herramienta BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*) sobre una muestra de 107 italianos diagnosticados de esquizofrenia (diagnóstico CIE-10) y obtienen un

empeoramiento general en la muestra (puntuación media significativamente superior a la de la línea de base) después de un seguimiento de 3 años. Analizando el resultado conjunto por subescalas, a pesar de que todas manifiestan una tendencia hacia el deterioro, sólo en un caso ésta es significativa: en los síntomas negativos, que parecen ser los responsables del incremento de la puntuación media obtenida al final del período de seguimiento. No obstante, la mayoría de los sujetos (74%) mantuvo su puntuación en el BPRS después de los 3 años, frente a un 18% que la vio empeorar y un 8% para los que mejoró. La tabla 1.4.1.5 recoge los porcentajes desglosados por subescalas.

Tabla 1.4.1.5. Cambios en las puntuaciones BPRS de una muestra de 107 sujetos diagnosticados de esquizofrenia después de tres años de seguimiento según Ruggeri et al. (2004). En negrita aparecen resaltadas las diferencias estadísticamente significativas.

	Puntuación media en la línea de base. Media (desv.).	Puntuación media después del seguimiento. Media (desv.).	Sujetos que empeoraron en la puntuación (%)	Sujetos que mantuvieron estable la puntuación (%)	Sujetos que mejoraron en la puntuación (%)
BPRS (puntuación total)	1.5 (0.5)	1.6 (0.5)	18%	74%	8%
Ansiedad / Depresión	1.7 (0.8)	1.8 (0.7)	22%	62%	16%
Síntomas positivos	1.8 (1.0)	1.9 (1.1)	26%	52%	22%
Síntomas negativos	1.3 (0.4)	1.5 (0.7)	28%	67%	5%
Manía	1.2 (0.4)	1.3 (0.4)	13%	81%	6%

Leung y Chue (Leung, A. and Chue, P., 2000) han llevado a cabo una reciente y completa revisión de la literatura existente sobre diferencias por sexo en el trastorno esquizofrénico. En el apartado correspondiente a sintomatología, los autores llegan a la conclusión de que los hombres exhiben más síntomas negativos, mientras que las mujeres muestran una mayor sintomatología afectiva y atípica (disforia, depresión, irritabilidad, hostilidad, afecto inapropiado, impulsividad, sexualidad inapropiada, delirios sexuales, conducta bizarra), si bien las diferencias son de escasa magnitud. En cuanto a síntomas positivos, la revisión parece mostrar que son experimentados en el mismo grado independientemente del sexo, si bien en los sujetos femeninos parecen más comunes ciertas manifestaciones patológicas como las alucinaciones auditivas y los delirios de persecución. Asimismo recoge el resultado de un estudio de Lindamer *et al.* (Lindamer, L. A., Lohr, J. B., Harris, M. J. et al, 1999), que encuentra un efecto de interacción y sexo en cuanto al pronóstico de la evolución sintomática: las mujeres con brote tardío presentan menos síntomas negativos que las mujeres con brote temprano,

pero también menos que los hombres con brote tardío. En las mujeres, que no en los hombres, existe correlación entre la edad de inicio y la severidad de los síntomas negativos.

No todos los estudios se centran sobre la evolución de la esquizofrenia a medio o largo plazo. Häfner *et al.* (Hafner, H., Maurer, K., Loffler, W. et al, 2003) dedican un artículo reciente al curso temprano del trastorno, pretendiendo comprobar mediante técnicas de ecuaciones estructurales la validez de algunos modelos clásicos de desarrollo (los modelos de Conrad y Docherty) a partir de los datos del estudio ABC. Los resultados, sin embargo, impiden aceptar los modelos. No obstante, la información proporcionada por el propio estudio ABC (publicada previamente por los autores, pero retomada en el artículo) parece mostrar un orden temporal patológico predeterminado de la fase prodrómica de la esquizofrenia, caracterizado por la aparición, sucesivamente, de un estadio depresivo (alrededor de 3 años antes de la primera admisión), un estado disfórico (entre 2,5 y 3 años antes de la primera admisión), síntomas negativos y discapacidad social (entre 2 y 2,5 años antes de la primera admisión), disforia (entre 1,5 y 2 años antes de la primera admisión) y una fase de transición hasta el primer episodio psicótico (desde 1,5 años antes de la primera admisión).

No hay razones que nos hagan suponer que los pacientes españoles diagnosticados de esquizofrenia constituyan un grupo con características diferentes a los sujetos que padecen el trastorno en el resto de países. Estudios como el de Vázquez *et al.* (Vázquez, A. J., Ruiz, F., Ramos, E., Gallego, C., León, M., Carmona, D., Zamora, M. A., López, M., Llamas, A., and Méndez, A., 1995) sobre una muestra de 56 casos en un distrito sevillano seguidos hasta 1989 parecen apuntar a la hipótesis de los tres tercios (un tercio de los pacientes mejora, un tercio empeora y un tercio se mantiene). En realidad, los resultados son ligeramente más positivos: analizando las evaluaciones realizadas a los sujetos mediante la escala BPRS, los autores obtienen que un 39,3% tendió a mejorar, un 30,4% a empeorar y otro 30,4% se mantuvo. Un 56% de los sujetos sufrió el trastorno durante 10 años o más, un 12,7% entre 6 y 10 años, un 27,3% entre 3 y 5 años y sólo un 3,6% lo padeció entre uno y dos años. El tiempo medio de evolución del trastorno fue de 13,5 años.

1.4.2. Medidas de funcionamiento y discapacidad.

En los últimos años, la consideración ajuste social y el funcionamiento de los individuos diagnosticados de esquizofrenia ha cobrado un gran interés, tanto como objeto de estudio en sí mismo como al respecto de su relación con otras medidas —por ejemplo, Loebel *et al.* (Loebel, A., Siu, C., and Romano, S., 2004), en un re-análisis que sigue a 270 pacientes tratados con ziprasidona, encuentra que el funcionamiento cognitivo, evaluado mediante las subescalas PANSS, predice significativamente el funcionamiento social—. Harrison *et al.* (Harrison, G., Hopper, K., Craig, T., Laska, E., Siegel, C., Wanderling, J., Dube, K. C., Ganev, K., Giel, R., an der, Heiden W., Holmberg, S. K., Janca, A., Lee, P. W., Leon, C. A., Malhotra, S., Marsella, A. J., Nakane, Y., Sartorius, N., Shen, Y., Skoda, C., Thara, R., Tsirkin, S. J., Varma, V. K., Walsh, D., and Wiersma, D., 2001), al analizar los resultados del estudio ISoS utilizan dos medidas de curso favorable en cuanto a funcionamiento y discapacidad: una puntuación superior a 60 en la escala GAF de discapacidad y una calificación final de “excelente” o “bueno” (>2) en la herramienta WHO *Disability Assesment Schedule* (DAS) (Jablensky, A., Schwarz, R., and Tomov, T., 1980). La tabla 1.4.2.1 muestra los porcentajes de sujetos que satisficieron estos criterios al final del seguimiento:

Tabla 1.4.2.1. *Porcentaje de sujetos diagnosticados de esquizofrenia con buen curso sociofuncional según las puntuaciones de las herramientas DAS y GAF-D tras el seguimiento en la muestra ISoS. Harrison et al. (2001)*

	Muestras de incidencia	Muestras de prevalencia
DAS	33.4	47.7
GAF-D	50.7	60.3

En su ya mencionado estudio, Ganev (Ganev, K., 2000), además de la evolución de los síntomas positivos, encara el problema del curso de la discapacidad social en la misma muestra de 60 sujetos seguidos durante 16 años. El criterio es análogo al considerado con los síntomas: se realizan tres evaluaciones (utilizando ahora herramientas de medida del funcionamiento, como la escala DAS) y se analiza si el curso supone una mejora, un empeoramiento o si, por el contrario, se mantiene estable. Un 29,1% de los sujetos mostró tendencia a la mejora, mientras que un 45,5% presentó deterioro.

Ruggeri *et al.* (Ruggeri, M., Lasalvia, A., Tansella, M., Bonetto, C., Abate, M., Thornicroft, G., Allevi, L., and Ognibene, P., 2004) se basan en la escala GAF para analizar el funcionamiento global de la muestra italiana ya descrita en el subapartado anterior. Los resultados globales no son muy alentadores, pues los sujetos evaluados presentan funcionamiento pobre en la línea de base y una tendencia media al empobrecimiento después de los 3 años de seguimiento. Sin embargo, esta disminución en la puntuación media de la muestra no llega a ser estadísticamente significativa. Analizando individuo a individuo, en las cifras también se impone el deterioro funcional: casi la mitad de sujetos empeoró (47%), si bien un 30% manifestó una mejora en la puntuación y un 23% se mantuvo estable. La tabla 1.4.2.2 refleja los resultados, que coinciden casi exactamente con los obtenidos por Ganev.

Tabla 1.4.2.2. Cambios en las puntuaciones GAF de una muestra de 107 sujetos después de tres años de seguimiento según Ruggeri *et al.* (2004).

	Puntuación media en la línea de base. Media (desv.).	Puntuación media después del seguimiento. Media (desv.).	Sujetos que empeoraron en la puntuación (%)	Sujetos que mantuvieron estable la puntuación (%)	Sujetos que mejoraron en la puntuación (%)
Puntuación GAF	56.5 (16.3)	53.4 (17.0)	47%	23%	30%

Häfner y colaboradores (Hafner, H., Maurer, K., Loffler, W., an der, Heiden W., Hambrecht, M., and Schultze-Lutter, F., 2003) en un reciente artículo retoman los resultados del estudio ABC, presentando el seguimiento durante 5 años de la discapacidad social (evaluada con la herramienta DAS) de una muestra de 115 sujetos diagnosticados de esquizofrenia. El curso presentó diferencias significativas entre hombres y mujeres, siendo más favorable para estas últimas. Los varones mostraban una puntuación en torno a 2,75 en el momento de la admisión y tras la aplicación del tratamiento (1 año después) quedaría estabilizada alrededor de 2 (valor límite para considerar discapacidad social según la escala DAS) a lo largo del seguimiento. Las mujeres, por el contrario presentaban una puntuación inicial ligeramente superior a 1,5 (por tanto, inferior al umbral de discapacidad social) que se mantenía (con una ligera disminución) durante todo el seguimiento

En su completo estudio sobre un grupo de 65 sujetos diagnosticados (entre 1976 y 1987) de esquizofrenia con inicio antes de los 18 años (según criterio CIE-9) y con un

seguimiento de 10 años, Lay y colaboradores (Lay, B., Blanz, B., Hartmann, M. *et al*, 2000) (mediante el uso de la herramienta DAS), hallaron en un 20% ausencia o nivel mínimo de disfunción (ninguna disfunción, 12,5%; mínima, 14,1%), mientras que casi dos tercios de la muestra (66%) sufrían una disfunción grave (seria, 29,7%; muy seria, 31,3%; máxima, 4,7%). El informe de los autores incluye también un análisis mediante regresión logística de los posibles factores predictores de la discapacidad social a largo plazo, encontrando significativos los siguientes: grado de síntomas positivos al recibir el alta (OR=1,46), nivel de competencia social al recibir el alta (OR=0,87) y haber sufrido más de dos episodios que requiriesen internamiento (OR=10,69).

El funcionamiento social del subgrupo de brote infantil o adolescente también es contemplado por Hollis (Hollis, C., 2000) en el estudio de comparación, ya comentado en el subapartado previo en su vertiente psicopatológica, de 51 sujetos con un grupo de control de 42 individuos con otro tipo de psicosis diagnosticada (en ambos casos con inicio temprano). En este caso, se utiliza como medida de evaluación la herramienta GAF (escala de discapacidad). El autor concluye, como era de esperar, que existen diferencias significativas entre los dos tipos de psicóticos, claramente desfavorables para los diagnosticados de esquizofrenia. Para estos, la puntuación promedio fue 42,6, mientras que para el grupo de control alcanzó el valor 59,7.

El uso de medidas cualitativas y de criterios menos restrictivos puede arrojar resultados más positivos acerca del funcionamiento social de los sujetos diagnosticados de esquizofrenia. Por ejemplo, en un reciente artículo Haro y colaboradores (Haro, J. M., Edgell, E. T., Novick, D. *et al*, 2005), llegan a resultados más optimistas tras analizar la muestra de más de 10.000 pacientes ambulatorios diagnosticados de esquizofrenia de 10 países de la Unión Europea que constituye el estudio SOHO (*Pan-European Schizophrenia Outpatient Health Outcome*). Evaluando el porcentaje de sujetos “socialmente activos” (se considera como tales a aquellos que hayan mantenido algún contacto social en las 4 semanas previas a la evaluación) en el momento de iniciar o cambiar el tratamiento con antipsicóticos y después de 6 meses de seguimiento se aprecia un claro incremento independientemente del tipo de fármaco prescrito (ver tabla 1.4.2.3).

Tabla 1.4.2.3. Aumento del porcentaje de pacientes esquizofrénicos “socialmente activos” en función del tratamiento después de 6 meses de seguimiento en el estudio SOHO. Haro *et al.* (2004).

Tratamiento:	Olanz.	Risperid.	Quetiapina	Amisulprida	Clozapina	Antipsi. Típicos (orales)	Antipsi. Típicos (“depot”)	Más de un antipsi.	Total
Línea de base	66.5	69.7	67.4	69.8	64.6	70.2	66.9	61.2	67.3
Seguimiento de 6 meses	84.6	82.4	78.9	82.2	81.6	80.3	78.3	84.8	83.0

La importancia del estudio del funcionamiento y de la calidad de vida de los sujetos diagnosticados de esquizofrenia también ha adquirido relevancia en el ámbito español, y se ha traducido en la aparición de diversas publicaciones. En un reciente trabajo, Bobes *et al.* analizan tanto el concepto de calidad de vida y su aplicación al caso del trastorno esquizofrénico, como las distintas herramientas de evaluación disponibles (Bobes, J., Garcia-Portilla, P., Saiz, P. A. *et al.*, 2005). En cuanto a la investigación sobre el funcionamiento de los sujetos diagnosticados de esquizofrenia en España, escasean los estudios con muestras de la suficiente amplitud como para extraer conclusiones incontestables. Por ejemplo, Vázquez *et al.* (Vázquez, A. J., Ruiz, F., Ramos, E., Gallego, C., León, M., Carmona, D., Zamora, M. A., López, M., Llamas, A., and Méndez, A., 1995), aplican sobre una muestra de 78 casos de esquizofrenia hospitalizados en un distrito sevillano en 1989 el Inventario de Evaluación de Conducta Social (SBAS) —cuyas características han sido descritas por Platt *et al.* (Platt, S., Weyman, A., Hirsch, S. *et al.*, 1980)—, una entrevista semiestructurada concebida para evaluar la conducta social de los pacientes y sus relaciones en el entorno familiar. Aunque los autores obtienen que sólo un 4,3% de los sujetos se desempeñaba a un nivel normalizado en todas las áreas consideradas, los resultados parecen más positivos si estudiamos cada uno de los roles por separado: las dimensiones de Afecto, Conversación Cotidiana y Apoyo fueron las mejor ejecutadas por los sujetos, de modo que el porcentaje de sujetos que alcanzó un nivel normal en cada una de ellas fue, respectivamente, el 70%, 57% y 55%. El área en el que se produjeron los peores resultados fue Estudio/Trabajo. Sólo un 24,4% alcanzaron un funcionamiento normal. En cuanto a calidad de vida, es obligado destacar en primer lugar la submuestra española del estudio SOHO, ya comentado. Duno *et al.* (Duno, R., Pousa, E., Domenech, C. *et al.*, 2001) han realizado un estudio transversal para evaluar la calidad de vida subjetiva asociada a la esquizofrenia crónica a partir de una muestra de 44

pacientes ambulatorios catalanes diagnosticados con el DSM-IV. Los resultados obtenidos apuntan a un moderado nivel de satisfacción en los sujetos. Un estudio más reciente también centrado en el estudio de las necesidades de los pacientes españoles diagnosticados de esquizofrenia es el llevado a cabo por Ochoa *et al.* (Ochoa, S., Haro, J. M., Autonell, J. *et al.*, 2003). A partir de una muestra de 231 pacientes ambulatorios seleccionados aleatoriamente, los autores encontraron que el número medio de necesidades por individuo detectadas por el personal sanitario (6,6) resultaba significativamente superior al número de necesidades detectado en promedio por los pacientes (5,36). La misma distinción se apreciaba al considerar necesidades no satisfechas. Las necesidades más frecuentemente detectadas por los pacientes tenían que ver con síntomas psicóticos, mantenimiento del hogar, comida e información, mientras que las más frecuentemente detectadas por el personal sanitario hacían referencia a síntomas psicóticos, compañía, actividades diarias, mantenimiento del hogar, comida e información.

Tampoco debería omitirse la mención de la investigación centrada en el desarrollo y validación de herramientas de evaluación de calidad de vida a partir de muestras españolas de pacientes diagnosticados de esquizofrenia, como por ejemplo la validación psicométrica del instrumento EQ-5D llevada a cabo por Prieto *et al.* a partir de una muestra española de más de 2500 pacientes (Prieto, L., Sacristan, J. A., Hormaechea, J. A. *et al.*, 2004) o el desarrollo y aplicación a muestras esquizofrénicas de la herramienta SQLQ (*Sevilla Quality of Life Questionnaire*) (Giner, J., Ibáñez, E., Baca, E. *et al.*, 1997; Giner, J., Bobes, J., Cervera, S. *et al.*, 2004).

En cualquier caso, a modo de conclusión, podría afirmarse que los análisis locales parecen arrojar datos que no difieren mucho de los obtenidos en las investigaciones realizadas en otros países.

Incorporación al trabajo.

Según la información recopilada a partir de la muestra de incidencia del estudio ISoS (Harrison, G., Hopper, K., Craig, T., Laska, E., Siegel, C., Wanderling, J., Dube, K. C., Ganev, K., Giel, R., an der, Heiden W., Holmberg, S. K., Janca, A., Lee, P. W., Leon, C. A., Malhotra, S., Marsella, A. J., Nakane, Y., Sartorius, N., Shen, Y., Skoda, C., Thara, R., Tsirkin, S. J., Varma, V. K., Walsh, D., and Wiersma, D., 2001), un 56,8% de los casos considerados había desempeñado un trabajo durante la mayor parte del período comprendido en los dos años previos a la evaluación. Las muestras de

prevalencia arrojan un resultado ligeramente superior, 69,2%. No obstante, se debe tener presente que la definición de empleo utilizada por Harrison y colaboradores es excesivamente amplia, pues engloba tanto trabajo económicamente remunerado como labores domésticas. La aplicación sobre los mismos datos de un criterio más restringido, ciñendo la definición de trabajo a un empleo retribuido, reduce los porcentajes a aproximadamente un 65% de los valores iniciales: un 37,0 (muestras de incidencia) y 46,2 (muestras de prevalencia). Asimismo, se aprecia una diferencia significativa en cuanto a sexo que favorece a los hombres, muy probablemente debida a las condiciones del mercado laboral en los países menos desarrollados incluidos en el estudio (desafortunadamente en el artículo no se analiza el efecto del grado de progreso económico del país en los resultados finales): 45,4% hombres con empleo remunerado frente a tan solo un 28,4% de mujeres en las muestras de incidencia; en las de prevalencia la desigualdad se incrementa con unas cifras de 64,8% y 18,8%, respectivamente.

Las diferencias entre países desarrollados y en desarrollo en el citado estudio ISoS sí son tratadas en el artículo de Hopper y Wanderling (Hopper, K. and Wanderling, J., 2000), que consideran idéntica definición de trabajo (tanto remunerado como doméstico, durante los últimos dos años), obteniendo porcentajes que difieren significativamente según las naciones consideradas: 46% (desarrolladas) frente a 73% (en desarrollo). Desgraciadamente, no se desglosan estos porcentajes por sexo ni por tipo de trabajo realizado (retribuido o casero). Si extrapolamos los datos obtenidos por Harrison *et al.*, podemos suponer que alrededor de un 65% de estos sujetos recibirá sueldo por su actividad, por lo que la cifra bruta de empleados en países desarrollados se situaría casi en uno de cada tres sujetos diagnosticados de esquizofrenia (aproximadamente el 30%).

Algunos artículos publicados desde entonces muestran unos resultados menos favorables en cuanto a la adaptación de los sujetos diagnosticados de esquizofrenia al mercado laboral. Resnick, Rosenheck y Lehman (Resnick, S. G., Rosenheck, R. A., and Lehman, A. F., 2004), sobre una muestra de 825 sujetos evaluados en el estudio PORT, han hallado que sólo un 15,9% de los mismos trabajaban a cambio de un sueldo. Ahora bien, un 78,6% de los sujetos declaraba gozar de unos ingresos durante el mes anterior superiores a 300 \$ (50,2% entre 300 y 900 \$, 28,4% superior a 900 \$). El dato deja al descubierto la necesidad de considerar, antes de extraer cualquier conclusión, el sistema de ayudas públicas proporcionado a los sujetos con discapacidad mental en cada país.

Una fuerte dotación económica asociada a pensiones de invalidez y bajas laborales podría frenar la incorporación de los sujetos diagnosticados de esquizofrenia al mundo laboral y, dado que tales ayudas son más frecuentes en estados económicamente acomodados, éste podría ser un factor a tener en cuenta a la hora de explicar la diferencia de porcentajes observada por Hopper y Wanderling, claramente favorable a los países en desarrollo.

Sobre una muestra de más de 10.000 pacientes ambulatorios diagnosticados de esquizofrenia en 10 países de la Unión Europea, Haro *et al.* (Haro, J. M., Edgell, E. T., Novick, D., Alonso, J., Kennedy, L., Jones, P. B., Ratcliffe, M., and Breier, A., 2005) , a partir de dos evaluaciones (una antes de cambiar tratamiento antipsicótico o de iniciarlo por vez primera, la otra después de 6 meses) hallan que un 20.7% de los sujetos disfrutaban de trabajo remunerado en la línea de base y un 22,9% después del seguimiento. De este resultado se podría deducir que, al menos a corto plazo, el tratamiento no favorece significativamente las expectativas de empleo de los sujetos. En su investigación sobre el curso del trastorno, Di Michele y Bolino (Di Michele, V. and Bolino, F., 2004) encuentran que sólo un 22,5 % de los pacientes de la muestra tienen trabajo. No obstante, el número relativamente reducido de sujetos que componen la muestra (40) puede suponer una desventaja en cuanto a la generabilidad de los resultados respecto a los estudios citados previamente. Lay y colaboradores (Lay, B., Blanz, B., Hartmann, M., and Schmidt, M. H., 2000), sobre una muestra de 65 casos con brote en la adolescencia, encuentran que un 24,6% (26,3% en hombres, 22,2% en mujeres) gozan de fuentes de ingresos y apoyo que dependen de sí mismos (el porcentaje restante se repartiría entre asistencia pública —36,9%— y familiar —padres o esposa, 38,5%). Asimismo, encuentran que un 29% de los sujetos ha logrado un empleo no protegido en el momento de la evaluación, un 23% dispone de empleo protegido fuera del ámbito clínico, un 23% está ocupado en el entorno clínico con poca o nula retribución y un 25% carece completamente de cualquier tipo de trabajo. Interesante resulta comprobar que las diferencias por sexo se reducen respecto a las mostradas por Harrison y colaboradores, lo que parece corroborar que éstas se debían al peso en los porcentajes totales de los países no desarrollados. Los investigadores también prestan atención a la discapacidad educacional y ocupacional de los sujetos. Un 18,5 % no presentan discapacidad, 24,6% presentan discapacidad leve, un 20% moderada, un 18% severa y un 9,2% completa. Mediante un análisis de regresión logística, se encuentra que los dos principales predictores de discapacidad

educacional/ocupacional serían la duración de la hospitalización durante el primer episodio (OR=1.25) y haber experimentado más de dos episodios que requiriesen admisión (OR=15.11). No obstante, ha de considerarse cierto sesgo pesimista en estos resultados, debido a la temprana edad del brote (edad de primera admisión entre 11 y 18 años) que implica una fuerte limitación en la formación académica y laboral de los sujetos y que sin duda reduce su incorporación al mercado. Por tanto, es de esperar que el porcentaje real de sujetos diagnosticados de esquizofrenia empleados en términos globales sea considerablemente superior al proporcionado por Lay y colaboradores.

Häfner *et al.* (Häfner, H., Maurer, K., Löffler, W., an der, Heiden W., Hambrecht, M., and Schultze-Lutter, F., 2003) en su artículo previamente mencionado, consideran como período de estudio el curso temprano de la esquizofrenia, definido éste como el período de tiempo que transcurre desde la aparición de los primeros signos de desorden mental hasta la primera admisión. Los resultados: un porcentaje de empleo del 33% en el momento del primer indicio patológico (edad promedio: 24 años) elevándose a un 44% en la toma de contacto con los recursos de salud (edad promedio: 30 años). Los datos están limitados por el número relativamente reducido de sujetos (n=57, una submuestra del total de individuos que participaron en el estudio ABC), pero el trabajo cuenta en su favor con el uso de un grupo de control emparejado de individuos sanos que permite inferir el porcentaje de empleo en la población general (42% y 58% a los 24 y 30 años, respectivamente). La comparación entre ambos grupos sólo arroja diferencias significativas entre sujetos diagnosticados de esquizofrenia y población general en el momento de la primera admisión, lo que parece indicar que los problemas laborales aparecen ya antes del diagnóstico y no como efecto del estigma derivado de la 'etiquetación' como 'esquizofrénico'. El artículo puede interpretarse como advertencia de lo peligroso que puede resultar un mero análisis de porcentajes en términos absolutos, sin tomar en consideración tendencias generales de empleo que se superpondrían al efecto del trastorno. Para evitar tales problemas sería aconsejable el uso de medidas que pusieran en relación el porcentaje de sujetos diagnosticados de esquizofrenia con trabajo y la cifra equivalente en la población general (*odds ratios*, *ratios* estandarizadas...). En el mismo artículo, Häfner y colaboradores analizan también el porcentaje de empleo en el total de la muestra ABC (232 sujetos, 108 hombres, 124 mujeres) obteniendo valores superiores, especialmente en el caso femenino: 45% total, 37% en hombres, 52% en mujeres (la diferencia es estadísticamente significativa). Como en el estudio de Lay y colaboradores, los resultados obtenidos parecen demostrar

que la diferencia a favor del empleo masculino mostrada en el artículo de Harrison ya no se observa cuando consideramos únicamente países desarrollados, apreciándose incluso en este caso una inversión en el sentido de la discrepancia según el sexo.

Una aproximación que se aparta del resto es la ofrecida por Samele *et al.* (Samele, C., van Os, J., McKenzie, K. et al, 2001), que investigan la relación del estatus socioeconómico con diversas medidas de pronóstico de las psicosis. Los autores hallan diferencias significativas entre los dos grupos extremos (trabajadores no manuales y desempleados) en curso de sintomatología negativa, funcionamiento y necesidades insatisfechas, mientras que no las encuentran en días de hospitalización, otros síntomas, calidad de vida e insatisfacción con los servicios de salud.

En conclusión, los datos aportados en diversos artículos con posterioridad al año 2000 parecen tender a confirmar los resultados obtenidos en el estudio ISoS de la OMS, situarían el porcentaje de sujetos con esquizofrenia con un empleo remunerado en el rango de un 20-40%. Sin embargo, la información obtenida dista mucho de ser concluyente. Se necesitan nuevas investigaciones que tomen en consideración factores socioeconómicos coyunturales como el nivel de protección económica proporcionado por el Estado a los individuos con discapacidad mental o los datos generales de empleo en el área de estudio. La tabla 1.4.2.4 resume los resultados obtenidos.

Tabla 1.4.2.4. Porcentaje de sujetos con esquizofrenia con empleo.

Estudio	Año	País	Sujetos (N)	Edad	Diagnóstico	Sujetos esquizofrénicos con empleo (%)
Hopper y Wanderling	2000	Varios	319 (países desarrollados)	Adultos	CIE-10	46 (*)
Hopper y Wanderling	2000	Varios	183 (países en desarrollo)	Adultos	CIE-10	73 (*)
Lay et al.	2000	Alemania	65	Brote entre 11 y 18 años	CIE-9	29 (**)
Harrison et al.	2001	Varios	502 (muestras incidencia ISoS)	Adultos	CIE-10	37.0
Harrison et al.	2001	Varios	142 (muestras prevalencia ISoS)	Adultos	CIE-10	46.2
Häfner et al.	2003	Alemania	57 (primer síntoma de desorden)	Adultos	CIE-9	33
Häfner et al.	2003	Alemania	57 (primera admisión)	Adultos	CIE-9	44
Di Michele y Bolino	2004	Italia	40	Adultos	CIE-10, DSM-IV	22.5
Resnick, Rosenheck y Lehman	2004	Estados Unidos	825	Adultos	Datos procedentes del estudio PORT	15.9
Haro et al.	2005	Diez países de la Unión Europea	10972 pacientes ambulatorios	Adultos		21.2

(*): El porcentaje incluye tanto a los individuos con trabajo remunerado como los dedicados a labores domésticas.

(**): Excluye el porcentaje de individuos con empleo especialmente protegido.

En España, son escasos estudios realizados al respecto: Vázquez *et al.* (Vázquez, A. J., Ruiz, F., Ramos, E., Gallego, C., León, M., Carmona, D., Zamora, M. A., López, M., Llamas, A., and Méndez, A., 1995), a partir de la observación de la población con esquizofrenia de un distrito sevillano, obtienen un porcentaje de inactividad laboral del 82,1%, aunque aproximadamente dos tercios de los sujetos contaban con experiencia laboral previa; Iglesias García (Iglesias García, C., 2001), considerando los casos asturianos con primera admisión entre 1987 y 1997, encuentra que un 23,1% de los sujetos no disponía de trabajo, un 8,7% estaban cursando algún tipo de estudios, un 17,0% se dedicaban a labores domésticas, un 18,2% o bien estaban jubilados o bien habían recibido la incapacidad permanente y sólo un 22,1% disfrutaba de un trabajo en activo; Mata *et al.* (Mata, I., Beperet, M., Madoz, V., and Grupo PSICOST, 2000), estudiando la población Navarra entre los años 1993 y 1997, cifran en un 30,5% el porcentaje de hombres diagnosticados de esquizofrenia laboralmente activos, mientras que para las mujeres la cifra cae a un 15,6%; también resulta considerable la cifra de pensionistas —59,3% en hombres, 50% en mujeres—, mientras que son reducidas las de parados —6,8% en hombres, 15,6% en mujeres—, labores domésticas —1,7% en hombres, 9,4% en mujeres— y estudiantes —1,7% en hombres, 3,1% en mujeres—. Resultan especialmente interesantes las conclusiones a las que llegan Vázquez Barquero *et al.* (Vázquez-Barquero, J. L., Cuesta Nunez, M. J., de la, V, Herrera, Castanedo S., Gaité, L., and Arenal, A., 1995) a partir del estudio sobre el primer episodio del trastorno en la comunidad cántabra: un porcentaje considerable de los sujetos que contactaron por primera vez con un profesional psiquiátrico (un 41,86% de los hombres y un 60,46% de las mujeres) no gozaban de empleo. Puesto que se trataba de primeros episodios, los autores señalan que la mala situación laboral, además de una consecuencia de la evolución del trastorno, podría ser una característica de funcionamiento premórbido e incluso uno de los factores sociales “negativos” predictores de la esquizofrenia.

Admisión en hospitales.

Di Michele y Bolino (Di Michele, V. and Bolino, F., 2004), sobre la aludida muestra de 40 sujetos seguidos desde una fase estable del trastorno durante tres años, encuentran que alrededor de la mitad de los mismos han sido admitidos en hospitales durante el período considerado, y aproximadamente una tercera parte han padecido admisiones compulsivas (los resultados son mucho más interesantes analizados en

función de los grupos de pronóstico que proponen Di Michele y Bolino, ver tabla 1.4.3.2 en el último apartado).

Como parte de su estudio multidimensional de una cohorte de 107 pacientes diagnosticados de esquizofrenia a lo largo de 3 años, Ruggeri *et al.* (Ruggeri, M., Lasalvia, A., Tansella, M., Bonetto, C., Abate, M., Thornicroft, G., Allevi, L., and Ognibene, P., 2004) comparan el uso de servicios de salud por parte de los sujetos de la muestra antes y después del seguimiento. No se hallaron diferencias significativas en cuanto a admisiones en hospital (25% en línea de base, 23% tras el período de tres años), pero sí en lo que se refiere al cuidado ambulatorio (el porcentaje de individuos asciende de un 49% inicial a un 64% final) y al cuidado domiciliario (el porcentaje de enfermos que requirieron alguna visita creció de un 35% al 49%). Estas cifras evidencian el hecho de que, aunque el número de admisiones en hospital permanezca constante, ello no tiene por qué significar que el uso de servicios de salud por parte de los enfermos también lo haga.

Un caso especial está constituido por los sujetos con brote en la niñez o en la adolescencia. Lay y colaboradores (Lay, B., Blanz, B., Hartmann, M., and Schmidt, M. H., 2000), tras un seguimiento de 10 años de una muestra de 65 sujetos con brote infantil o juvenil, han encontrado cifras notablemente elevadas de rehospitalización. Sólo un 16,9% de los pacientes no había sufrido una nueva admisión en el período considerado. Un 27,7% había sido ingresado entre una y dos veces por un nuevo episodio y más de la mitad de la muestra, un 55,4%, había experimentado más de dos admisiones (tabla 1.4.2.5).

Tabla 1.4.2.5. Recaídas y rehospitalización en el seguimiento de esquizofrénicos de brote infantil y juvenil. Lay et al. (2000).

<i>Episodios tratados con admisión desde el brote</i>	<i>Muestra total</i>	<i>Hombres</i>	<i>Mujeres</i>
Ninguno	16.9%	15.8%	18.5%
Entre 1 y 2	27.7%	31.6%	22.2%
Más de 2	55.4%	52.6%	59.3%

Lay y colaboradores obtienen, por tanto, un porcentaje total de pacientes que requiere hospitalización del orden de un 80%. La elevada cifra podría ser explicada por el carácter temprano del brote esquizofrénico que presentan los sujetos, asociado con una peor evolución del trastorno.

Necesidades de cuidado.

En su completo estudio sobre distintas medidas de curso de la esquizofrenia ya mencionado a lo largo de subapartados anteriores, Ruggeri *et al.* (Ruggeri, M., Lasalvia, A., Tansella, M., Bonetto, C., Abate, M., Thornicroft, G., Allevi, L., and Ognibene, P., 2004) abordan también el análisis de las necesidades de cuidado evaluadas por los propios pacientes mediante la herramienta CAN (*Camberwell Assessment of Need*) (Slade, M., Thornicroft, G., Loftus, L. *et al.*, 1999). A pesar de que el número total de necesidades no difería significativamente en la muestra (en términos globales) tras los 3 años de seguimiento, al considerar los distintos subdominios que permite el instrumento los investigadores sí aprecian un descenso en demandas sociales y de salud, mientras que, por el contrario, se incrementan las relacionadas con funcionamiento (tabla 1.4.2.5). Asimismo, se estudió mediante ratios la relación (tanto en línea de base como después del seguimiento) entre demandas satisfechas e insatisfechas, claramente favorable a las primeras excepto en el caso de las necesidades sociales y de funcionamiento (tabla 1.4.2.6).

Estudiando los pacientes de manera individual, vuelve a asociarse un resultado más negativo a las escalas sociales. Las necesidades ausentes en línea de base tienden a permanecer ausentes tras el seguimiento; las ya presentes, tienden a mejorar, probablemente debido a la aplicación de un tratamiento eficaz. Estos resultados desgraciadamente no pueden generalizarse al ámbito de las demandas sociales. Aunque los sujetos que no presentaban necesidades en la línea de base mantienen mayoritariamente (84%) la misma situación después del seguimiento, sólo un 17 % de aquellos que reconocían inicialmente cubiertas sus demandas sociales mantienen esta condición al avanzar el curso del trastorno (un 48% de los mismos no reconoce este tipo de necesidades y un 35% las juzga insatisfechas). Las cifras se tornan más dramáticas al considerar aquellos sujetos que ya consideraban sus demandas insatisfechas en la línea de base. Un 54% mantiene la apreciación tras el seguimiento y sólo un 7% parece haberlas satisfecho (tabla 1.4.2.7).

Tabla 1.4.2.5. Puntuaciones CAN totales y por dominios en línea de base y tras el seguimiento. En negrita aparecen resaltadas las diferencias estadísticamente significativas. Ruggeri et al. (2004).

	CAN total	Salud	Básicas	Sociales	Servicio	Funcionamiento
Necesidades totales. Media (desv.).						
Línea de base	4.8 (3.2)	1.7 (1.2)	0.7 (1.0)	1.0 (1.0)	0.6 (0.8)	0.5 (0.8)
Seguimiento	4.6 (3.1)	1.5 (1.1)	0.8 (0.9)	0.8 (0.9)	0.6 (0.7)	0.8 (1.0)
Necesidades satisfechas. Media (desv.).						
Línea de base	3.5 (2.8)	1.4 (1.0)	0.6 (0.9)	0.5 (0.7)	0.4 (0.6)	0.6 (0.9)
Seguimiento	3.1 (2.3)	1.1 (0.9)	0.7 (0.9)	0.2 (0.4)	0.4 (0.6)	0.7 (0.9)
Necesidades insatisfechas. Media (desv.).						
Línea de base	1.3 (1.8)	0.4 (0.7)	0.1 (0.4)	0.5 (0.8)	0.2 (0.5)	0.1 (0.3)
Seguimiento	1.5 (1.6)	0.4 (0.7)	0.1 (0.3)	0.6 (0.8)	0.2 (0.5)	1.1 (0.4)

Tabla 1.4.2.6. Ratios necesidades satisfechas / insatisfechas en línea de base y tras seguimiento. Ruggeri et al. (2004).

	CAN total	Salud	Básicas	Sociales	Servicio	Funcionamiento
Línea de base	2.7	3.7	4.4	0.9	2.1	3.7
Seguimiento	2.0	2.9	4.9	0.3	1.8	0.6

Tabla 1.4.2.7. Cambios en las necesidades evaluados a nivel de sujetos (porcentajes). Ruggeri et al. (2004).

	CAN total	Salud	Básicas	Sociales	Servicio	Funcionamiento
Necesidades ausentes en línea de base						
Ausentes tras el seguimiento	87%	90%	83%	84%	88%	87%
Satisfechas tras el seguimiento	9%	9%	12%	6%	8%	10%
Insatisfechas tras el seguimiento	4%	1%	5%	10%	4%	3%
Necesidades satisfechas en línea de base						
Ausentes tras el seguimiento	45%	45%	31%	48%	65%	43%
Satisfechas tras el seguimiento	37%	35%	63%	17%	14%	48%
Insatisfechas tras el seguimiento	18%	20%	6%	35%	21%	9%
Necesidades insatisfechas en la línea de base						
Ausentes tras el seguimiento	48%	40%	67%	39%	55%	67%
Satisfechas tras el seguimiento	27%	47%	33%	7%	39%	22%
Insatisfechas tras el seguimiento	25%	13%	0%	54%	6%	11%

Calidad de vida.

La calidad de vida constituye un concepto que ha ido cobrando cada vez más importancia en la reciente investigación sobre esquizofrenia, especialmente como complemento de las medidas sintomáticas y de funcionamiento a la hora de establecer un pronóstico completo del curso del trastorno. No obstante, dada la dificultad de definir operacionalmente de manera universal el concepto, la investigación desarrollada se caracteriza por una gran heterogeneidad tanto conceptual (evaluación objetiva de la calidad de vida frente a la subjetiva, evaluada por el sujeto o por el profesional, etc.) como metodológica (uso de gran diversidad de herramientas).

Además de otras medidas de pronóstico consideradas en apartados anteriores, también el estudio de Ruggeri *et al.* (Ruggeri, M., Lasalvia, A., Tansella, M., Bonetto, C., Abate, M., Thornicroft, G., Allevi, L., and Ognibene, P., 2004) comprende el análisis de la evaluación subjetiva de la calidad de vida por parte de los pacientes. En su seguimiento durante 3 años de 107 sujetos diagnosticados de esquizofrenia, los investigadores no aprecian diferencias significativas en el valor promedio obtenido por la muestra en la herramienta LQoLP (*Lancashire Quality of Life Profile*)(Oliver, J. P., Huxley, P. J., Priebe, S. *et al*, 1997), mientras que el análisis de porcentajes revela que aproximadamente la mitad de los individuos mantienen estable el nivel de calidad de vida percibido frente al resto que se divide prácticamente por igual entre los que consideran que ha mejorado y quienes juzgan que ha descendido (tabla 1.4.2.8).

Esta fuerte tendencia al mantenimiento de los resultados después del seguimiento se aprecia también al considerar los subdominios del perfil: sólo la escala de equilibrio afectivo y la dimensión 'religión' presentan una reducción significativa en sus puntuaciones, mientras que el resto se mantiene aproximadamente constante (dimensiones de bienestar global, trabajo, actividades de ocio, finanzas, situación vital, seguridad y legalidad, relaciones familiares, relaciones sociales, salud y la escala de autoestima).

Tabla 1.4.2.8. Cambios en la calidad de vida subjetiva. Ruggeri et al. (2004).

	Línea de base. Media (desv.)	Seguimiento. Media (desv.)	Sujetos que empeoraron en la puntuación (%)	Sujetos que mantuvieron estable la puntuación (%)	Sujetos que mejoraron en la puntuación (%)
Puntuación total LQoLP	4.8 (0.8)	4.7 (0.9)	24%	57%	19%

Ruggeri *et al.* (Ruggeri, M., Bisoffi, G., Fontecedro, L. *et al*, 2001), en un estudio longitudinal anterior, hicieron uso de la misma herramienta para evaluar los cambios producidos en la calidad de vida subjetiva en una muestra de 183 sujetos seguidos durante dos años. Los resultados fueron relativamente uniformes en las distintas escalas: aproximadamente un tercio de los sujetos mejoró su valoración, otro tercio la empeoró y el tercio restante la mantuvo constante. La tabla 1.4.2.9 recoge la distribución de porcentajes por escalas.

Tabla 1.4.2.9. Cambios en la calidad de vida subjetiva. Ruggeri et al. (2001).

Subescala	Porcentaje de sujetos		
	Empeoró	Estable	Mejóro
Bienestar general	38.9 %	19.4%	41.7 %
Satisfacción laboral	36.4 %	24.7 %	38.9 %
Satisfacción con el ocio	26.4 %	36.4 %	37.6 %
Satisfacción con la religión	35.5 %	24.1 %	40.4 %
Satisfacción con la situación financiera	34.9 %	24.6 %	40.6 %
Satisfacción con la situación vital	26.7 %	37.5 %	35.8 %
Satisfacción con la seguridad y la situación legal	35.6 %	29.9 %	34.5 %
Satisfacción con las relaciones familiares	25.9 %	31.0 %	43.1 %
Satisfacción con las realidades sociales	33.1 %	29.1 %	37.7 %
Satisfacción con la salud	31.6 %	37.9 %	30.5 %

En los últimos años, varias líneas de investigación han pretendido relacionar el concepto de calidad de vida con otras dimensiones de relevancia clínica. Un tema de especial interés es la influencia del tipo de tratamiento. Sin duda, uno de los mayores esfuerzos investigadores realizados en los últimos años en torno al concepto de calidad de vida aplicado al pronóstico de la esquizofrenia corresponde al estudio SOHO, centrado en el efecto del tratamiento antipsicótico recién iniciado (especialmente con

olanzapina) sobre una muestra de más de 10.000 pacientes ambulatorios repartidos entre 10 países de la Unión Europea. Haro *et al.* (Haro, J. M., Edgell, E. T., Novick, D., Alonso, J., Kennedy, L., Jones, P. B., Ratcliffe, M., and Breier, A., 2005) en un reciente artículo analizan los resultados tras 6 meses de seguimiento prospectivo de la muestra contemplando, entre otras dimensiones, la calidad de vida subjetiva de los pacientes. Ésta se evalúa a través del cuestionario EQ-5D (*EuroQuol-5 Dimensions*), validado en la población de los diez países considerados (Prieto, L., Sacristan, J. A., Hormaechea, J. A. *et al.*, 2002), que consta de cinco dimensiones independientes: movilidad, autocuidado, actividades habituales, dolor y ansiedad/depresión. Los resultados encontrados son moderadamente optimistas: todos los pacientes, independientemente del tratamiento seguido, experimentaron un incremento en sus puntuaciones de calidad de vida (ver tabla 1.4.2.10).

Tabla 1.4.2.10. Mejora en la puntuación de calidad de vida (herramienta EQ-5D, de 0 —peor— a 100—mejor—) después de 6 meses de seguimiento en el estudio SOHO. Haro *et al.* (2004).

Tratamiento:	Olanz.	Risperid.	Quetiapina	Amisulprida	Clozapina	Antipsi. Típicos (orales)	Antipsi. Típicos ("depot")	Más de un antipsi.	Total
Línea de base	45.7	46.9	47.2	45.7	42.2	47.4	48.5	43.0	46.1
Seguimiento de 6 meses	63.2	61.2	59.9	59.5	61.0	58.8	59.4	61.4	61.9

Los autores también llevan a cabo una evaluación previa a los tres meses de curso del tratamiento. Ya en una fase tan temprana se ha producido la mayor parte del aumento en las valoraciones, que, durante los tres meses siguientes, permanecen aproximadamente constantes (en realidad, con un ligero incremento). En cuanto al comportamiento diferencial de los distintos tratamientos, los investigadores, a partir de un análisis multivariado que toma como referencia el resultado de la aplicación de olanzapina, calculan distintas *odd ratios* (>1 indica una menor respuesta). La olanzapina presenta mejores puntuaciones en EQ-5D que el resto de antipsicóticos (*odd ratios*: risperidona, 2.3; quetiapina, 3.0; etc.) con excepción de la clozapina (*odd ratio*: 0.5). Los autores vinculan estos resultados a la buena evolución psicopatológica, afirmando que la mejora en sintomatología (fundamentalmente la negativa) y en la función cognitiva puede ser la responsable del aumento en calidad de vida. No obstante, advierten que aún es necesaria una mayor investigación para determinar el impacto diferencial de los antipsicóticos en la calidad de vida de los pacientes.

Algunos investigadores (Hellewell, J. S., 2002) han señalado que el bienestar subjetivo y la calidad de vida percibidos por el paciente pueden influir en su adherencia a la medicación, mediando de esta manera en el pronóstico de los síntomas. La relación bien podría ser bidireccional, pues la ausencia de efectos secundarios y la mejora sintomática podrían asociarse con una sensación subjetiva más positiva. Siguiendo esta línea, diversos estudios han abordado el efecto de los diferentes tipos de tratamiento, algunos centrándose en los resultados de fármacos específicos —Nasrallah *et al.* (Nasrallah, H. A., Duchesne, I., Mehnert, A. *et al*, 2004) obtienen una mejoría significativa en calidad de vida relativa a la salud en un grupo tratado con risperidona frente al grupo de placebo, Beasley *et al.*(Beasley, C. M., Walker, D. J., Sutton, V. K. *et al*, 2003) encuentran resultados análogos para la olanzapina— o comparando dos antipsicóticos diferentes —Gureje *et al.* (Gureje, O., Miles, W., Keks, N. *et al*, 2003) encuentran mejores resultados en el tratamiento con olanzapina que en la aplicación de risperidona, Jones *et al.*(Jones, R., Lasser, R., and Bossie, C., 2003) encuentran sin embargo una mejora en los subdominios de funcionamiento social e índice de salud mental al cambiar la medicación de olanzapina a risperidona, Hertling *et al.*(Hertling, I., Philipp, M., Dvorak, A. *et al*, 2003) no descubren diferencias significativas en calidad de vida comparando la aplicación de flupentixol y risperidona—.

Un tema que ha focalizado buena parte de la investigación es la comparación de los efectos de los antipsicóticos típicos y atípicos, si bien no se ha alcanzado consenso entre los investigadores. Varios son los estudios que no encuentran diferencias significativas al respecto —(Ritsner, M., Ponizovsky, A., Endicott, J. *et al*, 2002), (Tempier, R. and Pawliuk, N., 2001), (Jarema, M. and Konieczynska, Z., 2000), (Angermeyer, M. C. and Matschinger, H., 2000)— o que hallan diferencias escasas —Jukic *et al.* (Jukic, V., Baric, V., Culav-Sumic, J. *et al*, 2003) las encuentran sólo en cuanto a actividad social—. Sin embargo, también existen pruebas a favor de un mejor efecto de los nuevos antipsicóticos en la calidad de vida subjetiva de los pacientes —(Zhang, P. L., Santos, J. M., Newcomer, J. *et al*, 2004), (Voruganti, L., Cortese, L., Oyewumi, L. *et al*, 2000), (Voruganti, L., Cortese, L., Owyemi, L. *et al*, 2002), (Velligan, D. I., Prihoda, T. J., Sui, D. *et al*, 2003), (Arnould, B., Ingham, M., Lehman, A. F. *et al*, 2002)—. Gilmore *et al.* (Gilmore, J. A., Kinon, B. J., Zhao, Z. *et al*, 2002) llegan más lejos e incluso establecen una correlación diferencial entre mejora sintomática y de calidad de vida en función de si el fármaco empleado es haloperidol u

olanzapina. El estudio, que abarcó 1996 pacientes de 17 países, encuentra que, siendo administrada olanzapina, una mejora de un 20% en la escala de medida de síntomas (BPRS) se traduce en un incremento del 10% en la escala de calidad de vida (QLS) (Heinrichs, D. W., Hanlon, T. E., and Carpenter, W. T., Jr., 1984), mientras que para alcanzar este incremento moderado de calidad con haloperidol era necesario una mejora de un 65% en la BPRS. Variaciones del orden de 20-40% en BPRS supone un incremento medio de calidad de vida del 13,4% cuando se aplica la olanzapina, y un escaso 1% cuando el fármaco usado es haloperidol. Una mejora del 65% o mayor en BPRS se traduce en un incremento en QLS del 41,8% (olanzapina) o 32,8% (haloperidol).

Ritsner *et al.* (Ritsner, M., Ponizovsky, A., Endicott, J., Nechamkin, Y., Rauchverger, B., Silver, H., and Modai, I., 2002) ofrecen posibles explicaciones de la diversidad de conclusiones obtenidas en estos estudios, como pudieran ser las diferencias metodológicas que separan los ensayos clínicos de la práctica clínica (el primer caso implicaría una selección restrictiva de los sujetos y de los fármacos aplicados) o el tipo de muestra seleccionada (pacientes hospitalizados o ambulatorios). En cualquier caso, parece necesario dedicar más investigación a esta cuestión para llegar a conclusiones más claras.

Una hipótesis que goza de cierta aceptación concede un papel preponderante a la influencia de los efectos secundarios de los antipsicóticos a la auto-percepción de calidad de vida. Miller *et al.* (Miller, C. H. and Fleischhacker, W. W., 2000) consideran los efectos adversos de la acatisia en el bienestar del paciente. Hofer *et al.* (Hofer, A., Kemmler, G., Eder, U. *et al*, 2004), tras aplicar un análisis de regresión lineal múltiple a las puntuaciones obtenidas por una muestra de 80 pacientes ambulatorios en escalas de medida de calidad de vida y de efectos secundarios producidos por la medicación antipsicótica, concluyen que una secuela asociada principalmente a los neurolépticos típicos, el parkinsonismo, constituye el único efecto secundario que afecta a la satisfacción general y autoestima de los sujetos, mientras que efectos relacionados con los fármacos de nueva generación, como la sedación o la ganancia de peso, presentan una escasa influencia en la calidad de vida. Estas afirmaciones alinean a los autores entre los defensores de la hipótesis de la mejoría en calidad de vida relacionada con el cambio de medicación de típica a atípica. Además de estas conclusiones generales

extraídas del análisis de regresión, los investigadores encuentran también relaciones negativas entre algunos efectos secundarios y dominios concretos de calidad de vida, como entre acatisia y autoestima, entre disfunción eréctil y afecto y autoestima y entre depresión y satisfacción general, afecto y autoestima.

Ritsner *et al.* (Ritsner, M., Ponizovsky, A., Endicott, J., Nechamkin, Y., Rauchverger, B., Silver, H., and Modai, I., 2002) abordan el problema con profundidad a partir del análisis de 161 pacientes israelíes con esquizofrenia diagnosticada (DSM-IV). Pese a encontrar correlación entre efectos adversos de la medicación y calidad de vida, los autores defienden que dicha influencia aparece mediada por un factor de malestar subjetivo (cómo percibe el sujeto estas consecuencias adversas). A partir de un análisis de regresión múltiple, los investigadores concluyen que los efectos adversos sólo explicarían el 3,2% de la varianza de la calidad de vida, que quedaría determinada principalmente por factores psicosociales (20,9%) y síntomas clínicos y malestar asociado (10,1%).

Zhang *et al.* (Zhang, P. L., Santos, J. M., Newcomer, J., Pelfrey, B. A., Johnson, M. C., and de Erausquin, G. A., 2004) en un reciente estudio de 3 años de seguimiento de un grupo de 25 pacientes norteamericanos diagnosticados de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo que han experimentado un cambio de medicación antipsicótica de típica a atípica, han hallado una marcada tendencia a la mejora de la calidad de vida autoevaluada por los pacientes, incrementándose ésta a lo largo del seguimiento del tratamiento. La evolución percibida de los síntomas también presenta una mejoría a lo largo del tiempo, si bien ésta es más matizada que en el caso de la calidad de vida. Los autores señalan como posible explicación de la escasa correlación entre ambas medidas la falta de sensibilidad del instrumento empleado en la autoevaluación de los síntomas (la *Saint Louis Symptom Scale*, SLSS, desarrollada empíricamente por la University of Missouri). Sin embargo, lo cierto es la falta de una relación significativa entre medidas sintomáticas y de calidad de vida parece encontrada en otros estudios publicados en los últimos cinco años, por ejemplo Lambert *et al.* (Lambert, M. and Naber, D., 2004), tras analizar una muestra de 150 sujetos diagnosticados tratados con antipsicóticos atípicos, concluyen reconociendo tan sólo una influencia escasa de las medidas psicopatológicas en las evaluaciones subjetivas de calidad de vida. En un reciente artículo, Naber *et al.* (Naber, D., Riedel, M., Klimke, A. *et al.*, 2005) comparan el uso de olanzapina y clozapina en sendas muestra de pacientes y

evalúan el impacto subjetivo del tratamiento mediante dos herramientas: la escala SWN (*Subjective Well-being under Neuroleptic Treatment*) (Naber, D., 1995) que evalúa bienestar subjetivo, y la MLDL (*Munich QOL Dimension List*) (Heinisch, M., Ludwig, M., and Bullinger, M., 1991) que se centra en calidad de vida. Los autores encuentran un incremento destacable en ambas medidas después de 26 semanas de tratamiento en grupos de medio centenar de pacientes, pero sin diferencias significativas en función del fármaco (puntuación media SWN de 132.6 a 154.5 con olanzapina y de 138.7 a 152.4 con clozapina; puntuación media de MLDL de 4.7 a 6.0 con olanzapina y de 4.5 a 5.8 con clozapina), resultados que parecen indicar que la percepción que el paciente presenta de su propia situación mejora al beneficiarse éste de las ventajas de la medicación. Sin embargo, hallan una moderada correlación de estas medidas subjetivas con medidas clínicas evaluadas por el profesional psiquiátrico (correlación entre el cambio de SWN y PANSS, $r = -0.45$, correlación entre cambios en MLDL y PANSS, $r = -0.16$), cifras próximas a las obtenidas por los mismos autores en un trabajo previo (Naber, D., Moritz, S., Lambert, M. *et al*, 2001) que interpretan como una muestra de que pacientes y psiquiatras no comparten la misma percepción de la mejora sintomática.

Precisamente, la mayor o menor relación entre las medidas de calidad de vida evaluadas por el propio sujeto y las determinadas por un observador ha sido abordado por Fitzgerald *et al.* (Fitzgerald, P. B., Williams, C. L., Corteling, N. *et al*, 2001). Sobre una muestra de 174 pacientes diagnosticados de esquizofrenia, los autores analizan los diferentes resultados obtenidos al aplicar transversalmente una herramienta de medida subjetiva propuesta por ellos mismos y el conocido instrumento QLS (*Quality of Life Scale*) (Heinrichs, D. W., Hanlon, T. E., and Carpenter, W. T., Jr., 1984) que implica la presencia de un sujeto externo en la evaluación. Se obtiene una relación muy débil entre los juicios del paciente y del profesional (sólo se halla una correlación estadísticamente significativa entre las medidas subjetivas tanto de satisfacción con las relaciones interpersonales como de funcionamiento social y las escalas del QLS referentes a satisfacción vital y necesidades sociales). Además, un análisis multivariante realizado a partir de las medidas de calidad de vida y evaluaciones de síntomas deja al descubierto la relación, por un lado, entre medidas subjetivas y síntomas depresivos, y, por otro, de medidas observadas externamente y síntomas negativos. Los síntomas positivos no parecen afectar a la apreciación de la calidad de vida. Estos resultados parecen confirmados por un reciente estudio longitudinal llevado a cabo por los mismos autores

(Fitzgerald, P. B., de Castella, A. R., Filia, K. *et al*, 2003): las evaluaciones de los pacientes se relacionan significativamente con la mayor o menor presencia de síntomas depresivos, mientras que las realizadas por el personal correlacionan tanto con síntomas negativos como con depresivos. También concluye en esta línea e mencionado estudio longitudinal Ruggeri *et al*. (Ruggeri, M., Bisoffi, G., Fontecedro, L., and Warner, R., 2001): podemos considerar la información subjetiva de la calidad de vida distinta de la objetiva, estando esta última relacionada con los efectos del tratamiento. Rudnick y Kravetz (Rudnick, A. and Kravetz, S., 2001), sin embargo, analizando una muestra de 58 pacientes ambulatorios buscando una posible correspondencia entre búsqueda de apoyo social y calidad de vida no hallan evidencia de tal relación, pero si encuentran una correlación inversa entre ésta última y la sintomatología negativa. Los distintos estudios parecen coincidir al señalar la escasa relación entre sintomatología positiva y calidad de vida, sin embargo Gaité *et al*.(Gaité, L., Vazquez-Barquero, J. L., Arrizabalaga, Arrizabalaga A. *et al*, 2000) defienden el papel predictivo de este tipo de síntomas y justifican la discrepancia respecto a otros trabajos por el tipo de herramienta empleada: la habitualmente utilizada escala QLS ha sido diseñada para evaluar déficits del trastorno esquizofrénico, por lo que presenta una mayor sensibilidad a la sintomatología negativa.

En cuanto a relación entre medidas subjetivas y objetivas de calidad de vida, Gaité *et al*.(Gaité, L., Vazquez-Barquero, J. L., Borra, C. *et al*, 2002) en un estudio enmarcado dentro de proyecto EPSILON (*European Psychiatric Services: Inputs Linked to Outcome Domains and Needs*), a partir de una muestra que abarca cinco países de la Unión Europea, se hacen eco de la heterogeneidad de resultados propia de la investigación previa (clásicamente se ha defendido la independencia entre ambas evaluaciones, aunque algunos estudios parecen indicar lo contrario), para adoptar ellos mismos una posición intermedia entre las dos posturas: algunos dominios muestran una correlación directa entre medidas objetivas y subjetivas (por ejemplo, la puntuación de satisfacción laboral media en cada país se relaciona estrechamente con el número de sujetos empleados en dicho país), mientras que otros no (por ejemplo, actividades de ocio o finanzas). Los autores proponen tres análisis de regresión múltiple que relacionan calidad de vida y, respectivamente, predictores clínicos (subescalas de ansiedad-depresión y síntomas positivos del BPRS, número de admisiones psiquiátricas e historial de abuso de alcohol) predictores objetivos (edad, número de actividades de

ocio, años de educación) y una combinación de las variables determinadas como significativas en los dos análisis anteriores. Los porcentajes de varianza de calidad de vida explicada obtenidos en cada caso son los siguientes: 18%, 19% y 29%.

Dejando a un lado la perspectiva patológica, también podemos mencionar algún intento de establecer relaciones entre evaluación de necesidades y medida de calidad de vida, como el estudio transversal llevado a cabo por Hansson y colaboradores (Hansson, L., Sandlund, M., Bengtsson-Tops, A. *et al*, 2003) sobre una muestra de 418 sujetos diagnosticados de esquizofrenia repartidos entre diez centros de países nórdicos. El análisis revela, además de que el personal halla más necesidades que los propios pacientes, que un mayor número de necesidades insatisfechas (evaluadas tanto por los enfermos como por los trabajadores) correlaciona significativamente con una puntuación baja en calidad de vida, mientras que las puntuaciones altas de calidad no muestran tal asociación. Asimismo, un análisis de regresión sobre los datos encuentra que más de la mitad de la varianza de la puntuación de calidad de vida explicada por las necesidades se debe a necesidades sociales. Estos resultados permiten a los autores concluir su artículo indicando que las necesidades insatisfechas juegan un papel más importante que las satisfechas a la hora de plantearse intervenciones para mejorar la calidad de vida de los sujetos y que, especialmente, se debería prestar atención a las exigencias sociales.

Asimismo, en los últimos años se ha venido desarrollando una línea de investigación paralela que pretende encontrar correlatos entre calidad de vida de los sujetos diagnosticados de esquizofrenia y variables neurocognitivas. Distintos estudios parecen haber hallado pruebas a favor de una relación entre medidas de memoria y calidad de vida: Green (Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L. *et al*, 2000) y colaboradores defienden, a partir de los resultados de un meta-análisis, la capacidad predictiva que diversos dominios neurocognitivos presentan sobre diferentes dimensiones de calidad de vida (la memoria de trabajo se relacionaría con la satisfacción del sujeto respecto a sus relaciones sociales, la función ejecutiva con el desempeño de actividades diarias, etc.). En un estudio más reciente, Fujii *et al*.(Fujii, D. E., Wylie, A. M., and Nathan, J. H., 2004) corroboran las conclusiones de Green sobre una muestra de 30 sujetos con trastornos mentales severos, a la vez que destacan la importancia de las medidas de memoria como predictoras de la calidad de vida en sus

distintas escalas; conclusión a la que también llegan Sota y Heinrichs (Sota, T. L. and Heinrichs, R. W., 2004) tras realizar durante tres años el seguimiento de 55 sujetos diagnosticados de esquizofrenia tratados con neurolépticos típicos. Incluso algunos investigadores han pretendido encontrar conexión con marcadores psicofisiológicos: Maeda *et al.*(Maeda, K., Nakagome, K., Kasai, K. *et al*, 2005), tras un seguimiento longitudinal de 5 años a 15 sujetos diagnosticados de esquizofrenia, parecen hallar una relación significativa entre la amplitud del potencial N2b y algunos dominios específicos de calidad de vida.

El estudio de la calidad de vida de los pacientes diagnosticados de esquizofrenia ha quedado prácticamente limitado al ámbito de la sociedad occidental, siendo escasos los estudios procedentes desde otras culturas, haciendo así difícil la comparación entre países desarrollados y en desarrollo. Lobana *et al.*(Lobana, A., Mattoo, S. K., Basu, D. *et al*, 2001) comparan diferentes tipos de medidas de calidad de vida (subjetiva vs. objetiva, evaluada por el paciente vs. evaluada por los familiares) en pacientes de la India, obteniendo correlaciones moderadas entre ellas. Chaudhry *et al.*(Chaudhry, H. R., Kongsakon, R., Ignacio, J. C. *et al*, 2003) comparan en un estudio multicentro fármacos típicos y atípicos (haloperidol sobre 132 pacientes ambulatorios, olanzapina sobre 144) y coinciden con la investigación en países occidentales en la falta de conclusiones claras: ambos tratamientos demuestran mejorar el nivel de vida tanto en una primera medida 8 semanas después del inicio como tras un mantenimiento prolongado de 24 semanas. Una de las escalas de calidad de vida demostró (a las 24 semanas) diferencias significativas entre los dos fármacos, mientras que la otra no. También podemos citar la aportación de Olusina y Ohaeri (Olusina, A. K. and Ohaeri, J. U., 2003) que, a partir de una muestra de 118 pacientes nigerianos diagnosticados de esquizofrenia o trastorno afectivo mayor evaluados dos semanas después de recibir el alta, encuentran elevadas puntuaciones en bienestar general y satisfacción con uno mismo, niveles moderados en satisfacción con las relaciones personales y habilidad para el trabajo y, finalmente, niveles de insatisfacción en cuanto a ingresos económicos, dependencia del tratamiento y funcionamiento sexual. Aproximadamente dos tercios de los sujetos evaluados obtuvieron una puntuación media en todas las escalas, lo que lleva a los autores a concluir que, tras la aplicación del tratamiento, el nivel de calidad de vida percibido por los pacientes reflejaría tanto las circunstancias socio-culturales propias de su entorno como las condiciones particulares de cada sujeto. La importancia de la influencia social

señalada por Olusina y Ohaeri también se aprecia en un estudio centrado en la población asiática, donde las relaciones familiares presentan un mayor peso cultural que en la sociedad occidental. Tan *et al.*(Tan, H. Y., Choo, W. C., Doshi, S. *et al*, 2004) comparan un grupo de 94 pacientes ambulatorios diagnosticados de esquizofrenia en Singapur con 90 controles (pacientes de medicina general). Aparece una mayor insatisfacción en el grupo esquizofrénico y los autores determinan como predictor destacado el grado de tensión de las relaciones familiares de los individuos.

No obstante, estas diferencias locales pueden apreciarse incluso dentro de países desarrollados. Gaité *et al.*(Gaité, L., Vazquez-Barquero, J. L., Borra, C., Ballesteros, J., Schene, A., Welcher, B., Thornicroft, G., Becker, T., Ruggeri, M., and Herran, A., 2002) en su mencionado estudio a partir de los datos de cinco países europeos encuentran diferencias significativas entre países en lo que respecta a algunos dominios de calidad de vida (como situación vital y relaciones familiares) que también atribuyen a diferencias culturales: los sujetos de centros pertenecientes al sur de Europa (Santander y Verona) concederían, por ejemplo, mayor importancia a las relaciones familiares y menos a los servicios de salud (socialmente, la familia asume el rol de principal cuidador del sujeto), estableciéndose diferencias significativas con el resto de centros considerados (Copenhague, Londres y Ámsterdam).

Una muestra del interés creciente que ha alcanzado la calidad de vida en el pronóstico de la esquizofrenia durante los últimos años es la cantidad de investigación que se ha dedicado a mejorar las herramientas de medida. Varios estudios recientes se han ocupado de evaluar diferentes escalas de medida analizando la sensibilidad de las mismas —(Orsel, S., Akdemir, A., and Dag, I., 2004), (Cramer, J., Rosenheck, R., Xu, W. *et al*, 2001), (Cramer, J. A., Rosenheck, R., Xu, W. *et al*, 2000)—, sus posibles sesgos de diseño (Norman, R. M., Malla, A. K., McLean, T. *et al*, 2000), la pérdida de información sufrida derivada de utilizar un índice único (Roick, C., Thierfelder, K., Heider, D. *et al*, 2004), etc. Del mismo modo, buena parte de los esfuerzos investigadores se están dedicando a la validación de nuevos instrumentos —(Lehman, A. F., Fischer, E. P., Postrado, L. *et al*, 2003),(Welham, J., Haire, M., Mercer, D. *et al*, 2001), (Auquier, P., Simeoni, M. C., Sapin, C. *et al*, 2003)—. En este ámbito, hay que destacar el esfuerzo realizado a lo largo de los últimos años por parte del ya mentado estudio EPSILON en lo referente al diseño de instrumentos estandarizados para evaluaciones transculturales —(Becker, T., Knapp, M., Knudsen, H. C. *et al*, 2000),

(Thornicroft, G., Tansella, M., Becker, T. *et al*, 2004), (Gaité, L., Vazquez-Barquero, J. L., Arrizabalaga, Arrizabalaga A., Schene, A. H., Welcher, B., Thornicroft, G., Ruggeri, M., Vazquez-Bourgon, E., Perez, Retuerto M., and Leese, M., 2000), (Schene, A. H., Koeter, M., van Wijngaarden, B. *et al*, 2000)—.

1.4.3. Criterios multidimensionales de pronóstico.

Durante los últimos años varios investigadores de la esquizofrenia han señalado la necesidad de incorporar a los clásicos criterios psicopatológicos de pronóstico otros que resulten más eficaces desde un punto de vista clínico. Como resultado, se ha multiplicado el número de estudios que abordan la evolución del trastorno desde una perspectiva multidimensional, considerando, junto a las tradicional valoración de los síntomas, nuevas medidas psicosociales, intentando establecer relaciones entre ambos tipos de evaluación. Por ejemplo, recientemente se ha comenzado prestar atención a la vertiente subjetiva de los propios pacientes diagnosticados de esquizofrenia, a su propia visión sobre su situación vital.

Harrison *et al.*(Harrison, G., Hopper, K., Craig, T., Laska, E., Siegel, C., Wanderling, J., Dube, K. C., Ganev, K., Giel, R., an der, Heiden W., Holmberg, S. K., Janca, A., Lee, P. W., Leon, C. A., Malhotra, S., Marsella, A. J., Nakane, Y., Sartorius, N., Shen, Y., Skoda, C., Thara, R., Tsirkin, S. J., Varma, V. K., Walsh, D., and Wiersma, D., 2001), comentando los resultados del curso de la muestra ISoS, advierten sobre el cuidado necesario que debe tomarse para definir operativamente el concepto de ‘recuperación’. En función del criterio escogido podemos obtener resultados muy distintos. Si consideramos ‘recuperados’ a los sujetos que presenten simultáneamente una clasificación de ‘recuperación’ según el criterio de Bleuler y una puntuación GAF-D mayor que 60, su porcentaje alcanzaría el 37,8%. Sin embargo, la mayoría de estos sujetos ‘recuperados’ habrá sufrido hospitalización durante los últimos dos años. Si se adopta una norma más restrictiva y eliminamos aquellos sujetos con un episodio reciente de tratamiento, la recuperación caería al 16,3%.

En su seguimiento de 55 sujetos con esquizofrenia durante 16 años, Ganev (Ganev, K., 2000), como ya hemos comentado en los apartados 1 y 2, evalúa la

tendencia general (mejora o deterioro) en el curso tanto de síntomas positivos como de discapacidad social. Se han comentado ya los resultados hallados en cada una de estas medidas por separado, pero el autor también pretende analizar la posible relación entre ambas tendencias. Los resultados pueden consultarse en la tabla 1.4.3.1. Ganev también halla que la mejora de los síntomas está asociada a un brote agudo del trastorno y a la ausencia de antecedentes esquizofrénicos en la familia, mientras que la mejora del funcionamiento social se relaciona con el sexo (el masculino parece ser favorecido), un brote agudo del trastorno, la presencia de relaciones que permitan confidencialidad, la práctica para mejorar las habilidades y con el estado civil (los sujetos casados son favorecidos).

Tabla 1.4.3.1. *Tendencias en la evolución de la sintomatología positiva y de la discapacidad (porcentaje de sujetos de la muestra). Ganev (2000).*

Tendencia de los síntomas	Tendencia de la discapacidad			
	Deterioro	Constante/Fluctuante	Mejora	Total
Deterioro	18.18%	1.82%	0	20%
Constante/Fluctuante	12.73%	9.10%	3.64%	25.45%
Mejora	14.55%	14.55%	25.45%	54.55%
Total	45.45%	25.45%	29.10%	100%

Los porcentajes obtenidos demuestran que, si bien existe un cierto nivel de correlación entre el curso de la sintomatología y la discapacidad (los dos subgrupos que incluyen una mayor cantidad de sujetos son los correspondientes a mejoría o empeoramiento simultáneo en ambas dimensiones) ésta no es tan elevada como pudiéramos creer en un principio. El resultado permite matizar la afirmación de que la discapacidad social es simplemente una consecuencia del curso patológico del trastorno. Se puede apreciar que, si se da una mejora en los síntomas, existe una elevada probabilidad de experimentar también una disminución de discapacidad, aunque los porcentajes de sujetos con reducción de síntomas pero con empeoramiento o mantenimiento de la discapacidad sean también apreciables. Por el contrario, si se produce un empeoramiento de los síntomas, con total probabilidad el sujeto padecerá también una pérdida de capacidad social. A la luz de estos datos se puede concluir que la mejoría sintomática constituye la condición necesaria, pero no suficiente, de la reducción de la discapacidad sociofuncional.

Di Michele y Bolino (Di Michele, V. and Bolino, F., 2004) consideran que el principal problema que los sistemas de diagnóstico vigentes presentan desde un punto

de vista clínico radica en su excesiva heterogeneidad. Tomando una muestra de 40 sujetos italianos diagnosticados de esquizofrenia (diagnóstico DSM-IV o CIE-10) que atienden a servicios de salud comunitarios, los autores consideran la severidad de síntomas positivos y negativos y el funcionamiento social general para someter las puntuaciones obtenidas (evaluadas mediante las herramientas PANSS y LSP; línea de base tomada en una fase estable del trastorno) a un análisis de clúster que proporciona como resultado tres grupos de pronóstico, a saber: 1) sujetos con síntomas leves y buen funcionamiento, con pronóstico favorable (12 sujetos); 2) sujetos con síntomas agudos y mal funcionamiento, con pronóstico pobre (20 sujetos); 3) grupo intermedio (8 sujetos). Para verificar la validez clínica de esta clasificación simplificada, 3 años después se evalúa a los sujetos en aspectos tales como número de admisiones en el hospital, admisiones compulsivas, empleo, alcoholismo, obesidad y adherencia al tratamiento. Se hallaron diferencias significativas entre los tres grupos en todas las medidas de curso consideradas excepto obesidad (tabla 1.4.3.2). La capacidad predictiva de la clasificación propuesta por estos investigadores subraya una vez más la importancia de los niveles basales de severidad de los síntomas y el nivel de funcionamiento social a la hora de predecir el curso de la esquizofrenia. Sin embargo, el reducido tamaño de la muestra limita la posibilidad de generalización de los resultados.

Tabla 1.4.3.2. Medidas de seguimiento que presentan diferencias significativas entre los distintos grupos de pronóstico (porcentajes). Di Michele & Bolino (2004).

	Grupo de pronóstico favorable	Grupo intermedio	Grupo de pronóstico pobre
Admisión en hospital	25%	45%	87%
Admisión compulsiva	0	33%	75%
Empleo	58%	10%	0
Alcoholismo	8%	10%	50%
Adherencia (compliance)	91%	85%	25%

Robinson *et al.* (Robinson, D. G., Woerner, M. G., McMeniman, M. et al, 2004) realizan un estudio de la recuperación en el curso temprano de la esquizofrenia. Proponen su investigación como una alternativa a los estudios de seguimiento anteriores —particularmente el de Hopper y Wanderlinng (Hopper, K. and Wanderling, J., 2000), en el que critican tanto su carácter retrospectivo como su antigüedad, que habría impedido la aplicación en los mismos de medidas clínicas y biológicas de interés en la actualidad—. Se toma una muestra de 118 sujetos diagnosticados de esquizofrenia o de

trastornos esquizoafectivos (diagnóstico RDC) de episodio reciente (se excluyen aquellos que hayan recibido tratamiento antipsicótico durante más de 12 semanas) y se realiza un seguimiento prospectivo de 5 años. Como es habitual en los más recientes estudios publicados, los investigadores aplican para su análisis una definición de ‘recuperación’ que da cabida tanto a factores psicopatológicos como psicosociales y de funcionamiento. En concreto, Robinson y colaboradores proponen como medida de *outcome* el criterio de recuperación de la Universidad de California en Los Ángeles. Dicho criterio considera que se produce recuperación cuando se dan simultáneamente las dos condiciones siguientes:

- *Criterio de remisión de síntomas*. Requiere:
 - a) *Remisión de síntomas positivos*: una evaluación no peor que ‘leve’ (*‘mild’*, puntuación=3) en los ítems del instrumento SADS-C relativos a psicosis: severidad de los delirios, severidad de las alucinaciones, comprensión dañada, descarrilamiento, pensamiento ilógico y conducta bizarra.
 - b) *Remisión de síntomas negativos*: una evaluación no peor que ‘moderado’ (*‘moderate’*, puntuación=3) en las escalas SANS referentes a aplanamiento afectivo, alogia, abulia-apatía y anhedonia-falta de sociabilidad.
- *Criterio de funcionamiento social/vocacional adecuado*. Comprende tres componentes que deben cumplirse para que el criterio sea satisfecho y se evalúan mediante la entrevista SAS (*Social Adjustment Scale*).
 - a) Función de rol apropiada: empleo remunerado, asistencia a la escuela o correcta realización de las tareas domésticas.
 - b) Capacidad de realizar las tareas diarias sin necesidad de supervisión.
 - c) Existencia de interacciones sociales fuera del ámbito familiar.

A partir de este criterio, Robinson y colaboradores definen tres posibles cursos positivos del trastorno: remisión de síntomas, funcionamiento social/vocacional adecuado y recuperación completa (si se dan las dos condiciones anteriores al menos durante un período de dos años). Los resultados obtenidos tras los cinco años de seguimiento son los siguientes: un 47,2% de los sujetos cumplieron el criterio de remisión de síntomas, un 25,5% lograron un adecuado funcionamiento social/vocacional y sólo un 13,7% alcanzaron a satisfacer el criterio de recuperación completa.

Una de las novedades de interés que aporta el estudio de Robinson y colaboradores se refiere al seguimiento longitudinal de la muestra, pues los autores muestran la evolución del porcentaje acumulado de sujetos recuperados año a año (tabla 1.4.3.3). Se aprecia que la mayor parte de las recuperaciones, tanto totales como parciales, se producen durante los primeros años de tratamiento. Asimismo, a partir de los 4 o 5 años de tratamiento se observa que los porcentajes de recuperación se estabilizan (aunque habría que considerar el efecto provocado por la pérdida en el seguimiento).

Tabla 1.4.3.3. Recuperación de los pacientes tras el primer episodio de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo. Robinson et al. (2004).

Año de seguimiento	Pacientes que cumplen el criterio de recuperación (acumulativo)	Pacientes aún en estudio que no cumplen el criterio de recuperación (acumulativo)	Porcentaje de pacientes que cumplen el criterio de recuperación (acumulativo)
Remisión de síntomas durante 2 o más años			
3	23	66	24.8%
4	29	53	32.3%
5	39	32	47.2%
6	41	7	56.7%
Funcionamiento social/vocacional adecuado durante 2 o más años			
3	15	73	16.3%
4	19	59	21.3%
5	22	53	25.5%
8	23	5	37.9%
Recuperación completa durante 2 o más años			
3	9	83	9.7%
4	11	66	12.3%
5	12	61	13.7%

Los autores complementan el trabajo con un análisis de correlaciones y de regresión que les permite obtener variables predictoras de la recuperación. Una menor

duración de los síntomas psicóticos antes de iniciar el tratamiento, una buena puntuación en las baterías de evaluación cognitiva y un diagnóstico de trastorno esquizoafectivo en lugar de esquizofrenia estarían significativamente relacionados con la remisión de síntomas. El buen funcionamiento cognitivo y el índice de asimetría cortical serían buenos predictores tanto del funcionamiento social adecuado como de la recuperación completa, que también estaría negativamente relacionada con la duración previa de los síntomas psicóticos.

En cuanto a limitaciones, los propios investigadores reconocen un posible sesgo negativo en los datos obtenidos: sólo han considerado el curso temprano del trastorno y los estudios que realizan un seguimiento a largo plazo han encontrado que existe un grupo de pacientes que se recupera tras sufrir una forma severa de esquizofrenia durante varios años. Por tanto, cabría esperar que, si consideramos el curso vital del trastorno, el porcentaje de recuperaciones completas sea mayor que el obtenido. Otra limitación a considerar en el estudio de Robinson y colaboradores se refiere a la amplitud del diagnóstico, que incluye no sólo esquizofrenia, sino también trastorno esquizoafectivo.

Ruggeri *et al.* (Ruggeri, M., Lasalvia, A., Tansella, M., Bonetto, C., Abate, M., Thornicroft, G., Allevi, L., and Ognibene, P., 2004) señalan la necesidad de considerar en la definición de *outcome* tanto criterios de evaluación por parte de los profesionales como criterios que permitan dar cabida a la subjetividad del enfermo. En su estudio toman como muestra un grupo de 107 pacientes diagnosticados de esquizofrenia (diagnóstico CIE-10) relacionados con un servicio comunitario de salud mental en Verona y seguidos durante 3 años. El uso de cuatro medidas distintas, dos determinadas externamente al paciente (síntomas —evaluado mediante el cuestionario BRPS— y funcionamiento global —cuantificado con la herramienta GAF—) y dos proporcionadas directamente por el sujeto (necesidades de cuidado —instrumento CAN— y calidad de vida subjetiva —herramienta LQoLP—) permite a los investigadores definir distintas combinaciones de resultados que podrían ser tomadas como definición de dos tipos de curso: bueno y pobre. Las tablas 1.4.3.4 y 1.4.3.5 muestran la relación de posibles resultados que, en opinión de estos investigadores, podrían ser categorizados como ‘buen curso’ o como ‘curso pobre’, así como el porcentaje de sujetos que quedaría adscrito a cada uno de dichas condiciones.

Tabla 1.4.3.4. *Diferentes definiciones de 'curso bueno' y porcentajes de ocurrencia en la muestra según la investigación de Ruggeri et al. (2004).*

Medidas de curso evaluadas por el personal. Síntomas (BPRS) y funcionamiento (GAF)	Medidas de curso evaluadas por el propio paciente. Necesidades (CAN) y calidad de vida (LQoLP)	Porcentaje de pacientes
Los dos cursos mejoraron	Los dos cursos mejoraron	0%
Un curso mejoró, el otro permaneció estable	Un curso mejoró, el otro permaneció estable	10%
Un curso mejoró, el otro permaneció estable	Ninguno empeoró	21%
Ninguno empeoró	Un curso mejoró, el otro permaneció estable	17%
Los dos cursos mejoraron	No se considera	6%
No se considera	Los dos cursos mejoraron	7%
Un curso mejoró, el otro permaneció estable	No se considera	24%
No se considera	Un curso mejoró, el otro permaneció estable	24%

Tabla 1.4.3.5. *Diferentes definiciones de 'curso pobre' y porcentajes de ocurrencia en la muestra según la investigación de Ruggeri et al. (2004).*

Medidas de curso evaluadas por el personal. Síntomas (BPRS) y funcionamiento (GAF)	Medidas de curso evaluadas por el propio paciente. Necesidades (CAN) y calidad de vida (LQoLP)	Porcentaje de pacientes
Los dos cursos empeoraron	Los dos cursos empeoraron	3%
Un curso empeoró, el otro permaneció estable	Un curso empeoró, el otro permaneció estable	9%
Un curso empeoró, el otro permaneció estable	Ninguno mejoró	27%
Ninguno mejoró	Un curso empeoró, el otro permaneció estable	16%
Los dos cursos empeoraron	No se considera	15%
No se considera	Los dos cursos empeoraron	10%
Un curso empeoró, el otro permaneció estable	No se considera	31%
No se considera	Un curso empeoró, el otro permaneció estable	19%

Asimismo, en el mencionado artículo también se realiza un análisis de regresión para determinar posibles factores predictores del curso en cada uno de los cuatro dominios considerados. El resultado del mismo establece, por un lado, relaciones significativas entre nivel de funcionamiento en la línea de base (puntuación GAF), el número de días de admisión en la línea de base y el nivel de psicopatología después del seguimiento (puntuación BPRS), de modo que un menor número de admisiones y un mejor funcionamiento inicial se asocian a una menor severidad de la patología después de tres años. Por otro lado, el nivel de funcionamiento social tras el seguimiento (puntuación GAF) correlaciona positivamente con la situación de empleo y la puntuación GAF previa en la línea de base, y negativamente con el número de días de

admisión y el número de necesidades según la herramienta CAN en línea de base. El número de problemas detectados por los pacientes según el instrumento CAN después del período de tres años se relaciona negativamente con los valores basales de las herramientas de medida de calidad subjetiva (LQoLP) y funcionamiento (GAF). Finalmente, la puntuación final de calidad de vida subjetiva (LQoLP) correlaciona negativamente con el número de problemas detectados en el momento de comenzar el seguimiento (CAN).

Auslander y Jeste (Auslander, L. A. and Jeste, D. V., 2004) también cuestionan la validez de la definición de “remisión completa” tradicionalmente considerada en el ámbito clínico y proponen un nuevo concepto más práctico, que denominan “remisión sostenida”. Las condiciones necesarias para considerar que un paciente diagnosticado de esquizofrenia presenta remisión sostenida serían las siguientes:

1. Haber cumplido previamente el criterio diagnóstico de esquizofrenia del DSM-III-R o el DSM-IV.
2. Presentar un curso del trastorno clasificado como ‘remisión completa’.
3. Haber vivido independientemente, sin supervisión de cuidadores, durante los últimos dos años.
4. No haber sufrido ninguna hospitalización psiquiátrica en los últimos 5 años.
5. Presentar funcionamiento psicosocial dentro de un rango normal en el momento actual.
6. No tomar antipsicóticos en la actualidad o, si los toma, que la dosis de los mismos no supere la mitad de la cantidad de la misma que se le administraba en el momento de la admisión.

El intento de Auslander y Jeste pone de manifiesto, una vez más, la necesidad de incluir como criterio de recuperación factores que exceden lo estrictamente patológico y tienen que ver con el funcionamiento completo de la persona en distintos órdenes

(psicosocial, tareas diarias, etc.). Estos investigadores toman una muestra de 155 sujetos diagnosticados de esquizofrenia de mediana edad o ancianos que viven independientemente y muestran remisión sostenida. Sin embargo, los resultados no son en absoluto alentadores: de la muestra considerada, sólo 12 sujetos (8%) mostraron remisión sostenida según el criterio antes definido. Es más, la comparación con dos grupos de control (uno compuesto por 12 sujetos sin diagnóstico de la misma edad —57 años en promedio— y otro por 12 pacientes sintomáticos —de nuevo manteniendo la semejanza de edad, 55 años en promedio, la del grupo de control era 59—) arroja resultados sólo parcialmente positivos. Si bien el grupo de remisión sostenida no se diferencia estadísticamente del grupo sano en medidas psicopatológicas como síntomas positivos, negativos o depresivos, en cuanto a medidas relacionadas con el funcionamiento cognitivo, la calidad de bienestar y el funcionamiento diario, el grupo de remisión se sitúa entre los dos de control, presentando mejores resultados que los diagnosticados sintomáticos pero significativamente peores que la de los sujetos normales. La conclusión del estudio es ligeramente pesimista: aun cuando se logra una remisión sostenida, el paso de la esquizofrenia deja una huella en el sujeto que impide una vida completamente normal, como la de los sujetos sanos.

Un intento curioso de investigación que pretende poner en relación los criterios de diagnóstico antiguos y actuales es el propuesto por Modestin *et al.* (Modestin, J., Huber, A., Satirli, E. et al, 2003), que retoman la clásica investigación llevada a cabo por Manfred Bleuler publicada en 1972 en la que se realizó el seguimiento de 208 pacientes suizos de la clínica Burghölzli diagnosticados de esquizofrenia. Modestin y sus colaboradores retoman las notas de Bleuler para, a partir de ellas, proceder a diagnosticar de nuevo a los pacientes siguiendo diferentes criterios: DSM-IV, DSM-III-R, CIE-10, RDC, una definición operacionalizada del propio criterio de Bleuler y el criterio de Schneider. Alrededor del 30% de los pacientes diagnosticados en la investigación original recibieron un diagnóstico distinto al aplicarles criterios modernos (CIE, DSM). Asimismo, se analizó el porcentaje de sujetos que cumplía las distintas condiciones de curso y resultado propuestas por Bleuler dentro de cada tipo de diagnóstico (tabla 1.4.3.6).

Tabla 1.4.3.6. Curso del trastorno (porcentajes) en función del tipo de diagnóstico. Modestin et al. (2003)

	Clasificación original de Bleuler	DSM-IV	DSM-III-R	CIE-10	RD C	Criterio Bleuler operac.	Criterio Schneider
CURSO SIMPLE:							
Brote agudo:							
Estado final severo	1	2	2	2	2	2	1
Estado final moderado/leve	2	3	3	3	3	3	2
Brote crónico:							
Estado final severo	11	15	15	15	15	12	12
Estado final moderado/leve	22	28	28	27	27	21	23
CURSO ONDULANTE:							
Estado final severo	9	11	10	10	10	10	9
Estado final moderado/leve	27	25	26	24	24	28	26
Recuperación	22	12	12	15	15	22	24
CURSO ATÍPICO							
	4	4	4	4	4	4	3

Se observa que los porcentajes de recuperación caen del 20% según los criterios clásicos (Bleuler, Schneider) al rango de un 12-15% según las clasificaciones DSM o CIE. El descenso puede estar motivado por el estrechamiento del diagnóstico de esquizofrenia que se ha ido produciendo en los sistemas diagnósticos desde la década de los 70. Los diagnósticos clásicos incluían también a sujetos que hoy en día recibirían el diagnóstico de trastorno afectivo.

Respecto a la cuestión de cómo afectan las diferencias por sexo al curso de la esquizofrenia, un estudio relevante es el firmado por Leung y Chue (Leung, A. and Chue, P., 2000), que llevan a cabo una completa revisión de la literatura publicada entre 1966 y 1999 sobre el trastorno. La conclusión que los autores proponen es que las mujeres tienden a presentar un mejor curso que los hombres a corto y medio plazo (entre 2 y 10 años), si bien la diferencia parece atenuarse a largo plazo (13-40 años). Se especula que la pérdida del efecto protector estrogénico podría explicar la desaparición de las discrepancias entre ambos sexos en edades avanzadas. Las mujeres tenderían a presentar una mejor evolución en distintas áreas, primordialmente en funcionamiento social, pero también en funcionamiento ocupacional, número y duración de hospitalizaciones, consumo de sustancias y comportamiento antisocial. Sin embargo, su tasa relativa de suicidios es mayor que en el caso de los hombres.

En un artículo de revisión de las medidas de pronóstico de cinco ensayos clínicos, Conley (Conley, R. R., 2001) denuncia la dificultad de encontrar un criterio que resulte verdaderamente funcional. Una de las críticas introducidas por el autor se refiere, por ejemplo, a la medida de síntomas con herramientas tradicionales (PANSS, BPRS, etc.) y a la ausencia de un criterio significativo en la elección del umbral que determine la mejora del paciente (que tiende a fijarse simplemente en un determinado porcentaje de incremento en la puntuación a lo largo del período de seguimiento definido arbitrariamente). El autor concluye su breve revisión subrayando, entre otras conclusiones, la necesidad de dedicar una mayor atención a escalas de pronóstico centradas en el paciente y de crear nuevas definiciones y herramientas que permitan recoger los cambios significativos en el curso de la enfermedad del paciente.

La heterogeneidad de las definiciones de remisión y la diversidad de herramientas utilizadas para evaluar cada una de las dimensiones implicadas en tales dimensiones hacen difícil extraer conclusiones generales. Sin embargo, se apreciará que las cifras de remisión que reflejan tanto dimensiones sintomáticas como de funcionamiento resultan más pesimistas que los tradicionales porcentajes de remisión sintomática. Los resultados obtenidos en nuestra revisión, en términos generales, parecen confirmar que las estimaciones del estudio GBD no resultan incoherentes con los datos aparecidos en la literatura publicada durante los últimos años.

1.5. Carga de enfermedad en el trastorno esquizofrénico.

1.5.1. Concepto de carga de enfermedad. El estudio GBD.

La necesidad de una asignación de recursos más eficiente en el ámbito de la salud ha despertado en las últimas décadas el interés por obtener algún tipo de medida que permita cuantificar de forma estandarizada el impacto que las diferentes enfermedades provocan en la vida de los individuos, de modo que fuera posible establecer comparaciones que facilitaran la toma de decisiones a la hora de asignar prioridades. El índice más evidente y fundamental de la gravedad, en términos generales, de cada enfermedad sería, por supuesto, la letalidad asociada a la misma. Es fácil cuantificar el número de muertes producidas en una población que se atribuyen a una determinada enfermedad, o el número de años perdidos de vida por culpa de la misma. Sin embargo, el impacto de una enfermedad sobre el paciente no se limita ni mucho menos a aumentar el riesgo de su fallecimiento. La consideración y evaluación de resultados no mortales es, sin embargo, un fenómeno más reciente, debido a las dificultades de medida que plantea asumir tal objetivo. Dos razones fundamentales darían cuenta de la marginación de las medidas de resultados no mortales de las enfermedades. En primer lugar, la conocida '*regla de rescate*' (*rule-of-rescue*), que señalaría la necesidad perentoria de intervenir, en primer lugar, ante aquellos trastornos que supongan una amenaza para la vida del paciente; en segundo lugar, la heterogeneidad de las diferentes medidas de morbilidad que se aplican para las diferentes enfermedades. Para superar estas objeciones, sería deseable definir un índice sintético que incluyera tanto el impacto sobre la mortalidad de una determinada enfermedad como, de forma estandarizada, evaluaciones del funcionamiento de los individuos aquejados de la misma.

En respuesta a esta necesidad de ir más allá de las simples medidas de índices de mortalidad y de diagnóstico, la escuela de Salud Pública de la Universidad de Harvard en colaboración con el Banco Mundial y la Organización Mundial de la Salud (OMS) llevó a cabo en los años noventa el primer estudio de carga global de la enfermedad

(GBD, *Global Burden of Disease*). Entre sus objetivos contaba el proporcionar una medida comprensiva de carácter sintético que facilitara la información sobre cualquier enfermedad o lesión a la hora de tomar decisiones para la asignación de recursos. Tal índice recibió el nombre de DALY (*Disability Adjusted Life Years*; en español, AVAD: Años de Vida Ajustados por Discapacidad). La medida comprendía bajo un único indicador tanto los años de vida perdidos (AVPs) por muerte prematura como los años vividos con discapacidad (AVDs), de modo que un DALY podría ser entendido como un año de “vida saludable” perdido, y la carga de enfermedad entendida como la medida de la diferencia entre el estado de la salud actual y una situación ideal en la que el individuo prolongaría su vida hasta una edad avanzada libre de enfermedad y discapacidad. La determinación de los años de vida perdidos por culpa de una determinada enfermedad resulta, a priori, una tarea sencilla. Mayor complejidad entraña el cálculo del número de años vividos con discapacidad. El proceso de cálculo comprendería, en primer lugar, el establecimiento de un sistema descriptivo de estados de salud y, en segundo lugar, la asignación de un peso de discapacidad determinado (*disability weight*, el valor de cada peso oscilaría entre 0, salud perfecta, y 1, fallecimiento) que ponderaría el número de años que los individuos pasan en cada uno de los estados definidos.

La aplicación de los DALYs como medida fue sin duda uno de los hallazgos del estudio GBD, pues evaluar la discapacidad junto a la mortalidad permitió situar a los trastornos mentales, muy discapacitantes pero poco letales, entre las mayores causas de carga de enfermedad en el mundo. El estudio puso así de relieve la verdadera magnitud del impacto de los problemas de salud mental, tradicionalmente subestimados: al incluir la discapacidad en la valoración de las consecuencias de las enfermedades, los trastornos mentales provocaban una carga de enfermedad equiparable a las enfermedades cardiovasculares o a las respiratorias y superior a la de los tumores malignos o el VIH. Las proyecciones llevadas a cabo por la OMS dentro del estudio de GBD para el año 2020 señalan que la importancia relativa de los trastornos mentales alcanzará un 15% de la carga mundial, debido fundamentalmente a una mayor expectativa de vida de la población y una disminución de la carga atribuible a las enfermedades infecciosas (Murray CJL and Lopez A, 1997).

1.5.2. Carga de enfermedad del trastorno esquizofrénico.

La esquizofrenia es un trastorno severo que aparece típicamente en la adolescencia o en la fase temprana de la edad adulta. En un estudio reciente acerca de la discapacidad asociada a la condición física y mental, realizado en 14 países, los síntomas positivos de la esquizofrenia (psicosis activa) ocuparon el tercer puesto en la lista de las condiciones más discapacitantes para la población general, por encima de situaciones como paraplejia o ceguera (Ustun, T. B., Rehm, J., Chatterji, S., Saxena, S., Trotter, R., Room, R., and Bickenbach, J., 1999). El estudio GBD informa de una prevalencia mundial de esquizofrenia del 0,4% (World Health Organization, 2001). El trastorno daría cuenta del 1,1% de la carga de la población mundial (evaluada en DALYs) y del 2,8% de los años vividos con discapacidad. El coste económico que la esquizofrenia supone a la sociedad es alto. Se ha estimado que en 1991 el coste asociado al trastorno en Estados Unidos ascendió a los 19 billones de dólares en gastos directos, a los que habría que sumar 46 billones de dólares por el efecto de las pérdidas en productividad (World Health Organization, 2001).

De acuerdo con las más recientes estimaciones derivadas a partir de los datos del proyecto GBD (Lopez, A. D., Mathers, C. D., Ezzati, M. *et al*, 2006), el trastorno esquizofrénico se situaría entre los diez primeros puestos en la lista de principales causas responsables de los años vividos con discapacidad por la población mundial del año 2001 (ocuparía el puesto décimo entre la población masculina y el noveno entre la femenina). Asimismo, los años de vida perdidos por causa del trastorno en la población mundial en el año 2001 alcanzarían los 398.000, los años vividos con discapacidad llegarían a la cifra de 11.244.000 y los DALYs a 11.646.000. La carga de enfermedad asociada a la esquizofrenia en el año 2001 en la región que comprende Europa y Asia Central rondaría los 800.000 DALYs (la tabla 1.5.2.1 recoge la distribución de tal carga por sexo y grupos de edad).

Tabla 1.5.2.1. DALYs (en miles) asociados a la esquizofrenia en la región de Europa y Asia central. Año 2001.

<u>Edad</u>	<u>Hombres</u>	<u>Mujeres</u>
<u>0-4</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<u>5-14</u>	<u>76</u>	<u>36</u>
<u>15-29</u>	<u>277</u>	<u>283</u>
<u>30-44</u>	<u>20</u>	<u>61</u>
<u>45-59</u>	<u>6</u>	<u>6</u>
<u>60-69</u>	<u>4</u>	<u>4</u>
<u>70-79</u>	<u>2</u>	<u>1</u>
<u>80+</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<u>Total</u>	<u>386</u>	<u>392</u>

1.6. El análisis coste-efectividad.

1.6.1. El análisis coste-efectividad y la salud.

El análisis coste-efectividad constituye una técnica que permite seleccionar una opción entre un grupo de estrategias competitivas en un entorno de recursos restringidos. Esta herramienta se aplicó originalmente en el ámbito militar, pero, evidentemente, su utilidad podía ser extendida con facilidad a otros entornos, como, por ejemplo, el clínico (Warner, K. E. and Hutton, R. C., 1980). La necesidad de establecer algún tipo de prioridad a la hora de asignar los recursos ha venido cobrando una importancia cada vez mayor en el ámbito de la salud, debido fundamentalmente a tres razones (Vos, T., Haby, M. M., Magnus, A. *et al*, 2005):

- La creciente cantidad de pruebas que apuntan a que el uso actual de los recursos dista mucho de resultar óptimo.
- El crecimiento continuo del gasto destinado a la salud mental, tanto en términos absolutos como en porcentaje.
- El deseo de evitar que las decisiones de los gobiernos sobre asignación de recursos no alcancen a cubrir sus objetivos sociales pretendidos.

En una situación en la que interesa minimizar la cantidad de recursos consumidos se hace necesario algún método que permita decidir qué intervenciones clínicas pueden ser implementadas en el escenario actual con la mayor eficiencia posible. El análisis coste-efectividad puede resultar una herramienta útil para tal fin. El objetivo de todo análisis coste-efectividad puede definirse bien como la maximización, para un nivel dado de recursos disponibles, del conjunto agregado de beneficios de la salud que pueden conseguirse a partir de esos recursos, o bien como la minimización, dado un nivel de beneficios en la salud total definido como objetivo, de los costes implicados en su consecución (Weinstein, M. C. and Stason, W. B., 1977).

La técnica del análisis coste-efectividad permite relacionar el coste y la efectividad asociados a una determinada intervención. El primero se cuantifica en unidades monetarias. Para un adecuado cálculo de los costes, es menester tener presente que los gastos y los beneficios en la salud habitualmente se producen en momentos distintos entre los que transcurre un intervalo de tiempo determinado. Esta situación hace aconsejable que el analista aplique a costes asociados a años anteriores una tasa de descuento específica que dé cuenta de la pérdida de valor experimentada por la unidad monetaria en el intervalo considerado. Esta pérdida de valor se debe a dos factores fundamentales: en primer lugar, la inflación (un dólar en 1999, por ejemplo, permitiría adquirir más bienes y servicios que un dólar en el año 2000) y, en segundo lugar, el hecho de que si en el momento actual no se hubieran gastado los dólares destinados a costes éstos podían haber sido invertidos productivamente generando unos intereses a percibir en el futuro. Si bien parece existir un amplio consenso entre los economistas respecto a la necesidad de aplicar tasas de descuento en el cómputo de los costes, existen discrepancias a la hora de definir cómo deberían calcularse las mismas (Weinstein, M. C. and Stason, W. B., 1977). Asimismo, además de costes directos (por ejemplo, el coste de los fármacos aplicados en la intervención) es posible tomar en consideración costes (o ganancias) indirectos, como el posible efecto de la intervención en la capacidad del paciente para desarrollar su trabajo (Drummond, M. F., Richardson, W. S., O'Brien, B. J. *et al*, 1997).

La efectividad puede medirse en unidades naturales —como años de vida, probabilidad de sobrevivir cinco años tras un tratamiento de cáncer, pérdida de peso tras una intervención para eliminar la obesidad, etc.— (Eddy, D. M., 1992b) o mediante algún tipo de escala que tenga en cuenta diversas dimensiones de relevancia clínica. Weinstein y Stason recomiendan orientar el cálculo de la efectividad a partir de estimaciones de pronóstico vital, evaluándola en términos de calidad de vida o de años totales vividos, subrayando la necesidad de contemplar valores subjetivos (Weinstein, M. C. and Stason, W. B., 1977). David M. Eddy identifica tres propiedades particularmente complejas que deberían cumplir las medidas de efectividad en este tipo de análisis: ser capaces de capturar toda la información necesaria sobre la naturaleza, frecuencia y atractivo para el paciente (“*desirability*”) de todos los resultados relevantes del tratamiento, incluir cualesquiera características adicionales del tratamiento que

puedan afectar a su atractivo para el paciente y ser aditivas (las ‘unidades de salud’ asociadas a distintos pacientes deben poder sumarse para obtener cantidades globales) (Eddy, D. M., 1992c). Unas medidas de efectividad que se han propuesto con notable éxito son los denominados índices de estado de salud (*health-status index*). Utilizan un sistema de pesos (habitualmente en el rango entre 0 y 1) para evaluar los posibles estados de salud en los que puede encontrarse un individuo en un determinado momento dado. Multiplicando cada uno de estos coeficientes por el número de años que el individuo vive en cada estado se hallaría una estimación del número total de años vividos con salud plena por el sujeto (Weinstein, M. C. and Stason, W. B., 1977). Los QALYs (*Quality-Adjusted Life Years*; en español AVACs o *Años de Vida Ajustados por Calidad*) constituyen una de estas medidas de efectividad basadas en índices de salud (Torrance, G. W. and Feeny, D., 1989). Asumen la existencia de dos dimensiones básicas que permiten resumir el resultado de un tratamiento: su efecto en la duración de la vida del paciente y su efecto en la calidad de vida del mismo. La finalidad del QALY es unificar ambas dimensiones en una única, que podría ser definida como una ‘duración equivalente de vida’, en la que los años vividos se ponderan en función de la calidad de vida alcanzada por el paciente en los mismos. La idea que subyace a esta medida es que los individuos aceptarían perder una cantidad determinada de años de vida a cambio de vivir el resto con una mayor calidad, lo que permite traducir las medidas de calidad de vida a medidas temporales equivalentes (años) (Eddy, D. M., 1992c). Otras unidades que siguen la misma filosofía son los DALYs (*Disability-Adjusted Life Years*; en español AVADs o *Años de Vida Ajustados por Discapacidad*), ya comentados en el apartado anterior y que han sido propuestos por el Banco Mundial como medida de la carga asociada a una determinada enfermedad (World Bank, 1993). Este tipo de medidas tienen la ventaja de permitir la comparación en términos de coste-efectividad de un grupo amplio de enfermedades. Una importante pregunta que todo analista debe plantearse si pretende extraer conclusiones de carácter general de su análisis (como por ejemplo a la hora de decidir la asignación de recursos) es si todas las intervenciones relevantes han sido examinadas (Drummond, M. F., Richardson, W. S., O'Brien, B. J., Levine, M., and Heyland, D., 1997).

En definitiva, podemos concluir diciendo que las medidas de efectividad deberían tratar de ‘capturar’ toda la información necesaria respecto a las dimensiones relevantes de los resultados del tratamiento (fundamentalmente: probabilidad de

recuperación, mortalidad y morbilidad relativas, calidad de vida tras el tratamiento). No obstante, para resultar útil un análisis coste-efectividad no tiene por qué ser absolutamente inclusivo y considerar todas las posibles dimensiones asociadas al resultado de una intervención. En ocasiones, bastaría considerar un número reducido de dimensiones relevantes (o incluso una sola) y añadir otras supondría hacer más complicado y menos comprensible el estudio. Todo dependerá del caso concreto al que se aplique y de los objetivos que se hayan planteado los analistas (Eddy, D. M., 1992c).

Tanto la efectividad como el coste considerados presentan un carácter marginal, es decir, se trata de cuantificar la efectividad y el coste diferenciales de una intervención respecto a otra (o a una situación concreta: un escenario nulo donde no se ha aplicado ninguna intervención, el contexto actual de las intervenciones implementadas en el momento presente, etc.). El coste-efectividad se estima mediante una ratio que expresa el coste por unidad de efectividad ganada al aplicar la intervención considerada. Supongamos que deseamos comparar una determinada intervención (*Estrategia Nueva*) con otra de referencia (*Estrategia Referencia*). La correspondiente ratio de coste-efectividad se calcularía de la siguiente forma:

$$\text{Ratio coste-efectividad} = \frac{\text{Coste}_{\text{Estrategia Nueva}} - \text{Coste}_{\text{Estrategia Referencia}}}{\text{Efectividad}_{\text{Estrategia Nueva}} - \text{Efectividad}_{\text{Estrategia Referencia}}}$$

A menor magnitud de la ratio obtenida, más coste-efectiva resultará la *Estrategia Nueva*. La técnica podría aplicarse para comparar otras intervenciones alternativas con la de referencia. Aquella que diera lugar a la menor ratio de coste-efectividad sería considerada la estrategia “*más coste-efectiva*”. También podrían calcularse ratios individuales para cada intervención dividiendo su coste asociado entre su efectividad. Pero además, el análisis coste-efectividad puede utilizarse también en términos absolutos si delimitamos unas cotas de comparación. Por ejemplo, si la magnitud de las ratios obtenidas se encuentra por debajo de determinado umbral prefijado, podemos afirmar que la estrategia “*es coste-efectiva*”. Distintos estudios

pueden contar con umbrales diferentes definidos por los autores, por lo que la aplicación del término '*coste-efectivo*' dependería del contexto (Azimi, N. A. and Welch, H. G., 1998). Las ratios obtenidas también pueden ordenarse por magnitud, estableciéndose así una clasificación de las intervenciones desde la de menor coste por unidad de efectividad hasta la de mayor, de modo que los encargados de decidir la implementación de las intervenciones pueden ir seleccionándolas de forma secuencial hasta agotar los recursos disponibles.

De la explicación anteriormente expuesta es fácil deducir en qué situaciones el análisis coste-efectividad resulta una herramienta relevante para la toma de decisiones. Si al evaluar una nueva intervención se puede demostrar de forma manifiesta que ésta es más eficaz y menos costosa que la actualmente implementada, no harían falta más análisis adicionales. Igualmente clara sería la elección si la nueva intervención tuviera asociados unos costes mayores y su efectividad fuera menor. Sin embargo, existe una zona de penumbra que cubre aquellos casos en los que tanto el coste como la efectividad de la nueva intervención son superiores o inferiores a la considerada como referencia. El análisis coste-efectividad supone una herramienta que puede iluminar el proceso de toma de decisión en estas situaciones.

La tabla 1.6.1.1 indica, de modo gráfico, aquellos contextos en los que resulta relevante la aplicación de un análisis coste efectividad.

La tabla 1.6.1.2 (O'Brien, B. J., Heyland, D., Richardson, W. S. *et al*, 1997) supone un ligero aumento de la complejidad de la tabla 1.6.1.1 añadiendo los conceptos de *dominancia fuerte* (si una de las intervenciones resulta mejor que la otra tanto en términos de coste como de efectividad, casillas 1-2) y *dominancia débil* (si o bien el coste o bien la efectividad de ambas intervenciones pueden considerarse equivalentes; casillas 3-6). Las casillas 7-9 indicarían aquellos casos en los que no se aprecia ningún tipo de dominancia y requerirían información adicional como la que puede proporcionar un análisis coste-efectividad.

Tabla 1.6.1.1. Tipos de decisiones donde el análisis coste-efectividad resulta relevante.

COSTES EFFECTIVIDAD	Nueva estrategia MÁS costosa	Nueva estrategia MENOS costosa
	Nueva estrategia MÁS efectiva	La aplicación del análisis coste-efectividad es RELEVANTE .
Nueva estrategia MENOS efectiva	La nueva estrategia es DOMINADA por la previamente implementada.	La aplicación del análisis coste-efectividad es RELEVANTE .

Tabla 1.6.1.2. Nueve posibles resultados de la comparación de dos intervenciones en términos de coste y efectividad. (O'Brien, B. J., Heyland, D., Richardson, W. S., Levine, M., and Drummond, M. F., 1997)

<p>CASILLAS Dominancia fuerte: 1=Aceptar la intervención. 2=Rechazar la intervención. Dominancia débil: 3, 6=Aceptar la intervención. 4, 5=Rechazar la intervención. Sin decisión obvia: 7=¿El incremento de efectividad compensa el incremento de coste? 8=¿Es aceptable la reducción de efectividad a cambio de la reducción de coste? 9=Neutralidad en cuanto coste y efectividad. ¿Hay otras razones para aceptar o rechazar la intervención?</p>		Efectividad incremental de una intervención respecto al control		
		<i>Mayor</i>	<i>Igual</i>	<i>Menor</i>
Coste incremental de una intervención respecto al control	<i>Mayor</i>	7	4	2
	<i>Igual</i>	3	9	5
	<i>Menor</i>	1	6	8

La aplicabilidad de los resultados obtenidos en un análisis coste-efectividad a la toma de decisiones de relevancia clínica en un escenario específico dependerá de dos cuestiones: hasta qué punto podemos esperar que la efectividad de la intervención resulte similar en ambos casos —que dependerá, a su vez, de hasta qué punto los pacientes considerados en el estudio puedan ser equiparados a los pacientes afectados por la decisión que se va a tomar y hasta qué punto la descripción del escenario clínico del estudio (intervenciones consideradas, modo de gestionar su aplicación, etc.) se asemeje a las prácticas locales (O'Brien, B. J., Heyland, D., Richardson, W. S., Levine, M., and Drummond, M. F., 1997) — y hasta qué punto podemos esperar que los costes resulten similares en ambos casos. De ahí la necesidad de contar con estudios específicos para distintos países y la dificultad de extrapolar resultados de análisis coste-efectividad a otros escenarios.

En la literatura publicada, muchas veces se identifica el concepto de '*análisis coste-efectividad*' con el de '*análisis coste-beneficio*' o con el de '*análisis coste-utilidad*'. Sin embargo, existen diferencias de matiz entre estas tres aproximaciones que conviene aclarar.

En un *análisis coste-beneficio* la efectividad se evalúa siempre en términos económicos, mientras que en un análisis coste-efectividad no es necesario traducir las medidas clínicas a unidades monetarias. La adopción de la perspectiva del análisis coste-beneficio implica, por tanto, transformar medidas como años de vida o calidad de vida en cantidades económicas, objetivo para el cual se había propuesto tradicionalmente una estrategia básica: tomar como valor económico de un año de vida productivo las ganancias anuales de un trabajador. Sin embargo, se le ha criticado a esta aproximación no prestar atención a los aspectos más subjetivos de la salud, por lo que se ha propuesto como alternativa evaluar la disposición del individuo a pagar por reducir las posibilidades de muerte, enfermedad o discapacidad o a recibir compensaciones por desempeñar trabajos de riesgo (Weinstein, M. C. and Stason, W. B., 1977). En cualquier caso, una vez cuantificada la efectividad de la intervención en términos económicos, bastaría calcular la diferencia entre ésta y los costes totales asignados a la misma para determinar su viabilidad. La reducción de medidas subjetivas

o incluso vidas humanas a un plano estrictamente económico supone, sin duda, una medida restrictiva y compleja que ha despertado las suspicacias de muchos responsables de toma de decisiones (Leplege, A., 1992), por lo que el análisis coste-efectividad, al permitir el uso de unidades de medida de efectividad que abarcan diferentes dimensiones, suele ser una estrategia preferida por responsables de decisiones y analistas. No obstante, no conviene olvidar que también en todo análisis coste-efectividad se establece, implícitamente, un 'precio' por unidad de salud conseguida (Eddy, D. M., 1992b).

El término *análisis coste-utilidad*, por el contrario, identificaría un caso particular o variante del análisis coste-efectividad: aquél en el que distintas medidas de curso de la enfermedad se combinan de forma ponderada para dar lugar a un índice complejo, como los años de vida ajustados por calidad de vida (QALYs) o los años equivalentes vividos saludablemente (Drummond, M. F., Richardson, W. S., O'Brien, B. J., Levine, M., and Heyland, D., 1997).

De acuerdo con Weinstein y Stason, podemos afirmar que la ventaja principal del análisis coste-efectividad en el ámbito de la salud radica en poner de manifiesto los valores que subyacen a la asignación de recursos (Weinstein, M. C. and Stason, W. B., 1977), lo que facilita la discusión a la hora de tomar las decisiones. La metodología, además, resulta lo suficientemente flexible como para abordar distintos tipos de aproximación, desde la perspectiva societaria propia de las decisiones políticas hasta ámbitos más concretos (hospitales, instituciones específicas, etc.). Pese a sus múltiples ventajas anteriormente descritas, la metodología del análisis coste-efectividad aún se halla lejos de resolver completamente todos los problemas asociados a la asignación de recursos.

Buena parte de los inconvenientes asociados a la aplicación de estos análisis no se debe tanto a deficiencias metodológicas como a la falta de precisión en los datos de entrada. Para hacer frente a los posibles efectos de esta falta de precisión, se ha popularizado el uso de análisis de sensibilidad (técnicas que, en pocas palabras, podrían ser descritas como el estudio de la variación que se produce en los resultados del análisis coste-efectividad al alterar de forma controlada alguno de los parámetros de entrada). En cualquier caso, la definición precisa de los tratamientos a considerar en el

análisis evita muchas ambigüedades y permite medidas más exactas tanto de costes como de beneficios en la salud (Eddy, D. M., 1992c).

No todas las limitaciones de los análisis coste-efectividad son atribuibles a la imprecisión de la información manejada. A veces, los inconvenientes surgen por una mala interpretación del concepto de análisis coste-efectividad en sí. Doubilet, Weinstein y McNeil identifican dos situaciones problemáticas habituales (Doubilet, P., Weinstein, M. C., and McNeil, B. J., 1986). La primera se refiere al uso de la calificación “coste-efectivo” en trabajos en los que no se aporta ningún tipo de dato explícito sobre las intervenciones discutidas, de modo que simplemente se pretende justificar la afirmación apelando a razonamientos de tipo cualitativo. La segunda se refiere a la diversidad de significados que pueden atribuirse a la expresión “coste-efectividad”. Los autores, aportando abundantes ejemplos aparecidos en la literatura médica, encuentran hasta cuatro posibles acepciones del término, a saber:

1. **“Coste-efectividad” como sinónimo de ahorro de costes.** De acuerdo a este criterio, una estrategia sólo será considerada coste-efectiva si consigue ahorrar dinero respecto a aquéllas con las que se compara. Este tipo de decisiones pueden resultar adecuadas en un ámbito económico o administrativo, pero resultan ser menos satisfactorias al ser aplicadas al entorno clínico, donde no todas las dimensiones relevantes a considerar pueden ser reducidas, sin ambigüedad, a valores monetarios.
2. **“Coste-efectividad” como sinónimo de efectividad.** De acuerdo a este criterio, una estrategia será considerada coste-efectiva si resulta más efectiva en términos de beneficios de salud que aquéllas con las que se compara. Se trata de un uso erróneo del término, pues el añadir “coste” a la expresión “efectivo” implica que se ha tenido que realizar algún tipo de análisis económico.
3. **“Coste-efectividad” como ahorro en los costes con resultados iguales (o mejores) en la salud.** Es un criterio utilizado en la literatura publicada con cierta frecuencia y es evidente que las intervenciones que lo satisfacen son deseables. Sin embargo, resulta una condición demasiado

restrictiva aplicada a decisiones clínicas. Excluiría aquellas estrategias más efectivas que no ahorrasen costes o aquellas que aumentaran escasamente la efectividad pero consiguieran una reducción considerable en los gastos.

4. **“Coste-efectividad” como obtención de un beneficio adicional en la salud que compensa el coste adicional.** De acuerdo a este criterio, una estrategia es considerada “más coste-efectiva” que otra si cumple alguna de estas tres condiciones:

- a. Es menos costosa y al menos tan efectiva como aquélla.
- b. Es más efectiva y más costosa que aquélla, y su beneficio adicional compensa su coste extra.
- c. Es menos efectiva y menos costosa, pero el beneficio añadido por la estrategia alternativa no compensa el coste extra.

Según los autores, es esta cuarta interpretación la más ajustada a los auténticos fines del análisis coste-efectividad. Por el contrario, resulta la más difícil de aplicar en la práctica, pues obliga al responsable de la decisión a realizar complejos juicios de valor cuando no existe ninguna intervención que resulte a la vez menos costosa y más efectiva que el resto de las alternativas. Doubilet *et al.* proponen, asimismo, utilizar el término “coste-efectivo” sin añadir ningún tipo de precisión adicional sólo en los casos que se ajusten a la condición *a* de las tres propuestas en el criterio 4. Para aquellos otros que respondan a las condiciones *b* ó *c*, recomiendan añadir algún tipo de comentario aclaratorio que se refiera a la “*disposición a pagar*” del responsable de la toma de decisiones, matizando así los resultados obtenidos (ejemplo citado por los autores: “*La estrategia X es coste-efectiva siempre y cuando se esté dispuesto a gastar al menos 30.000\$ por año de vida ganado*”).

Finalmente, Doubilet *et al.* discuten dos concepciones erróneas comúnmente asociadas a la metodología de los análisis coste-efectividad. Enuncian la primera de la siguiente forma: “*La estrategia con la mejor (es decir, con la menor) ratio de coste-efectividad es la más coste-efectiva y, por tanto, la que debe ser adoptada*”. Según su opinión, la afirmación oculta dos fallos. En primer lugar, habría que indicar respecto a qué intervenciones o a qué valor de corte resulta coste-efectiva la estrategia. En segundo lugar, no hay ningún tipo de fundamento teórico que justifique que la opción más coste-efectiva deba ser la finalmente implementada en la práctica. Los autores ofrecen un ejemplo hipotético. Supongamos una enfermedad tal que, sin tratamiento, provoca la muerte en una semana. Sin embargo, tratada con la intervención A (cuyo coste es 100\$) la expectativa de vida llega a un año, y tratada con la intervención B (cuyo coste es 1.000\$) aumenta hasta cinco años. Si comparamos la intervención B con la A, obtendríamos que resulta ser menos coste-efectiva, obteniendo una ratio incremental de 225\$ por año de vida ganado: $(1.000\$ - 100\$) / (5 \text{ años} - 1 \text{ año})$. La ratio, en este caso, no permite seleccionar la estrategia más deseable desde el punto de vista clínico, pues en la decisión final han entrado en juego valores complejos (la prolongación de la vida como uno de los fines fundamentales de la medicina). En cuanto a la segunda concepción errónea sobre los análisis coste-efectividad denunciada por Doubilet *et al.*, ésta queda formulada así: “*Al escoger la alternativa más coste-efectiva entre las estrategias disponibles, no es necesario ‘negociar intercambios’ entre la salud de los pacientes y los costes monetarios*”. A no ser que una opción resulte claramente más efectiva y menos costosa que las demás, este tipo de discusiones es inevitable, por lo que en la decisión final forzosamente suscitará un problema no sólo estrictamente clínico, sino también ético.

Además de considerar las malas interpretaciones conceptuales de la metodología coste-efectividad, algunos autores han recomendado también prestar atención a los posibles sesgos en los análisis (especialmente en los patrocinados por la industria farmacéutica) (Hillman, A. L., Eisenberg, J. M., Pauly, M. V. *et al.*, 1991; Kassirer, J. P. and Angell, M., 1994; Azimi, N. A. and Welch, H. G., 1998). Al redactar las líneas maestras de la política de *The New England Journal of Medicine*, Kassirer y Angell indican que los análisis coste-efectividad presentan una cierta naturaleza híbrida que los sitúa a medio camino entre los artículos científicos originales y los trabajos de revisión, participando parcialmente en las características de ambos. Como los primeros, exponen

de forma explícita los métodos y los datos utilizados, y las conclusiones se basan en los resultados obtenidos. Como los segundos, permiten utilizar asunciones a la hora de escoger modelos o de seleccionar los datos recopilados que, en opinión de los autores, resultarían permeables a los sesgos (especialmente en lo que se refiere a la vertiente económica de los análisis) (Kassirer, J. P. and Angell, M., 1994). No obstante, no sería justo atribuir este riesgo exclusivamente a los análisis coste-efectividad; más bien cabría afirmar que son propios de la investigación clínica en general (Steinberg, E. P., 1995).

David M. Eddy, en una serie de artículos en los que repasa algunas cuestiones fundamentales de los análisis coste-efectividad —bajo la curiosa forma de una conversación con su padre, Maxon H. Eddy, también médico pero escéptico ante los beneficios de la aplicación de esta herramienta—, identifica algunos factores que, en su opinión, permitirían explicar la polémica a veces generada por el uso de la mencionada metodología (Eddy, D. M., 1992b; Eddy, D. M., 1992c; Eddy, D. M., 1992d; Eddy, D. M., 1992a). Eddy establece cuatro categorías fundamentales de factores, que serían las siguientes:

1. **Razones clínicas.** Muchos profesionales de la salud no se sienten demasiado confortables con la metodología coste-efectividad. Desde el punto de vista de un clínico, los resultados obtenidos a partir de estos análisis a veces pueden resultar anti-intuitivos, pues es posible que tratamientos de eficacia demostrada no resulten coste-efectivos. Las recomendaciones de un análisis coste-efectividad, por tanto, a veces pueden oponerse a los juicios de los clínicos, pues mientras éstos pretenden lograr el máximo beneficio en términos de salud para un paciente único o un grupo reducido de pacientes, aquéllas suelen buscar maximizar el beneficio en un nivel poblacional con unos recursos limitados. Para el clínico, la prioridad de cada tratamiento estaría determinada por el grado de beneficio que produce en un paciente en concreto (ejemplo: una intervención quirúrgica que evite la muerte sería más importante que la eliminación de caries). La aplicación de un análisis coste-efectividad supone pasar de la perspectiva del profesional de la salud a la de la sociedad en conjunto, lo que obligaría al clínico a realizar dos asunciones:

- a. Tomar una perspectiva amplia que cubra un amplio número de pacientes, no sólo los a él asignados.
- b. Pensar en términos del volumen total de tratamientos diferentes que pueden aplicarse con una cantidad fija de recursos.

Además, está difundida la creencia de que una perspectiva global está asociada a sesgos que perjudican a las enfermedades de menor prevalencia entre la población. Sin embargo, en realidad la medida resulta independiente de la epidemiología: dado que tanto el numerador como el denominador de la ratio coste-efectividad depende del número de pacientes, sus posibles efectos se cancelarían en el cociente.

2. **Razones metodológicas.** Ya se ha aludido en párrafos anteriores a la dificultad de conseguir medidas precisas tanto de costes como de beneficios en la salud. La mayor parte de los tratamientos presenta beneficios (o efectos secundarios) que afectan a distintas dimensiones de la salud; todos ellos deberían ser medidos y finalmente integrados. Además, el análisis coste-efectividad parte de la suposición de que los beneficios de salud de distintos individuos son aditivos (por ejemplo, se asumiría que una ganancia en 10 “unidades de salud” en un único sujeto equivaldría a la ganancia de 5 “unidades de salud” en dos individuos diferentes, lo cual resulta, cuando menos, discutible: siguiendo con el ejemplo anterior, eliminar el riesgo de muerte en un grupo reducido de personas puede resultar más importante que reducir el riesgo de caries en una amplia proporción de la sociedad). Por ello, resulta aconsejable comparar mediante la metodología coste-efectividad intervenciones de importancia similar.
3. **Razones psicológicas.** Toda técnica novedosa, como es el caso del análisis coste-efectividad en el campo de la medicina, suele ser acogida con cierto escepticismo por los profesionales. Este efecto es agravado por

el hecho de que esta metodología implique conceptos abstractos — matemáticos y económicos— con los que los clínicos no parecen sentirse excesivamente familiarizados (si bien podría decirse que los principios de los análisis coste-efectividad se han venido aplicando de forma implícita en la práctica médica tradicional). En muchos casos, lo abstruso de los resultados obtenidos mediante esta técnica hace difícil que puedan ser comprobados en la práctica. En muchas ocasiones, es necesario el concurso de algún especialista (estadísticos, matemáticos, economistas...) que interprete los datos obtenidos y determine las prioridades, lo que puede ser tomado por algunos clínicos como una intromisión. Este tipo de problemas no serían exclusivos de los análisis coste-efectividad, pues podrían extenderse a toda una larga lista de técnicas multidisciplinares que pretenden facilitar los procesos de toma de decisión en diversos ámbitos de la salud (Salvador-Carulla, L., Haro, J. M., and Ayuso-Mateos, J. L., 2006). Asimismo, una clasificación de tratamientos en función de su coste-efectividad puede convertir algunos en ‘ganadores’ y otros en ‘perdedores’. Es muy probable que aquellos clínicos especializados en tratamientos que no son juzgados coste-efectivos sientan, comprensiblemente, desconfianza hacia la metodología.

4. **Razones filosóficas y políticas.** Implican valores personales y sociales, que muchas veces no son coincidentes: ya se ha aludido en el punto 1, como muestra, a los posibles conflictos que surgen entre la perspectiva del clínico y una perspectiva poblacional. Además, en las decisiones derivadas de los análisis coste-efectividad pueden influir factores políticos sujetos a debate público. Cabe recordar, por ejemplo, que la técnica sólo resulta útil si consideramos un escenario en el que los recursos se hallan limitados. Sin embargo, si asumimos que el gasto destinado a salud puede ser aumentado indefinidamente, el concepto de coste-efectividad perdería su utilidad.

Otro tipo de controversia es la que se refiere a la cuestión de si la metodología coste-efectividad realmente resulta un medio útil para lograr los objetivos para los que ha sido propuesta. Por ejemplo, Azimi y Welch cuestionan la hipótesis de que de la

aplicación de esta técnica se derive un ahorro en el gasto total en salud (Azimi, N. A. and Welch, H. G., 1998). Revisando 109 artículos publicados entre los años 1990 y 1996 en los que aparecía explícitamente una ratio de coste-efectividad, encuentran que en la conclusión de 58 de los mismos (53%) los autores recomendaban estrategias cuya puesta en práctica requería una inversión adicional. Como reconocen los propios Azimi y Welch, la reducción de los costes totales no es por sí misma la meta principal de los análisis coste-efectividad, sino que ésta más bien estaría relacionada con el logro de una asignación eficiente de unos recursos limitados (a menudo mediante el establecimiento de una clasificación de las intervenciones en función de su coste-efectividad, de modo que aquellas que resulten más coste efectivas se apliquen con prioridad sobre las que lo son menos). Aun así los autores puntualizan algunos inconvenientes a tener en cuenta, como la dificultad de conocer con exactitud el presupuesto total utilizable (es decir, la cantidad de recursos a asignar) y la imposibilidad de disponer de ratios de coste-efectividad para todas las intervenciones disponibles. Frente a estas críticas, convendría recordar que el estudio del coste-efectividad es simplemente una herramienta de análisis (Eddy, D. M., 1992b), cuya finalidad no es otra que la de aportar información. Es posible que esta información no siempre se utilice para conseguir las mismas metas, pues los objetivos finales a conseguir no se hallan delimitados por la metodología del análisis, sino por los intereses concretos del responsable de toma de decisiones que evaluará sus resultados.

Otro tipo de limitaciones son inherentes al propio planteamiento de los estudios coste-efectividad. Por ejemplo, desde la perspectiva de esta metodología se evalúan costes y efectos agregados para un conjunto de individuos (o incluso poblaciones) desatendiendo el estudio de casos individuales (o de grupos muy concretos de individuos, como minorías marginales) (Weinstein, M. C. and Stason, W. B., 1977). Por tanto, aspectos tan fundamentales a la hora de tomar decisiones como garantizar la equidad en la distribución de las intervenciones terapéuticas entre los miembros de la población escapan de las posibilidades de este tipo de análisis. Los resultados de los mismos pueden considerarse orientadores en el plano económico, pero es menester considerar que también hay otros tipos de valores que determinan la toma de decisión final.

Una buena ilustración de los inconvenientes que pueden derivarse del uso de análisis coste-efectividad como único criterio a la hora de asignar recursos es el conocido caso Oregón. Pretendiendo optimizar la inversión del limitado presupuesto proporcionado por el programa de salud pública *Medicaid*, orientado a cubrir las necesidades sanitarias de sectores de población estadounidense con ingresos reducidos, la *Oregon Health Services Commission* asumió entre los años 1990 y 1991 un sistema de prioridades basado en la aplicación de ratios coste-efectividad. La política de asignación de recursos propuesta generó tal polémica que hubo de ser retirada. Como respuesta a las críticas recibidas, la comisión finalmente estableció un proceso de selección en el que las prioridades se asignaron en función de 13 factores diferentes, entre los cuales se encontraba —no como factor principal, sino como uno más entre todos— el coste-efectividad de las intervenciones. Otros factores incluidos se referían a cuestiones claves como la equidad o el beneficio de la mayoría. Sería un error, por tanto, considerar que la función de todo análisis coste-efectividad consiste en determinar por sí mismo la asignación de recursos excluyendo cualquier otro criterio. Más bien deberían contemplarse como una herramienta que aporta información suplementaria para la toma de decisiones que debería tenerse en cuenta junto a otras consideraciones de distinta índole. La principal aportación de este tipo de técnicas es la de proporcionar estimaciones cuantitativas estandarizadas que permitan fácilmente la comparación entre intervenciones (Russell, L. B., Gold, M. R., Siegel, J. E. *et al*, 1996).

En definitiva, la disparidad de métodos que los analistas coste-efectividad han empleado aparece como uno de los lastres fundamentales de esta metodología (Udvarhelyi, I. S., Colditz, G. A., Rai, A. *et al*, 1992). Diversas soluciones se han propuesto para hacer frente a estas controversias y para garantizar la estandarización y comparabilidad de los resultados. Por ejemplo se han desarrollado recomendaciones (*guidelines*) nacionales para estudios coste-efectividad en países como Canadá (Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment, 1994) y el Reino Unido (Joint Strategy Group of the Government and the Association of the British Pharmaceutical Industry, 1994), recomendando el uso de análisis de sensibilidad. Es de reseñar el esfuerzo realizado en Estados Unidos por un panel de expertos en coste-efectividad (*The Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine*) convocado por el Servicio de Salud Pública (*US Public Health Service*, PHS). Tras un proceso de consenso que se extendió a lo largo de 11 reuniones con personal de la PHS y

metodólogos de agencias federales durante un período de dos años y medio, el mencionado panel plasmó las conclusiones de su discusión en forma de una serie de recomendaciones que se referían a distintos aspectos de los análisis coste-efectividad (Russell, L. B., Gold, M. R., Siegel, J. E., Daniels, N., and Weinstein, M. C., 1996; Weinstein, M. C., Siegel, J. E., Gold, M. R. *et al*, 1996; Siegel, J. E., Weinstein, M. C., Russell, L. B. *et al*, 1996):

- 1. La naturaleza y límites del análisis coste-efectividad.** El panel de expertos reflexiona sobre algunas cuestiones relacionadas con los análisis coste-efectividad a las que ya hemos aludido a lo largo de las páginas anteriores: las posibles perspectivas a asumir (particular o societaria) y el carácter auxiliar de la información proporcionada por este tipo de metodología para la toma de decisiones en la asignación de recursos, sin perjuicio de que otras dimensiones (éticas, sociales, etc.) deban ser también consideradas. Los autores indican que ningún estudio único puede proporcionar por sí solo toda la información necesaria para comparar los servicios de salud en un amplio rango de condiciones e intervenciones, por lo que resulta vital garantizar la posibilidad de comparar distintos análisis. De ahí lo aconsejable de determinar ciertos estándares a los que los estudios individuales deberían someterse.
- 2. Componentes que pertenecen al numerador y al denominador en una ratio coste-efectividad.** Por convención, el numerador de la ratio debería reflejar los cambios en la utilización de recursos asociados a la aplicación de una determinada intervención y el denominador la mejora en salud derivada de la misma. Sin embargo, la cuestión está abierta a cierta ambigüedad en determinados casos, como la cuantificación de intervalos de tiempo. Los autores recomiendan considerar el tiempo que los individuos invierten en la búsqueda de cuidados de salud o en estar sometidos a tratamiento como una componente más de la intervención que debería ser evaluada en términos monetarios en el numerador. El tiempo transcurrido mientras el individuo sufre la enfermedad (período de morbilidad), sin embargo, se tomaría como una medida del efecto en la salud del paciente de la aplicación de la intervención considerada y, por tanto, debería incluirse en el denominador.

3. **Medida de los términos del numerador (costes) en una ratio coste-efectividad.** Los autores subrayan la necesidad de evaluar las variaciones en la utilización de recursos consignadas en el numerador de la ratio en función de costes de oportunidad, es decir, en referencia al valor que los recursos podrían haber producido de haber sido invertidos de la mejor forma posible entre las alternativas posibles. Asimismo, se recomienda el uso de unidades monetarias constantes (referidas a un año concreto) para evitar la distorsión introducida por la inflación. Otra cuestión que habitualmente puede dar pie a ambigüedad es la cuantificación de los costes asociados a la fuerza de trabajo de los individuos. La solución habitual de considerar en este caso como estimación del coste de oportunidad el salario del trabajador es saludada como adecuada por los autores, si bien recomiendan tomar en consideración estimaciones de sueldo en función de la composición de la población por sexo y edad. Otra cuestión de importancia se refiere a la inclusión de lo que los autores denominan “costes inducidos” y que abarcarían cinco categorías diferentes:

- Costes originados por enfermedades relacionadas con la intervención que aparecen en años de vida que hubieran sido vividos de todas formas si no se hubiera aplicado la intervención (por ejemplo, el coste o el ahorro producido en el tratamiento de ataques o infartos de miocardio al aplicar una intervención para controlar la hipertensión).
- Costes originados por enfermedades no relacionadas con la intervención que aparecen en años de vida que hubieran sido vividos de todas formas si no se hubiera aplicado la intervención.
- Costes relacionados directamente con la salud originados por enfermedades relacionadas con la intervención que aparecen en años de vida añadidos (o sustraídos) como resultado de la aplicación de la intervención.
- Costes relacionados directamente con la salud originados por enfermedades no relacionadas con la intervención que aparecen en

años de vida añadidos (o sustraídos) como resultado de la aplicación de la intervención.

- Costes no relacionados directamente con la salud relacionados con la provisión de servicios (comida, acogida, etc.) que suceden en años de vida añadidos (o sustraídos) como resultado de la aplicación de la intervención.

Los autores recomiendan incluir los costes asociados a enfermedades relacionadas con la intervención mientras que dejan a la discreción del analista la decisión de considerar o no los costes producidos por enfermedades no relacionadas con la intervención. En cuanto a los costes no directamente relacionados con la salud, el panel de expertos no recomienda su inclusión.

- 4. Evaluación de las consecuencias en la salud en el denominador de una ratio coste-efectividad.** El panel de expertos recomienda el uso de medidas basadas en pesos según preferencias, como los QALYs, pero reconociendo a su vez que su aplicación puede generar alguna controversia en el plano ético o social. Los propios autores citan el siguiente ejemplo: una intervención que extendiera la vida de ancianos de 80 años podría aparecer como ‘menos coste-efectiva’ que una intervención idénticamente efectiva que se aplicara a un grupo de sujetos en la veintena, no sólo por la menor cantidad de años ganados, sino porque la calidad de vida en éstos sería menor en el primer caso.
- 5. Estimación de la efectividad de las intervenciones.** Es posible obtener datos válidos de efectividad a partir de diferentes fuentes: ensayos aleatorizados controlados, estudios observacionales, experimentos no controlados o series de descripciones. Los autores también reconocen que el uso de modelos puede constituir un proceso científico válido y necesario para estimar estas medidas, teniendo en cuenta que los modelos siempre deben considerarse complementos y no sustitutos de los datos empíricos.

6. **Preferencia temporal y descuento.** El panel de expertos propone el uso de descuentos para reflejar la habitual preferencia de los individuos por obtener los bienes cuanto antes mejor. Asimismo, señalan que la evidencia empírica parece demostrar que esta tasa de descuento se situaría alrededor del 3%, que es la cifra recomendada por los autores para los análisis coste-efectividad, si bien subrayan la conveniencia de realizar análisis de sensibilidad que den cuenta de los efectos que produciría en los resultados una variación en el porcentaje de descuento.
7. **Manejo de la incertidumbre en estudios coste-efectividad.** Aun reconociendo la utilidad de la aplicación de análisis de sensibilidad univariados (*1-way sensibility analysis*), en los que se varía un el valor de un único parámetro cada vez, los autores señalan la conveniencia de llevar a cabo también análisis multivariados (*multiway sensibility analysis*) en los que se varía a la vez el valor de varios parámetros relevantes, ya que permitiría descubrir correlaciones entre ellos.
8. **Recomendaciones para la presentación de los resultados.** Para un uso óptimo de los resultados de los análisis coste-efectividad, éstos deben ser presentados según procedimientos estandarizados. Las diferencias en la presentación de los resultados de distintos análisis podrían dificultar la interpretación y comparación de la información proporcionada.

En definitiva, si bien inicialmente la aplicación de la técnica de los análisis coste-efectividad se caracterizó por una cierta heterogeneidad metodológica, la aparición de recomendaciones y estandarizaciones ha permitido mejorar considerablemente las posibilidades de comparación entre estudios, el rigor de los mismos y, por tanto, su utilidad en la práctica. El siguiente párrafo, elaborado por el ya mentado panel de expertos reunidos por el Servicio de Salud Pública norteamericano, puede aportar, a modo de conclusión, una buena síntesis de la situación:

“If researchers endeavor to follow a standard set of methods in CEA [cost-effectiveness analysis] and to obtain the required inputs for their studies, much will have been accomplished toward improving the utility of this form of analysis. It is hoped that the recommendations contained here will stimulate

rapid progress toward availability of the necessary data and tools, so that the practice of CEA can soon become as established as many other forms of scientific enquiry” (Weinstein, M. C., Siegel, J. E., Gold, M. R., Kamlet, M. S., and Russell, L. B., 1996).

1.6.2. El programa WHO-CHOICE.

Entre las funciones asumidas por la Organización Mundial de la Salud se cuenta la de proporcionar consejo a los responsables de las políticas de salud en cada país para que éstos puedan disponer de información a partir de la cual establecer prioridades que permitan una asignación más eficiente de los recursos. Con esta finalidad la OMS diseñó el programa WHO-CHOICE (*World Health Organization – CHOosing Interventions that are Cost Effective*), que comenzó a desarrollarse en el año 1998. Dicho programa cuenta como objetivos fundamentales la recopilación de bases de datos regionales sobre costes, impacto en la salud poblacional y análisis coste-efectividad de las principales intervenciones contra diversas enfermedades (Tan Torres, T., Baltussen, R. M., and Adam, T., 2003).

El programa WHO-CHOICE ha asumido una **perspectiva sectorial** a la hora de plantear el desarrollo de estudios coste-efectividad. Así, se ha tratado de evaluar en cada análisis todos los posibles usos alternativos de los recursos disponibles para ofrecer al responsable de la asignación una clasificación (*league table*) de los mismos ordenada según su coste-efectividad (Hutubessy, R. C., Baltussen, R. M., Evans, D. B. *et al*, 2001) e incluyendo análisis de incertidumbre (Baltussen, R. M., Hutubessy, R. C., Evans, D. B. *et al*, 2002). En este aspecto, el programa puede considerarse pionero, pues hasta su lanzamiento pocos eran los análisis publicados que asumieran una perspectiva tan amplia —si bien el Banco Mundial ya había llevado a cabo comparaciones de coste-efectividad a nivel internacional para identificar prioridades en el control de enfermedades en países en desarrollo (Jamison, D. T., Mosley, W. H., Measham, A. R. *et al*, 1993) y programas de cuidados para naciones con diferente nivel de desarrollo económico (World Bank, 1993); asimismo, también cabría mencionar los análisis desarrollados por la *Oregon Health Services Comission* (Dixon, J. and Welch, H. G., 1991) y el *Harvard Life Saving Project* (Tengs, T. O., Adams, M. E., Pliskin, J. S. *et al*, 1995)—.

En particular, mediante el programa WHO-CHOICE la OMS ha pretendido solucionar alguna de las dificultades con las que tradicionalmente han topado los encargados de asignación de recursos en distintos países, que, esencialmente, pueden resumirse así (Hutubessy, R., Chisholm, D., and Edejer, T. T., 2003):

1. *Inconsistencias metodológicas.* La heterogeneidad de métodos utilizados hasta la fecha para evaluar los costes ha resultado un inconveniente tanto para la interpretación como para la comparación de resultados entre estudios.
2. *Carencia de datos.* Es destacable la ausencia de información que habitualmente ha afectado a determinados servicios y determinadas poblaciones (especialmente a países en desarrollo).
3. *Falta de generalización.* Los resultados de estudios coste-efectividad específicos rara vez se han presentado de forma que pudieran ser fácilmente transferidos a otros escenarios y sistemas.
4. *Capacidad técnica o de implementación limitada.* A la habitual carencia de personal experto capaz de realizar evaluaciones económicas en algunos entornos (países en desarrollo), hay que añadir una posibilidad y (a veces) un interés limitados a la hora de traducir los resultados de los análisis en decisiones de asignación de recursos para la salud.

Algunos de estos problemas podrían derivarse de la habitual adopción de una perspectiva incremental al plantear los estudios coste-efectividad. Los análisis coste-efectividad incrementales parten de la situación presente en un escenario concreto (es decir, considerando las alternativas puestas en práctica en el momento actual) con el fin de tomar tal contexto como punto de referencia para determinar el coste y la efectividad diferencial asociados a la adición o sustitución de alguna intervención respecto al conjunto de alternativas ya implementadas. Tal enfoque llevaría aparejadas, entre otras, las siguientes trabas (Hutubessy, R. C., Baltussen, R. M., Torres-Edejer, T. T. *et al*, 2002):

- La aproximación incremental resulta apropiada cuando las decisiones de asignación se hallan restringidas por las medidas ya implementadas (es decir, cuando de lo que se trata es de modificar las mismas). Sin embargo, este tipo de análisis no resulta de ayuda a la hora de planificar políticas a largo plazo y nada nos dice acerca de si las intervenciones actualmente aplicadas son o no coste-efectivas.
- Al tomar como punto de partida las intervenciones ya aplicadas en un determinado escenario, el análisis incremental ve limitado su uso a dicho escenario, pues las alternativas aplicadas en otros no tienen por qué ser las mismas, dificultando cualquier generalización.
- La aproximación incremental no considera el efecto de sinergia que se puede producir entre distintas intervenciones.

Para tratar de superar estos impedimentos comúnmente asociados a los estudios sectoriales, el programa WHO-CHOICE ha adoptado la perspectiva del **análisis coste-efectividad generalizado**. Esta perspectiva introduce como novedad la consideración de un ‘escenario nulo’, que reflejaría la situación en la que no se aplica ningún tipo de intervención. La introducción de este escenario nulo (o ‘contrafactual’) permite la posibilidad de establecer un patrón con el que comparar las distintas intervenciones. El hecho de que las intervenciones alternativas aparezcan evaluadas en relación a la situación de no intervención no tiene por qué dificultar una hipotética toma de decisiones para reasignar recursos a corto plazo (que, *a priori*, resultaría más sencilla a partir de un análisis incremental, es decir, estimando las variaciones marginales que en coste y eficacia produce algún cambio respecto a la intervención actualmente implementada). Basta con considerar la intervención presente como una más de las alternativas a evaluar en relación al escenario nulo, pudiendo establecer así comparaciones diferenciales entre el coste-efectividad del resto de opciones y la actualmente implementada. Asimismo, la perspectiva generalizada destaca la posibilidad de englobar en grupos distintas intervenciones que interactúan en términos de coste-efectividad (esto es, aquellas intervenciones que al ser aplicadas simultáneamente modifiquen sus costes o su eficacia de manera que éstos no puedan ser considerados aditivos), con la finalidad de evaluar no sólo el coste-efectividad de

alternativas individuales, sino también de combinaciones de las mismas (Hutubessy, R. C., Baltussen, R. M., Torres-Edejer, T. T., and Evans, D. B., 2002; Hutubessy, R., Chisholm, D., and Edejer, T. T., 2003). El WHO-CHOICE ha desarrollado sus propias recomendaciones para la aplicación de análisis coste-efectividad generalizados (Murray, C. J., Evans, D. B., Acharya, A. *et al*, 2000) y para la reducción de la variabilidad en la estimación de los costes (Adam, T., Koopmanschap, M. A., and Evans, D. B., 2003).

Así pues, a la finalidad principal reconocida por el WHO-CHOICE (la búsqueda de una asignación eficiente de recursos), se añaden también como objetivos la necesidad de generalización de los resultados y la consideración de efectos a largo plazo (Hutubessy, R. C., Bendib, L. M., and Evans, D. B., 2001). Para lograr sus objetivos, el proyecto WHO-CHOICE ha puesto en práctica una serie de estrategias (Hutubessy, R., Chisholm, D., and Edejer, T. T., 2003). Entre ellas destaca el desarrollo de un conjunto de herramientas analíticas que permiten la comparación de estudios realizados con diferentes metodologías. El *software* CostIt (*Costing Intervention Templates*) se ha diseñado con el objetivo de almacenar y analizar datos de costes. Su función principal es el cálculo automático de los gastos económicos de las intervenciones consideradas. Consiste en un conjunto de plantillas en las que se consignan los costes a distintos niveles: hospital, proveedor del servicio, familiar y también costes de programa —es decir, generados a nivel administrativo y no relacionados de forma directa con la aplicación de los recursos sanitarios a los beneficiarios; se trata de un tipo de costes que los estudios coste-efectividad habitualmente habían soslayado (Johns, B., Baltussen, R., and Hutubessy, R., 2003)—. CostIt emplea macros para realizar cálculos complejos, como la conversión automática de costes medidos en cualquier año a costes propios del año base seleccionado por el analista o el ajuste de los costes a distintos niveles de utilización. Asimismo, el *software* PopMod se ha diseñado para modelar enfermedades según distintos estados de transición a partir de los cuales es posible simular la evolución de distintas cohortes (por edad y sexo) a lo largo de hasta un máximo de 100 años después de aplicar una determinada intervención (Lauer, J. A., Rohrich, K., Wirth, H. *et al*, 2003).

El WHO-CHOICE ha escogido evaluar la eficacia de las intervenciones a partir del ahorro producido por las mismas en *Años de Vida Ajustados por Discapacidad* (*Disability Adjusted Life Years* o DALYs, AVADs en español). Entre las ventajas de

utilizar los DALYs como unidad de eficacia se cuenta la de permitir al analista expresar la ganancia a nivel poblacional como proporción de la carga de la enfermedad actual (que se evalúa igualmente en DALYs). Otra ventaja añadida es la sencillez de la catalogación de una intervención como coste-efectiva o no coste-efectiva. El WHO-CHOICE aplica el criterio sugerido por la Comisión de Macroeconomía y Salud de la OMS (Commission on Macroeconomics and Health, 2001) y que puede resumirse de la siguiente manera:

- Si el coste por DALY ahorrado es inferior a la renta *per capita* anual de la región o país considerados, se supone que la intervención es **‘muy coste-efectiva’**.
- Si el coste por DALY ahorrado es inferior a tres veces la renta *per capita* anual de la región o país considerados, se supone que la intervención es **‘coste-efectiva’**.
- Si el coste por DALY ahorrado es superior a tres veces la renta *per capita* anual de la región o país considerados, se supone que la intervención es **‘no coste-efectiva’**.

El WHO-CHOICE ha establecido una división de la población mundial en 14 subregiones epidemiológicas del mundo. La elección del ámbito de ‘subregión’ como unidad geográfica donde llevar a cabo cada análisis responde a un compromiso entre lo general y lo particular. Por un lado, se tiene en cuenta la necesidad de superar las aproximaciones globales puestas en práctica en el pasado, dado que éstas proporcionaban escasa información para la toma de decisiones en contextos nacionales específicos. Por otro lado, se asume la inviabilidad de llevar a cabo estudios particulares centrados en cada uno de los 192 países miembros de la OMS (objetivo sin duda deseable, pero imposible a corto plazo).

Asumiendo esta filosofía, el WHO-CHOICE ha promovido estudios de coste-efectividad globales o regionales sobre distintas intervenciones en salud y medidas preventivas: políticas para la administración segura y adecuada de inyecciones que

eviten un hipotético contagio de patologías letales como la hepatitis o el virus HIV (Dziekan, G., Chisholm, D., Johns, B. *et al*, 2003), propuestas para reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares mediante la disminución de la presión sistólica y el colesterol (Murray, C. J., Lauer, J. A., Hutubessy, R. C. *et al*, 2003), medidas para aminorar la contaminación del aire provocada por el uso de combustibles sólidos en espacios interiores (Mehta, S. and Shahpar, C., 2004), políticas de control del tabaquismo (Shibuya, K., Ciecierski, C., Guindon, E. *et al*, 2003), intervenciones para disminuir la deficiencia de hierro (Baltussen, R., Knai, C., and Sharan, M., 2004), distintas operaciones quirúrgicas de cataratas (Baltussen, R., Sylla, M., and Mariotti, S. P., 2004), estrategias para la reducción de la carga global asociada al consumo abusivo del alcohol (Chisholm, D., Rehm, J., Van Ommeren, M. *et al*, 2004), medios de controlar el tracoma (Baltussen, R. M., Sylla, M., Frick, K. D. *et al*, 2005) e intervenciones contra el cáncer de mama (Groot, M. T., Baltussen, R., Uyl-de Groot, C. A. *et al*, 2006).

Los estudios (sub)regionales del WHO-CHOICE utilizan como unidad de costes los dólares internacionales. Las estimaciones coste-efectividad, por tanto, se medirían en términos de dólares internacionales por DALY ahorrado. El dólar internacional es una moneda hipotética a la que se asocia el mismo poder adquisitivo que un dólar norteamericano tendría en los Estados Unidos en un momento determinado. La conversión de moneda local a dólares internacionales no se realiza siguiendo las tradicionales normas de intercambio de divisas, sino según el criterio de paridad de poder adquisitivo introducido en los años 90 por el Fondo Monetario Internacional. Permite comparar de forma realista el nivel de vida en distintos países, teniendo en cuenta las variaciones de precios y resulta insensible a la ‘ilusión monetaria’ producida por posibles apreciaciones o devaluaciones de la moneda local. Con el uso del dólar internacional, evidentemente, se pretende agilizar las comparaciones de costes entre las distintas regiones.

En resumen, el WHO-CHOICE ya ha llevado a cabo la aplicación de análisis coste-efectividad generalizados en las 14 subregiones mundiales establecidas, habiendo generado ya una considerable cantidad de información relevante para un amplio número de enfermedades y factores de riesgo (World Health Organization, 2002). Los resultados han permitido establecer comparaciones entre las distintas subregiones, pero

esto no quiere decir que sus conclusiones sean fácilmente exportables para su aplicación en políticas y decisiones de salud en ámbitos nacionales. Asimismo, resulta inviable poner en práctica estudios detallados centrados en países específicos. Parece ineluctable la necesidad de encontrar métodos que permitan adaptar la información disponible a contextos ambientales, políticos, económicos y sociales más concretos (Paalman, M., Bekedam, H., Hawken, L. *et al*, 1998). El WHO-CHOICE ha propuesto el uso de modelos de población y de enfermedad que podrían adaptarse al escenario concreto de cada país. Las herramientas *software* antes mencionadas han sido diseñadas teniendo en cuenta la posibilidad de aplicar datos nacionales (económicos, poblacionales, epidemiológicos...) para así obtener resultados específicos que permitan ayudar en su labor a los responsables locales de la toma de decisiones en el ámbito de la salud. La metodología que pretende trasladar al ámbito nacional los resultados de coste-efectividad obtenidos en estudios más generales se estructuraría en una serie de fases. De manera resumida, los pasos que han sido propuestos son los siguientes:

1. **Elección de las intervenciones.** Incluye la descripción de las intervenciones (atendiendo no únicamente a características técnicas o clínicas, sino también a aspectos de organización) y la posible agrupación de las mismas en combinaciones.
2. **Contextualización de la efectividad de las intervenciones.** Para una adecuada estimación de los DALYs ahorrados a nivel nacional, es necesario disponer de una serie de parámetros clave: estructura demográfica de la población, cifras epidemiológicas (incidencia, prevalencia, letalidad —*case fatality*—, mortalidad) y evaluaciones de los estados de salud correspondiente a la enfermedad considerada. La eficacia de la intervención, asimismo, estará mediada por los niveles de cobertura y adherencia asociados a cada intervención.
3. **Contextualización del coste de las intervenciones.** Sería aconsejable disponer de datos de costes nacionales para cada país. Frente al uso del dólar internacional en los estudios regionales, la unidad de medida a emplear en estudios centrados en un ámbito nacional debería ser la moneda local, pues

así se facilitaría tanto la obtención de la información como la evaluación de los resultados por parte de un hipotético responsable de la toma de decisiones. Para aquellos casos en los que no exista información local disponible sobre costes unitarios, el WHO-CHOICE ha propuesto su propia metodología de estimación a partir de datos procedentes de contextos más generales (Adam, T., Evans, D. B., and Murray, C. J., 2003).

- 4. Contextualización para diferentes escenarios específicos dentro del ámbito nacional.** El WHO-CHOICE propone la implementación de tres opciones diferentes: a) Suponer que las distintas intervenciones se aplican de forma técnicamente eficiente; b) Suponer que existen ciertas restricciones locales que impiden una implementación completamente eficiente (por ejemplo, si se asume escasez de personal sanitario); c) Suponer que las intervenciones se llevan a cabo al nivel actual de utilización de recursos y que existen limitaciones locales en cuanto a disponibilidad de infraestructuras.

Es menester considerar que la determinación de las intervenciones más coste-efectivas en modo alguno supone el final del proceso de toma de decisión; más bien constituye una entrada clave —pero no la única— en toda tarea de establecimiento prioridades (Hutubessy, R., Chisholm, D., and Edejer, T. T., 2003). No hay que olvidar que, como se ha mencionado en páginas anteriores, en decisiones de tal envergadura entra en juego toda una pluralidad de valores: políticos, éticos, sociales... Por ejemplo, en muchos lugares la preocupación por reducir desigualdades en el acceso a los servicios médicos se impone al objetivo de lograr la distribución más eficiente de los recursos, primándose entonces aquellas alternativas que más benefician a la población desfavorecida.

Precisamente la posibilidad de transferir la información de un nivel global o regional a contextos poblacionales específicos ha permitido extender los estudios coste-efectividad a países en desarrollo, superando el tradicional inconveniente de la falta de información disponible. Los objetivos del programa WHO-CHOICE se hallan en perfecta sintonía con la llamada Declaración del Milenio de las Naciones Unidas en septiembre de 2000 (United Nations, 2000), que, entre otros puntos, reconocía la

necesidad de combatir las principales causas de enfermedad en los países pobres: malas condiciones de parto y perinatales, enfermedades infantiles y las denominadas ‘enfermedades comunicables’. La metodología WHO-CHOICE constituye una valiosa ayuda para la toma de decisiones de salud que permitan un uso más eficiente de los recursos en los países en desarrollo, posibilitando comparaciones entre distintas intervenciones y agrupaciones de las mismas y permitiendo extrapolar datos regionales a poblaciones para las que no resulta posible disponer de información más concreta (Evans, D. B., Adam, T., Edejer, T. T. *et al*, 2005; Evans, D. B., Edejer, T. T., Adam, T. *et al*, 2005; Evans, D. B., Lim, S. S., Adam, T. *et al*, 2005). En los últimos años, se han publicado estudios que, asumiendo la metodología del WHO-CHOICE, han analizado las principales estrategias para lograr el cumplimiento de los objetivos propuestos en la Declaración del Milenio en países en desarrollo: promocionar la salud infantil (Edejer, T. T., Aikins, M., Black, R. *et al*, 2005), garantizar la salud maternal y perinatal (Adam, T., Lim, S. S., Mehta, S. *et al*, 2005), reducir la mortalidad entre los recién nacidos (Darmstadt, G. L., Bhutta, Z. A., Cousens, S. *et al*, 2005), combatir enfermedades específicas —HIV/SIDA (Hogan, D. R., Baltussen, R., Hayashi, C. *et al*, 2005), tuberculosis (Baltussen, R., Floyd, K., and Dye, C., 2005) o malaria (Morel, C. M., Lauer, J. A., and Evans, D. B., 2005)—.

En los últimos años la línea de trabajo del WHO-CHOICE se ha concentrado esencialmente en la obtención de resultados para ámbitos nacionales y su aplicación para el establecimiento de políticas de salud derivadas de éstos.

1.6.3. Aplicación del WHO-CHOICE en salud mental.

Dado el creciente consenso que existe en atribuir a los trastornos mentales una amplia proporción de la carga global de enfermedad (World Health Organization, 2001), no es de extrañar que una de las áreas donde el WHO-CHOICE ha desarrollado una mayor actividad investigadora sea, precisamente, la salud mental. Son tres los criterios fundamentales que han guiado la selección de los trastornos a analizar (Chisholm, D., 2005a):

- Carga en la salud pública e importancia de los trastornos.

- Disponibilidad de intervenciones eficaces y potencialmente coste-efectivas.
- Disponibilidad de datos sobre epidemiología, efectividad clínica, utilización de recursos y costes.

De conformidad con la primera directriz, deberían considerarse como patologías de elección la esquizofrenia, el trastorno bipolar, la depresión (unipolar) y el trastorno obsesivo compulsivo (TOC), pues todos ellos aparecen situados entre los diez primeros puestos de la lista de causas de discapacidad en el mundo (World Health Organization, 2001). Para cada uno de estos trastornos se identificó un conjunto de intervenciones específicas (incluyendo tanto tratamiento farmacológico como psicosocial), estimando su eficacia mediante revisiones de la literatura publicada al respecto. Se encontraron pruebas lo suficientemente robustas de la eficacia de los tratamientos asociados a tres de las patologías consideradas, pero no para el TOC, por lo que éste fue sustituido por el trastorno de pánico como ejemplo prototípico para representar los trastornos de ansiedad. Los resultados que arrojó el análisis coste-efectividad global de estas patologías ponen de relieve, entre otras conclusiones, las siguientes:

1. Las intervenciones más eficaces para tratar trastornos mentales comunes (depresión y pánico) pueden ser consideradas *muy coste-efectivas* (de acuerdo con el ya mencionado criterio de la Comisión de Macroeconomía y Salud de la OMS, es decir, el coste por DALY ahorrado resulta inferior a la renta *per capita* anual media de la región considerada).
2. Las intervenciones en el ámbito comunitario para trastornos mentales más severos (antipsicóticos típicos y estabilizadores de ánimo para esquizofrenia y trastorno bipolar) cumplen el criterio de coste-efectividad (coste por DALY ahorrado inferior a tres veces la renta *per capita* anual).

Los análisis dedicados a la depresión y el trastorno bipolar han sido publicados en sendos artículos independientes. Respecto a depresión (Chisholm, D., Sanderson, K., Ayuso-Mateos, J. L. *et al*, 2004), las alternativas de tratamiento consideradas —antidepresivos antiguos (tricíclicos), nuevos antidepresivos (inhibidores selectivos de la

recaptación de la serotonina), psicoterapia breve, antidepresivos antiguos más psicoterapia breve, nuevos antidepresivos más psicoterapia breve, cuidados proactivos y antidepresivos antiguos, cuidados proactivos y nuevos antidepresivos— dieron muestra de un claro potencial para reducir la carga mundial asociada al trastorno (en concreto, entre un 10% y un 30%). Se estimó que las estrategias que implicaban el uso de tricíclicos (con o sin cuidados proactivos) eran más coste-efectivas que aquellas basadas en la administración de inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, especialmente en las regiones en desarrollo. Las intervenciones eficaces en atención primaria resultaron ‘muy coste-efectivas’ según el ya mentado criterio de la OMS, subrayando el carácter prioritario de este tipo de intervenciones a la hora de hacer frente a la depresión (Ayuso Mateos, J. L., 2004). Como conclusión fundamental, se señaló la necesidad de aumentar la cobertura de las intervenciones como medida prioritaria para la reducción de la carga mundial de la depresión. La carga mundial de la depresión en el año 2000 ha sido analizada en otro trabajo (Ustun, T. B., Ayuso-Mateos, J. L., Chatterji, S. *et al*, 2004). En cuanto al trastorno bipolar (Chisholm, D., Van Ommeren, M., Ayuso-Mateos, J. L. *et al*, 2005), los resultados obtenidos señalan al tratamiento con litio y cuidado psicosocial como la alternativa más coste-efectiva de las evaluadas (litio, ácido valproico, litio más tratamiento psicosocial, ácido valproico más tratamiento psicosocial; todas ellas consideradas dentro de un modelo de tratamiento comunitario y dentro de un modelo basado únicamente en servicios hospitalarios). Las intervenciones comunitarias demostraron una mayor eficacia que las basadas en servicios hospitalarios, moviéndose en el rango que va desde la calificación de ‘coste-efectivas’ hasta la de ‘muy coste-efectivas’ según el criterio de la OMS tantas veces señalado.

El trabajo del WHO-CHOICE se ha extendido también al terreno neurológico, comprendiendo tanto el análisis de patologías específicas —la epilepsia (Chisholm, D., 2005b)— como de la utilización de recursos (Ferri, C., Chisholm, D., Van Ommeren, M. *et al*, 2004), en ambos casos para países en desarrollo.

Finalmente, es menester destacar que, en el caso que nos ocupa, es decir, el de la esquizofrenia, han sido cuatro las intervenciones consideradas por el WHO-CHOICE: antipsicóticos tradicionales (neurolépticos), nuevos antipsicóticos (atípicos), antipsicóticos tradicionales con tratamiento psicosocial y nuevos antipsicóticos con

tratamiento psicosocial. Los resultados obtenidos para cada una de las seis regiones según la división del Banco Mundial aparecen reflejados en la tabla 1.6.3.1.

Tabla 1.6.3.1. Coste-efectividad media de las intervenciones de la esquizofrenia a nivel poblacional (dólares internacionales por DALY).

Intervención:	Regiones del Banco Mundial						
	Cobertura	África sub-sahariana	Latinoamérica y Caribe	Medio Este y África Norte	Europa y Asia Central	Sur asiático	Este asiático y Pacífico
Antipsicóticos antiguos (neurolepticos)	80%	5.202	13.369	6.882	12.260	4.482	8.760
Antipsicóticos nuevos (atípicos)	80%	18.497	26.199	19.594	25.693	17.991	22.010
Antipsicóticos antiguos + Tratamiento psicosocial	80%	3.314	8.993	4.511	10.089	2.887	5.814
Antipsicóticos nuevos + Tratamiento psicosocial	80%	11.669	17.352	12.562	20.627	11.354	14.281

Frente a los resultados obtenidos para otros trastornos mentales, los propios de la esquizofrenia se caracterizan por una efectividad modesta de los tratamientos disponibles, incluso suponiendo una cobertura alta (150-250 DALYs ahorrados anualmente por millón de habitantes). La intervención más coste-efectiva sería aquella que supone la administración de antipsicóticos típicos más la aplicación de un tratamiento psicosocial. El elevado precio de los fármacos atípicos daría cuenta de su menor coste-efectividad, haciendo cuestionable, por ejemplo, su aplicación en países en desarrollo. Sin embargo, la aparición de fármacos genéricos podría alterar considerablemente esta perspectiva (Chisholm, D., 2005a). Un reciente estudio que aplica la metodología WHO-CHOICE específicamente para analizar el tratamiento de la esquizofrenia en el mundo en desarrollo (tanto a nivel inter-regional como multi-nacional) reincide en tales conclusiones (Chisholm, D., Gureje, O., Saldivia, S. *et al*, 2006).

Estos resultados aportan información novedosa y relevante para la elaboración de políticas de la salud y pueden guiar los primeros pasos a una asignación de recursos más eficiente que permita reducir la carga asociada a los trastornos mentales. Sin

embargo, una vez más, es importante hacer notar que resultados obtenidos para regiones definidas con un alto grado de agregación no garantizan que las posibles recomendaciones derivadas de los mismos puedan ponerse en práctica a un nivel nacional. También en salud mental, por tanto, existe una evidente necesidad de contextualizar los resultados regionales, puesto que son varios los factores específicos de cada escenario que podrían alterar el coste-efectividad real asociado a una intervención (como, por ejemplo, variaciones en la distribución epidemiológica, el nivel potencial de cobertura, la disponibilidad y calidad de las fuentes de información, los precios locales, etc.).

1.6.4. Análisis coste-efectividad para la esquizofrenia.

Dada la complejidad de un trastorno como la esquizofrenia, la estimación de los costes asociados al mismo resulta una tarea difícil, pues, aunque afecta a un porcentaje reducido de la población supone una estimable proporción de las partidas de gasto correspondientes a salud en cualquier país (Moscarelli, M., Capri, S., and Neri, L., 1991; Rupp, A. and Keith, S. J., 1993; Wasylenki, D. A., 1994; Rice, D. P. and Miller, L. S., 1994; Wyatt, R. J., Henter, I., Leary, M. C. *et al*, 1995; Williams, R. and Dickson, R. A., 1995; Salize, H. J., Rossler, W., and Reinhard, I., 1996; Aronson, S. M., 1997; Knapp, M., 1997; McCombs, J. S., Nichol, M. B., Johnstone, B. M. *et al*, 2000; Kilian, R., Roick, C., Matschinger, H. *et al*, 2001). Knapp ha señalado que puede achacarse a la esquizofrenia entre el 1,5% y el 3% del gasto nacional en salud de cada país desarrollado (Knapp, M., 2000). Algunos autores han defendido como estrategia para hacer frente a esta complejidad el estudio de costes parciales en lugar de costes totales (Tunis, S. L., Ascher-Svanum, H., Stensland, M. *et al*, 2004), incluso se ha llegado a proponer el estudio de los costes asociados a manifestaciones específicas de la sintomatología esquizofrénica, como el deterioro cognitivo (Sevy, S. and Davidson, M., 1995). También se ha señalado la necesidad de encontrar factores predictores que permitan estimar los costes asociados al trastorno, especialmente los de carácter indirecto (Carr, V. J., Lewin, T. J., Neil, A. L. *et al*, 2004). Si una adecuada toma de decisiones es necesaria en cualquier política de asignación de recursos, en el caso de la esquizofrenia, dado los elevados costes que implica y la elevada carga de enfermedad asociada, la necesidad resulta, si cabe, más perentoria (Moscarelli, M., 1994). Esta circunstancia permite explicar el gran volumen de investigación que en las últimas décadas se ha dedicado a estudiar el coste-efectividad de las diversas intervenciones

disponibles para la esquizofrenia. Buena parte de la literatura publicada extrae sus conclusiones de ensayos clínicos, lo cual puede introducir sesgos sobre los resultados, pues los ensayos clínicos tienden a sobreestimar la efectividad de los antipsicóticos respecto a su comportamiento real; por eso algunos estudios han prestado atención a algunos factores propios de la práctica clínica real y su influencia sobre la coste-efectividad del tratamiento (Lindstrom, E. and Bingevors, K., 2000).

La mayor parte de la investigación llevada a cabo hasta la fecha se centra en intervenciones farmacológicas. La irrupción de los nuevos antipsicóticos ha constituido un hito en la historia del tratamiento de la esquizofrenia, por lo que no es de extrañar que uno de los temas recurrentes que acaparan un alto porcentaje de la literatura sea la comparación entre fármacos típicos y atípicos. Los nuevos antipsicóticos se caracterizan por unos costes por dosis más elevados, pero, a cambio ofrecen ventajas en términos de resultados clínicos (Buckley, P. F., 1998). Este hecho explica la necesidad de un esfuerzo investigador encaminado a determinar si las ventajas clínicas asociadas a los antipsicóticos atípicos permiten compensar sus elevados costes de adquisición y a evaluar el coste-efectividad de su aplicación (Hargreaves, W. A. and Shumway, M., 1996; Glazer, W. M., 1998; Loebel, A. D., Botts, S. R., and Feldman, B. I., 1998; Zito, J. M., 1998; Amin, S., 1999; Meltzer, H. Y., 1999; Awad, A. G. and Voruganti, L. P., 1999; Luchins, D., 2006; Luchins, D. J., 2006). Las cuestiones básicas a abordar podrían resumirse así: ¿Los beneficios clínicos del fármaco justifican su coste? ¿Hasta qué punto los beneficios potenciales económicos asociados a un decremento en la hospitalización y cuidado comunitario cubren los costes propios del fármaco? ¿La cantidad de dinero invertida en la aplicación del fármaco podría producir un efecto mayor si se destinara a tratamientos diferentes? (Neumann, P. J., 1999). La respuesta a estas cuestiones dista mucho de ser simple. Diversos estudios parecen conceder mayor coste-efectividad a los nuevos antipsicóticos (Souetre, E., Martin, P., Lecanu, J. P. *et al*, 1992; Chouinard, G. and Albright, P. S., 1997; Davies, A., Langley, P. C., Keks, N. A. *et al*, 1998; Finley, P. R., Sommer, B. R., Corbitt, J. L. *et al*, 1998; Foster, R. H. and Goa, K. L., 1998; Hamilton, S. H., Revicki, D. A., Edgell, E. T. *et al*, 1999; Galvin, P. M., Knezek, L. D., Rush, A. J. *et al*, 1999; Le Pen, C., Lilliu, H., Allicar, M. P. *et al*, 1999; Tunis, S. L., Johnstone, B. M., Gibson, P. J. *et al*, 1999; Almond, S. and O'Donnell, O., 2000; Lecomte, P., De Hert, M., van Dijk, M. *et al*, 2000; Curran, S., Harris, L., Macdonald, A. *et al*, 2002; Hudson, T. J., Sullivan, G., Feng, W. *et al*,

2003;Mauskopf, J., Muroff, M., Gibson, P. J. *et al*, 2002), aunque las pruebas a favor de tal afirmación distan mucho de ser concluyentes (Campbell, M., Young, P. I., Bateman, D. N. *et al*, 1999;Schiller, M. J., Shumway, M., and Hargreaves, W. A., 1999;Revicki, D. A., 2000;Revicki, D. A., 2001;Hamann, J., Leucht, S., and Kissling, W., 2003;Ganguly, R., Miller, L. S., and Martin, B. C., 2003).

Los nuevos antipsicóticos también han sido comparados entre sí, especialmente olanzapina y risperidona, con resultados variables que parecen indicar la equivalencia en términos de coste-efectividad entre ambos fármacos (Edgell, E. T., Andersen, S. W., Johnstone, B. M. *et al*, 2000;Lewis, M., McCrone, P., and Frangou, S., 2001;Gureje, O., Miles, W., Keks, N., Grainger, D., Lambert, T., McGrath, J., Tran, P., Catts, S., Fraser, A., Hustig, H., Andersen, S., and Crawford, A. M., 2003;Lucey, J. V. and Libretto, S. E., 2003;Taylor, D. M., Wright, T., and Libretto, S. E., 2003;Zhao, Z., Namjoshi, M., Barber, B. L. *et al*, 2004;Hargreaves, W. A. and Gibson, P. J., 2005;Jayaram, M. B. and Hosalli, P., 2005;Jayaram, M. B., Hosalli, P., and Stroup, S., 2006;Meltzer, H. Y. and Bobo, W. V., 2006). Para algunos autores, la mayor eficacia de nuevos antipsicóticos puede incluso equilibrar el incremento del coste de la medicación haciendo reducir la cantidad de los costes totales gracias a la reducción de rehospitalizaciones, como demuestran algunos estudios coste-beneficio (Cohen, L. J., 1997;Glazer, W. M. and Johnstone, B. M., 1997;Ginsberg, G., Shani, S., and Lev, B., 1998;Foster, R. H. and Goa, K. L., 1999;Dilla, T., Prieto, L., Ciudad, A. *et al*, 2004)

Un fármaco que ha merecido un estudio especial es la clozapina. Uno de sus principales inconvenientes radica en el elevado coste del programa de tratamiento con este agente. Se ha estimado el coste total que supondría en los Estados Unidos la aplicación de clozapina a todos los pacientes candidatos potenciales a recibir tal tratamiento, tomando como base tres muestras en el estado de Nueva York. El coste total calculado osciló entre los 1,2 y los 1,7 billones de dólares anuales, dependiendo del criterio de inclusión seleccionado (Terkelsen, K. G. and Grosser, R. C., 1990). Sin embargo, la eficacia terapéutica de la clozapina y su menor riesgo, comparado con otros antipsicóticos, de provocar síntomas extrapiramidales y discinesia tardía, parecen afectar muy positivamente a la calidad de vida de los pacientes y convertir su aplicación en un tratamiento coste-efectivo (Wang, P. S., Ganz, D. A., Benner, J. S. *et al*, 2004),

aunque tal conclusión bien podría depender de la medida de efectividad que tomemos en consideración (Essock, S. M., Frisman, L. K., Covell, N. H. *et al*, 2000).

La clozapina ha sido recomendada especialmente como tratamiento de elección para pacientes con esquizofrenia resistente (Revicki, D. A., Luce, B. R., Weschler, J. M. *et al*, 1990; Davies, L. M. and Drummond, M. F., 1993; Remington, G. J., Addington, D., Collins, E. J. *et al*, 1996; Oh, P. I., Iskedjian, M., Addis, A. *et al*, 2001), sugiriéndose que para tal subgrupo la administración de este fármaco, a pesar de su coste elevado, puede resultar la opción más coste-efectiva a medio y largo plazo, dada su eficacia terapéutica (Rosenheck, R., Cramer, J., Xu, W. *et al*, 1998; Revicki, D. A., 1999b).

Los distintos estudios publicados parecen demostrar que, en cuanto a coste-efectividad, los efectos terapéuticos de la clozapina permiten compensar su coste por encima de otros antipsicóticos a medio-largo plazo (Fitton, A. and Benfield, P., 1993; Meltzer, H. Y., Cola, P., Way, L. *et al*, 1993; Jonsson, D. and Walinder, J., 1995; Geronimi-Ferret, D., Lesay, M., Barges-Bertocchio, M. H. *et al*, 1997; Aitchison, K. J. and Kerwin, R. W., 1997; Bret, P., Jolivel, C., Bret, M. C. *et al*, 1998; Reid, W. H., 1999; Revicki, D. A., 1999a) —si bien algunos autores recomiendan reducir los costes económicos derivados de su administración restringiendo ésta a pacientes que muestren indicios tempranos de mejora (Carpenter, W. T., Jr., Conley, R. R., Buchanan, R. W. *et al*, 1995)—, constituyendo el tratamiento recomendado para casos de esquizofrenia severa o resistente, de intolerancia a los antipsicóticos o de hospitalizaciones frecuentes (Meltzer, H. Y., 1993; Meltzer, H. Y. and Cola, P. A., 1994; Rosenheck, R., Cramer, J., Allan, E. *et al*, 1999; Revicki, D. A., 2000; Revicki, D. A., 2001; Hayhurst, K. P., Brown, P., and Lewis, S. W., 2002). Sin embargo, el hecho de que la sustitución de fármacos tradicionales por clozapina sólo resulte coste-efectiva a largo plazo supone una limitación que puede frenar a los responsables de tomas de decisión para la asignación de recursos (Reid, W. H., 1994).

En cualquier caso, podría concluirse de forma general que la aplicación de tratamientos de coste elevado a base de clozapina resulta coste-efectiva cuando se aplican a un subgrupo de pacientes resistentes a otras intervenciones (Rosenheck, R., Massari, L., and Frisman, L., 1993) aunque sigue siendo necesaria más investigación que ilumine algunas cuestiones relativas a los costes asociados al fármaco (Seshamani, M., 2002). Finalmente, cabe añadir que entre las desventajas que tradicionalmente se han vinculado a la clozapina, además de su alto coste, se encuentra la posibilidad de producir agranulocitosis como efecto secundario en un mínimo porcentaje de pacientes.

Por ello, no sólo se ha estudiado el coste-efectividad del tratamiento, sino también el de algunas estrategias destinadas a controlar posibles efectos indeseados. Por ejemplo, Zhang *et al.* han evaluado (en términos de dólares por año de vida ajustado por calidad ganado por año) el coste-efectividad de la aplicación de estrategias de monitorización en pacientes con riesgo potencial de agranulocitosis, encontrándola viable sólo durante los seis primeros meses del tratamiento (Zhang, M., Owen, R. R., Pope, S. K. *et al.*, 1996).

Por otro lado, la aparición de antipsicóticos genéricos ha abierto un nuevo frente en el estudio de la coste-efectividad del tratamiento de la esquizofrenia en los últimos años. El paso de la administración de antipsicóticos patentados a genéricos reduce los costes mientras que, aparentemente, mantiene los mismos niveles de eficacia, por lo que puede ser considerada una medida coste-efectiva (Healy, D. J., Taylor, S., Goldman, M. *et al.*, 2005), si bien es necesaria una mayor investigación sobre el tema para obtener resultados concluyentes.

En cuanto al procedimiento de administración, algunos estudios indican que la prescripción en inyecciones de acción prolongada (*depot*) puede resultar más coste-efectiva que la tradicional ingesta oral de antipsicóticos (típicos o atípicos), efecto que podría estar explicado por un mejor cumplimiento terapéutico (Bartko, G. and Feher, L., 2005;Chue, P. S., Heeg, B., Buskens, E. *et al.*, 2005;De Graeve, D., Smet, A., Mehnert, A. *et al.*, 2005;Edwards, N. C., Locklear, J. C., Rupnow, M. F. *et al.*, 2005;Edwards, N. C., Rupnow, M. F., Pashos, C. L. *et al.*, 2005;Haycox, A., 2005;Laux, G., Heeg, B., van Hout, B. A. *et al.*, 2005;Llorca, P. M., Miadi-Fargier, H., Lancon, C. *et al.*, 2005;Yang, Y. K., Tarn, Y. H., Wang, T. Y. *et al.*, 2005), aunque las pruebas al respecto no son concluyentes (Knapp, M., Ilson, S., and David, A., 2002). La aplicación mediante inyección de la medicación antipsicótica estaría especialmente indicada para el subgrupo de pacientes difíciles. Glazer *et al.*, mediante un modelo de análisis de decisiones, han estudiado el ahorro que en los costes totales que supone pasar en estos casos de una administración oral del antipsicótico a otra del tipo *depot* (Glazer, W. M. and Ereshefsky, L., 1996).

Al igual que la aparición de los antipsicóticos atípicos, el fenómeno de la desinstitucionalización y la tendencia a reducir el número y duración de rehospitalizaciones ha supuesto una revolución en el tratamiento de la esquizofrenia (así

como en el del resto de trastornos mentales). A finales de la década de los 70 ya podemos encontrar un estudio publicado que compara las modalidades de tratamiento ambulatorio e internado para sujetos con esquizofrenia, destacando las ventajas de la primera opción tanto en términos de efectividad (los síntomas esquizofrénicos de un 90% de los pacientes ambulatorios remitieron en un intervalo promedio de 12,5 días, mientras que para el 70% de los pacientes internos el período se extendió a 19,5 días) como de costes (los costes correspondientes al tratamiento ambulatorio son aproximadamente 6 veces menores) (Levenson, A. J., Lord, C. J., Sermas, C. E. *et al*, 1977). En 1980 otro estudio comparaba dos cohortes de pacientes diagnosticados con esquizofrenia, una tratada en la unidad psiquiátrica de un hospital universitario y otra en un hospital mental de área con facilidades más modernas para la rehabilitación, resultando más coste-efectivo el tratamiento en el primero (Jones, R., Goldberg, D., and Hughes, B., 1980). A partir de finales de los años 80 (Hafner, H. and an der, Heiden W., 1989b;Hafner, H. and an der, Heiden W., 1989a) y primeros años 90 (Dauwalder, J. P. and Ciompi, L., 1995;Goldberg, D., 1995) varios estudios han evaluado la variación de costes asociada al paso de la hospitalización a las intervenciones comunitarias. El tratamiento en hospitales de día parece una alternativa coste-efectiva al ingreso hospitalario (Wiersma, D., Kluiters, H., Nienhuis, F. J. *et al*, 1995;Creed, F., Mbaya, P., Lancashire, S. *et al*, 1997). G. Andrews señala la transferencia del tratamiento a instituciones comunitarias como uno de los tres factores que, a su juicio, han podido influir más determinadamente en la evolución de los costes asociados al trastorno esquizofrénico, junto a una posible disminución de la incidencia y una mejora en el diagnóstico. Con el propósito de analizar estos factores, y tomando como punto de partida datos referentes al año 1975, pretende estimar el coste total correspondiente a 1991. A la reducción de la incidencia cabría atribuirle la responsabilidad de la mayor reducción en los costes totales, mientras que la mejora del diagnóstico sería responsable de una reducción moderada y la introducción de las intervenciones comunitarias supondrían tan sólo una mejora relativamente menor (Andrews, G., 1991)

El fenómeno de la desinstitucionalización también ha puesto de manifiesto la relevancia de aplicar intervenciones no farmacológicas a la esquizofrenia. Algunos estudios señalan la necesidad de evaluar también en términos coste-efectividad la aplicación de estrategias psicosociales. Parece existir amplio consenso en que la inclusión de distintas técnicas de psicoterapia y psicoeducación (fundamentalmente

entrenamiento asertivo y programas de continuidad de cuidados —*case management*—) junto al tratamiento farmacológico puede reducir considerablemente tanto el número de recaídas como la duración de las rehospitalizaciones e influir positivamente en los costes de tratamiento, por lo que la agregación de este tipo de estrategias puede considerarse una solución coste-efectiva (Cardin, V., McGill, C. W., and Falloon, I. R. H., 1985; Falloon, I. R., Shanahan, W., Laporta, M. *et al*, 1990; Muller, P. and Schoneich, D., 1992; Santos, A. B., Deci, P. A., Lachance, K. R. *et al*, 1993; McFarlane, W. R., Link, B., Dushay, R. *et al*, 1995; Scott, J. E. and Dixon, L. B., 1995; Barlow, D. H. and Barlow, D. G., 1995; Glazer, W. M., 1996; Lazar, S. G. and Gabbard, G. O., 1997). Incluso se han llevado a cabo estudios coste-efectividad comparando entre sí distintos tipos de programas de continuidad de cuidados para grupos específicos de pacientes (Hu, T. W. and Jerrell, J., 1991; Wolff, N., Helminiak, T. W., Morse, G. A. *et al*, 1997).

Asimismo, algunos estudios se han centrado en subgrupos de pacientes específicos tratando de identificar un posible comportamiento diferencial en términos de coste-efectividad. Por ejemplo, la comparación del patrón de uso de servicios y costes entre tres grupos de pacientes con esquizofrenia en función de sus hábitos de abuso de sustancias (pacientes con abuso en la actualidad, pacientes con abuso en el pasado y pacientes sin historial de abuso) demostró que los sujetos con abuso presente se caracterizaban por una mayor utilización tanto de servicios institucionales como de emergencia, mientras que no se apreciaron diferencias significativas en cuanto al resto de costes estudiados. Estos resultados permiten a los autores realizar algunas consideraciones respecto al planteamiento de análisis coste-efectividad en casos con patología dual (Bartels, S. J., Teague, G. B., Drake, R. E. *et al*, 1993). Otro subgrupo de pacientes esquizofrénicos al que conviene prestar atención especial por sus peculiaridades clínicas es el de brote temprano en la adolescencia. Se ha estudiado el efecto diferencial de diversas intervenciones sobre los mismos, como por ejemplo la posible inclusión de un programa de tratamiento psicoeducacional frente a la mera administración del tratamiento de referencia, obteniéndose una clara ventaja en términos de coste-efectividad de la primera opción sobre la segunda (Rund, B. R., Moe, L., Sollien, T. *et al*, 1994).

En cuanto a la medida de la efectividad terapéutica de las intervenciones, los primeros estudios se caracterizaban por utilizar distintas herramientas de evaluación clínica centradas fundamentalmente en la evolución de los síntomas. Más recientemente, la necesidad de incorporar otras dimensiones como medida del éxito terapéutico ha dado lugar al uso de índices más complejos. Un resultado cada vez más presente en las medidas de efectividad es la calidad de vida. Actualmente suele ser considerada una dimensión más de efectividad ocupando un lugar central en aproximaciones tan relevantes como el reciente estudio multicentro europeo sobre la esquizofrenia SOHO (Haro, J. M., Edgell, E. T., Novick, D., Alonso, J., Kennedy, L., Jones, P. B., Ratcliffe, M., and Breier, A., 2005) (Haro, J. M., Edgell, E. T., Jones, P. B. *et al*, 2003; Haro, J. M., Edgell, E. T., Novick, D., Alonso, J., Kennedy, L., Jones, P. B., Ratcliffe, M., and Breier, A., 2005). Este aumento de interés consideración de la calidad de vida de los pacientes como un resultado de interés terapéutico ha hecho de los QALYs (*Quality Adjusted Life Years*) una unidad de medida utilizada con frecuencia en análisis coste-utilidad para diversos trastornos mentales, incluida la esquizofrenia (Awad, A. G. and Voruganti, L. P., 1999). Muestra de la popularidad de esta unidad de medida es el gran número de estudios centrados en tal trastorno en los que ha sido utilizada (Zhang, M., Owen, R. R., Pope, S. K., and Smith, G. R., 1996; Chouinard, G. and Albright, P. S., 1997; Rosenheck, R., Cramer, J., Xu, W., Grabowski, J., Douyon, R., Thomas, J., Henderson, W., and Charney, D., 1998; Dernovsek, M. Z., Prevolnik, Rupel, V., Rebolj, M. *et al*, 2001; Wang, P. S., Ganz, D. A., Benner, J. S., Glynn, R. J., and Avorn, J., 2004; Laux, G., Heeg, B., van Hout, B. A., and Mehnert, A., 2005).

La medida de la carga de la esquizofrenia en DALYs (*Disablity Adjusted Life Years*), a su vez, también ha ido consolidándose en un número cada vez más amplio de estudios, incluyendo tanto los directamente relacionados con el programa WHO-CHOICE antes mencionado como otros trabajos relevantes como el estudio australiano ACE-MH (Haby, M. M., Carter, R., Mihalopoulos, C. *et al*, 2004) que será descrito con mayor detenimiento unos párrafos más adelante.

Obligado resulta también citar los trabajos de revisión publicados sobre estudios coste-efectividad sobre la esquizofrenia. Goldberg ha comparado distintos estudios centrados en el modelo de asistencia prestado a los pacientes diagnosticados con el trastorno, existiendo un claro consenso acerca de las ventajas del cuidado comunitario (Goldberg, D., 1991; Goldberg, D., 1994).

Sevy *et al.* (Sevy, S., Visweswaraiyah, H., Mentschel, C. *et al.*, 2004) han estudiado la relación entre costes y síntomas en los pacientes tratados con medicación antipsicótica a partir de los datos publicados entre 1965 y 2003 en veinte artículos encontrados a través de una búsqueda por términos clave en la base de datos de MEDLINE. Como resultados más destacados, los autores señalan que la mayoría de los estudios, por un lado, asumen la perspectiva del sistema de salud correspondiente considerando únicamente costes directos y, por otro lado, establecen asociaciones entre costes y medidas psicopatológicas generales (por ejemplo, puntuaciones totales en la escala PANSS o BPRS) pero no entre costes y factores específicos. El estudio concluye afirmando que todavía disponemos de un conocimiento escaso de la relación entre costes y resultados clínicos, particularmente en lo que se refiere a la relación entre variaciones de costes y variaciones de síntomas y al efecto que el tratamiento antipsicótico causa sobre los costes indirectos.

Basu (Basu, A., 2004), tras una búsqueda por términos clave en la base de datos electrónica de MEDLINE entre los años 1975 y 2002, clasifica los 17 artículos revisados en tres categorías fundamentales: estudios basados en ensayos aleatorizados, estudios retrospectivos basados en cohortes y estudios basados en modelos de decisión. Para el autor, el primer grupo vendría a constituir el mejor estándar para comparar una intervención frente a otra, aunque a su vez presentaría algunos inconvenientes habituales como períodos de seguimiento excesivamente limitados o evaluaciones de resultados demasiado restrictivas, a los que habría que sumar el hecho de que un ensayo destinado a comparar resultados clínicos puede prestar menor atención de la debida a los datos económicos. En cuanto a los estudios retrospectivos, Basu considera que permiten un abanico más amplio de medidas de resultado y una mayor disponibilidad de datos económicos, pero se resienten de la ausencia de un grupo de control que resulta útil para evitar posibles sesgos y la influencia de variables ocultas. Finalmente, los estudios basados en modelos permitirían superar algunos de los inconvenientes señalados en los grupos anteriores pero, a cambio, introducirían nuevos problemas, como el de la validez de las hipótesis y asunciones que sustentan el diseño del modelo aplicado. El autor concluye su revisión afirmando que los estudios considerados parecen indicar que la clozapina supone un ahorro de costes y una mejora en los resultados clínicos respecto a los antipsicóticos estándar en el subgrupo de pacientes refractarios. En cuanto a las intervenciones en esquizofrénicos crónicos, la literatura publicada no permite escoger sin ambigüedad un tratamiento por defecto, si bien parece indicar la

superioridad de la risperidona y la olanzapina frente al haloperidol y otros antipsicóticos estándar. Sin embargo, no es posible estimar un tamaño del efecto que dé cuenta de tal superioridad. Asimismo, los estudios considerados tampoco parecen demostrar una diferencia significativa en términos de coste-efectividad entre la risperidona y la olanzapina. Finalmente, Basu señala la importancia de plantear los estudios coste-efectividad sobre la esquizofrenia desde una perspectiva societaria en la que también sean considerados los costes indirectos.

Precisamente es el tercero de los grupos de artículos escogidos por Basu el objetivo de una reciente revisión por parte de Karina Hansen y colaboradores (Hansen, K., Lancon, C., and Toumi, M., 2006). Después de repasar los fundamentos conceptuales de diversos tipos de modelo (de recaída, de cumplimiento, de institucionalización, de abandono, de cambio de tratamiento, mixtos), los autores repasan 13 artículos sobre la materia. Hansen *et al.* defienden el uso de modelos, entre otras razones, por su capacidad de integrar en el análisis tratamientos no farmacológicos y otras medidas que pueden modular el impacto de los antipsicóticos y por presentar habitualmente una mayor validez externa que los análisis realizados a partir de ensayos clínicos (que no reflejarían las circunstancias que influyen en la práctica clínica real).

En cuanto a análisis centrados en poblaciones nacionales, cabe destacar Australia como uno de los países donde el coste-efectividad de los tratamientos de la esquizofrenia ha sido estudiado con mayor detenimiento. Andrews *et al.* (Andrews, G., Sanderson, K., Corry, J. *et al*, 2003; Andrews, G., Issakidis, C., Sanderson, K. *et al*, 2004), tomando como referencia los datos publicados del *Australian Study on Low Prevalence Disorders* (Jablensky, A., McGrath, J., Herrman, H. *et al*, 2000), estimaron la carga de la esquizofrenia evitada tanto por las intervenciones implementadas en el país en el momento de llevar a cabo su estudio como por una intervención óptima —que los autores definen a partir de las recomendaciones del conocido estudio PORT (Lehman, A. F. and Steinwachs, D. M., 1998)—. La carga del trastorno fue evaluada en términos de años de vida vividos con discapacidad (*Years Lived with Disability*, YLD) y se obtuvo como resultado que, el coste por YLD evitado pasaba de 196.070 dólares australianos con las intervenciones actualmente implementadas a 107.482 dólares australianos con el tratamiento óptimo. Manteniendo constante el gasto del sistema sanitario australiano, los autores señalan que el paso de las intervenciones actuales a las óptimas implicarían un aumento en un 65% del porcentaje total de carga de la

esquizofrenia evitada por el tratamiento: de un 13% del total el porcentaje se elevaría hasta el 22%.

También en Australia, el estudio ACE-MH (*Assessing Cost-Effectiveness – Mental Health*) ha asumido una perspectiva sectorial para examinar, a través de un análisis coste-efectividad, si existen opciones de tratamiento que podrían mejorar tanto la efectividad como la eficiencia de los servicios australianos de salud mental (Haby, M. M., Carter, R., Mihalopoulos, C., Magnus, A., Sanderson, K., Andrews, G., and Vos, T., 2004).

La metodología para la estimación de los beneficios de salud se basó en una aproximación en dos niveles: en primer lugar se consideró la ganancia en salud evaluada en coste por DALY evitado y, en segundo lugar, se contemplaron aspectos ‘de juicio’ (‘segundo filtrado’) que se referían tanto al nivel de confianza que podía esperarse de las ratios obtenidas (como el grado de evidencia disponible) como a temas más generales que deberían influir en la toma de decisiones (como la equidad, la viabilidad y la aceptabilidad por parte de los grupos de interés). La principal limitación metodológica reconocida por los autores se refiere a la conversión del tamaño del efecto obtenido en ensayos clínicos a la correspondiente variación del peso de discapacidad utilizado en el cálculo de los DALY’s. Se procedió a modelar mediante una cadena de Markov los casos prevalentes de esquizofrenia en Australia en el año 2000. En cuanto a las intervenciones consideradas, además del tratamiento farmacológico se tuvo en cuenta la aplicación de tres intervenciones ‘familiares’: programas conductuales de continuidad (*behavioural family management*, BFM), intervención conductual en familias (*behavioural intervention for families*, BIF) y grupos múltiples de familias (*multiple family groups*, MFG) (Mihalopoulos, C., Magnus, A., Carter, R. *et al*, 2004).

Los resultados del análisis aparecen reflejados en la tabla 1.6.4.2.

Tabla 1.6.4.2. Intervenciones sobre la esquizofrenia consideradas en el estudio ACE-MH. Co:
requirieron atención en el segundo filtrado (Vos, T., Haby, M. M., Magnus, A., Mihalopoulos, C., An

Intervenciones	Ratio coste-efectividad expresado en dólares australianos por DALY (intervalo de confianza al 95%)	Cuest
<i>Intervención conductual en familias</i>	8000 (4000-18000)	Fármacos: <ul style="list-style-type: none"> • Calic falta pacie frecu típico • No e gene • Las olanz más neur
<i>Risperidona reemplazando mezcla de típicos para individuos con efectos secundarios</i>	20000 (15000-27000)	
<i>Grupos múltiples de familias</i>	21000 (10000-53000)	
<i>Clozapina reemplazando a típicos en aquellos individuos con trastorno crónico y claro deterioro</i>	23000 (17000-47000)	
<i>Programas conductuales de continuidad familiares</i>	28000 (13000-64000)	
<i>Olanzapina (15 mg/día) reemplazando mezcla de típicos para individuos con efectos secundarios problemáticos</i>	38000 (28000-50000)	
<i>Clozapina reemplazando típicos para aquellos individuos con trastorno crónico y poco deterioro</i>	42000 (31000-62000)	Intervencion <ul style="list-style-type: none"> • Calic mues reca calid • Acce • La ii en fa mese • No si • Pued de qu aplic difun
<i>Risperidona reemplazando típicos</i>	48000 (27000-110000)	
<i>Risperidona reemplazando típicos de dosis baja</i>	80000 (36000-infinito)	
<i>Olanzapina (15 mg/día) reemplazando mezcla de típicos</i>	92000 (53000-170000)	
<i>Olanzapina (15 mg/día) reemplazando risperidona</i>	160000 (44000-infinito)	

Los autores llegan a la conclusión de que la intervención óptima sería la siguiente:

- Suministrar clozapina al 15% de los pacientes con el peor curso de esquizofrenia.
- Suministrar risperidona a aquellos que padezcan efectos secundarios moderados o severos con los antipsicóticos típicos.
- Suministrar antipsicóticos típicos de dosis baja al resto.

El coste anual estimado para tal solución sería de 42 millones de dólares australianos, lo que supondría un ahorro de 68 millones respecto al escenario real (cuyo coste ascendería a 110 millones de dólares australianos en el año financiero 2000-2001 según el *Australian Institute of Health and Welfare*, AIHW). Asimismo se señala que el consiguiente ahorro podría cubrir sobradamente los 36 millones de dólares australianos que constituyen el coste anual estimado de la aplicación de intervenciones familiares al 51% de los individuos con esquizofrenia, que implicaría, a su vez, una mejora del 12% en el estado de salud (Vos, T., Haby, M. M., Magnus, A., Mihalopoulos, C., Andrews, G., and Carter, R., 2005; Magnus, A., Carr, V., Mihalopoulos, C. *et al*, 2005). En cuanto a tales intervenciones familiares, su principal beneficio sobre los pacientes estaría asociado a la prevención de recaídas. La intervención conductual resultó ser la más coste-efectiva, seguida, en orden de magnitud, por los grupos múltiples de familia y, finalmente, por los programas conductuales de continuidad (Mihalopoulos, C., Magnus, A., Carter, R., and Vos, T., 2004). El estudio también contempló la posibilidad de aplicar programas de rehabilitación vocacional que facilitaran el acceso laboral a los individuos diagnosticados de esquizofrenia. Sin embargo, se encontró que los costes asociados superaban los beneficios monetarios derivados de su aplicación (Chalamat, M., Mihalopoulos, C., Carter, R. *et al*, 2005).

En resumen, los resultados obtenidos en los diferentes estudios australianos parecen sugerir la existencia de oportunidades sustanciales para mejorar la eficiencia de la asignación de los recursos de salud en intervenciones sobre la esquizofrenia en dicho país.

Aparte de la metodología ya mencionada del WHO-CHOICE, en la literatura internacional también puede encontrarse algún modelo que ha sido aplicado en países

diferentes para determinar el coste-efectividad de las intervenciones en esquizofrenia. Palmer *et al.* han aplicado un modelo analítico de decisión basado en cadenas de Markov para estimar el coste y la efectividad de tres tratamientos farmacológicos de la esquizofrenia (haloperidol, olanzapina y risperidona) considerados a lo largo de cinco años. Se toman como variables de entrada los costes médicos directos en Estados Unidos proporcionados por un panel de expertos y por los datos aparecidos en la literatura publicada, y tres medidas diferentes de efectividad (puntuación en la escala BPRS —*Brief Psychiatric Rating Scale*—, años de vida ajustados por calidad y ausencia de recaídas) obtenidas a partir de ensayos clínicos, literatura médica publicada y juicios clínicos; los resultados de la aplicación del modelo indican un menor coste y mayor efectividad de la olanzapina frente a los otros dos fármacos (Palmer, C. S., Revicki, D. A., Genduso, L. A. *et al*, 1998). El mismo modelo se ha adaptado para su uso en la población mejicana, obteniéndose como resultado mejores resultados y menores costes de la aplicación de la olanzapina en relación a la aplicación de haloperidol, así como unos costes similares para la olanzapina y la risperidona con una ligera ventaja en términos de efectividad para la primera (Palmer, C. S., Brunner, E., Ruiz-Flores, L. G. *et al*, 2002).

En España, Sacristán *et al.* (Sacristan, J. A., Gomez, J. C., and Salvador-Carulla, L., 1997) han llevado a cabo, a partir de un modelo de análisis de decisión clínica, un primer estudio coste-efectividad de los tratamientos de la esquizofrenia a nivel nacional, si bien contemplando únicamente dos intervenciones farmacológicas: la administración de haloperidol u olanzapina. Se cuantificó la efectividad de cada intervención en términos de meses con remisión parcial-completa (considerándose como tal una puntuación total en la escala BPRS inferior a 18). Los principales datos del estudio se obtuvieron a partir de un ensayo clínico aleatorizado, de revisiones de la literatura publicada y de un panel de expertos. El horizonte temporal del análisis fue de cinco años y los autores indicaron haber asumido una perspectiva societaria, considerando los recursos utilizados independientemente de dónde se hubieran generado, si bien no se contemplaron costes indirectos relacionados con la pérdida de capacidad productiva de los pacientes ni costes directos no médicos. El coste-efectividad medio estimado para la olanzapina resultó de 116.476 pesetas por mes en remisión parcial-completa, mientras que para el haloperidol ascendió a 134.762. El coste incremental de la olanzapina respecto al haloperidol resultó de 32.516 pesetas por cada mes extra de remisión parcial-

completa. Tales resultados permiten a los autores defender el coste-efectividad de la olanzapina, si bien reconocen que sería necesario completar el análisis realizado considerando otros antipsicóticos.

Sin embargo, hasta la fecha no había aparecido ningún estudio publicado que utilizara la metodología WHO-CHOICE aplicada a datos poblacionales (demográficos, epidemiológicos y clínicos) españoles para la estimación del coste-efectividad de las intervenciones sobre la esquizofrenia en nuestro país, si bien nuestro equipo sí ha realizado un estudio que aplica dicha metodología a la depresión (Ayuso-Mateos, J. L., Gutierrez-Recacha, P., Haro, J. M. *et al*, en prensa).

2

METODOLOGÍA

2.1. Objetivos

- Desarrollar un modelo epidemiológico que permita la estimación de la prevalencia del trastorno esquizofrénico en la población española a partir de otros datos epidemiológicos y demográficos de entrada
- Aplicación de la metodología desarrollada por el programa WHO-CHOICE para el análisis comparativo de diversas intervenciones para el manejo de la esquizofrenia en España.

2.2. Hipótesis

- El cálculo de los años de vida ajustados por discapacidad (DALYs) proporciona una metodología que permite estimar la carga de la enfermedad teniendo en cuenta no sólo los años de vida perdidos por la muerte prematura en una determinada población, sino incorporando, además, medidas de discapacidad y funcionamiento.
- El cálculo de DALYs puede ser aplicado en la evaluación de intervenciones de salud como parte de la metodología de los análisis coste-efectividad. La efectividad de una determinada intervención puede ser definida como reducción de la carga asociada a la enfermedad que se pretende tratar, y dicha reducción puede cuantificarse como número de años ajustados por discapacidad ahorrados.
- El cálculo de DALYs constituye una valiosa herramienta para facilitar la toma de decisiones en políticas de salud y asignación de recursos.
- La metodología desarrollada por el programa WHO-CHOICE puede aplicarse, convenientemente adaptada, al contexto español y utilizarse como herramienta de decisión de asignación de recursos sanitarios y de prioridades en salud.

2.3. Datos demográficos

Los datos demográficos necesarios para nuestra investigación (la población española general en el año 2000 así como su distribución por sexos y grupos de edad) han sido obtenidos a partir de los censos elaborados por el Instituto Nacional de Estadística (INE). Tales censos son públicamente accesibles y pueden ser consultados en la página web del INE (www.ine.es).

2.4. Carga de la enfermedad en España. Valores considerados.

En el presente trabajo, se ha tomado como peso (*disability weight*) para evaluar el nivel de discapacidad —de 0 (salud perfecta) a 1 (muerte)— asociado a la esquizofrenia el valor 0,627, proporcionado por la OMS en su mencionado estudio GBD.

Se utilizaron asimismo los pesos específicos proporcionados por la OMS como valores basales para la población general sana (ver tabla 2.3.1., los datos reflejan el nivel de salud definido como el valor complementario al peso de discapacidad, 1-*disability weight*).

Tabla 2.4.1. Nivel de salud en la población general por rango de edad.

Grupo de edad	Nivel de salud (hombres)	Nivel de salud (mujeres)
0-5	0,970	0,972
5-15	0,983	0,984
15-30	0,957	0,952
30-45	0,941	0,934
45-60	0,903	0,901
60-70	0,826	0,838
70-80	0,731	0,756
80+	0,642	0,635

2.5. Estimación de la prevalencia de la esquizofrenia en España.

2.5.1. Modelo aplicado para la estimación de la prevalencia.

El acercamiento a la epidemiología de la esquizofrenia puede abordarse tanto mediante estudios de prevalencia como de incidencia. Puesto que el número total de casos totales en una población se halla parcialmente determinado por el número de casos nuevos, queda establecida una relación obvia entre los valores de prevalencia e incidencia o, lo que es lo mismo, la tasa de prevalencia puede estimarse a través de la de incidencia y viceversa. El cálculo de la tasa de prevalencia o de incidencia implica aproximaciones metodológicas diferentes. Los estudios de incidencia se centran en casos de primer episodio del trastorno. Tal asunción puede imponer ciertas restricciones prácticas, pero, a cambio, proporciona ventajas adicionales como la posibilidad de estimar la edad de aparición. El rigor metodológico de la mayor parte de los estudios de incidencia da cuenta de la consistencia de sus resultados. Con el fin de beneficiarnos de tal ventaja, en nuestra investigación hemos realizado una estimación de la prevalencia de la esquizofrenia en la población española a partir de los datos hallados en un estudio de incidencia.

Para calcular los unos a partir de los otros se ha empleado un modelo de enfermedad que aplica la metodología específica del ya mencionado estudio GBD de la OMS del año 2000. Dicha metodología asume una relación causal entre prevalencia e incidencia. Causal pero no lineal, pues se toma en consideración el efecto competitivo de otras enfermedades consiguiendo, así, un modelo más realista. Este tipo de modelos ya han sido aplicados con éxito al estudio de varias enfermedades como algunos subtipos de cáncer (Kruijshaar, M. E., Barendregt, J. J., and Hoeymans, N., 2002; Kruijshaar, M. E., Barendregt, J. J., and Van De Poll-Franse LV, 2003) o *diabetes mellitus* no dependiente de insulina (Barendregt, J. J., Baan, C. A., and Bonneux, L., 2000). Sin embargo, hasta ahora no se habían empleado en salud mental.

El modelo se implementó mediante un *software* específico diseñado por Barendregt et al. dentro del *Global Programme on Evidence for Policy (GPE)* de la OMS (Barendregt, J. J., Van Oortmarssen, G. J., Vos, T. et al, 2003) llamado DisMod. DisMod fue concebido con el fin de permitir llegar a estimaciones consistentes de incidencia, duración y tasas de mortalidad en estudios sobre la carga de enfermedad.

Con formato: Fuente: Cursiva

Con formato: Fuente: Cursiva

Eliminado: Sistema de Información Estadística

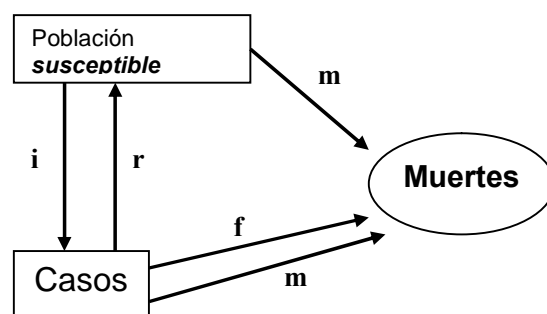
Eliminado: (WHOSIS)

Utiliza una aproximación basada en tablas de mortalidad para realizar el seguimiento temporal de una cohorte inicialmente sana sobre la que se aplican tanto los riesgos asociados a una enfermedad específica (incidencia, remisión, tasa de letalidad, etc.) como el riesgo asociado a la presencia competitiva de otras enfermedades, representado por la mortalidad general. El modelo toma la distribución por edades de una población dada para obtener medidas epidemiológicas consistentes con los niveles asumidos de incidencia, remisión y letalidad. Por tanto, deben introducirse como parámetros de entrada las estimaciones de tales valores, a saber:

1. Tasa de incidencia.
2. Tasa de remisión.
3. Bien la tasa de letalidad, bien el riesgo de mortalidad relativo (es decir, el exceso de mortalidad general atribuible a la enfermedad).

Las tasas de incidencia, remisión y letalidad consideradas son instantáneas, calculadas por unidades de años. Sin embargo, en el mundo real, una población susceptible se expone al riesgo entrañado por una enfermedad de forma continua, no al final de intervalos temporales discretos. DisMod simula este fenómeno mediante una función exponencial decreciente. Dicho de otra forma, se considera que el tamaño de la población susceptible decae de forma continua mientras la enfermedad sigue su curso en los individuos. El modelo asigna una tasa i a la probabilidad de aparición de la enfermedad o trastorno en la población susceptible y una tasa m de mortalidad general. Los casos de enfermedad remitirían con una tasa r , muriendo por causas generales con la misma tasa que la población susceptible (m) y por causa específica de la enfermedad con tasa f (ver figura 2.5.1.1)

Figura 2.5.1.1. Modelo de transición de estados usado por DISMOD.



Si suponemos que estas tasas son aproximadamente constantes durante un intervalo de tiempo reducido como un año, puede definirse un conjunto de ecuaciones diferenciales que caracterizaría las transiciones entre los tres estados antes mencionados —susceptibilidad, enfermedad y muerte—. Éste es esencialmente el modelo que subyace al funcionamiento de la herramienta DisMod. El *software* de DisMod calcula para cada cohorte de edad el porcentaje relativo de individuos que desarrollará, se recuperará de, o morirá por motivo de una enfermedad, el porcentaje de individuos que perecerá por otras causas de mortalidad y el porcentaje de individuos que continuará viviendo libre de la enfermedad.

2.5.2. Incidencia.

Nuestra principal fuente de información sobre la incidencia de la esquizofrenia en España fue el completo estudio de seguimiento, ya mencionado en el apartado 1.2., realizado por Vázquez Barquero y colaboradores sobre la población cántabra (Vazquez-Barquero, J. L., Cuesta Nunez, M. J., de la, V, Herrera, Castanedo S., Gaité, L., and Arenal, A., 1995). Se seleccionaron aquellos pacientes que sufrieron un primer episodio de esquizofrenia y que, durante un período de tiempo de dos años, establecieron primer contacto con cualquiera de los servicios públicos de salud mental de Cantabria. Las estrategias adoptadas por el estudio (principalmente, incluir no solamente admisiones, sino también cualquier contacto con los servicios de salud mental y asumir una aproximación prospectiva de pacientes con primer episodio en lugar de la habitual aproximación retrospectiva con pacientes crónicos) produjeron unos resultados considerablemente precisos. Las estimaciones de incidencia calculadas por los autores (0,80 por 10.000 habitantes por año —0,84 para hombres y 0,80 para mujeres— para población general, 1,9 por 10.000 habitantes por año —1,88 para hombres y 1,93 para mujeres— para el rango de edad considerado) parecen consistentes tanto con las cifras obtenidas por otros estudios epidemiológicos españoles sobre esquizofrenia centrados en la población de otras regiones. Por otro lado, las estimaciones epidemiológicas halladas por Vázquez-Barquero *et al.* parecen también consistentes con los datos internacionales. Nuestra revisión de artículos publicados entre los años 2000 y 2005 que aparece descrita con mayor detalle en el apartado 1.2. encontró que las distintas

estimaciones de incidencia se movían alrededor de la cifra de 10 por 100.000 habitantes por año. Los datos se muestran asimismo consistentes con estimaciones previas, como aquellas proporcionadas por el estudio clásico de incidencia llevado a cabo por la OMS en los años 80, que también determinó una incidencia media de esquizofrenia para los países europeos de aproximadamente 10 por 100.000 habitantes por año.

2.5.3. Riesgo relativo de mortalidad.

Para la estimación del riesgo relativo de mortalidad (que, para conseguir la estimación buscada de las cifras de prevalencia, debe ser introducido como parámetro de entrada en la herramienta DisMod) se han aceptado los resultados proporcionados por el estudio GBD de la OMS en el año 2000 —basada en sendos meta-análisis (Harris, E. C. and Barraclough, B., 1998; Inskip, H. M., Harris, E. C., and Barraclough, B., 1998)— dada la carencia de trabajos centrados en la población española. El valor tomado como razón de mortalidad estándar asociada a la esquizofrenia fue 1,4. Nuestra propia revisión de publicaciones internacionales sobre el tema aparecidas entre 1998 — año de aparición de los meta-análisis que toma como referencia el estudio GBD— hasta 2004, recogida en el apartado 1.3., proporcionó un rango de resultados que variaron entre 1,54 (para hombres) y 1,62 (para mujeres) (Kelly, C., McCreadie, R. G., MacEwan, T., and Carey, S., 1998) y 4,41 (Enger, C., Weatherby, L., Reynolds, R. F., Glasser, D. B., and Walker, A. M., 2004). Sin embargo, puesto que ninguno de los artículos encontrados en nuestra revisión resultó ser un meta-análisis, decidimos escoger como parámetro de entrada válido la cifra de 1,4.

2.5.4. Remisión.

El concepto de remisión (otro de los parámetros de entrada necesario para el cálculo de los valores de prevalencia) aceptado en la presente investigación es el mismo indicado en el estudio GBD; se refiere a individuos que ya no vuelven a ser un caso y son considerados de nuevo como miembros de la población susceptible. La cifra de remisión así considerada fue estimada por el estudio GBD de la OMS, cifrándola, en países desarrollados, en el 10% de los casos en un período de 11,5 años, que corresponde, a su vez, a una tasa instantánea por persona del 1 por 100. Nuestra revisión

de las publicaciones aparecidas sobre el tema entre los años 2000 y 2004 que aparece en el apartado 1.4 proporcionó resultados heterogéneos, ninguno de los cuales contradecía la estimación del GBD.

2.5.5. Edad de inicio.

Nuestra fuente de información principal para estimar la edad media de inicio de la esquizofrenia en España fue el estudio de Vázquez-Barquero *et al.*, ya mencionado en el apartado referido a la obtención de las cifras de incidencia. Según estos autores, la edad promedio para la muestra considerada fue de 26 años. Fue significativamente más alta en mujeres que en hombres (24 años en hombres, 27 en mujeres, $t=-2,63$, $P=0,01$), hecho que resulta coherente con la asunción tradicional de una edad de inicio más temprana en la población masculina (Leung, A. and Chue, P., 2000; Schurhoff, F., Golmard, J. L., Szoke, A., Bellivier, F., Berthier, A., Meary, A., Rouillon, F., and Leboyer, M., 2004; Spauwen, J., Krabbendam, L., Lieb, R. *et al*, 2003; Hambrecht, M., Maurer, K., and Hafner, H., 1992).

2.5.6. Análisis de sensibilidad.

En nuestro estudio se han llevado a cabo dos análisis de sensibilidad para compensar las posibles variaciones tanto en la estimación de la cifra de mortalidad específica como en la estimación de la cifra de remisión. En primer lugar, se consideró un intervalo de posibles valores de riesgo relativo de mortalidad que iba desde 1 (mínimo teórico) hasta 4 (aproximadamente, la cifra máxima obtenida en nuestra revisión de artículos publicados sobre el tema). En segundo lugar, se efectuó el mismo análisis pero considerando ahora un intervalo de posibles valores de remisión, oscilando entre 0 (mínimo teórico) y 30 por 1000 (la cifra máxima proporcionada por el proyecto GBD para países en desarrollo).

2.6. Análisis coste-efectividad.

2.6.1. Intervenciones seleccionadas.

En nuestro análisis se han considerado varias intervenciones posibles a nivel poblacional para el tratamiento de la esquizofrenia en España. Las distintas intervenciones se han definido en función del tratamiento administrado a cinco subdivisiones de la población total de sujetos diagnosticados con esquizofrenia: 1) sujetos con remisión completa después del primer episodio (20% del total), 2) sujetos con remisión incompleta después del primer episodio (25% del total), 3) sujetos con curso episódico, remitente entre episodios (30% del total), 4) sujetos con curso episódico, con déficit progresivo o estable (15% del total) y 5) sujetos con curso continuo (10% del total).

A su vez, se han considerado seis tipos de alternativas diferentes: 1) antipsicóticos típicos administrados aisladamente, 2) antipsicóticos atípicos administrados aisladamente, 3) antipsicóticos típicos más tratamiento psicosocial, 4) antipsicóticos atípicos más tratamiento psicosocial, 5) antipsicóticos típicos más tratamiento psicosocial y programas de continuidad de cuidado y 6) antipsicóticos atípicos más tratamiento psicosocial y programas de continuidad de cuidado. Se asignó una cobertura ideal del 90% para estas seis intervenciones hipotéticas.

Para simplificar nuestro análisis se tomó en consideración un único tipo de antipsicótico atípico, la risperidona —el primer antipsicótico de segunda generación utilizado ampliamente en España—. Asimismo, en las opciones que aplican farmacoterapia basada en neurolepticos típicos, se supuso el uso de haloperidol y flufenazina decanoato. Para modelar el escenario actual, se asumió una distribución más compleja de fármacos. Las tablas 2.6.1.1-2.6.1.3 recogen las dosis de aplicación consideradas y los correspondientes porcentajes de consumo para los pacientes en los distintos escenarios. Tales porcentajes reflejan tanto el consumo público como privado y fueron estimados a partir de los datos de ventas de antipsicóticos correspondientes al año 2000 para la población española suministrados por IMS España (*International*

Marketing Services). El informe recoge las compras (en unidades de cada especialidad farmacéutica) de las oficinas de farmacia a los laboratorios y almacenes distribuidores. Estos datos se elaboran a partir de una muestra de mayoristas que operan en todo el país y que facilitan a IMS datos de movimiento real de unidades del mayorista a la farmacia con periodicidad semanal o mensual. Asimismo, el informe integra datos de una muestra estratificada de farmacias que representan las ventas directas laboratorio-farmacia. Los datos se expresaron en dosis definidas por paciente y día.

Tabla 2.6.1.1. Distribución asumida para el escenario a

Fármaco	Haloperidol		Risperidona		Flufenazina decanoato					
	Antipsicótico típico		Antipsicótico atípico		Depot					
Tipo de fármaco	%	Dosis (mg)	%	Dosis (mg)	%	Dosis (mg)				
Remisión completa después de un episodio	39%	3	29%	0,4	0%	0				
Remisión incompleta después de un episodio	39%	6	29%	6	0%	0				
Curso episódico, remitente entre episodios	39%	10	29%	4	23%	25				
Curso episódico con déficit estable o progresivo	39%	10	29%	8	23%	25				
Continuo	39%	10	29%	8	23%	25				

Tabla 2.6.1.2. Distribución asumida para las intervenciones con farmacoterapia basada e

Fármaco	Haloperidol		Flufenazina	
	%	Dosis (mg)	%	Dosis (mg)
Remisión completa después de un episodio	100%	3	0%	
Remisión incompleta después de un episodio	100%	6	0%	
Curso episódico, remitente entre episodios	50%	6	50%	
Curso episódico con déficit estable o progresivo	50%	10	50%	
Curso continuo	50%	10	50%	

Tabla 2.6.1.3. Distribución asumida para las intervenciones con farmacoterapia basada e

Fármaco	Risperidona	
	%	Dosis (mg)
Remisión completa después de un episodio	100%	0,4
Remisión incompleta después de un episodio	100%	6
Curso episódico, remitente entre episodios	100%	4
Curso episódico con déficit estable o progresivo	100%	8
Curso continuo	100%	8

2.6.2. Impacto de las intervenciones a nivel poblacional.

Las intervenciones consideradas producen como principal efecto terapéutico una reducción de los síntomas psicóticos, que a su vez tiene como consecuencia una disminución en las discapacidades asociadas (que se traduce en cambios en los pesos de discapacidad respecto la situación de esquizofrenia no tratada). Estos cambios pueden modelarse según la metodología descrita por Andrews *et al.* (Andrews, G., Sanderson, K., Corry, J. *et al.*, 2000) que permite la transformación de tamaños del efecto estimados en ensayos clínicos (diferencia estandarizada entre la media del grupo de intervención y la media del grupo de control) en cambios en el peso de discapacidad.

Un completo meta-análisis de ensayos controlados aleatorizados realizado por Leucht *et al.* (Leucht, S., Pitschel-Walz, G., Abraham, D. *et al.*, 1999) ha estimado la eficacia y la aparición de efectos secundarios extrapiramidales de varios antipsicóticos convencionales y atípicos. Las medidas de evaluación seleccionadas fueron los cambios después del seguimiento en la puntuación de la escala BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*) y el uso de medicación antiparkinsoniana. Los autores ofrecen los resultados del meta-análisis en términos de tamaños de efecto, por lo que resulta particularmente apropiado para nuestros propósitos. Leucht *et al.* presentan los tamaños del efecto estimados como coeficientes de correlación de Pearson (r). Convertidas a coeficientes de Cohen, las medidas de tamaño del efecto obtenidas para haloperidol y risperidona son, respectivamente, $d=0,465$ y $d=0,495$.

Asimismo, un completo meta-análisis realizado por Mojtabai *et al.* proporciona una estimación del efecto aditivo derivado de añadir una intervención psicosocial (terapia familiar, entrenamiento en habilidades sociales y terapia cognitivo-conductual) al tratamiento farmacológico convencional. El tamaño del efecto aditivo calculado para la intervención psicosocial fue $d=0,39$.

Finalmente, en nuestra investigación hemos tenido en cuenta dos revisiones sistemáticas Cochrane realizadas por Marshall *et al.*, una sobre programas de continuidad de cuidados (Marshall, M., Gray, A., Lockwood, A. *et al.*, 2000) y otra

sobre tratamiento asertivo comunitario (Marshall, M. and Lockwood, A., 2000). Ninguno de ambos modelos demuestra un fuerte impacto en el curso clínico o social. Estimamos un tamaño del efecto adicional mínimo de $d=0,05$ sobre la aplicación combinada de terapia farmacológica y psicosocial.

2.6.3. Análisis del coste de las intervenciones.

La metodología WHO-CHOICE involucra una aproximación por ‘ingredientes’ al cálculo del coste de las intervenciones en el ámbito de la salud que requiere la identificación y evaluación por separado de la cantidad de entradas de recursos implicadas (como las cifras de personal de la salud) y el precio o coste unitario de tales recursos (como el salario de un profesional de la salud). Presupone dos categorías de entradas de recursos y costes: costes por paciente, que se refieren a la entrada de recursos consumidos o proporcionados al nivel del paciente o del proveedor (por ejemplo, días de ingreso, visitas ambulatorias, medicaciones, pruebas de laboratorio, etc.; el coste unitario de estas entradas de recursos a nivel de paciente incluyen los costes por día ingresado o por visita ambulatoria, o el precio de las drogas prescritas y de cualquier test llevado a cabo por el laboratorio); y costes de programa, que se refieren a recursos utilizados para la implementación de una intervención por encima del nivel de paciente o de proveedor; tales recursos incluyen cuestiones de planificación central, política y administración de funciones, así como de recursos dedicados al entrenamiento de los proveedores de servicios de salud y programas preventivos.

Las estimaciones a nivel de programa se basan en directrices existentes (por ejemplo, en cuanto a la duración del entrenamiento). También se ha generado una partida de costes unitarios para cada ítem de recursos en España para así calcular los costes totales de las actividades a nivel de programa. Los costes unitarios para la atención en salud mental fueron calculados por el grupo PSICOST (Salvador-Carulla, L., Haro, J. M., Cabases, J. *et al*, 1999;Saldivia, Borquez S., Torres, Gonzalez F., and Cabases Hita, J. M., 2005). Estas unidades se han utilizado en el análisis económico de intervenciones en el ámbito de la salud mental en España (Vazquez-Polo, F. J., Negrin, M., Cabases, J. M. *et al*, 2005). Para el coste del resto uso del resto de los servicios sanitarios de utilizó la base de datos de costes unitario de SOIKOS. Todos estos componentes del coste total se calculan y se ensamblan dentro de una serie de plantillas

implementadas en hojas de cálculo (CostIt) diseñadas específicamente por el WHO-CHOICE (disponibles en www.who.int/evidence/ceachoice). En todos los análisis de costes en la línea de base para el período de implementación de 10 años se consideró un descuento del 3%. Todos los costes se han estimado en euros.

2.6.4. Análisis de sensibilidad.

En nuestro estudio coste-efectividad de la esquizofrenia se han efectuado dos tipos distintos de análisis de sensibilidad. El primero ha considerado el impacto que sobre la estimación final de las ratios de coste-efectividad provoca la aplicación de dos medidas de preferencia social en el cálculo de los DALYs: el descuento por edad (es decir, otorgar más peso a las edades más próximas a la edad actual del sujeto y menos peso a las edades más distantes) y el peso por edad (que pondera cada edad por un coeficiente predeterminado, concediendo mayor peso a los años centrales de la vida de los individuos por considerarlos los más productivos). Como segundo análisis de sensibilidad se ha considerado la variación en el precio de la dosis de risperidona entre dos posibles valores. Fueron estimados dos costes diferentes: el primero considerando su precio como fármaco patentado, el segundo considerando su precio como fármaco genérico. Puesto que la versión genérica de risperidona ha aparecido recientemente en el mercado de salud mental español, no se hallaba disponible en el año 2000, la fecha en la que se centra nuestro estudio. Sin embargo, ponderando los precios de las diferentes versiones de risperidona genérica actualmente disponibles en el mercado español hemos estimado un precio mínimo para el año 2000 (0,63 euros por dosis de 2 mg, mientras el coste estimado para la misma dosis de risperidona patentada fue de 1,76 euros). El propósito de este análisis de sensibilidad ha sido determinar si la variación en el coste por dosis producida como consecuencia de la irrupción de versiones genéricas de antipsicóticos atípicos provoca una variación significativa en el coste-efectividad estimado de aquellas intervenciones basadas en la aplicación de tales fármacos.

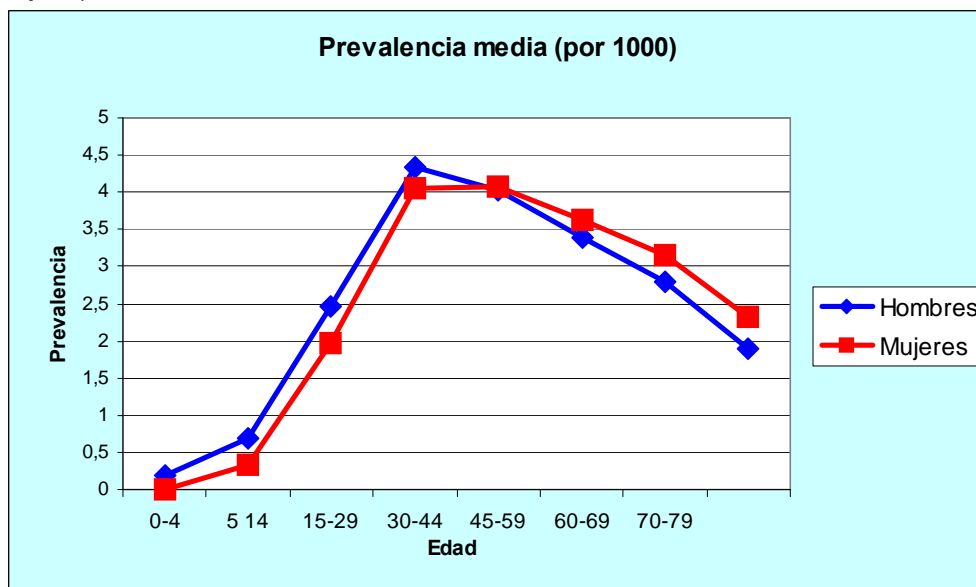
3

RESULTADOS

3.1. Estimación de la prevalencia

Como primer cálculo se procedió a estimar la prevalencia de la esquizofrenia en la población española en el año 2000 asumiendo un valor de riesgo relativo de mortalidad de 1,4 (excepto para los grupos de edad de 0 a 4 años y de 5 a 14 años, para los que se asignó, respectivamente, el valor 0 —no se consideraron casos de esquizofrenia— y 1 —nivel de mortalidad como en la población general—), así como una tasa de remisión de 10 por 1000 (excepto en el grupo de edad entre 0 y 4 años, en el que no se consideraron casos de esquizofrenia). La estimación de prevalencia (por grupos de edad) proporcionada por el programa DisMod II se muestra en la figura 3.1.1, tanto para el grupo de hombres como para el grupo de mujeres.

Figura 3.1.1. Distribución por edad de los valores estimados de prevalencia (hombres y mujeres).



La prevalencia media estimada fue de 3,00 por 1000 habitantes por año para los hombres, mientras que para las mujeres resultó ligeramente inferior: 2,86 por 1000 habitantes por año. La edad media de inicio (24,04 años para los hombres, 27,00 para las mujeres) y los valores de salida de la incidencia (0,084 por 1000 para los hombres y 0,079 para las mujeres) coincidieron exactamente con los resultados obtenidos por Vázquez Barquero y colaboradores (Vazquez-Barquero, J. L., Cuesta Nunez, M. J., de la, V, Herrera, Castanedo S., Gaité, L., and Arenal, A., 1995), que, como se recordará, encontraban en su estudio una edad de inicio de 24 años para los hombres y de 27 para las mujeres, así como una incidencia de 0,84 por 10000 para los hombres y 0,80 por 10000 para las mujeres.

La tabla 3.1.1 muestra tanto los datos de incidencia de entrada como una selección de las diferentes salidas de DisMod II: incidencia, remisión, letalidad, mortalidad y edad de inicio. Obsérvese que el los valores de salida tanto de incidencia como de remisión y mortalidad no son idénticos a los valores de entrada (el valor de incidencia de entrada aparece en la tabla, los de remisión y mortalidad, como se recordará, son 10 por 1000 y 1,4). Los valores de entrada de estas variables no tienen por qué resultar internamente consistentes, mientras que los valores de salida calculados siempre lo son.

Posteriormente se llevaron a cabo dos análisis de sensibilidad. En primer lugar, se consideró un intervalo de posibles valores de riesgo relativo de mortalidad que iba desde 1 (mínimo teórico) hasta 4 (aproximadamente, la cifra máxima obtenida en nuestra revisión de artículos publicados sobre el tema). En segundo lugar, se efectuó el mismo análisis pero considerando ahora un intervalo de posibles valores de remisión, oscilando entre 0 (mínimo teórico) y 30 por 1000 (la cifra proporcionada por el proyecto GBD para países en desarrollo). Las tablas 3.1.2 y 3.1.3 presentan los diferentes valores de prevalencia media obtenidos en los dos análisis. Las diferentes distribuciones de prevalencia obtenidas por edades aparecen en las figuras 3.1.2- 3.1.5.

Tabla 3.1.1. Datos de incidencia (entrada) y de incidencia, remisión, letalidad, mortalidad y edad de inicio (salida) para

Hombres										M		
Edad	Incidencia (entrada, por 10.000)	Incidencia (salida, por 10.000)	Remisión (salida, por 1.000)	Letalidad (salida, por 1.000)	Mortalidad relativa (salida)	Edad de inicio (salida)	Incidencia (entrada, por 10.000)	Incidencia (salida, por 10.000)	Remisi (salida, 1.000)			
0-4	0	0.694	1.3817	0	1	2.5819	0	0.079	2.020			
5-14	0.7	0.756	8.7085	0.01	1.085	10.4178	0.4	0.709	9.302			
15-29	2.81	2.266	10	0.347	1.3778	23.5061	2.3	2.017	9.997			
30-44	0.65	0.75	10	0.7348	1.3922	34.9646	1.283	1.031	9.995			
45-59	0.015	0.025	10	2.1757	1.3912	49.2807	0.283	0.198	10			
60-69	0	0.002	10	6.4814	1.3890	61.9266	0	0.013	10			
70-79	0	0	10	15.8337	1.3843	76.0281	0	0	10			
80+	0	0.001	10	43.3921	1.3787	86.0163	0	0	10			

Tabla 3.1.2. Prevalencia media. Análisis de sensibilidad respecto a la mortalidad.

Riesgo relativo de mortalidad	Prevalencia media (por 1000). Hombres	Prevalencia media (por 1000). Mujeres
1	3.1744	2.9319
1.15	3.0644	2.9016
1.30	3.0218	2.8734
1.40	2.9951	2.8557
1.55	2.9574	2.8304
1.70	2.9221	2.8067
1.85	2.8888	2.7842
2	2.8573	2.7628
3	2.6818	2.6423
4	2.5460	2.5469

Tabla 3.1.3. Prevalencia media. Análisis de sensibilidad respecto a la mortalidad.

Remisión (por 1000)	Prevalencia media (por 1000). Hombres	Prevalencia media (por 1000). Mujeres
0	3.7976	3.6635
5	3.3575	3.2222
10	2.9951	2.8557
15	2.6893	2.5492
20	2.4681	2.2911
25	2.1946	2.0723
30	2.0052	1.8748

Figura 3.1.2. Prevalencia obtenida por grupo de edad y riesgo relativo de mortalidad para los hombres.

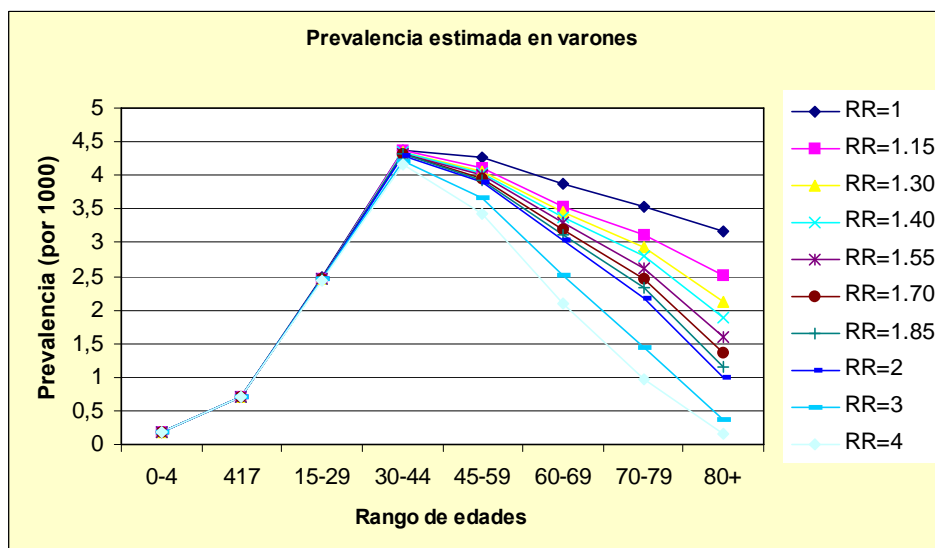


Figura 3.1.3. Prevalencia obtenida por grupo de edad y riesgo relativo de mortalidad para las mujeres.

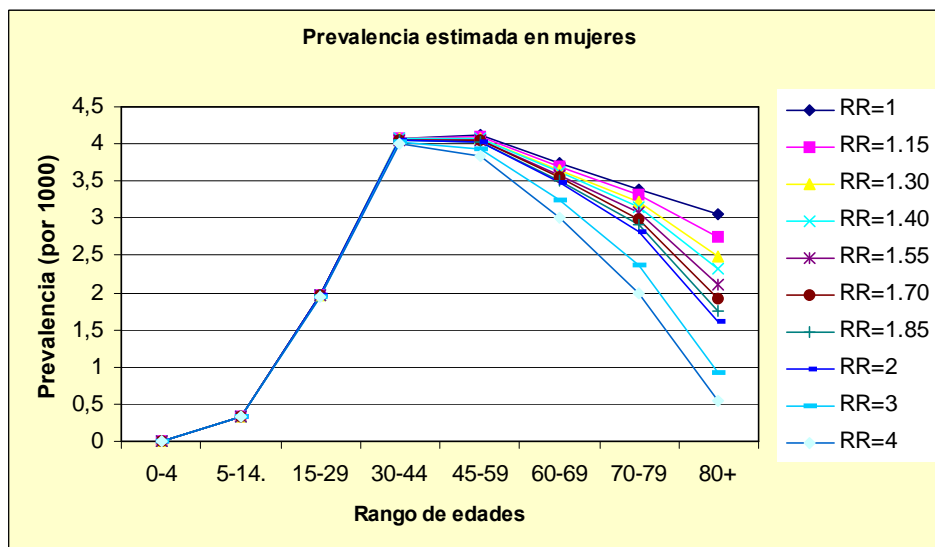


Figura 3.1.4. Prevalencia obtenida por grupo de edad y tasa de mortalidad para los hombres.

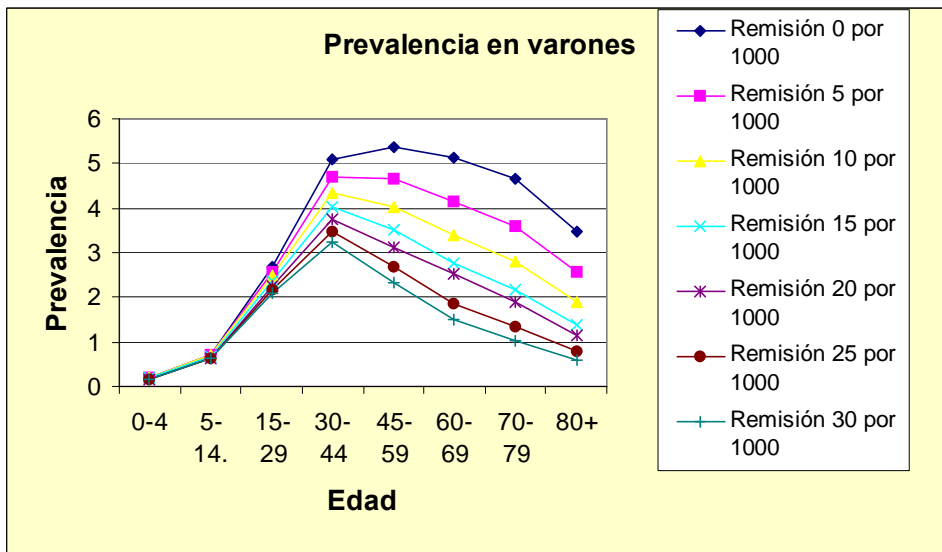
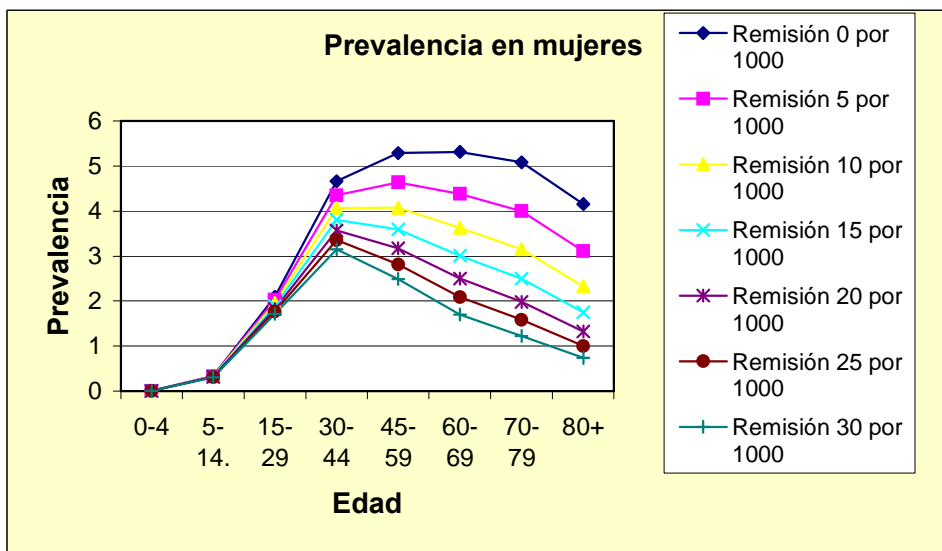


Figura 3.1.5. Prevalencia obtenida por grupo de edad y tasa de mortalidad para las mujeres.



3.2. Análisis coste-efectividad

3.2.1. Coste de las intervenciones.

Los costes anuales estimados para cada una de las intervenciones consideradas aparecen reflejados en la tabla 3.2.1.1. El coste total anual de cada una de las opciones consideradas se ha dividido en tres componentes, a saber: coste por paciente, coste asociado al programa y coste asociado a la formación profesional especializada requerida. El coste estimado para el escenario actual ascendió a los 210 millones de euros. Los costes asociados a las intervenciones alternativas oscilaron entre los 161 millones de euros (neurolépticos típicos con una cobertura del 90%) y los 323 millones de euros (risperidona e intervención psicosocial con programa de continuidad de cuidados).

Las diferencias observadas en los costes dependen fundamentalmente del psicofármaco dispensado en la intervención correspondiente. Las opciones que se basan en la aplicación de risperidona llevan asociados costes apreciablemente mayores que las que utilizan antipsicóticos típicos como fármacos de elección. Sin embargo, como podía esperarse, el uso de un fármaco genérico en sustitución de la risperidona patentada provoca un descenso pronunciado en los costes: de 291 millones de euros a 193 (en la opción que sólo aplica farmacoterapia), de 307 millones de euros a 208 (en la opción que incluye risperidona e intervención psicosocial) y de 323 millones de euros a 224 (en la opción que a la administración de risperidona y la intervención psicosocial añade el programa de de continuidad de cuidados).

Sin embargo, la adición de tratamiento psicosocial o de un programa de continuidad de cuidados no produce un aumento apreciable de los costes totales.

Tabla 3.2.1.1. Costes asociados a las intervenciones prop

Descripción de la intervención	Costes		
	Paciente		
<i>Situación actual</i>	206		
<i>Antipsicóticos típicos</i>	149		
<i>Risperidona (patentada)</i>	279		
<i>Risperidona (genérica)</i>	180		
<i>Antipsicóticos típicos + tratamiento psicosocial</i>	153		
<i>Risperidona (patentada) + tratamiento psicosocial</i>	289		
<i>Risperidona (genérica) + tratamiento psicosocial</i>	190		
<i>Antipsicóticos típicos + tratamiento psicosocial + programa de continuidad de cuidados</i>	193		
<i>Risperidona (patentada) + tratamiento psicosocial + programa de continuidad de cuidados</i>	296		
<i>Risperidona (genérica) + tratamiento psicosocial + programa de continuidad de cuidados</i>	197		

3.2.2. Efectividad de las intervenciones (carga evitada).

Las cantidades de DALYs evitados por año al aplicar cada una de las intervenciones consideradas se muestran en la tabla 3.2.2.1. Si no tomamos en consideración ni ponderación por edad ni descuento, la intervención que modela la situación actual evitaría 3008 DALYs y en las propuestas alternativas la reducción variaría entre los 3302 (neurolépticos típicos) y los 8538 DALYs (risperidona con intervención psicosocial y programa de continuidad de cuidados).

Las diferencias obtenidas entre las distintas intervenciones son apreciables. El uso de risperidona resulta moderadamente más efectivo que el uso de típicos (el número de DALYs evitados pasa de 3302 a 4018, lo que supone un incremento del 22%). Las diferencias en los resultados de la aplicación de atípicos y típicos se atenúan ligeramente al añadir tratamiento psicosocial (el incremento de número de DALYs evitados al sustituir los antipsicóticos convencionales por risperidona es de un 17%). Al añadir también un programa de continuidad de cuidados, la discrepancia de efectividad entre los dos fármacos decrece notablemente (el incremento de DALYs ahorrados al sustituir los antipsicóticos convencionales por risperidona es entonces de un 3%).

Las mayores diferencias en cuanto a efectividad de las distintas intervenciones quedan determinadas por la inclusión o no de tratamiento psicosocial y programas de continuidad de cuidados. La adición de tratamiento psicosocial prácticamente duplica la cantidad de DALYs ahorrados (aumento del 97% cuando consideramos antipsicóticos tradicionales y del 90% si el fármaco administrado es risperidona) y la suma de un programa de continuidad de cuidados (incluyendo tratamiento psicosocial) hace que el incremento en la efectividad alcance el 150% (antipsicóticos tradicionales) y el 113% (risperidona) respecto las intervenciones que sólo consideran farmacoterapia. Sin embargo, la aplicación del programa de continuidad sólo produce un aumento reducido de la efectividad respecto a las intervenciones que ya incluían tratamiento psicosocial — 27% (antipsicóticos típicos) y 12% (risperidona)—.

Al considerar descuento, la cantidad de DALYs evitados fluctúa en el rango de 2808 a 7259. Al considerar tanto descuento como ponderación por edad, las cifras varían entre 3315 y 8571 DALYs evitados. En cualquiera de los dos casos, se mantienen aproximadamente las diferencias relativas de efectividad entre las distintas intervenciones que han sido comentadas.

Tabla 3.2.2.1. Eficacia asociada a las intervenciones prop

Descripción de la intervención	Eficacia (DALYs evitados)		
	Ponderación por edad y descuento	Sólo descuento	
<i>Situación actual</i>	3.020	2.558	
<i>Antipsicóticos típicos</i>	3.315	2.808	
<i>Risperidona (patentada o genérica)</i>	4.033	3.416	
<i>Antipsicóticos típicos + tratamiento psicosocial</i>	6.531	5.532	
<i>Risperidona (patentada o genérica) + tratamiento psicosocial</i>	7.662	6.489	
<i>Antipsicóticos típicos + tratamiento psicosocial + programa de continuidad de cuidados</i>	8.296	7.027	
<i>Risperidona (patentada o genérica) + tratamiento psicosocial + programa de continuidad de cuidados</i>	8.571	7.259	

3.2.3. Coste-efectividad de las intervenciones.

Al ponderar los resultados de eficacia con los costes poblacionales y obtener las correspondientes ratios, dos son las intervenciones que destacan como más coste-efectivas: antipsicóticos típicos más tratamiento psicosocial sin o con programa de continuidad de cuidados (que generarían, respectivamente, un coste por DALY evitado anualmente de 26343 y 26713 euros). En el extremo opuesto, la opción menos coste-efectiva correspondería a la administración exclusiva de risperidona (72552 euros por DALY evitado). La situación actual implicaría una ratio de 69816 euros por DALY ahorrado. Las ratios coste-efectividad obtenidas para el resto de intervenciones son aproximadamente similares. Éstas son, expresados en euros por DALY evitado, los siguientes: 48839 (sólo antipsicóticos típicos), 40186 (risperidona y tratamiento psicosocial) y 37855 (risperidona con programa de continuidad de cuidado); todas las cifras en euros. La sustitución de la versión patentada de risperidona por su equivalente genérico provoca una considerable reducción en el coste por DALY evitado, de tal modo que las ratios obtenidas son del mismo orden que las estimadas para las intervenciones basadas en antipsicóticos convencionales. De hecho, en este caso la opción que incluye la administración de risperidona genérica, tratamiento psicosocial y un programa de continuidad de cuidados se convierte en la solución más coste-efectiva (26289 euros por DALY evitado).

Las cifras anteriores son las estimaciones obtenidas cuando no se aplica ni ponderación por edad ni descuento. Los resultados calculados en estos casos no suponen una variación sustancial de los ya comentados. La tabla 3.2.3.1 recoge todas las ratios de coste-efectividad obtenidas. Asimismo, la tabla 3.2.3.2 representa las ratios incrementales, definidas como el cociente del cambio incremental en costes entre el cambio incremental en efectividad entre intervenciones. Indican las intervenciones que se elegirían (si aplicamos únicamente un criterio de coste-efectividad) si aumentara la disponibilidad de recursos. Parte de la intervención más coste-efectiva a la siguiente, y así sucesivamente. El término “dominada” denota aquellas intervenciones que son más costosas y menos efectivas que otras y, por tanto, no aparecerían incluidas en el *expansion path* de las estrategias más coste-efectivas. Para el cálculo de las ratios incrementales no se ha contemplado la administración de una versión genérica de risperidona.

Tabla 3.2.3.1. Ratios de coste-efectividad asociadas a las intervenciones

Descripción de la intervención	Coste promedio por DALY		
	Ponderación por edad y descuento	Sólo descuento	
<i>Situación actual</i>	69.546	82.108	
<i>Antipsicóticos típicos</i>	48.650	57.438	
<i>Risperidona (patentada)</i>	72.272	85.326	
<i>Risperidona (genérica)</i>	47.789	56.421	
<i>Antipsicóticos típicos + tratamiento psicosocial</i>	26.241	30.980	
<i>Risperidona (patentada) + tratamiento psicosocial</i>	40.031	47.261	
<i>Risperidona (genérica) + tratamiento psicosocial</i>	27.143	32.045	
<i>Antipsicóticos típicos + tratamiento psicosocial + programa de continuidad de cuidados</i>	26.610	31.417	
<i>Risperidona (patentada) + tratamiento psicosocial + programa de continuidad de cuidados</i>	37.709	44.520	
<i>Risperidona (genérica) + tratamiento psicosocial + programa de continuidad de cuidados</i>	26.188	30.918	

Tabla 3.2.3.2. Ratios incrementales de coste-efectividad asociadas a las in- (DALYs).

Descripción de la intervención	Coste por DALY evita		
	Ponderación por edad y descuento	Sólo descuento	
<i>Situación actual</i>	Dominada	Dominada	
<i>Antipsicóticos típicos</i>	Dominada	Dominada	
<i>Risperidona (patentada)</i>	Dominada	Dominada	
<i>Antipsicóticos típicos + tratamiento psicosocial</i>	26.241	30.980	
<i>Risperidona (patentada) + tratamiento psicosocial</i>	Dominada	Dominada	
<i>Antipsicóticos típicos + tratamiento psicosocial + programa de continuidad de cuidados</i>	27.977	33.031	
<i>Risperidona (patentada) + tratamiento psicosocial + programa de continuidad de cuidados</i>	Dominada	Dominada	

4

DISCUSIÓN

4.1. Estimación de la prevalencia.

Las estimaciones de prevalencia obtenidas para la población española en el año 2000 resultan consistentes con los resultados de otros estudios publicados previamente. En realidad, no podemos afirmar que exista ningún estudio que proporcione una estimación precisa y rigurosa de la prevalencia de la esquizofrenia en población general en España. Sin embargo, Moreno Küstner y colaboradores (Moreno Küstner, B. et al., 2005) han recopilado recientemente las cifras de prevalencia administrativa de la esquizofrenia obtenidas en registros de casos de distintas provincias españolas en 1998. Según la información proporcionada por los autores, la prevalencia administrativa de la esquizofrenia en España oscilaría entre 1,98 por 1000 habitantes (en la provincia de Álava) y 4,51 por 1000 habitantes (en la cercana provincia de Vizcaya). Nuestra estimación de la prevalencia poblacional (3 por 1000 habitantes si consideramos hombres y 2,86 por 1000 habitantes en el caso de mujeres) se situaría dentro del rango de valores recogidos por Moreno Küstner *et al.* Sin embargo, es menester aclarar que en los registros de casos se contempla prevalencia administrativa, mientras que nuestros resultados se refieren a prevalencia en la población general. En cualquier caso, no se aprecian discrepancias significativas entre nuestras estimaciones y las proporcionadas por los registros, razón que permite afirmar que los resultados se muestran coherentes con la información epidemiológica recogida en los mismos.

Sin embargo, se hace necesario reconocer alguna de las limitaciones del modelo que se ha aplicado para estimar la prevalencia poblacional de la esquizofrenia en España. En primer lugar, hemos asumido que en la epidemiología de la esquizofrenia no influyen efectos temporales (*time trends*), ya que, dada la literatura publicada hasta la fecha, no es posible extraer conclusiones definitivas al respecto. Mientras que algunos estudios encuentran incrementos en las tasas epidemiológicas debidos a efectos de

cohorte en el tiempo, como Boydell *et al.* (Boydell, J., van Os, J., Lambri, M., Castle, D., Allardyce, J., McCreadie, R. G., and Murray, R. M., 2003), otros hallan por el contrario una disminución (Harrison, G. and Mason, P., 1993; Munk-Jorgensen, P. and Mortensen, P. B., 1992). Allardyce *et al.* (Allardyce, J., Morrison, G., van Os, J., Kelly, J., Murray, R. M., and McCreadie, R. G., 2000) han cuestionado recientemente el hecho de que tales efectos reflejen un cambio real de las cifras epidemiológicas, defendiendo que su aparición se debería más bien a problemas metodológicos.

En segundo lugar, como ya se ha comentado anteriormente, la falta de trabajos sobre riesgo relativo de mortalidad y la tasa de remisión en la esquizofrenia que, centrados en la población general española, resulten rigurosos y concluyentes nos ha forzado a aceptar las estimaciones proporcionadas por meta-análisis internacionales llevados a cabo a partir de muestras pertenecientes a otros países. No obstante, los diferentes escenarios que hemos contemplado en nuestro análisis de sensibilidad nos permiten concluir que nuestros resultados muestran una alta consistencia a pesar de las posibles variaciones en los valores de mortalidad y remisión.

Finalmente, ya se ha comentado que nuestras estimaciones epidemiológicas para la población española se han obtenido a partir de estimaciones regionales, puesto que no hemos encontrado estudios epidemiológicos a un nivel de cobertura nacional, que, de haber estado disponibles, nos hubieran proporcionado datos más precisos. Esta aproximación puede entrañar ciertos problemas. Por ejemplo, estudios epidemiológicos recientes han detectado diferencias significativas en los niveles de incidencia y prevalencia de la esquizofrenia dentro de un mismo país, dependiendo del grado de urbanización de la zona considerada (Pedersen, C. B. and Mortensen, P. B., 2001a; Peen, J. and Dekker, J., 2003; Sundquist, K., Frank, G., and Sundquist, J., 2004; van Os, J., Hanssen, M., Bijl, R. V., and Vollebergh, W., 2001). Se han encontrado incluso diferencias epidemiológicas en la distribución de la esquizofrenia en comunidades homogéneas (Scully, P. J., Owens, J. M., Kinsella, A., and Waddington, J. L., 2004).

En cualquier caso, nuestro modelo epidemiológico permanece abierto a la investigación futura. Por ejemplo, su fiabilidad podrá ser comprobada recalculando los resultados a partir de datos procedentes de fuentes diferentes (como estudios epidemiológicos españoles más recientes).

Entre las ventajas del modelo propuesto debería mencionarse su posible orientación práctica, que ya queda puesta de manifiesto en su aplicación en la presente investigación (recordemos que hemos empleado la estimación de la prevalencia como dato de entrada en nuestro análisis coste-efectividad).

Existe, además, una clara necesidad de obtener cifras precisas de la mortalidad de la esquizofrenia en población general. Las cifras de mortalidad disponibles en registros oficiales habitualmente subestiman el número total de fallecimientos relacionados con la esquizofrenia. Tomemos por ejemplo los datos del Instituto Nacional de Estadística en el año 2000. De acuerdo con ellos, la esquizofrenia aparecería como la causa del fallecimiento asociada a aproximadamente dos muertes por millón de habitantes, mientras que nuestra estimación proporcionaría una cifra aproximadamente cuatro veces mayor.

4.2. Análisis coste-efectividad.

En cuanto al análisis coste-efectividad efectuado, los resultados obtenidos en el mismo (medidos en términos de costes por DALY ahorrado) permiten tres comparaciones clave: antipsicóticos tradicionales frente a nuevos (risperidona); farmacoterapia más tratamiento psicosocial frente a farmacoterapia considerada aisladamente; y farmacoterapia más programas de continuidad de cuidados (que incluyen tratamiento psicosocial) frente a farmacoterapia considerada aisladamente. Es de esperar que aquellas intervenciones que impliquen la administración de risperidona tengan asociada una mayor efectividad, puesto que existen pruebas que parecen indicar que, al comparar dicho fármaco con el haloperidol, su uso produce con mayor frecuencia una mejoría en la escala PANSS (*Positive and Negative Symptom Scale*), reduce el riesgo de recaída y presenta una reducción significativa en la aparición de efectos secundarios (Hunter, R. H., Joy, C. B., Kennedy, E. *et al*, 2003). Dado lo elevados que resultan los costes de los antipsicóticos atípicos en general (y en particular los de la risperidona), hemos obtenido que las intervenciones que implican la administración de neurolépticos convencionales resultan más coste-efectivas. Sin embargo, al sustituir la administración de la risperidona patentada por una versión genérica de la misma, los costes aproximadamente se igualan y no aparecen diferencias destacables en cuanto a coste-efectividad con las intervenciones basadas en el uso de neurolépticos típicos (no obstante, hemos asumido que la efectividad del fármaco es idéntica en sus versiones patentada y genérica, afirmación que, por supuesto, está sujeta a discusión).

Como era de esperar, la inclusión de tratamiento psicosocial junto al uso de medicación antipsicótica se traduce en una mejora de la intervención en términos de coste-efectividad. La terapia psicosocial garantiza una mejor adherencia a la terapia farmacológica y los gastos adicionales que genera quedan sobradamente compensados por la reducción de nuevos ingresos en el hospital. Finalmente, la inclusión de programas de continuidad de cuidados permite un uso más eficiente de los recursos y proporciona una mejora en términos de coste-efectividad del mismo orden que la obtenida al añadir terapia psicosocial, en algunos casos ligeramente inferior (cuando el

tratamiento farmacológico de base consiste en la administración de antipsicóticos típicos) y en otros ligeramente superior (cuando el tratamiento farmacológico de base consiste en la administración de risperidona, tanto patentada como genérica).

Las *ratios* coste-efectividad calculadas en nuestro estudio se sitúan entre una y tres veces la cifra de ingresos *per capita* (20.000 euros) estimada para la población española excepto en el caso de dos intervenciones: la opción que modela la situación actual y la que supone la administración de risperidona aislada. Por tanto, la mayor parte de las opciones consideradas quedan comprendidas en el rango fijado por la Comisión de Macroeconomía y Salud de la OMS, que considera intervenciones ‘coste-efectivas’ aquellas cuyo coste por DALY evitado no supera el umbral de tres veces la renta nacional *per capita*. La intervención basada en la aplicación aislada de risperidona, sin embargo, sería considerada como ‘no coste-efectiva’ pues superaría tal umbral.

Las comparaciones con otros estudios que aplican un nivel de análisis nacional se hallan limitadas por las variaciones económicas y poblacionales, así como por las diferentes aproximaciones metodológicas empleadas. Puesto que los estudios de coste-efectividad internacionales suelen cuantificar la eficacia de las intervenciones sobre esquizofrenia haciendo uso de un amplio rango de criterios —mejora en la puntuación en la escala BPRS (Palmer, C. S., Brunner, E., Ruiz-Flores, L. G., Paez-Agraz, F., and Revicki, D. A., 2002), variación de años vividos con el trastorno (Andrews, G., Issakidis, C., Sanderson, K., Corry, J., and Lapsley, H., 2004), etc.—, para que nuestra comparación pueda considerarse válida debería centrarse únicamente en aquellos que, como nuestro trabajo, ofrecen estimaciones en términos de coste por DALY evitado. Un estudio reciente centrado en la población australiana, mencionado ya en la introducción, ha comparado el uso de antipsicóticos típicos y atípicos en términos de coste-efectividad (Magnus, A., Carr, V., Mihalopoulos, C., Carter, R., and Vos, T., 2005). De acuerdo a los resultados proporcionados por Magnus *et al.*, la sustitución de neurolepticos típicos por risperidona implicaría un incremento en la *ratio* de coste-efectividad de 48.000 dólares australianos (que equivaldrían a 36.400 dólares internacionales, si aplicamos la conversión de divisas vigente en el año 2000). Según nuestro estudio, el cambio de tratamiento incrementaría el coste por DALY evitado (considerando descuento, como hacen Magnus *et al.*) entre 11.142 euros (14.700 dólares internacionales, según la conversión del año 2000) —en el caso de que se apliquen

también terapia psicosocial y programas de continuidad de cuidados— y 23.713 euros (31.200 dólares internacionales) cuando el tratamiento farmacológico se aplica aisladamente. Algunas de las conclusiones que los mismos autores obtienen acerca de las ventajas de aplicar la metodología coste-efectividad a la toma de decisiones prioritarias en salud mental (Vos, T., Haby, M. M., Magnus, A., Mihalopoulos, C., Andrews, G., and Carter, R., 2005) coinciden con las extraídas de nuestros propios hallazgos: particularmente, las que se refieren a la mejora de coste-efectividad lograda gracias a la inclusión de tratamiento psicosocial y a la disminución del coste-efectividad asociada al uso extendido de antipsicóticos atípicos como tratamiento de primera elección.

El coste-efectividad de las intervenciones resulta menor que el obtenido por el WHO-CHOICE para la región europea y Asia central (Chisholm, D., 2005a). En parte se debe a la diferencia obtenida en términos de efectividad (en nuestro estudio, las distintas intervenciones ahorran entre 81 y 211 DALYs por año y por millón de habitantes, mientras que, según las estimaciones regionales del WHO-CHOICE las distintas intervenciones ahorrarían entre 254 y 364 DALYs por año y por millón de habitantes), pero, fundamentalmente, a diferencias de costes. Si comparamos con las estrategias aplicadas a otros trastornos evaluadas mediante la metodología del WHO-CHOICE, los resultados que hemos obtenido para las intervenciones sobre esquizofrenia presentan un alto coste en relación con el resultado obtenido. Nuestro coste estimado por DALY evitado (26.343-72.552 euros) excede aproximadamente por un factor 5 el coste medio asociado a las intervenciones sobre trastorno bipolar —entre 5.487 y 21.123 dólares internacionales para sub-regiones desarrolladas— (Chisholm, D., van Ommeren, M., Ayuso-Mateos, J. L. *et al*, 2005). La disparidad que encontramos entre el coste-efectividad de las intervenciones en esquizofrenia y en trastorno bipolar no puede explicarse en función de los costes (entre 8,4 y 17,6 millones de dólares internacionales por millón de habitantes en las intervenciones sobre trastorno bipolar en sub-regiones desarrolladas y entre 6 y 10,5 millones de dólares internacionales por millón de habitantes en las intervenciones sobre esquizofrenia en la población española). Más bien se debe a diferencias de efectividad: el número total de DALYs evitados para esquizofrenia con las intervenciones alternativas consideradas en nuestro estudio varía entre 81 y 211 por millón de habitantes, mientras que las intervenciones para trastorno bipolar consiguen ahorrar entre 375 y 517 DALYs por millón de

habitantes en las sub-regiones desarrolladas. Las diferencias son todavía más relevantes cuando comparamos nuestros resultados con los que corresponden a intervenciones sobre la depresión, puesto que el coste promedio por DALY evitado por las intervenciones sobre depresión basadas en atención primaria ha sido estimado entre 1.600 y 1.700 dólares internacionales anuales por millón de habitantes (Chisholm, D., Sanderson, K., Ayuso-Mateos, J. L., and Saxena, S., 2004).

En cualquier caso, la comparación entre los resultados de coste-efectividad obtenidos para los tres trastornos está claramente limitada por diferencias metodológicas: mientras que nuestras estimaciones se han calculado teniendo en cuenta un nivel de análisis poblacional nacional (España), las cifras proporcionadas para las intervenciones en trastorno bipolar o depresión proceden de estudios de agregación que consideraban las poblaciones de sub-regiones diferentes, por lo que puede esperarse una mayor heterogeneidad en los mismos. Hay que recordar que el principal objetivo del presente estudio es la comparación entre sí de intervenciones asociadas al mismo trastorno, no la comparación de distintos trastornos entre sí.

Limitaciones

Entre las limitaciones de nuestro estudio es preciso tener en cuenta, en primer lugar, las inherentes a la propia metodología utilizada. El uso de modelos puede ser una solución útil para afrontar algunos problemas de la investigación epidemiológica, pero todo modelo implica asunciones e hipótesis que no siempre pueden comprobarse en la realidad. Un modelo siempre implica la simplificación, en cierto grado, de la realidad. Por ejemplo, en nuestro caso hubiera sido enriquecedor asumir una perspectiva económica más amplia y contemplar también costes indirectos relacionados con la pérdida de la productividad de los pacientes, etc. en vez de asumir una perspectiva centrada principalmente en el sistema sanitario. Por otro lado, el uso de medidas multidimensionales y poblacionales de carga de enfermedad, como los DALYs, presenta ventajas evidentes —la posibilidad de comparación de la carga de distintas enfermedades de naturaleza muy diferente, por ejemplo— pero implica asunciones no siempre admisibles. Algunas ya han sido mencionadas en el apartado 1.6.1 de la presente tesis, como por ejemplo el carácter aditivo de estas medidas (ej: ¿podría aceptarse a priori que la suma de la carga debida a varios trastornos leves que afecte a amplios

sectores de la población equivale a la producida por un trastorno grave que afecte a un número reducido de individuos?). Este tipo de medidas tampoco cubren por completo todo el rango de posibilidades que pueden derivarse de una intervención. Ya se ha comentado en líneas anteriores la necesidad de evaluar otro tipo de fenómenos relacionados con la vida de los pacientes. En el contexto de la esquizofrenia, existen importantes beneficios adicionales que incluyen la reducción de la carga familiar, del absentismo y del desempleo (con el consiguiente aumento en la productividad). A pesar del claro enfoque social asumido por el WHO-CHOICE aún quedan desafíos por resolver, como implementar procedimientos de medida que permitan la incorporación a los análisis coste-efectividad de las ganancias en productividad, así como del tiempo dedicado a los cuidados (tanto por el paciente como por ‘cuidadores informales’) (Tan Torres, T., Baltussen, R. M., and Adam, T., 2003).

Además de las limitaciones intrínsecas de la metodología utilizada, es necesario considerar aquellas otras debidas a las estimaciones de los distintos parámetros de entrada que han sido utilizados como base para aplicar dicha metodología. Por ejemplo, el uso de estimaciones internacionales ante la carencia de datos específicos para el ámbito español. Sin ir más lejos, en nuestro estudio se han utilizado los pesos de discapacidad propuestos por el GBD en lugar de calcular valores específicos para la población española. Dado que reflejan valores que dependen de valoraciones subjetivas, podrían existir variaciones culturales. Sin embargo, el cálculo de dichos pesos hubiera excedido los objetivos propuestos en el presente trabajo. También se hace necesario destacar las limitaciones en la estimación de la efectividad de las distintas intervenciones. Como se recordará, nuestro trabajo se basaba en los datos de eficacia proporcionados por un meta-análisis llevado a cabo por Leucht *et al.* (Leucht, S., Pitschel-Walz, G., Abraham, D., and Kissling, W., 1999). El hecho de que tal meta-análisis se fundamente en los resultados de ensayos clínicos implica que, en el presente trabajo, la efectividad de las distintas intervenciones ha sido estimada a partir de medidas de eficacia, lo cual puede restar validez a los resultados obtenidos. Es más, incluso hablando en términos de eficacia, ni siquiera puede darse por resuelta la controversia acerca de la superioridad de los antipsicóticos atípicos frente a los neurolépticos tradicionales. Si bien Leucht *et al.* conceden a la risperidona un efecto superior al del haloperidol, lo cierto es que otras investigaciones, como los ampliamente difundidos resultados del estudio CATIE (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention*

Effectiveness) recientemente publicados (Lieberman, J. A., Stroup, T. S., McEvoy, J. P. *et al*, 2005), relativizarían la diferencia entre la aplicación de ambos tipos de fármacos.

5

CONCLUSIONES

- La presente tesis doctoral ha demostrado que es posible desarrollar un modelo IPM (Incidencia-Prevalencia-Mortalidad) que permita estimar la prevalencia del trastorno esquizofrénico en la población española a partir de datos demográficos y epidemiológicos específicos.
- Las cifras de prevalencia obtenidas para el año 2000 como resultado de la aplicación de dicho modelo se muestran coherentes con los datos proporcionados por la literatura científica tanto nacional como internacional y han servido como base para la realización de un análisis coste-efectividad de distintas intervenciones sobre la esquizofrenia en la población española.
- La reducción restringida de la carga total de la esquizofrenia lograda con las intervenciones consideradas en nuestro estudio señala a las claras las limitaciones de los tratamientos actualmente disponibles y apunta la necesidad de desarrollar nuevas aproximaciones farmacológicas y psicosociales capaces de mejorar el funcionamiento a largo plazo de los sujetos con esquizofrenia.
- La adición de tratamiento psicosocial —aisladamente o como parte de un programa de continuidad de cuidados— a la farmacoterapia —bien sea ésta basada en antipsicóticos típicos o atípicos— mejora apreciablemente el coste-efectividad de las intervenciones. En consecuencia, nuestros resultados abogan a favor de la conveniencia de implementar estrategias psicosociales como complemento a las actuales intervenciones farmacológicas, puesto que los beneficios derivados de la aplicación de aquéllas parecen ser más pronunciados que los derivados del simple cambio en la administración de antipsicóticos típicos a atípicos.

- Nuestro estudio contribuye a destacar la necesidad de prestar atención a la controversia en torno al coste-efectividad de las intervenciones con fármacos típicos y atípicos tras la irrupción en el mercado de salud español de versiones genéricas de algunos antipsicóticos atípicos, que reducen considerablemente el precio asociado al fármaco equiparándolo prácticamente con el de los típicos.
- Nuestro trabajo de investigación ha nacido con una clara vocación práctica, pretendiendo aportar unos resultados que puedan ofrecer información relevante a los responsables de la toma de decisiones en nuestro sistema sanitario. Sin embargo, la dimensión práctica del presente trabajo debe ser convenientemente matizada. La experiencia ha demostrado (por ejemplo, citemos el conocido caso de la Comisión de Servicios Sanitarios de Oregón) que los análisis coste-efectividad, considerados por sí solos, constituyen una herramienta insuficiente para fundar un criterio que permita el establecimiento de prioridades a la hora de asignar los recursos de un sistema de salud. Los estudios coste-efectividad suponen un acercamiento parcial al problema de los recursos sanitarios limitados que pasa por alto otras dimensiones de interés y que, sin duda, debe ser completado con información adicional que incluya las valoraciones tanto de clínicos como de pacientes. Sin embargo, frente al frecuente optimismo propio de algunas definiciones tal vez excesivamente amplias del concepto de salud que hacen del bienestar completo de los individuos el objetivo ideal a alcanzar por parte de los sistemas sanitarios, los análisis coste-efectividad tienen la virtud de recordarnos que dichos sistemas forzosamente van a enfrentarse con unos recursos limitados para cuya asignación será necesario el establecimiento de algún tipo de prioridades. Los resultados proporcionados por los estudios coste-efectividad deberían considerarse una herramienta más entre las que ofrecen información para la planificación de tal asignación de recursos. En estos términos debe ser considerado también nuestro estudio.

REFERENCIAS

1. **Adam, T., Evans, D. B., and Murray, C. J. (2003)** Econometric estimation of country-specific hospital costs. *Cost.Eff.Resour.Alloc.*, **1**, 3.
2. **Adam, T., Koopmanschap, M. A., and Evans, D. B. (2003)** Cost-effectiveness analysis: can we reduce variability in costing methods? *Int.J Technol.Assess.Health Care*, **19**, 407-420.
3. **Adam, T., Lim, S. S., Mehta, S., et al (2005)** Cost effectiveness analysis of strategies for maternal and neonatal health in developing countries. *BMJ*, **331**, 1107.
4. **Aitchison, K. J. and Kerwin, R. W. (1997)** Cost-effectiveness of clozapine. A UK clinic-based study. *Br.J Psychiatry*, **171**, 125-130.
5. **Aleman, A., Kahn, R. S., and Selten, J. P. (2003)** Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*, **60**, 565-571.
6. **Allardyce, J., Boydell, J., van Os, J., et al (2001)** Comparison of the incidence of schizophrenia in rural Dumfries and Galloway and urban Camberwell. *Br.J Psychiatry*, **179**, 335-339.
7. **Allardyce, J., Morrison, G., van Os, J., et al (2000)** Schizophrenia is not disappearing in south-west Scotland. *Br.J Psychiatry*, **177**, 38-41.
8. **Allebeck, P. (1989)** Schizophrenia: a life-shortening disease. *Schizophr.Bull.*, **15**, 81-89.
9. **Almond, S. and O'Donnell, O. (2000)** Cost analysis of the treatment of schizophrenia in the UK. A simulation model comparing olanzapine, risperidone and haloperidol. *Pharmacoeconomics*, **17**, 383-389.
10. **Amin, S. (1999)** Cost-effectiveness of atypical antipsychotics in chronic schizophrenia. *Hosp.Med.*, **60**, 410-413.
11. **an der, Heiden W. and Hafner, H. (2000)** The epidemiology of onset and course of schizophrenia. *Eur.Arch Psychiatry Clin.Neurosci.*, **250**, 292-303.
12. **Andreoli, S. B., Gastal, F. L., Leite, S. O., et al (2002)** Age-at-first-registration in schizophrenia: a comparison of mental health registers from Australia and Brazil. *Schizophr.Res*, **54**, 277-279.
13. **Andrews, G. (1991)** The cost of schizophrenia revisited. *Schizophr.Bull.*, **17**, 389-394.

14. **Andrews, G., Issakidis, C., Sanderson, K., et al (2004)** Utilising survey data to inform public policy: comparison of the cost-effectiveness of treatment of ten mental disorders. *Br.J Psychiatry*, **184**, 526-533.
 15. **Andrews, G., Sanderson, K., Corry, J., et al (2003)** Cost-effectiveness of current and optimal treatment for schizophrenia. *Br.J Psychiatry*, **183**, 427-435.
 16. **Andrews, G., Sanderson, K., Corry, J., et al (2000)** Using epidemiological data to model efficiency in reducing the burden of depression*. *J Ment.Health Policy Econ.*, **3**, 175-186.
 17. **Angermeyer, M. C. and Matschinger, H. (2000)** [Neuroleptics and quality of life. A patient survey]. *Psychiatr.Prax.*, **27**, 64-68.
 18. **Arango, C., Kirkpatrick, B., and Koenig, J. (2001)** At issue: stress, hippocampal neuronal turnover, and neuropsychiatric disorders. *Schizophr.Bull.*, **27**, 477-480.
 19. **Arnould, B., Ingham, M., Lehman, A. F., et al (2002)** Antipsychotics and quality of life among stable schizophrenia patients. *European Neuropsychopharmacology*, **12**, S310.
 20. **Aronson, S. M. (1997)** Cost-effectiveness and quality of life in psychosis: the pharmacoeconomics of risperidone. *Clin Ther*, **19**, 139-147.
 21. **Auquier, P., Simeoni, M. C., Sapin, C., et al (2003)** Development and validation of a patient-based health-related quality of life questionnaire in schizophrenia: the S-QoL. *Schizophr.Res*, **63**, 137-149.
 22. **Auslander, L. A. and Jeste, D. V. (2004)** Sustained remission of schizophrenia among community-dwelling older outpatients. *Am.J Psychiatry*, **161**, 1490-1493.
 23. **Awad, A. G. and Voruganti, L. P. (1999)** Cost-utility analysis in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, **60 Suppl 3**, 22-26.
 24. **Ayuso Mateos, J. L. (2004)** [Depression: a priority in public health]. *Med.Clin.(Barc.)*, **123**, 181-186.
 25. **Ayuso-Mateos, J. L., Gutierrez-Recacha, P., Haro, J. M., and et al.** Reducción de la carga de las enfermedades mentales en España: Análisis comparativo a nivel poblacional del coste-efectividad de las intervenciones terapéuticas en la depresión y la esquizofrenia. En prensa. Fundación BBVA. Informe técnico.
- Ref Type: Serial (Book,Monograph)
26. **Azimi, N. A. and Welch, H. G. (1998)** The effectiveness of cost-effectiveness analysis in containing costs. *J.Gen.Intern.Med.*, **13**, 664-669.
 27. **Baca, E., Lázaro, J. (2003)** Hechos y valores en psiquiatría. Madrid: Triacastela.

28. **Baltussen, R., Floyd, K., and Dye, C. (2005)** Cost effectiveness analysis of strategies for tuberculosis control in developing countries. *BMJ*, **331**, 1364.
29. **Baltussen, R., Knai, C., and Sharan, M. (2004)** Iron fortification and iron supplementation are cost-effective interventions to reduce iron deficiency in four subregions of the world. *Journal of Nutrition*, **134**, 2678-2684.
30. **Baltussen, R., Sylla, M., and Mariotti, S. P. (2004)** Cost-effectiveness analysis of cataract surgery: a global and regional analysis. *Bull. World Health Organ*, **82**, 338-345.
31. **Baltussen, R. M., Hutubessy, R. C., Evans, D. B., et al (2002)** Uncertainty in cost-effectiveness analysis. Probabilistic uncertainty analysis and stochastic league tables. *Int.J Technol.Assess.Health Care*, **18**, 112-119.
32. **Baltussen, R. M., Sylla, M., Frick, K. D., et al (2005)** Cost-effectiveness of trachoma control in seven world regions. *Ophthalmic Epidemiol.*, **12**, 91-101.
33. **Barendregt, J. J., Baan, C. A., and Bonneux, L. (2000)** An indirect estimate of the incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Epidemiology*, **11**, 274-279.
34. **Barendregt, J. J., Van Oortmarssen, G. J., Vos, T., et al (2003)** A generic model for the assessment of disease epidemiology: the computational basis of DisMod II. *Popul.Health Metr.*, **1**, 4.
35. **Barlow, D. H. and Barlow, D. G. (1995)** Practice guidelines and empirically validated psychosocial treatments: ships passing in the night? *Behav.Healthc.Tomorrow.*, **4**, 25-9, 76.
36. **Bartels, S. J., Teague, G. B., Drake, R. E., et al (1993)** Substance abuse in schizophrenia: service utilization and costs. *J Nerv.Ment.Dis.*, **181**, 227-232.
37. **Bartko, G. and Feher, L. (2005)** [Pharmacoeconomic review of the use of injectable long-acting risperidone]. *Neuropsychopharmacol.Hung.*, **7**, 199-207.
38. **Basu, A. (2004)** Cost-effectiveness analysis of pharmacological treatments in schizophrenia: critical review of results and methodological issues. *Schizophr.Res.*, **71**, 445-462.
39. **Baxter, D. and Appleby, L. (1999)** Case register study of suicide risk in mental disorders. *Br.J Psychiatry*, **175**, 322-326.
40. **Beasley, C. M., Walker, D. J., Sutton, V. K., et al (2003)** The effectiveness of olanzapine versus placebo in maintaining the Quality of Life in stabilized patients with schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology*, **13**, S342-S343.
41. **Becker, T., Knapp, M., Knudsen, H. C., et al (2000)** Aims, outcome measures, study sites and patient sample. EPSILON Study 1. European Psychiatric Services: Inputs Linked to Outcome Domains and Needs. *Br.J Psychiatry Suppl.*, s1-s7.

42. **Bellino, S., Rocca, P., Patria, L., et al (2004)** Relationships of age at onset with clinical features and cognitive functions in a sample of schizophrenia patients. *J Clin.Psychiatry*, **65**, 908-914.
 43. **Black, D. W. (1998)** Iowa record-linkage study: death rates in psychiatric patients. *J Affect.Disord.*, **50**, 277-282.
 44. **Black, D. W. and Fisher, R. (1992)** Mortality in DSM-III-R schizophrenia. *Schizophr.Res*, **7**, 109-116.
 45. Bleuler, M. *Die schizophrenen Geistesstörungen im Lichte langjähriger Kranken- und Familiengeschichten*. Thieme, Stuttgart. 1972.
- Ref Type: Serial (Book,Monograph)
46. ----- (1978) *The Schizophrenia Disorders. Long-Term Patient and Family Studies*. New Haven and London: Yale University Press.
 47. **Bobes, J., Garcia-Portilla, P., Saiz, P. A., et al (2005)** Quality of life measures in schizophrenia. *Eur.Psychiatry*, **20 Suppl 3**, S313-S317.
 48. **Bourgeois, M., Swendsen, J., Young, F., et al (2004)** Awareness of disorder and suicide risk in the treatment of schizophrenia: results of the international suicide prevention trial. *Am.J Psychiatry*, **161**, 1494-1496.
 49. **Boydell, J., van Os, J., Lambri, M., et al (2003)** Incidence of schizophrenia in south-east London between 1965 and 1997. *Br.J Psychiatry*, **182**, 45-49.
 50. **Boydell, J., van Os, J., McKenzie, K., et al (2001)** Incidence of schizophrenia in ethnic minorities in London: ecological study into interactions with environment. *BMJ*, **323**, 1336-1338.
 51. **Bralet, M. C., Yon, V., Loas, G., et al (2000)** [Cause of mortality in schizophrenic patients: prospective study of years of a cohort of 150 chronic schizophrenic patients]. *Encephale*, **26**, 32-41.
 52. **Bret, P., Jolivel, C., Bret, M. C., et al (1998)** [Medico-economic study of Leponex (clozapine) in the Bordeaux Charles Perrens Hospital Center]. *Encephale*, **24**, 365-377.
 53. **Brewin, J., Cantwell, R., Dalkin, T., et al (1997)** Incidence of schizophrenia in Nottingham. A comparison of two cohorts, 1978-80 and 1992-94. *Br.J Psychiatry*, **171**, 140-144.
 54. **Brown, S., Birtwistle, J., Roe, L., et al (1999)** The unhealthy lifestyle of people with schizophrenia. *Psychol Med.*, **29**, 697-701.
 55. **Brown, S., Inskip, H., and Barraclough, B. (2000)** Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br.J Psychiatry*, **177**, 212-217.
 56. **Brugger, C. (1931)** Versuch einer Geisteskrankenzählung in Thüringen. *Zeitschrift für die Gesamte Neurologie und Psychiatrie*, **133**, 252-390.

57. **Buckley, P. F. (1998)** Treatment of schizophrenia: let's talk dollars and sense. *Am.J Manag.Care*, **4**, 369-383.
58. **Buhler, B., Hambrecht, M., Loffler, W., et al (2002)** Precipitation and determination of the onset and course of schizophrenia by substance abuse--a retrospective and prospective study of 232 population-based first illness episodes. *Schizophr.Res*, **54**, 243-251.
59. **Caldwell, C. B. and Gottesman, I. I. (1990)** Schizophrenics kill themselves too: a review of risk factors for suicide. *Schizophr.Bull.*, **16**, 571-589.
60. **Campbell, M., Young, P. I., Bateman, D. N., et al (1999)** The use of atypical antipsychotics in the management of schizophrenia. *Br.J Clin Pharmacol.*, **47**, 13-22.
61. **Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (1994)** Guidelines for economic evaluation of pharmaceuticals. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment.
62. **Canals, J., Domenech, E., Carbajo, G., et al (1997)** Prevalence of DSM-III-R and ICD-10 psychiatric disorders in a Spanish population of 18-year-olds. *Acta Psychiatr.Scand.*, **96**, 287-294.
63. **Cantor-Graae, E. and Selten, J. P. (2005)** Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am.J Psychiatry*, **162**, 12-24.
64. **Cardin, V., McGill, C. W., Falloon, I. R. H. (1985)** An economic analysis: costs, benefits and effectiveness. (ed I. R. H. Falloon), Baltimore.
65. **Cardno, A. G., Holmans, P. A., Rees, M. I., et al (2001)** A genomewide linkage study of age at onset in schizophrenia. *Am.J Med.Genet.*, **105**, 439-445.
66. **Carpenter, W. T., Jr., Conley, R. R., Buchanan, R. W., et al (1995)** Patient response and resource management: another view of clozapine treatment of schizophrenia. *Am.J Psychiatry*, **152**, 827-832.
67. **Carr, V. J., Lewin, T. J., Neil, A. L., et al (2004)** Premorbid, psychosocial and clinical predictors of the costs of schizophrenia and other psychoses. *Br.J Psychiatry*, **184**, 517-525.
68. **Chalamat, M., Mihalopoulos, C., Carter, R., et al (2005)** Assessing cost-effectiveness in mental health: vocational rehabilitation for schizophrenia and related conditions. *Aust.N.Z.J Psychiatry*, **39**, 693-700.
69. **Chaudhry, H. R., Kongsakon, R., Ignacio, J. C., et al (2003)** Quality of life and clinical outcomes for Asian outpatients with schizophrenia: A double-blind randomised comparison of olanzapine and haloperidol. *European Neuropsychopharmacology*, **13**, S309.
70. **Chisholm, D. (2005a)** Choosing cost-effective interventions in psychiatry: results from the CHOICE programme of the World Health Organization. *World Psychiatry*, **4**, 37-44.

71. ----- (2005b) Cost-effectiveness of first-line antiepileptic drug treatments in the developing world: a population-level analysis. *Epilepsia*, **46**, 751-759.
72. Chisholm, D., Gureje, O., Saldivia, S., Villalon, M., Wickremasinghe, R., Mendis, N., Ayuso-Mateos, J. L., and Saxena, S. Schizophrenia treatment in the developing world: An inter-regional and multi-national cost-effectiveness analysis (Submitted). 2006.

Ref Type: Unpublished Work

73. **Chisholm, D., Rehm, J., Van Ommeren, M., et al (2004)** Reducing the global burden of hazardous alcohol use: a comparative cost-effectiveness analysis. *J Stud.Alcohol*, **65**, 782-793.
74. **Chisholm, D., Sanderson, K., Ayuso-Mateos, J. L., et al (2004)** Reducing the global burden of depression: population-level analysis of intervention cost-effectiveness in 14 world regions. *Br.J Psychiatry*, **184**, 393-403.
75. **Chisholm, D., Van Ommeren, M., Ayuso-Mateos, J. L., et al (2005)** Cost-effectiveness of clinical interventions for reducing the global burden of bipolar disorder. *Br.J Psychiatry*, **187**, 559-567.
76. **Chisholm, D., van Ommeren, M., Ayuso-Mateos, J. L., et al (2005)** Cost-effectiveness of clinical interventions for reducing the global burden of bipolar disorder. *Br.J Psychiatry*, **187**, 559-567.
77. **Chouinard, G. and Albright, P. S. (1997)** Economic and health state utility determinations for schizophrenic patients treated with risperidone or haloperidol. *J Clin Psychopharmacol.*, **17**, 298-307.
78. **Chue, P. S., Heeg, B., Buskens, E., et al (2005)** Modelling the impact of compliance on the costs and effects of long-acting risperidone in Canada. *Pharmacoeconomics*, **23 Suppl 1**, 62-74.
79. **Cohen, L. J. (1997)** Looking beyond the formulary budget in cost-benefit analysis. *Am.J Manag.Care*, **3 Suppl**, S11-S17.
80. **Cohen, M., Dembling, B., and Schorling, J. (2002)** The association between schizophrenia and cancer: a population-based mortality study. *Schizophr.Res*, **57**, 139-146.
81. **Commission on Macroeconomics and Health (2001)** Macroeconomics and health: Investing in health for economic development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health: Executive Summary. Geneva: World Health Organization.
82. **Conley, R. R. (2001)** Evaluating clinical trial data: outcome measures. *J Clin Psychiatry*, **62 Suppl 9**, 23-26.
83. **Cramer, J., Rosenheck, R., Xu, W., et al (2001)** Detecting improvement in quality of life and symptomatology in schizophrenia. *Schizophr.Bull.*, **27**, 227-234.

84. **Cramer, J. A., Rosenheck, R., Xu, W., et al (2000)** Quality of life in schizophrenia: a comparison of instruments. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia. *Schizophr.Bull.*, **26**, 659-666.
85. **Creed, F., Mbaya, P., Lancashire, S., et al (1997)** Cost effectiveness of day and inpatient psychiatric treatment: results of a randomised controlled trial. *BMJ*, **314**, 1381-1385.
86. **Crespo-Facorro, B., Perez-Iglesias, R., Ramirez-Bonilla, M., et al (2006)** A practical clinical trial comparing haloperidol, risperidone, and olanzapine for the acute treatment of first-episode nonaffective psychosis. *J Clin Psychiatry*, **67**, 1511-1521.
87. **Curran, S., Harris, L., Macdonald, A., et al (2002)** Antipsychotics in clinical practice: guidelines for safe and effective use. *Hum.Psychopharmacol.*, **17**, 75-82.
88. **Darmstadt, G. L., Bhutta, Z. A., Cousens, S., et al (2005)** Evidence-based, cost-effective interventions: how many newborn babies can we save? *Lancet*, **365**, 977-988.
89. **Dauwalder, J. P. and Ciompi, L. (1995)** Cost-effectiveness over 10 years. A study of community-based social psychiatric care in the 1980s. *Soc Psychiatry Psychiatr.Epidemiol.*, **30**, 171-184.
90. **Davies, A., Langley, P. C., Keks, N. A., et al (1998)** Risperidone versus haloperidol: II. Cost-effectiveness. *Clin Ther*, **20**, 196-213.
91. **Davies, L. M. and Drummond, M. F. (1993)** Assessment of costs and benefits of drug therapy for treatment-resistant schizophrenia in the United Kingdom. *Br.J Psychiatry*, **162**, 38-42.
92. **De Graeve, D., Smet, A., Mehnert, A., et al (2005)** Long-acting risperidone compared with oral olanzapine and haloperidol depot in schizophrenia: a Belgian cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics*, **23 Suppl 1**, 35-47.
93. **De Hert, M., McKenzie, K., and Peuskens, J. (2001)** Risk factors for suicide in young people suffering from schizophrenia: a long-term follow-up study. *Schizophr.Res*, **47**, 127-134.
94. **DeLisi, L. E. (1992)** The significance of age of onset for schizophrenia. *Schizophr.Bull.*, **18**, 209-215.
95. **Dernovsek, M. Z., Prevolnik, Rupel, V, Rebolj, M., et al (2001)** Quality of life and treatment costs in schizophrenic outpatients, treated with depot neuroleptics. *Eur.Psychiatry*, **16**, 474-482.
96. **Di Maggio, C., Martinez, M., Menard, J. F., et al (2001)** Evidence of a cohort effect for age at onset of schizophrenia. *Am.J Psychiatry*, **158**, 489-492.

97. **Di Michele, V. and Bolino, F. (2004)** The natural course of schizophrenia and psychopathological predictors of outcome. A community-based cohort study. *Psychopathology*, **37**, 98-104.
98. **Dilla, T., Prieto, L., Ciudad, A., et al (2004)** [Economic analyses of olanzapine in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder]. *Actas Esp.Psiquiatr.*, **32**, 269-279.
99. **Dixon, J. and Welch, H. G. (1991)** Priority setting: lessons from Oregon. *Lancet*, **337**, 891-894.
100. **Doubilet, P., Weinstein, M. C., and McNeil, B. J. (1986)** Use and misuse of the term "cost effective" in medicine. *N.Engl.J.Med.*, **314**, 253-256.
101. **Drummond, M. F., Richardson, W. S., O'Brien, B. J., et al (1997)** Users' guides to the medical literature. XIII. How to use an article on economic analysis of clinical practice. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*, **277**, 1552-1557.
102. **Duno, R., Pousa, E., Domenech, C., et al (2001)** Subjective quality of life in schizophrenic outpatients in a Catalan urban site. *J.Nerv.Ment.Dis.*, **189**, 685-690.
103. **Dziekan, G., Chisholm, D., Johns, B., et al (2003)** The cost-effectiveness of policies for the safe and appropriate use of injection in healthcare settings. *Bull.World Health Organ*, **81**, 277-285.
104. **Eddy, D. M. (1992a)** Clinical decision making: from theory to practice. Applying cost-effectiveness analysis. The inside story. *JAMA*, **268**, 2575-2582.
105. ----- (1992b) Clinical decision making: from theory to practice. Cost-effectiveness analysis. A conversation with my father. *JAMA*, **267**, 1669-1675.
106. ----- (1992c) Clinical decision making: from theory to practice. Cost-effectiveness analysis. Is it up to the task? *JAMA*, **267**, 3342-3348.
107. ----- (1992d) Clinical decision making: from theory to practice. Cost-effectiveness analysis. Will it be accepted? *JAMA*, **268**, 132-136.
108. **Edejer, T. T., Aikins, M., Black, R., et al (2005)** Cost effectiveness analysis of strategies for child health in developing countries. *BMJ*, **331**, 1177.
109. **Edgell, E. T., Andersen, S. W., Johnstone, B. M., et al (2000)** Olanzapine versus risperidone. A prospective comparison of clinical and economic outcomes in schizophrenia. *Pharmacoeconomics*, **18**, 567-579.
110. **Edwards, N. C., Locklear, J. C., Rupnow, M. F., et al (2005)** Cost effectiveness of long-acting risperidone injection versus alternative antipsychotic agents in patients with schizophrenia in the USA. *Pharmacoeconomics*, **23 Suppl 1**, 75-89.

111. **Edwards, N. C., Rupnow, M. F., Pashos, C. L., et al (2005)** Cost-effectiveness model of long-acting risperidone in schizophrenia in the US. *Pharmacoeconomics*, **23**, 299-314.
112. **Enger, C., Weatherby, L., Reynolds, R. F., et al (2004)** Serious cardiovascular events and mortality among patients with schizophrenia. *J Nerv.Ment.Dis.*, **192**, 19-27.
113. **Essock, S. M., Frisman, L. K., Covell, N. H., et al (2000)** Cost-effectiveness of clozapine compared with conventional antipsychotic medication for patients in state hospitals. *Arch Gen Psychiatry*, **57**, 987-994.
114. **Evans, D. B., Adam, T., Edejer, T. T., et al (2005)** Time to reassess strategies for improving health in developing countries. *BMJ*, **331**, 1133-1136.
115. **Evans, D. B., Edejer, T. T., Adam, T., et al (2005)** Methods to assess the costs and health effects of interventions for improving health in developing countries. *BMJ*, **331**, 1137-1140.
116. **Evans, D. B., Lim, S. S., Adam, T., et al (2005)** Evaluation of current strategies and future priorities for improving health in developing countries. *BMJ*, **331**, 1457-1461.
117. **Falloon, I. R., Shanahan, W., Laporta, M., et al (1990)** Integrated family, general practice and mental health care in the management of schizophrenia. *J R Soc Med.*, **83**, 225-228.
118. **Ferri, C., Chisholm, D., Van Ommeren, M., et al (2004)** Resource utilisation for neuropsychiatric disorders in developing countries: a multinational Delphi consensus study. *Soc Psychiatry Psychiatr.Epidemiol.*, **39**, 218-227.
119. **Finley, P. R., Sommer, B. R., Corbitt, J. L., et al (1998)** Risperidone: clinical outcome predictors and cost-effectiveness in a naturalistic setting. *Psychopharmacol.Bull.*, **34**, 75-81.
120. **Fitton, A. and Benfield, P. (1993)** Clozapine: an appraisal of its pharmacoeconomic benefits in the treatment of schizophrenia. *Pharmacoeconomics*, **4**, 131-156.
121. **Fitzgerald, P. B., de Castella, A. R., Filia, K., et al (2003)** A longitudinal study of patient- and observer-rated quality of life in schizophrenia. *Psychiatry Res*, **119**, 55-62.
122. **Fitzgerald, P. B., Williams, C. L., Corteling, N., et al (2001)** Subject and observer-rated quality of life in schizophrenia. *Acta Psychiatr.Scand.*, **103**, 387-392.
123. **Foster, R. H. and Goa, K. L. (1998)** Risperidone. A pharmacoeconomic review of its use in schizophrenia. *Pharmacoeconomics*, **14**, 97-133.
124. **---- (1999)** Olanzapine. A pharmacoeconomic review of its use in schizophrenia. *Pharmacoeconomics*, **15**, 611-640.

125. **Fujii, D. E., Wylie, A. M., and Nathan, J. H. (2004)** Neurocognition and long-term prediction of quality of life in outpatients with severe and persistent mental illness. *Schizophr.Res*, **69**, 67-73.
126. **Gaite, L., Vazquez-Barquero, J. L., Arrizabalaga, Arrizabalaga A., et al (2000)** Quality of life in schizophrenia: development, reliability and internal consistency of the Lancashire Quality of Life Profile--European Version. EPSILON Study 8. European Psychiatric Services: Inputs Linked to Outcome Domains and Needs. *Br.J Psychiatry Suppl*, s49-s54.
127. **Gaite, L., Vazquez-Barquero, J. L., Borra, C., et al (2002)** Quality of life in patients with schizophrenia in five European countries: the EPSILON study. *Acta Psychiatr.Scand.*, **105**, 283-292.
128. **Galvin, P. M., Knezek, L. D., Rush, A. J., et al (1999)** Clinical and economic impact of newer versus older antipsychotic medications in a community mental health center. *Clin Ther*, **21**, 1105-1116.
129. **Ganev, K. (2000)** Long-term trends of symptoms and disability in schizophrenia and related disorders. *Soc Psychiatry Psychiatr.Epidemiol.*, **35**, 389-395.
130. **Gangadhar, B. N., Panner, Selvan C., Subbakrishna, D. K., et al (2002)** Age-at-onset and schizophrenia: reversed gender effect. *Acta Psychiatr.Scand.*, **105**, 317-319.
131. **Ganguly, R., Miller, L. S., and Martin, B. C. (2003)** Future employability, a new approach to cost-effectiveness analysis of antipsychotic therapy. *Schizophr.Res*, **63**, 111-119.
132. **Gelber, E. I., Kohler, C. G., Bilker, W. B., et al (2004)** Symptom and demographic profiles in first-episode schizophrenia. *Schizophr.Res*, **67**, 185-194.
133. **Geronimi-Ferret, D., Lesay, M., Barges-Bertocchio, M. H., et al (1997)** [Medico-economic evaluation of treatment with clozapine versus treatment with previous neuroleptics]. *Encephale*, **23 Spec No 4**, 24-31.
134. **Gili, M., Ferrer, V., Roca, M., et al (1998)** [Gender differences in mental health: epidemiological study in the general population of the island of Formentera]. *Actas Luso.Esp.Neurol.Psiquiatr.Cienc.Afines*, **26**, 90-96.
135. **Gilmore, J. A., Kinon, B. J., Zhao, Z., et al (2002)** Improvement in quality of life and depressive symptoms in schizophrenic patients is associated with robust acute treatment response of olanzapine versus haloperidol. *Schizophrenia Research*, **53**, 177.
136. **Giner, J., Bobes, J., Cervera, S., et al (2004)** [Impact of olanzapine on quality of life of patients with schizophrenia: one-year follow-up with the Seville Quality of Life Questionnaire]. *Actas Esp.Psiquiatr.*, **32**, 1-7.
137. **Giner, J., Ibáñez, E., Baca, E., et al (1997)** Desarrollo del Cuestionario Sevilla de Calidad de Vida (CSCV). *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr*, **25**, 11-23.

138. **Ginsberg, G., Shani, S., and Lev, B. (1998)** Cost-benefit analysis of risperidone and clozapine in the treatment of schizophrenia in Israel. *Pharmacoeconomics*, **13**, 231-241.
139. **Glazer, W. M. (1996)** The impact of managed care systems on relapse prevention and quality of life for patients with schizophrenia. *Eur.Neuropsychopharmacol.*, **6 Suppl 2**, S35-S39.
140. ----- (1998) Formulary decisions and health economics. *J Clin Psychiatry*, **59 Suppl 19**, 23-29.
141. **Glazer, W. M. and Ereshefsky, L. (1996)** A pharmacoeconomic model of outpatient antipsychotic therapy in "revolving door" schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry*, **57**, 337-345.
142. **Glazer, W. M. and Johnstone, B. M. (1997)** Pharmacoeconomic evaluation of antipsychotic therapy for schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, **58 Suppl 10**, 50-54.
143. **Goldberg, D. (1991)** Cost-effectiveness studies in the treatment of schizophrenia: a review. *Soc Psychiatry Psychiatr.Epidemiol.*, **26**, 139-142.
144. ----- (1994) Cost-effectiveness in the treatment of patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr.Scand.Suppl*, **382**, 89-92.
145. ----- (1995) Cost-effectiveness studies in the evaluation of mental health services in the community: current knowledge and unsolved problems. *Int.Clin Psychopharmacol.*, **9 Suppl 5**, 29-34.
146. **Goldner, E. M., Hsu, L., Waraich, P., et al (2002)** Prevalence and incidence studies of schizophrenic disorders: a systematic review of the literature. *Can.J Psychiatry*, **47**, 833-843.
147. **Goldner, E. M., Jones, W., and Waraich, P. (2003)** Using administrative data to analyze the prevalence and distribution of schizophrenic disorders. *Psychiatr.Serv.*, **54**, 1017-1021.
148. **Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L., et al (2000)** Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophr.Bull.*, **26**, 119-136.
149. **Groot, M. T., Baltussen, R., Uyl-de Groot, C. A., et al (2006)** Costs and health effects of breast cancer interventions in epidemiologically different regions of Africa, North America, and Asia. *Breast J*, **12 Suppl 1**, S81-S90.
150. **Gureje, O., Miles, W., Keks, N., et al (2003)** Olanzapine vs risperidone in the management of schizophrenia: a randomized double-blind trial in Australia and New Zealand. *Schizophr.Res*, **61**, 303-314.
151. **Haby, M. M., Carter, R., Mihalopoulos, C., et al (2004)** Assessing Cost-Effectiveness--Mental Health: introduction to the study and methods. *Aust.N.Z.J Psychiatry*, **38**, 569-578.

152. **Hafner, H. (2003)** Gender differences in schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*, **28 Suppl 2**, 17-54.
153. **Hafner, H. and an der, Heiden W. (1989a)** Effectiveness and cost of community care for schizophrenic patients. *Hosp.Community Psychiatry*, **40**, 59-63.
154. ----- **(1989b)** The evaluation of mental health care systems. *Br.J Psychiatry*, **155**, 12-17.
155. **Hafner, H., an der, Heiden W., Behrens, S., et al (1998)** Causes and consequences of the gender difference in age at onset of schizophrenia. *Schizophr.Bull.*, **24**, 99-113.
156. **Hafner, H., Maurer, K., Loffler, W., et al (2003)** Modeling the early course of schizophrenia. *Schizophr.Bull.*, **29**, 325-340.
157. **Hafner, H., Maurer, K., Loffler, W., et al (1998)** The ABC Schizophrenia Study: a preliminary overview of the results. *Soc Psychiatry Psychiatr.Epidemiol.*, **33**, 380-386.
158. **Häfner, H., Reimann, H. (1970)** Spatial distribution of mental disorders in Mannheim. In *Psychiatric epidemiology* (eds E. H. Hare & J. K. Wing), pp. 341-354. Londres.
159. **Hamann, J., Leucht, S., and Kissling, W. (2003)** Are the second-generation antipsychotics cost-effective? A critical review on the background of different health systems. *Pharmacopsychiatry*, **36**, 18-26.
160. **Hambrecht, M., Maurer, K., and Hafner, H. (1992)** Gender differences in schizophrenia in three cultures. Results of the WHO collaborative study on psychiatric disability. *Soc Psychiatry Psychiatr.Epidemiol.*, **27**, 117-121.
161. **Hamilton, S. H., Revicki, D. A., Edgell, E. T., et al (1999)** Clinical and economic outcomes of olanzapine compared with haloperidol for schizophrenia. Results from a randomised clinical trial. *Pharmacoeconomics*, **15**, 469-480.
162. **Hannerz, H., Borga, P., and Borritz, M. (2001)** Life expectancies for individuals with psychiatric diagnoses. *Public Health*, **115**, 328-337.
163. **Hansen, K., Lancon, C., and Toumi, M. (2006)** Pharmacoeconomic modelling in schizophrenia. Trap or support for decision makers? *Eur.J Health Econ.*, **7**, 19-29.
164. **Hansson, L., Sandlund, M., Bengtsson-Tops, A., et al (2003)** The relationship of needs and quality of life in persons with schizophrenia living in the community. A Nordic multi-center study. *Nord.J Psychiatry*, **57**, 5-11.
165. **Hargreaves, W. A. and Gibson, P. J. (2005)** Effectiveness and cost of risperidone and olanzapine for schizophrenia: a systematic review. *CNS Drugs*, **19**, 393-410.

166. **Hargreaves, W. A. and Shumway, M. (1996)** Pharmacoeconomics of antipsychotic drug therapy. *J Clin Psychiatry*, **57 Suppl 9**, 66-76.
167. **Haro, J. M., Edgell, E. T., Jones, P. B., et al (2003)** The European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) study: rationale, methods and recruitment. *Acta Psychiatr.Scand.*, **107**, 222-232.
168. **Haro, J. M., Edgell, E. T., Novick, D., et al (2005)** Effectiveness of antipsychotic treatment for schizophrenia: 6-month results of the Pan-European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) study. *Acta Psychiatr.Scand.*, **111**, 220-231.
169. **Harris, E. C. and Barraclough, B. (1998)** Excess mortality of mental disorder. *Br.J.Psychiatry*, **173:11-53**, 11-53.
170. **Harrison, G., Hopper, K., Craig, T., et al (2001)** Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. *Br.J Psychiatry*, **178**, 506-517.
171. **Harrison, G. and Mason, P. (1993)** Schizophrenia--falling incidence and better outcome? *Br.J Psychiatry*, **163**, 535-541.
172. **Harrop, C. and Trower, P. (2001)** Why does schizophrenia develop at late adolescence? *Clin.Psychol Rev.*, **21**, 241-265.
173. **Haukka, J., Suvisaari, J., Varilo, T., et al (2001)** Regional variation in the incidence of schizophrenia in Finland: a study of birth cohorts born from 1950 to 1969. *Psychol Med.*, **31**, 1045-1053.
174. **Haycox, A. (2005)** Pharmacoeconomics of long-acting risperidone: results and validity of cost-effectiveness models. *Pharmacoeconomics*, **23 Suppl 1**, 3-16.
175. **Hayhurst, K. P., Brown, P., and Lewis, S. W. (2002)** The cost-effectiveness of clozapine: a controlled, population-based, mirror-image study. *J Psychopharmacol.*, **16**, 169-175.
176. **Healy, D. J., Taylor, S., Goldman, M., et al (2005)** Clinical equivalence of generic clozapine. *Community Ment.Health J*, **41**, 393-398.
177. **Heila, H., Isometsa, E. T., Henriksson, M. M., et al (1998)** Antecedents of suicide in people with schizophrenia. *Br.J Psychiatry*, **173**, 330-333.
178. **Heinisch, M., Ludwig, M., and Bullinger, M.** Psychometric testing of the "Münchener Lebensqualitäts Dimensionen Liste (MLDL). In: Bullinger M, Ludwig M, Steinbüchel V, eds. *Lebensqualität bei kardiovaskulären Erkrankungen*. Göttingen, Toronto, Zürich: Hogrefe Verlag für Psychologie, 1991. 1991.

Ref Type: Serial (Book,Monograph)

179. **Heinrichs, D. W., Hanlon, T. E., and Carpenter, W. T., Jr. (1984)** The Quality of Life Scale: an instrument for rating the schizophrenic deficit syndrome. *Schizophr.Bull.*, **10**, 388-398.

180. **Hellewell, J. S. (2002)** Patients' subjective experiences of antipsychotics: clinical relevance. *CNS Drugs*, **16**, 457-471.
 181. **Hertling, I., Philipp, M., Dvorak, A., et al (2003)** Flupenthixol versus risperidone: subjective quality of life as an important factor for compliance in chronic schizophrenic patients. *Neuropsychobiology*, **47**, 37-46.
 182. **Hillman, A. L., Eisenberg, J. M., Pauly, M. V., et al (1991)** Avoiding bias in the conduct and reporting of cost-effectiveness research sponsored by pharmaceutical companies. *N.Engl.J.Med.*, **324**, 1362-1365.
 183. **Hiroeh, U., Appleby, L., Mortensen, P. B., et al (2001)** Death by homicide, suicide, and other unnatural causes in people with mental illness: a population-based study. *Lancet*, **358**, 2110-2112.
 184. **Hochman, K. M. and Lewine, R. R. (2004)** Age of menarche and schizophrenia onset in women. *Schizophr.Res*, **69**, 183-188.
 185. **Hofer, A., Kemmler, G., Eder, U., et al (2004)** Quality of life in schizophrenia: the impact of psychopathology, attitude toward medication, and side effects. *J Clin.Psychiatry*, **65**, 932-939.
 186. **Hogan, D. R., Baltussen, R., Hayashi, C., et al (2005)** Cost effectiveness analysis of strategies to combat HIV/AIDS in developing countries. *BMJ*, **331**, 1431-1437.
 187. **Hollis, C. (2000)** Adult outcomes of child- and adolescent-onset schizophrenia: diagnostic stability and predictive validity. *Am.J Psychiatry*, **157**, 1652-1659.
 188. **Hopper, K. and Wanderling, J. (2000)** Revisiting the developed versus developing country distinction in course and outcome in schizophrenia: results from ISoS, the WHO collaborative followup project. *International Study of Schizophrenia. Schizophr.Bull.*, **26**, 835-846.
 189. **Hu, T. W. and Jerrell, J. (1991)** Cost-effectiveness of alternative approaches in treating severely mentally ill in California. *Schizophr.Bull.*, **17**, 461-468.
 190. Huber, G., Gross, G., and Schüttler, R. *Schizophrenie. Eine verlaufs -und sozialpsychiatrische Langzeitstudie.* Springer. Berlin. 1979.
- Ref Type: Serial (Book,Monograph)
191. **Hudson, T. J., Sullivan, G., Feng, W., et al (2003)** Economic evaluations of novel antipsychotic medications: a literature review. *Schizophr.Res*, **60**, 199-218.
 192. **Hunter, R. H., Joy, C. B., Kennedy, E., et al (2003)** Risperidone versus typical antipsychotic medication for schizophrenia. *Cochrane.Database.Syst.Rev.*, CD000440.
 193. **Hutubessy, R., Chisholm, D., and Edejer, T. T. (2003)** Generalized cost-effectiveness analysis for national-level priority-setting in the health sector. *Cost.Eff.Resour.Alloc.*, **1**, 8.

194. **Hutubessy, R. C., Baltussen, R. M., Evans, D. B., et al (2001)** Stochastic league tables: communicating cost-effectiveness results to decision-makers. *Health Econ.*, **10**, 473-477.
195. **Hutubessy, R. C., Baltussen, R. M., Torres-Edejer, T. T., et al (2002)** Generalised cost-effectiveness analysis: an aid to decision making in health. *Appl.Health Econ.Health Policy*, **1**, 89-95.
196. **Hutubessy, R. C., Bendib, L. M., and Evans, D. B. (2001)** Critical issues in the economic evaluation of interventions against communicable diseases. *Acta Trop.*, **78**, 191-206.
197. **Iglesias García, C. (2001)** Evolución de la incidencia administrativa de esquizofrenia en Asturias. *Anales de Psiquiatría*, **17**, 87-93.
198. **Inskip, H. M., Harris, E. C., and Barraclough, B. (1998)** Lifetime risk of suicide for affective disorder, alcoholism and schizophrenia. *Br.J Psychiatry*, **172**, 35-37.
199. **Jablensky, A. (2000a)** Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability. *Eur.Arch Psychiatry Clin.Neurosci.*, **250**, 274-285.
200. ----- **(2000b)** Prevalence and incidence of schizophrenia spectrum disorders: implications for prevention. *Aust.N.Z.J Psychiatry*, **34 Suppl**, S26-S34.
201. **Jablensky, A., McGrath, J., Herrman, H., et al (2000)** Psychotic disorders in urban areas: an overview of the Study on Low Prevalence Disorders. *Aust.N.Z.J Psychiatry*, **34**, 221-236.
202. **Jablensky, A., Sartorius, N., Ernberg, G., et al (1992)** Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychol Med.Monogr Suppl*, **20**, 1-97.
203. **Jablensky, A., Schwarz, R., and Tomov, T. (1980)** Who Collaborative Study on Impairments and Disabilities Associated with Schizophrenic Disorders - A Preliminary Communication - Objectives and Methods. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **62**, 152-163.
204. **Jablensky, A. V. and Kalaydjieva, L. V. (2003)** Genetic epidemiology of schizophrenia: phenotypes, risk factors, and reproductive behavior. *Am.J Psychiatry*, **160**, 425-429.
205. **Jamison, D. T., Mosley, W. H., Measham, A. R., et al (1993)** Disease control priorities in developing countries. New York: Oxford University Press.
206. **Jarbin, H. and Von Knorring, A. L. (2004)** Suicide and suicide attempts in adolescent-onset psychotic disorders. *Nord.J Psychiatry*, **58**, 115-123.
207. **Jarema, M. and Konieczynska, Z. (2000)** [Quality of life in schizophrenic patients treated with classic and "old" atypical neuroleptics]. *Psychiatr.Pol.*, **34**, 275-288.

208. **Jayaram, M. B. and Hosalli, P. (2005)** Risperidone versus olanzapine for schizophrenia. *Cochrane.Database.Syst.Rev.*, CD005237.
209. **Jayaram, M. B., Hosalli, P., and Stroup, S. (2006)** Risperidone versus olanzapine for schizophrenia. *Cochrane.Database.Syst.Rev.*, CD005237.
210. **Johns, B., Baltussen, R., and Hutubessy, R. (2003)** Programme costs in the economic evaluation of health interventions. *Cost.Eff.Resour.Alloc.*, **1**, 1.
211. **Joint Strategy Group of the Government and the Association of the British Pharmaceutical Industry (1994)** Guidelines on good practice in the conduct of economic evaluation of medicines. London: Association of the British Pharmaceutical Industry.
212. **Jones, R., Goldberg, D., and Hughes, B. (1980)** A comparison of two different services treating schizophrenia: a cost-benefit approach. *Psychol Med.*, **10**, 493-505.
213. **Jones, R., Lasser, R., and Bossie, C. (2003)** Clinical improvement with long-acting risperidone in patients previously receiving oral olanzapine. *Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, **13**, S303.
214. **Jonsson, D. and Walinder, J. (1995)** Cost-effectiveness of clozapine treatment in therapy-refractory schizophrenia. *Acta Psychiatr.Scand.*, **92**, 199-201.
215. **Joukamaa, M., Heliovaara, M., Knekt, P., et al (2001)** Mental disorders and cause-specific mortality. *Br.J Psychiatry*, **179**, 498-502.
216. **Jukic, V., Baric, V., Culav-Sumic, J., et al (2003)** The impact of novel antipsychotic drugs on quality of life among people suffering from schizophrenia. *Coll.Antropol.*, **27 Suppl 1**, 119-124.
217. **Kassirer, J. P. and Angell, M. (1994)** The journal's policy on cost-effectiveness analyses. *N.Engl.J.Med.*, **331**, 669-670.
218. **Kelly, C., McCreadie, R. G., MacEwan, T., et al (1998)** Nithsdale schizophrenia surveys. 17. Fifteen year review. *Br.J Psychiatry*, **172**, 513-517.
219. **Kilian, R., Roick, C., Matschinger, H., et al (2001)** [The analysis of the cost structures of the treatment of schizophrenia by means of standardized assessment instruments]. *Psychiatr.Prax.*, **28 Suppl 2**, S102-S108.
220. **Killian, J. G., Kerr, K., Lawrence, C., et al (1999)** Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. *Lancet*, **354**, 1841-1845.
221. **Knapp, M. (1997)** Costs of schizophrenia. *Br.J Psychiatry*, **171**, 509-518.
222. **----- (2000)** Schizophrenia costs and treatment cost-effectiveness. *Acta Psychiatr.Scand.Suppl*, 15-18.

223. **Knapp, M., Ison, S., and David, A. (2002)** Depot antipsychotic preparations in schizophrenia: the state of the economic evidence. *Int.Clin Psychopharmacol.*, **17**, 135-140.
224. **Kreyenbuhl, J. A., Kelly, D. L., and Conley, R. R. (2002)** Circumstances of suicide among individuals with schizophrenia. *Schizophr.Res.*, **58**, 253-261.
225. **Kruijshaar, M. E., Barendregt, J. J., and Hoeymans, N. (2002)** The use of models in the estimation of disease epidemiology. *Bull.World Health Organ*, **80**, 622-628.
226. **Kruijshaar, M. E., Barendregt, J. J., and Van De Poll-Franse LV (2003)** Estimating the prevalence of breast cancer using a disease model: data problems and trends. *Popul.Health Metr.*, **1**, 5.
227. **Lambert, M. and Naber, D. (2004)** Current issues in schizophrenia: overview of patient acceptability, functioning capacity and quality of life. *CNS Drugs*, **18 Suppl 2**, 5-17.
228. **Lauer, J. A., Rohrich, K., Wirth, H., et al (2003)** PopMod: a longitudinal population model with two interacting disease states. *Cost.Eff.Resour.Alloc.*, **1**, 6.
229. **Laux, G., Heeg, B., van Hout, B. A., et al (2005)** Costs and effects of long-acting risperidone compared with oral atypical and conventional depot formulations in Germany. *Pharmacoeconomics*, **23 Suppl 1**, 49-61.
230. **Lay, B., Blanz, B., Hartmann, M., et al (2000)** The psychosocial outcome of adolescent-onset schizophrenia: a 12-year followup. *Schizophr.Bull.*, **26**, 801-816.
231. **Lazar, S. G. and Gabbard, G. O. (1997)** The cost-effectiveness of psychotherapy. *J Psychother.Pract.Res*, **6**, 307-314.
232. **Le Pen, C., Lilliu, H., Allicar, M. P., et al (1999)** [Economic comparison of olanzapine versus haloperidol in treatment of schizophrenia in France]. *Encephale*, **25**, 281-286.
233. **Lecomte, P., De Hert, M., van Dijk, M., et al (2000)** A 1-year cost-effectiveness model for the treatment of chronic schizophrenia with acute exacerbations in Belgium. *Value Health*, **3**, 1-11.
234. **Lehman, A. F., Fischer, E. P., Postrado, L., et al (2003)** The Schizophrenia Care and Assessment Program Health Questionnaire (SCAP-HQ): an instrument to assess outcomes of schizophrenia care. *Schizophr.Bull.*, **29**, 247-256.
235. **Lehman, A. F. and Steinwachs, D. M. (1998)** Translating research into practice: the Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) treatment recommendations. *Schizophr.Bull.*, **24**, 1-10.
236. **Leplege, A. (1992)** Some problems with cost-benefit analysis in health care. *J Clin Ethics*, **3**, 108-110.

237. **Leucht, S., Pitschel-Walz, G., Abraham, D., et al (1999)** Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr.Res*, **35**, 51-68.
238. **Leung, A. and Chue, P. (2000)** Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta Psychiatr.Scand.Suppl*, **401**, 3-38.
239. **Levenson, A. J., Lord, C. J., Sermas, C. E., et al (1977)** Acute schizophrenia: an efficacious outpatient treatment approach as an alternative to full-time hospitalization. *Dis.Nerv.Syst.*, **38**, 242-245.
240. **Lewine, R., Burbach, D., and Meltzer, H. Y. (1984)** Effect of diagnostic criteria on the ratio of male to female schizophrenic patients. *Am.J Psychiatry*, **141**, 84-87.
241. **Lewis, M., McCrone, P., and Frangou, S. (2001)** Service use and costs of treating schizophrenia with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*, **62**, 749-756.
242. **Lieberman, J. A., Stroup, T. S., McEvoy, J. P., et al (2005)** Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N.Engl.J.Med.*, **353**, 1209-1223.
243. **Lin, T. Y., Chu, H. M., Rin, H., et al (1989)** Effects of social change on mental disorders in Taiwan: observations based on a 15-year follow-up survey of general populations in three communities. *Acta Psychiatr.Scand.Suppl*, **348**, 11-33.
244. **Lindamer, L. A., Lohr, J. B., Harris, M. J., et al (1999)** Gender-related clinical differences in older patients with schizophrenia. *J Clin.Psychiatry*, **60**, 61-67.
245. **Lindstrom, E. and Binglefors, K. (2000)** Patient compliance with drug therapy in schizophrenia. Economic and clinical issues. *Pharmacoeconomics*, **18**, 106-124.
246. **Llorca, P. M., Miadi-Fargier, H., Lancon, C., et al (2005)** [Cost-effectiveness analysis of schizophrenic patient care settings: impact of an atypical antipsychotic under long-acting injection formulation]. *Encephale*, **31**, 235-246.
247. **Lobana, A., Mattoo, S. K., Basu, D., et al (2001)** Quality of life in schizophrenia in India: comparison of three approaches. *Acta Psychiatr.Scand.*, **104**, 51-55.
248. **Loebel, A., Siu, C., and Romano, S. (2004)** Improvement in prosocial functioning after a switch to ziprasidone treatment. *CNS Spectr.*, **9**, 357-364.
249. **Loebel, A. D., Botts, S. R., and Feldman, B. I. (1998)** Atypical antipsychotics in the managed care era. *Am.J Manag.Care*, **4 Suppl**, S37-S50.

250. **Lopez, A. D., Mathers, C. D., Ezzati, M., et al (2006)** Global Burden of Disease and Risk Factors. New York: World Bank & Oxford University Press.
251. **Lucey, J. V. and Libretto, S. E. (2003)** Risperidone compared with olanzapine in a naturalistic clinical study in Ireland: a cost analysis. *Ir.J Med.Sci.*, **172**, 195-201.
252. **Luchins, D. (2006)** In the Aftermath of CATIE: How Should Administrators Value Atypical Antipsychotic Medications? *Adm Policy Ment.Health.*
253. **Luchins, D. J. (2006)** In the Aftermath of CATIE: How Should Administrators Value Atypical Antipsychotic Medications? *Adm Policy Ment.Health.*
254. **Maeda, K., Nakagome, K., Kasai, K., et al (2005)** Electrophysiological indices associated with social functioning outcome in schizophrenia: a 5-year follow-up study. *Neurosci.Res*, **51**, 215-218.
255. **Magnus, A., Carr, V., Mihalopoulos, C., et al (2005)** Assessing cost-effectiveness of drug interventions for schizophrenia. *Aust.N.Z.J Psychiatry*, **39**, 44-54.
256. **Marshall, M., Gray, A., Lockwood, A., et al (2000)** Case management for people with severe mental disorders. *Cochrane.Database.Syst.Rev.*, CD000050.
257. **Marshall, M. and Lockwood, A. (2000)** Assertive community treatment for people with severe mental disorders. *Cochrane.Database.Syst.Rev.*, CD001089.
258. **Mata, I., Beperet, M., Madoz, V., et al (2000)** Prevalencia e incidencia de la esquizofrenia en Navarra. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra.Suplementos*, **23**, 29-36.
259. **Maurer, K. and Hafner, H. (1995)** Methodological aspects of onset assessment in schizophrenia. *Schizophr.Res*, **15**, 265-276.
260. **Mauskopf, J., Muroff, M., Gibson, P. J., et al (2002)** Estimating the costs and benefits of new drug therapies: atypical antipsychotic drugs for schizophrenia. *Schizophr.Bull.*, **28**, 619-635.
261. **McCombs, J. S., Nichol, M. B., Johnstone, B. M., et al (2000)** Antipsychotic drug use patterns and the cost of treating schizophrenia. *Psychiatr.Serv.*, **51**, 525-527.
262. **McFarlane, W. R., Link, B., Dushay, R., et al (1995)** Psychoeducational multiple family groups: four-year relapse outcome in schizophrenia. *Fam.Process*, **34**, 127-144.
263. **McGlashan, T. H. (1999)** Duration of untreated psychosis in first-episode schizophrenia: marker or determinant of course? *Biol.Psychiatry*, **46**, 899-907.
264. **McGrath, J., Saha, S., Welham, J., et al (2004)** A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC.Med.*, **2**, 13.

265. **Mehta, S. and Shahpar, C. (2004)** The health benefits to interventions to reduce indoor air pollution from solid fuel use: a cost-effectiveness analysis. *Energy for Sustainable Development*, **VIII**, 53-59.
266. **Meltzer, H. Y. (1993)** New drugs for the treatment of schizophrenia. *Psychiatr.Clin North Am.*, **16**, 365-385.
267. ----- (1998) Suicide in schizophrenia: risk factors and clozapine treatment. *J Clin.Psychiatry*, **59 Suppl 3**, 15-20.
268. ----- (1999) Outcome in schizophrenia: beyond symptom reduction. *J Clin Psychiatry*, **60 Suppl 3**, 3-7.
269. ----- (2002) Suicidality in schizophrenia: a review of the evidence for risk factors and treatment options. *Curr.Psychiatry Rep.*, **4**, 279-283.
270. **Meltzer, H. Y. and Bobo, W. V. (2006)** Interpreting the Efficacy Findings in the CATIE Study: What Clinicians Should Know. *CNS Spectr.*, **11**, 14-24.
271. **Meltzer, H. Y., Cola, P., Way, L., et al (1993)** Cost effectiveness of clozapine in neuroleptic-resistant schizophrenia. *Am.J Psychiatry*, **150**, 1630-1638.
272. **Meltzer, H. Y. and Cola, P. A. (1994)** The pharmacoeconomics of clozapine: a review. *J Clin Psychiatry*, **55 Suppl B**, 161-165.
273. **Merette, C., Roy-Gagnon, M. H., Ghazzali, N., et al (2000)** Anticipation in schizophrenia and bipolar disorder controlling for an information bias. *Am.J Med.Genet.*, **96**, 61-68.
274. **Mihalopoulos, C., Magnus, A., Carter, R., et al (2004)** Assessing cost-effectiveness in mental health: family interventions for schizophrenia and related conditions. *Aust.N.Z.J Psychiatry*, **38**, 511-519.
275. **Miles, C. P. (1977)** Conditions predisposing to suicide: a review. *J Nerv.Ment.Dis.*, **164**, 231-246.
276. **Miller, C. H. and Fleischhacker, W. W. (2000)** Managing antipsychotic-induced acute and chronic akathisia. *Drug Saf*, **22**, 73-81.
277. **Modestin, J., Huber, A., Satirli, E., et al (2003)** Long-term course of schizophrenic illness: Bleuler's study reconsidered. *Am.J Psychiatry*, **160**, 2202-2208.
278. **Mojtabai, R., Malaspina, D., and Susser, E. (2003)** The concept of population prevention: application to schizophrenia. *Schizophr.Bull.*, **29**, 791-801.
279. **Morel, C. M., Lauer, J. A., and Evans, D. B. (2005)** Cost effectiveness analysis of strategies to combat malaria in developing countries. *BMJ*, **331**, 1299.

280. **Moreno Küstner, B. e. al. (2005)** Prevalencia tratada de esquizofrenia y trastornos afines. In El registro de casos de esquizofrenia de Granada (ed B. Moreno Küstner), Madrid.
281. **Morgan, M. G., Scully, P. J., Youssef, H. A., et al (2003)** Prospective analysis of premature mortality in schizophrenia in relation to health service engagement: a 7.5-year study within an epidemiologically complete, homogeneous population in rural Ireland. *Psychiatry Res*, **117**, 127-135.
282. **Moscarelli, M. (1994)** Health and economic evaluation in schizophrenia: implications for health policies. *Acta Psychiatr.Scand.Suppl*, **382**, 84-88.
283. **Moscarelli, M., Capri, S., and Neri, L. (1991)** Cost evaluation of chronic schizophrenic patients during the first 3 years after the first contact. *Schizophr.Bull.*, **17**, 421-426.
284. **Muller, P. and Schoneich, D. (1992)** [Effect of combined pharmaco- and psychotherapy in schizophrenia ambulatory care on rehospitalization incidents and treatment costs]. *Psychiatr.Prax.*, **19**, 91-95.
285. **Munk-Jorgensen, P. and Mortensen, P. B. (1992)** Incidence and other aspects of the epidemiology of schizophrenia in Denmark, 1971-87. *Br.J Psychiatry*, **161**, 489-495.
286. **Murray CJL and Lopez A (1997)** Alternative projections of mortality and disability by cause, 1990-220. *Lancet*, **349**, 1498-1504.
287. **Murray, C. J., Evans, D. B., Acharya, A., et al (2000)** Development of WHO guidelines on generalized cost-effectiveness analysis. *Health Econ.*, **9**, 235-251.
288. **Murray, C. J., Lauer, J. A., Hutubessy, R. C., et al (2003)** Effectiveness and costs of interventions to lower systolic blood pressure and cholesterol: a global and regional analysis on reduction of cardiovascular-disease risk. *Lancet*, **361**, 717-725.
289. **Murray, C. J. L. and Lopez, A. D. (1996)** Evidence-based health policy - Lessons from the global burden of disease study. *Science*, **274**, 740-743.
290. **Naber, D. (1995)** A self-rating to measure subjective effects of neuroleptic drugs, relationships to objective psychopathology, quality of life, compliance and other clinical variables. *Int.Clin.Psychopharmacol.*, **10 Suppl 3**, 133-138.
291. **Naber, D., Moritz, S., Lambert, M., et al (2001)** Improvement of schizophrenic patients' subjective well-being under atypical antipsychotic drugs. *Schizophr.Res*, **50**, 79-88.
292. **Naber, D., Riedel, M., Klimke, A., et al (2005)** Randomized double blind comparison of olanzapine vs. clozapine on subjective well-being and clinical outcome in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr.Scand.*, **111**, 106-115.
293. **Naqvi, H., Khan, M. M., and Faizi, A. (2005)** Gender differences in age at onset of schizophrenia. *J Coll.Physicians Surg.Pak.*, **15**, 345-348.

294. **Nasrallah, H. A., Duchesne, I., Mehnert, A., et al (2004)** Health-related quality of life in patients with schizophrenia during treatment with long-acting, injectable risperidone. *J Clin.Psychiatry*, **65**, 531-536.
295. **Neumann, P. J. (1999)** Methods of cost-effectiveness analysis in the evaluation of new antipsychotics: implications for schizophrenia treatment. *J Clin Psychiatry*, **60 Suppl 3**, 9-14.
296. **Newman, S. C. and Bland, R. C. (1991)** Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: a record linkage study. *Can.J Psychiatry*, **36**, 239-245.
297. **Nordentoft, M., Laursen, T. M., Agerbo, E., et al (2004)** Change in suicide rates for patients with schizophrenia in Denmark, 1981-97: nested case-control study. *BMJ*, **329**, 261.
298. **Norman, R. M., Malla, A. K., McLean, T., et al (2000)** The relationship of symptoms and level of functioning in schizophrenia to general wellbeing and the Quality of Life Scale. *Acta Psychiatr.Scand.*, **102**, 303-309.
299. **O'Brien, B. J., Heyland, D., Richardson, W. S., et al (1997)** Users' guides to the medical literature. XIII. How to use an article on economic analysis of clinical practice. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*, **277**, 1802-1806.
300. **Ochoa, S., Haro, J. M., Autonell, J., et al (2003)** Met and unmet needs of schizophrenia patients in a Spanish sample. *Schizophr.Bull.*, **29**, 201-210.
301. **Oh, P. I., Iskedjian, M., Addis, A., et al (2001)** Pharmacoeconomic evaluation of clozapine in treatment-resistant schizophrenia: a cost-utility analysis. *Can.J Clin Pharmacol.*, **8**, 199-206.
302. **Oliver, J. P., Huxley, P. J., Priebe, S., et al (1997)** Measuring the quality of life of severely mentally ill people using the Lancashire Quality of Life Profile. *Soc Psychiatry Psychiatr.Epidemiol.*, **32**, 76-83.
303. **Olusina, A. K. and Ohaeri, J. U. (2003)** Subjective quality of life of recently discharged Nigerian psychiatric patients. *Soc Psychiatry Psychiatr.Epidemiol.*, **38**, 707-714.
304. **Orcajada Jover, J. (1985)** Un estudio epidemiológico acerca del síndrome esquizofrénico en la región de Murcia. *Psiquis*, **6**, 17-24.
305. **Orsel, S., Akdemir, A., and Dag, I. (2004)** The sensitivity of quality-of-life scale WHOQOL-100 to psychopathological measures in schizophrenia. *Compr.Psychiatry*, **45**, 57-61.
306. **Osby, U., Correia, N., Brandt, L., et al (2000a)** Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county, Sweden. *Schizophr.Res*, **45**, 21-28.
307. ----- **(2000b)** Time trends in schizophrenia mortality in Stockholm county, Sweden: cohort study. *BMJ*, **321**, 483-484.

308. **Paalman, M., Bekedam, H., Hawken, L., et al (1998)** A critical review of priority setting in the health sector: the methodology of the 1993 World Development Report. *Health Policy Plan.*, **13**, 13-31.
309. **Palmer, B. A., Pankratz, V. S., and Bostwick, J. M. (2005)** The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. *Arch Gen Psychiatry*, **62**, 247-253.
310. **Palmer, C. S., Brunner, E., Ruiz-Flores, L. G., et al (2002)** A cost-effectiveness clinical decision analysis model for treatment of Schizophrenia. *Arch Med.Res*, **33**, 572-580.
311. **Palmer, C. S., Revicki, D. A., Genduso, L. A., et al (1998)** A cost-effectiveness clinical decision analysis model for schizophrenia. *Am.J Manag.Care*, **4**, 345-355.
312. **Pedersen, C. B. and Mortensen, P. B. (2001a)** Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk. *Arch Gen Psychiatry*, **58**, 1039-1046.
313. ----- (2001b) Family history, place and season of birth as risk factors for schizophrenia in Denmark: a replication and reanalysis. *Br.J Psychiatry*, **179**, 46-52.
314. **Peen, J. and Dekker, J. (2003)** Urbanisation as a risk indicator for psychiatric admission. *Soc Psychiatry Psychiatr.Epidemiol.*, **38**, 535-538.
315. ----- (2004) Is urbanicity an environmental risk-factor for psychiatric disorders? *Lancet*, **363**, 2012-2013.
316. **Peralta, V. and Cuesta, M. J. (2000)** Clinical models of schizophrenia: a critical approach to competing conceptions. *Psychopathology*, **33**, 252-258.
317. ----- (2001) How many and which are the psychopathological dimensions in schizophrenia? Issues influencing their ascertainment. *Schizophr.Res*, **49**, 269-285.
318. **Peralta, V., Cuesta, M. J., Martinez-Larrea, A., et al (2005)** Duration of untreated psychotic illness The role of premorbid social support networks. *Soc Psychiatry Psychiatr.Epidemiol.*, **40**, 345-349.
319. **Platt, S., Weyman, A., Hirsch, S., et al (1980)** Social-Behavior Assessment Schedule (Sbas) - Rationale, Contents, Scoring and Reliability of A New Interview Schedule. *Social Psychiatry*, **15**, 43-55.
320. **Pompili, M., Mancinelli, I., and Tatarelli, R. (2003)** Suicide and schizophrenia. *Psychiatr.Serv.*, **54**, 747-748.
321. **Pompili, M., Ruberto, A., Girardi, P., et al (2004)** Suicide in schizophrenia. What are we going to do about it? *Ann.Ist.Super.Sanita*, **40**, 463-473.

322. **Prieto, L., Sacristan, J. A., Hormaechea, J. A., et al (2004)** Psychometric validation of a generic health-related quality of life measure (EQ-5D) in a sample of schizophrenic patients. *Curr.Med.Res.Opin.*, **20**, 827-835.
323. **Prieto, L., Sacristan, J. A., Hormaechea, J. A., et al (2002)** EuroQoL-5D (a generic health-related quality of life measure): Psychometric validation in a sample of schizophrenic patients. *European Neuropsychopharmacology*, **12**, S300.
324. **Rajkumar, S., Padmavati, R., Thara, R., et al (1993)** Incidence of schizophrenia en an urban comunity in Madras. *Indian Journal of Psychiatry*, **35**, 18-21.
325. **Reid, W. H. (1994)** The treatment of psychosis: resetting the drug cost 'thermostat'. *J Clin Psychiatry*, **55 Suppl B**, 166-168.
326. ----- (1999) New vs. old antipsychotics: the Texas experience. *J Clin Psychiatry*, **60 Suppl 1**, 23-25.
327. **Remington, G. J., Addington, D., Collins, E. J., et al (1996)** Clozapine: current status and role in the pharmacotherapy of schizophrenia. *Can.J Psychiatry*, **41**, 161-166.
328. **Resnick, S. G., Rosenheck, R. A., and Lehman, A. F. (2004)** An exploratory analysis of correlates of recovery. *Psychiatr.Serv.*, **55**, 540-547.
329. **Revicki, D. A. (1999a)** Pharmacoeconomic evaluation of treatments for refractory schizophrenia: clozapine-related studies. *J Clin Psychiatry*, **60 Suppl 1**, 7-11.
330. ----- (1999b) Pharmacoeconomic studies of atypical antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. *Schizophr.Res*, **35 Suppl**, S101-S109.
331. ----- (2000) The new atypical antipsychotics: a review of pharmacoeconomic studies. *Expert Opin.Pharmacother.*, **1**, 249-260.
332. ----- (2001) Cost effectiveness of the newer atypical antipsychotics: a review of the pharmacoeconomic research evidence. *Curr.Opin.Investig.Drugs*, **2**, 110-117.
333. **Revicki, D. A., Luce, B. R., Weschler, J. M., et al (1990)** Cost-effectiveness of clozapine for treatment-resistant schizophrenic patients. *Hosp.Community Psychiatry*, **41**, 850-854.
334. **Rice, D. P., Miller, L. S. (1994)** The economic burden of schizophrenia: conceptual and methodological issues, and cost estimates. In *The Economics of Schizophrenia*
335. **Ritsner, M., Ponizovsky, A., Endicott, J., et al (2002)** The impact of side-effects of antipsychotic agents on life satisfaction of schizophrenia patients: a naturalistic study. *Eur.Neuropsychopharmacol.*, **12**, 31-38.

336. **Robins, L. N., Regier, D. A. (1991)** Psychiatric disorders in America. The epidemiologic catchment area study. New York: Free Press.
337. **Robinson, D. G., Woerner, M. G., McMeniman, M., et al (2004)** Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am.J Psychiatry*, **161**, 473-479.
338. **Roick, C., Thierfelder, K., Heider, D., et al (2004)** [Quality of life instruments and health state preferences to assess effects of medical interventions for mentally and medically ill patients]. *Psychiatr.Prax.*, **31**, 128-137.
339. **Rosenheck, R., Cramer, J., Allan, E., et al (1999)** Cost-effectiveness of clozapine in patients with high and low levels of hospital use. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, **56**, 565-572.
340. **Rosenheck, R., Cramer, J., Xu, W., et al (1998)** Multiple outcome assessment in a study of the cost-effectiveness of clozapine in the treatment of refractory schizophrenia. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia. *Health Serv.Res*, **33**, 1237-1261.
341. **Rosenheck, R., Massari, L., and Frisman, L. (1993)** Who should receive high-cost mental health treatment and for how long? *Schizophr.Bull.*, **19**, 843-852.
342. **Rosh, A., Sampson, B. A., and Hirsch, C. S. (2003)** Schizophrenia as a cause of death. *J Forensic Sci.*, **48**, 164-167.
343. **Rudnick, A. and Kravetz, S. (2001)** The relation of social support-seeking to quality of life in schizophrenia. *J Nerv.Ment.Dis.*, **189**, 258-262.
344. **Ruggeri, M., Bisoffi, G., Fontecedro, L., et al (2001)** Subjective and objective dimensions of quality of life in psychiatric patients: a factor analytical approach: The South Verona Outcome Project 4. *Br.J Psychiatry*, **178**, 268-275.
345. **Ruggeri, M., Lasalvia, A., Tansella, M., et al (2004)** Heterogeneity of outcomes in schizophrenia. 3-year follow-up of treated prevalent cases. *Br.J Psychiatry*, **184**, 48-57.
346. **Ruiz, A., Blanco, R., Santander, J., et al (2000)** Relationship between sex differences in onset of schizophrenia and puberty. *J Psychiatr.Res*, **34**, 349-353.
347. **Rund, B. R., Moe, L., Sollien, T., et al (1994)** The Psychosis Project: outcome and cost-effectiveness of a psychoeducational treatment programme for schizophrenic adolescents. *Acta Psychiatr.Scand.*, **89**, 211-218.
348. **Rupp, A. and Keith, S. J. (1993)** The costs of schizophrenia. Assessing the burden. *Psychiatr.Clin North Am.*, **16**, 413-423.
349. **Russell, L. B., Gold, M. R., Siegel, J. E., et al (1996)** The role of cost-effectiveness analysis in health and medicine. Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. *JAMA*, **276**, 1172-1177.

350. **Sacristan, J. A., Gomez, J. C., and Salvador-Carulla, L. (1997)** [Cost effectiveness analysis of olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia++ in Spain]. *Actas Luso.Esp.Neurol.Psiquiatr.Cienc.Afines*, **25**, 225-234.
351. **Saha, S., Chant, D., Welham, J., et al (2005)** A Systematic Review of the Prevalence of Schizophrenia. *PLoS.Med.*, **2**, e141.
352. **Salan, R. (1992)** Epidemiology of schizophrenia in Indonesia (the Tambura I study). *ASEAN Journal of Psychiatry*, **35**, 175-181.
353. **Salazar-Fraile, J., Gomez-Beneyto, M., Perez-Hoyos, S., et al (1998)** Mortality among psychiatric patients referred to the mental health services in Valencia. *Soc Psychiatry Psychiatr.Epidemiol.*, **33**, 224-229.
354. **Saldivia, Borquez S., Torres, Gonzalez F., and Cabases Hita, J. M. (2005)** Estimation of mental health care cost units for patients with schizophrenia. *Actas Esp.Psiquiatr.*, **33**, 280-285.
355. **Salize, H. J., Rossler, W., and Reinhard, I. (1996)** [Cost assessment in a fragmented psychiatric treatment system]. *Gesundheitswesen*, **58**, 10-17.
356. **Salokangas, R. K., Honkonen, T., and Saarinen, S. (2003)** Women have later onset than men in schizophrenia--but only in its paranoid form. Results of the DSP project. *Eur.Psychiatry*, **18**, 274-281.
357. **Salokangas, R. K., Honkonen, T., Stengard, E., et al (2002)** Mortality in chronic schizophrenia during decreasing number of psychiatric beds in Finland. *Schizophr.Res*, **54**, 265-275.
358. **Salvador-Carulla, L., Haro, J. M., and Ayuso-Mateos, J. L. (2006)** A framework for evidence-based mental health care and policy. *Acta Psychiatr.Scand.Suppl*, 5-11.
359. **Salvador-Carulla, L., Haro, J. M., Cabases, J., et al (1999)** Service utilization and costs of first-onset schizophrenia in two widely differing health service areas in North-East Spain. PSICOST Group. *Acta Psychiatr.Scand.*, **100**, 335-343.
360. **Samele, C., van Os, J., McKenzie, K., et al (2001)** Does socioeconomic status predict course and outcome in patients with psychosis? *Soc Psychiatry Psychiatr.Epidemiol.*, **36**, 573-581.
361. **Santos, A. B., Deci, P. A., Lachance, K. R., et al (1993)** Providing assertive community treatment for severely mentally ill patients in a rural area. *Hosp.Community Psychiatry*, **44**, 34-39.
362. **Sarro, S., Duenas, R. M., Ramirez, N., et al (2004)** Cross-cultural adaptation and validation of the Spanish version of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia. *Schizophr.Res*, **68**, 349-356.

363. **Schene, A. H., Koeter, M., van Wijngaarden, B., et al (2000)** Methodology of a multi-site reliability study. EPSILON Study 3. European Psychiatric Services: Inputs Linked to Outcome Domains and Needs. *Br.J Psychiatry Suppl*, s15-s20.
364. **Schiller, M. J., Shumway, M., and Hargreaves, W. A. (1999)** Treatment costs and patient outcomes with use of risperidone in a public mental health setting. *Psychiatr.Serv.*, **50**, 228-232.
365. **Schurhoff, F., Golmard, J. L., Szoke, A., et al (2004)** Admixture analysis of age at onset in schizophrenia. *Schizophr.Res*, **71**, 35-41.
366. **Scott, J. E. and Dixon, L. B. (1995)** Assertive community treatment and case management for schizophrenia. *Schizophr.Bull.*, **21**, 657-668.
367. **Scully, P. J., Owens, J. M., Kinsella, A., et al (2004)** Schizophrenia, schizoaffective and bipolar disorder within an epidemiologically complete, homogeneous population in rural Ireland: small area variation in rate. *Schizophr.Res*, **67**, 143-155.
368. **Sernyak, M. J., Desai, R., Stolar, M., et al (2001)** Impact of clozapine on completed suicide. *Am.J Psychiatry*, **158**, 931-937.
369. **Seshamani, M. (2002)** Is clozapine cost-effective? Unanswered issues. *Eur.J Health Econ.*, **3 Suppl 2**, S104-S113.
370. **Sevy, S. and Davidson, M. (1995)** The cost of cognitive impairment in schizophrenia. *Schizophr.Res*, **17**, 1-3.
371. **Sevy, S., Visweswarajah, H., Mentschel, C., et al (2004)** Relationship between costs and symptoms in schizophrenia patients treated with antipsychotic medication: a review. *J Clin Psychiatry*, **65**, 756-765.
372. **Shibuya, K., Ciecierski, C., Guindon, E., et al (2003)** WHO Framework Convention on Tobacco Control: development of an evidence based global public health treaty. *BMJ*, **327**, 154-157.
373. **Siegel, J. E., Weinstein, M. C., Russell, L. B., et al (1996)** Recommendations for reporting cost-effectiveness analyses. Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. *JAMA*, **276**, 1339-1341.
374. **Siris, S. G. (2001)** Suicide and schizophrenia. *J Psychopharmacol.*, **15**, 127-135.
375. **Slade, M., Thornicroft, G., Loftus, L., et al (1999)** The Camberwell Assessment of Need. London: Gaskell.
376. **Smeets, R. M. W. and Dingemans, P. M. A. J.** Composite International Diagnostic Interview (CIDI) Version 1.1. Ginebra, Suiza. World Health Organization. 1993.

Ref Type: Serial (Book,Monograph)

377. **Sota, T. L. and Heinrichs, R. W. (2004)** Demographic, clinical, and neurocognitive predictors of quality of life in schizophrenia patients receiving conventional neuroleptics. *Compr.Psychiatry*, **45**, 415-421.
378. **Souetre, E., Martin, P., Lecanu, J. P., et al (1992)** [Medico-economic assessment of neuroleptics in schizophrenia. Amisulpride versus haloperidol]. *Encephale*, **18**, 263-269.
379. **Spauwen, J., Krabbendam, L., Lieb, R., et al (2003)** Sex differences in psychosis: normal or pathological? *Schizophr.Res*, **62**, 45-49.
380. **Steinberg, E. P. (1995)** Cost-effectiveness analyses. *N.Engl.J Med.*, **332**, 123-125.
381. **Stompe, T., Ortwein-Swoboda, G., Strobl, R., et al (2000)** The age of onset of schizophrenia and the theory of anticipation. *Psychiatry Res*, **93**, 125-134.
382. **Storosum, J. G., van Zwieten, B. J., Wohlfarth, T., et al (2003)** Suicide risk in placebo vs active treatment in placebo-controlled trials for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, **60**, 365-368.
383. **Sundquist, K., Frank, G., and Sundquist, J. (2004)** Urbanisation and incidence of psychosis and depression: follow-up study of 4.4 million women and men in Sweden. *Br.J Psychiatry*, **184**, 293-298.
384. **Svedberg, B., Mesterton, A., and Cullberg, J. (2001)** First-episode non-affective psychosis in a total urban population: a 5-year follow-up. *Soc Psychiatry Psychiatr.Epidemiol.*, **36**, 332-337.
385. **Takahashi, S., Matsuura, M., Tanabe, E., et al (2000)** Age at onset of schizophrenia: gender differences and influence of temporal socioeconomic change. *Psychiatry Clin.Neurosci.*, **54**, 153-156.
386. **Tan Torres, T., Baltussen, R. M., Adam, T. (2003)** Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis. Ginebra: World Health Organization.
387. **Tan, H. Y., Choo, W. C., Doshi, S., et al (2004)** A community study of the health-related quality of life of schizophrenia and general practice outpatients in Singapore. *Soc Psychiatry Psychiatr.Epidemiol.*, **39**, 106-112.
388. **Taylor, D. M., Wright, T., and Libretto, S. E. (2003)** Risperidone compared with olanzapine in a naturalistic clinical study: a cost analysis. *J Clin Psychiatry*, **64**, 589-597.
389. **Tempier, R. and Pawliuk, N. (2001)** Influence of novel and conventional antipsychotic medication on subjective quality of life. *J Psychiatry Neurosci.*, **26**, 131-136.
390. **Tengs, T. O., Adams, M. E., Pliskin, J. S., et al (1995)** Five-hundred life-saving interventions and their cost-effectiveness. *Risk Anal.*, **15**, 369-390.

391. **Terkelsen, K. G. and Grosser, R. C. (1990)** Estimating clozapine's cost to the nation. *Hosp.Community Psychiatry*, **41**, 863-869.
392. **Thorncroft, G., Tansella, M., Becker, T., et al (2004)** The personal impact of schizophrenia in Europe. *Schizophr.Res*, **69**, 125-132.
393. **Torrance, G. W. and Feeny, D. (1989)** Utilities and quality-adjusted life years. *Int.J Technol.Assess.Health Care*, **5**, 559-575.
394. **Tsuang, M. T. and Woolson, R. F. (1977)** Mortality in patients with schizophrenia, mania, depression and surgical conditions. A comparison with general population mortality. *Br.J Psychiatry*, **130**, 162-166.
395. **Tunis, S. L., Ascher-Svanum, H., Stensland, M., et al (2004)** Assessing the value of antipsychotics for treating schizophrenia: the importance of evaluating and interpreting the clinical significance of individual service costs. *Pharmacoeconomics*, **22**, 1-8.
396. **Tunis, S. L., Johnstone, B. M., Gibson, P. J., et al (1999)** Changes in perceived health and functioning as a cost-effectiveness measure for olanzapine versus haloperidol treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, **60 Suppl 19**, 38-45.
397. **Tuulio-Henriksson, A., Partonen, T., Suvisaari, J., et al (2004)** Age at onset and cognitive functioning in schizophrenia. *Br.J Psychiatry*, **185**, 215-219.
398. **Udvarhelyi, I. S., Colditz, G. A., Rai, A., et al (1992)** Cost-effectiveness and cost-benefit analyses in the medical literature. Are the methods being used correctly? *Ann.Intern.Med.*, **116**, 238-244.
399. **United Nations (2000)** United Nations Millenium Declaration. Nueva York: United Nations.
400. **Usall, J., Ochoa, S., Araya, S., et al (2003)** Gender differences and outcome in schizophrenia: a 2-year follow-up study in a large community sample. *Eur.Psychiatry*, **18**, 282-284.
401. **Ustun, T. B., Ayuso-Mateos, J. L., Chatterji, S., et al (2004)** Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br.J Psychiatry*, **184**, 386-392.
402. **Ustun, T. B., Rehm, J., Chatterji, S., et al (1999)** Multiple-informant ranking of the disabling effects of different health conditions in 14 countries. WHO/NIH Joint Project CAR Study Group. *Lancet*, **354**, 111-115.
403. **van Os, J., Driessen, G., Gunther, N., et al (2000)** Neighbourhood variation in incidence of schizophrenia. Evidence for person-environment interaction. *Br.J Psychiatry*, **176**, 243-248.
404. **van Os, J., Hanssen, M., Bak, M., et al (2003)** Do urbanicity and familial liability coparticipate in causing psychosis? *Am.J Psychiatry*, **160**, 477-482.

405. **van Os, J., Hanssen, M., Bijl, R. V., et al (2001)** Prevalence of psychotic disorder and community level of psychotic symptoms: an urban-rural comparison. *Arch Gen Psychiatry*, **58**, 663-668.
406. **van Os, J., Pedersen, C. B., and Mortensen, P. B. (2004)** Confirmation of synergy between urbanicity and familial liability in the causation of psychosis. *Am.J Psychiatry*, **161**, 2312-2314.
407. **Vázquez, A. J., Ruiz, F., Ramos, E., et al (1995)** Esquizofrenia en un distrito urbano. Estudio descriptivo multidimensional en el distrito Guadalquivir. *Psiquis*, **16**, 386-396.
408. **Vazquez-Barquero, J. L., Cuesta Nunez, M. J., de la, V, et al (1995)** The Cantabria first episode schizophrenia study: a summary of general findings. *Acta Psychiatr.Scand.*, **91**, 156-162.
409. **Vazquez-Polo, F. J., Negrin, M., Cabases, J. M., et al (2005)** An analysis of the costs of treating schizophrenia in Spain: a hierarchical bayesian approach. *J Ment.Health Policy Econ.*, **8**, 153-165.
410. **Velligan, D. I., Prihoda, T. J., Sui, D., et al (2003)** The effectiveness of quetiapine versus conventional antipsychotics in improving cognitive and functional outcomes in standard treatment settings. *J Clin.Psychiatry*, **64**, 524-531.
411. **Voruganti, L., Cortese, L., Oweyumi, L., et al (2002)** Switching from conventional to novel antipsychotic drugs: results of a prospective naturalistic study. *Schizophr.Res*, **57**, 201-208.
412. **Voruganti, L., Cortese, L., Oyewumi, L., et al (2000)** Comparative evaluation of conventional and novel antipsychotic drugs with reference to their subjective tolerability, side-effect profile and impact on quality of life. *Schizophr.Res*, **43**, 135-145.
413. **Vos, T., Haby, M. M., Magnus, A., et al (2005)** Assessing cost-effectiveness in mental health: helping policy-makers prioritize and plan health services. *Aust.N.Z.J Psychiatry*, **39**, 701-712.
414. **Waddington, J. L., Youssef, H. A., and Kinsella, A. (1998)** Mortality in schizophrenia. Antipsychotic polypharmacy and absence of adjunctive anticholinergics over the course of a 10-year prospective study. *Br.J Psychiatry*, **173**, 325-329.
415. **Wang, P. S., Ganz, D. A., Benner, J. S., et al (2004)** Should clozapine continue to be restricted to third-line status for schizophrenia?: a decision-analytic model. *J Ment.Health Policy Econ.*, **7**, 77-85.
416. **Warner, K. E. and Hutton, R. C. (1980)** Cost-benefit and cost-effectiveness analysis in health care. Growth and composition of the literature. *Med.Care*, **18**, 1069-1084.

417. **Wasylenki, D. A. (1994)** The cost of schizophrenia. *Can.J Psychiatry*, **39**, S65-S69.
418. **Watt, D. C., Katz, K., and Shepherd, M. (1983)** The natural history of schizophrenia: a 5-year prospective follow-up of a representative sample of schizophrenics by means of a standardized clinical and social assessment. *Psychol Med.*, **13**, 663-670.
419. **Weinstein, M. C., Siegel, J. E., Gold, M. R., et al (1996)** Recommendations of the Panel on Cost-effectiveness in Health and Medicine. *JAMA*, **276**, 1253-1258.
420. **Weinstein, M. C. and Stason, W. B. (1977)** Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. *N.Engl.J.Med.*, **296**, 716-721.
421. **Welham, J., Haire, M., Mercer, D., et al (2001)** A gap approach to exploring quality of life in mental health. *Qual.Life Res*, **10**, 421-429.
422. **Wiersma, D., Kluiters, H., Nienhuis, F. J., et al (1995)** Costs and benefits of hospital and day treatment with community care of affective and schizophrenic disorders. *Br.J Psychiatry Suppl*, 52-59.
423. **Williams, R. and Dickson, R. A. (1995)** Economics of schizophrenia. *Can.J Psychiatry*, **40**, S60-S67.
424. **Wolff, N., Helminiak, T. W., Morse, G. A., et al (1997)** Cost-effectiveness evaluation of three approaches to case management for homeless mentally ill clients. *Am.J Psychiatry*, **154**, 341-348.
425. **World Bank (1993)** World development report: Investing in Health. New York: Oxford University Press.
426. **World Health Organization (1994)** *Global Comparative Assessments in the Health Sector. Disease Burden, Expenditures and Intervention Packages.* Switzerland: World Health Organization.
427. ----- (2001) The world health report 2001. Mental health: new understanding, new hope. Ginebra: World Health Organization.
428. ----- (2002) The World Health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life. Ginebra: World Health Organization.
429. **Wyatt, R. J., Henter, I., Leary, M. C., et al (1995)** An economic evaluation of schizophrenia--1991. *Soc Psychiatry Psychiatr.Epidemiol.*, **30**, 196-205.
430. **Yang, Y. K., Tarn, Y. H., Wang, T. Y., et al (2005)** Pharmacoeconomic evaluation of schizophrenia in Taiwan: model comparison of long-acting risperidone versus olanzapine versus depot haloperidol based on estimated costs. *Psychiatry Clin Neurosci.*, **59**, 385-394.
431. **Zhang, M., Owen, R. R., Pope, S. K., et al (1996)** Cost-effectiveness of clozapine monitoring after the first 6 months. *Arch Gen Psychiatry*, **53**, 954-958.

432. **Zhang, P. L., Santos, J. M., Newcomer, J., et al (2004)** Impact of atypical antipsychotics on quality of life, self-report of symptom severity, and demand of services in chronically psychotic patients. *Schizophr.Res*, **71**, 137-144.
433. **Zhao, Z., Namjoshi, M., Barber, B. L., et al (2004)** Economic outcomes associated with switching individuals with schizophrenia between risperidone and olanzapine: findings from a large US claims database. *CNS Drugs*, **18**, 157-164.
434. **Zito, J. M. (1998)** Pharmacoeconomics of the new antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Psychiatr.Clin North Am.*, **21**, 181-202.

APÉNDICE. Cálculo de los años de vida ajustados por discapacidad

Para la evaluación de la carga estimada de una enfermedad en una población se han propuesto diferentes tipos de medidas. En nuestro estudio se han utilizado los años de vida ajustados por discapacidad, cuya metodología de cálculo se describe a continuación.

La cantidad de AVADs o DALYs asociados a una determinada enfermedad se calcula como la suma de los años de vida perdidos por muerte prematura (AVPs) y los años de vida vividos con discapacidad (AVDs).

$$AVADs = AVPs + AVDs$$

Años de Vida Perdidos: (AVPs).

El concepto de años de vida perdidos (AVPs) refleja, para cada defunción atribuible a la enfermedad considerada, la diferencia entre la edad a la que se ha producido la muerte y una edad límite (que se establece en función de la esperanza de vida a la edad del fallecimiento, que puede obtenerse mediante tablas de vida estándar de baja mortalidad). En los estudios de carga de enfermedad, la suma de los AVPs correspondientes al conjunto de defunciones atribuibles a la enfermedad considerada en un periodo de tiempo determinaría la mortalidad prematura asociada a la misma.

El cálculo de los años de vida perdidos por muerte prematura se efectúa mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Años de Vida Perdidos (AVP)} = \sum_{x=0}^{x=l} d_x e_x$$

Siendo:

e_x = esperanza de vida estándar para cada edad.

d_x = número de defunciones a cada edad.

l = último grupo de edad.

Por tanto, las variables necesarias para calcular los AVPs serían las siguientes:

- Mortalidad de la población en el año correspondiente, desagregada por causa de defunción y grupos de edad y sexo.
- Esperanza de vida a cada edad y para cada sexo; utilizando la tabla de vida estándar de baja mortalidad modelo West nivel 26 para mujeres (con esperanza de vida al nacer de 82,5 años) y la tabla modelo West nivel 25 de mujeres aplicada a los hombres (con esperanza de vida al nacer de 80 años).

Años de Vida Perdidos por Discapacidad: (AVDs).

Las consecuencias derivadas de vivir en estados por debajo de la salud perfecta se valoran en función del tiempo pasado en cada estado y de la severidad del mismo. Sin aplicar tasas de descuento o ponderación por edad, el valor de cada año de vida perdido por discapacidad se calcularía aplicando la siguiente fórmula:

$$AVD = \sum_0^l N_i \times I_i \times T_i \times D$$

Siendo:

N_i = Población en cada grupo de edad.

I_i = Incidencia a cada edad.

T_i = Duración media de la enfermedad a cada edad.

D = Nivel de discapacidad (0= salud perfecta; 1= muerte).

Para calcular los años de vida perdidos por discapacidad (AVDs) se requieren las siguientes variables:

- Incidencia, por grupos de edad y sexo de las diferentes enfermedades y lesiones.

- Duración media de cada una de las enfermedades para los diferentes grupos de edad y sexo.
- Edad de inicio media de cada enfermedad para cada grupo de edad y sexo.
- Severidad de la discapacidad, valorada en una escala entre 0 (perfecta salud) y 1 (muerte).

Cálculo matemático de los AVADs o DALYs.

El cálculo de los AVADs o DALYs incorpora habitualmente dos tipos de valoraciones sociales:

1. Pesos por edades. El valor de cada año de vida perdido se puede ponderar por un factor que exprese la importancia relativa que socialmente se concede a las diferentes edades. No se valora igual un año perdido en la juventud que en la vejez. La fórmula propuesta por la OMS para el cálculo de tales pesos es la siguiente (World Health Organization, 1994):

$$Peso = Cxe^{-\beta x}$$

Siendo:

x = edad que corresponde a cada año de vida perdido.

$C = 0.1658$.

$\beta = 0.04$.

Esta función se puede ajustar introduciendo una constante para modificar la ponderación de la edad (K):

$$Peso = KCxe^{-\beta x} + (1 - K)$$

Si $K=0$ cada año de vida perdido tiene el mismo valor, y si $K=1$ el valor de cada año aumenta desde el nacimiento (valor = 0) hasta un máximo a los 25 años, para después disminuir paulatinamente hasta las edades más avanzadas.

2. Descuento temporal : Representaría el valor relativo que presenta para los individuos una ganancia en salud hoy comparada con una ganancia de salud en el futuro. El porcentaje de descuento aplicado en la fórmula de los AVADs o DALYs es del 3%. Cada año perdido se valoraría según la siguiente fórmula de descuento continua:

$$\text{Función de descuento} = e^{-r(x-a)}$$

Donde:

- r = Tasa de descuento, fijada en 0.03
- x = Edad.
- a = Año de aparición de la discapacidad.

Fórmulas para cálculo de los AVADs o DALYs.

Como ya se ha comentado, los DALYs son la suma de los *Años de Vida Perdidos* (AVPs) y *Años Vividos con Discapacidad* (AVDs):

$$\text{DALY} = \text{AVPs} + \text{AVDs}$$

Los años de vida perdidos por muerte prematura o AVPa se calculan mediante la siguiente fórmula:

$$AVP = \frac{KCe^{ra}}{(r+\beta)^2} \left[e^{-(r+\beta)(L+a)} [-(r+\beta)(L+a)-1] - e^{-(r+\beta)a} [-(r+\beta)a-1] \right] + \frac{1-K}{r} (1 - e^{-rL})$$

Donde:

$$K=1.$$

$$C=0,1658.$$

$r=0.03$.

a = edad de defunción (tabla West 26 modificada).

$\beta= 0.04$.

L = esperanza de vida a la edad de defunción (tabla West 26 modificada).

Los años vividos con discapacidad o AVDs se calculan mediante la siguiente fórmula:

$$AVD = D \left\{ \frac{K C e^{ra}}{(r + \beta)^2} \left[e^{-(r + \beta)(L + a)} [-(r + \beta)(L + a) - 1] - e^{-(r + \beta)a} [-(r + \beta)a - 1] \right] + \frac{1 - K}{r} (1 - e^{-rL}) \right\}$$

Donde:

D = valor ponderado de la discapacidad (entre 0 y 1).

$K=1$.

$C=0,1658$.

$r=0.03$.

a = edad de inicio de la discapacidad (tabla West 26 modificada).

$\beta= 0.04$.

L = duración de la discapacidad.

ANEXO

**PUBLICACIONES GENERADAS
POR LA PRESENTE
INVESTIGACIÓN.**