

# Luces y sombras de la prestación farmacéutica en España: a propósito de los antidepresivos y antipsicóticos

Lourdes Girona-Brumós<sup>a</sup> / Ramón Ribera-Montañá<sup>b</sup> / Juan Carlos Juárez-Giménez<sup>a</sup> / María Pilar Lalueza-Broto<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Farmacia. Área de Traumatología y Rehabilitación. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.

<sup>b</sup>Servicio de Farmacia. Centros Asistenciales Dr. Emili Mira i López. Santa Coloma de Gramenet. Barcelona. España.

(Positive and negative aspects of pharmaceutical services in Spain: about antidepressants and antipsychotics)

## Resumen

Las enfermedades mentales presentan una baja mortalidad pero son altamente discapacitantes, lo que ha hecho que su diagnóstico y tratamiento ocupen un papel cada vez más relevante en la terapia actual y en las políticas sanitarias.

En este escenario se planteó este estudio, que pretende analizar los factores que pueden haber influido en la utilización de antidepresivos y antipsicóticos en España durante el período 1997-2004.

Los antidepresivos tricíclicos son los fármacos de referencia para tratar la depresión, pero a su perfil de efectos adversos se ha atribuido una falta de adherencia. La búsqueda de una mejor tolerancia, en un mercado en auge, ha favorecido la síntesis de nuevos antidepresivos y la investigación de nuevas indicaciones. Esto explicaría en buena parte el crecimiento del consumo de este grupo, tanto en unidades como en ventas, que ha pasado de 14,14 a 26,79 millones de envases y de 168,61 a 447,11 millones de euros en valor.

En el caso de los antipsicóticos su utilización se ha mantenido más o menos estable, pasando de 11,74 a 12,65 millones de envases, pero el aumento de facturación ha sido espectacular: ha pasado de 61,84 a 317,46 millones de euros; la risperidona y la olanzapina son las principales causantes de este incremento. Muchos pacientes tratados con antipsicóticos de primera generación han pasado a ser tratados con estos nuevos antipsicóticos.

Algunos factores que han contribuido a la situación actual son el mayor número de depresiones diagnosticadas, así como de otras enfermedades mentales, el aumento del número de indicaciones aprobadas y el crecimiento de la población anciana tratada con los nuevos antipsicóticos. Todo ello, junto con el marketing promocional, ha disparado la utilización de los principios activos de más reciente comercialización.

**Palabras clave:** Antidepresivos. Antipsicóticos. Depresión. Esquizofrenia. Trastorno bipolar. Trastornos conductuales del anciano con demencia. Evaluación económica.

## Abstract

Mental disorders mortality rates are low but they are extremely disabling so that the diagnosis and treatment of mental illness is an important task for public health and it is central in current therapy strategies and sanitary policy.

The aim of this study is to analyse conditions influencing antidepressants and antipsychotics use in Spain from 1997 to 2004.

Tricyclic antidepressants have been of first-choice in depression treatment for many years but their side effects profile are related to a lack of treatment adherence. Trying to increase tolerance, new antidepressants have been developed and research into new therapeutic uses is being done. These are some of the reasons causing an increase in medical utilization and costs. Medical boxes sold have increased from 14,14 million in 1997 to 26,76 million in 2004, meaning 168,61 and 447,11 million euros respectively.

Antipsychotic use has been maintained, 11,74 million boxes in 1997 and 12,65 in 2004; however, there has been a rise in price from 61,84 to 317,46 million euros due to second generation antipsychotics prescription (mainly risperidone and olanzapine)

Some conditions have contributed to current situation: increased number of diagnosed patients with depression and other mental disorders, new approved therapeutic uses and a rise in elderly people receiving new antipsychotic agents. Moreover, promotional marketing is causing an increase in new recently commercialised drugs use.

**Key words:** Antidepressants. Antipsychotic. Depression. Schizophrenia. Bipolar disorder. Behavioural and psychological symptoms of dementia. Economic evaluation.

Correspondencia: Lourdes Girona-Brumós.  
Área de Traumatología y Rehabilitación.  
Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Vall d'Hebron.  
Paseo del Valle de Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.  
Correo electrónico: lgirona@vhebron.net

*«Escribir recetas es fácil, pero llegar a entender a la gente es bien difícil»*  
Frank Kafka

## Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la salud mental como el estado de bienestar que permite a los individuos realizar sus habilidades, afrontar el estrés normal de la vida, trabajar de manera productiva y fructífera y hacer una contribución significativa a sus comunidades. La misma OMS reconoce que alrededor de 450 millones de personas en el mundo sufren algún trastorno mental, originando una gran carga social, emocional y financiera para los enfermos, familiares y también para la sociedad<sup>1</sup>. El enfermo mental, además, tiene una cierta incapacidad para solucionar sus problemas de salud, que se complica en caso de comorbilidad. Actualmente, la depresión se sitúa en el cuarto puesto dentro de las patologías más prevalentes, y se calcula que en el año 2020 alcanzará el segundo lugar, por detrás de las enfermedades coronarias<sup>1</sup>.

Puesto que algunas enfermedades, entre ellas las mentales, tienen una baja mortalidad pero son altamente discapacitantes, la OMS y el Banco Mundial financiaron un estudio para cuantificar su impacto económico y social. El estudio realizado por la Escuela de Salud Pública de Harvard se publicó en 1993 y estableció la variable años de vida ajustados por discapacidad (AVAD). Gracias a este nuevo concepto se ha podido situar a la enfermedad mental como una de las mayores causas de carga de enfermedad en el mundo<sup>2</sup>.

La alerta sobre el aumento de la prevalencia de la enfermedad mental y de las cargas que comporta ha hecho que su diagnóstico y tratamiento ocupen un papel cada vez más relevante en la terapia actual y en las políticas sanitarias de organizaciones internacionales y gobiernos.

El objetivo de este estudio es describir y analizar los factores que pueden haber influido en la evolución del tratamiento farmacológico con antidepresivos y antipsicóticos en los últimos 8 años en España y que han configurado la situación actual.

## Epidemiología de los trastornos mentales

En España, a falta de estudios epidemiológicos de ámbito nacional sobre la enfermedad mental, existen algunas publicaciones que incluyen muestras pequeñas y poco representativas de la población, aunque tratan de proporcionar datos de prevalencia en la población general. De ellos destaca la revisión realizada por Montero et al<sup>3</sup>, donde se recogen las prevalencias encontradas en 9 estudios comunitarios realizados en España en las últimas décadas, observándose que la prevalencia para la globalidad de trastornos mentales oscila

entre el 18,7 y el 36,1% en las mujeres y entre el 8,1 y el 21,7% en los varones. En uno de estos estudios se observaba, entre otras variables, que tener una edad entre 30 y 44 años y un nivel educacional elevado constituían factores protectores<sup>4</sup>.

En una revisión de la prevalencia de la depresión, a partir de 6 estudios, los datos oscilaron entre el 1,1 y el 6,2% en varones y entre el 2,9 y el 10,7% en mujeres, y fue mayor en poblaciones de mayores de 65 años<sup>2</sup>. A partir de estos resultados, algunos autores han estimado que entre un 5 y un 10% de la población presentará un episodio depresivo a lo largo de su vida<sup>2</sup>.

La variabilidad en el trastorno bipolar es mayor, debido a la dificultad de detección y a la falta de consenso en los criterios diagnósticos. Un estudio comunitario, internacional, realizado en 1996, encontró que las tasas de prevalencia oscilaban entre el 0,3% en Taiwan y el 1,5% en Nueva Zelanda<sup>5</sup>, pero actualmente se está expandiendo el concepto de bipolaridad y, dentro del denominado «espectro bipolar», que incluye formas leves y moderadas de la enfermedad, se habla ya de cifras de prevalencia cercanas al 5% de la población. El director de la Unidad de Trastorno Bipolar del Hospital de Cambridge (EE.UU.), Dr. Gahemi, postula que entre el 40 y el 50% de los enfermos depresivos podrían ser enfermos bipolares<sup>6</sup>.

En lo que se refiere a la esquizofrenia, los estudios internacionales muestran una incidencia entre el 0,2% y el 0,6% al año y una prevalencia puntual entre el 0,25% y el 0,53% en la mayoría de poblaciones. La prevalencia-vida se sitúa alrededor del 1%<sup>7,8</sup>.

## Antidepresivos y antipsicóticos: eficacia y seguridad en sus principales indicaciones

### *Eficacia y seguridad de los antidepresivos en el tratamiento de la depresión*

Desde su aparición en el mercado español a finales de los años cincuenta, los antidepresivos tricíclicos (ADT) han sido los fármacos de referencia para tratar la depresión, pero numerosos estudios achacan la falta de adherencia al tratamiento a sus efectos adversos y a la necesidad de titular las dosis.

La búsqueda de una mayor efectividad y una mejor tolerancia favoreció el desarrollo de la investigación en este campo. A la comercialización en los años setenta de los llamados heterocíclicos (ADH), siguió la de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), de noradrenalina (ISRN) o de ambos neurotransmisores (ISRN-S). La posterior demostración de un amplio espectro de posibilidades terapéuticas, unido a una serie de condicionantes que desarrollamos en el texto de este trabajo, ha permitido una amplia ex-

pansión en el mercado que ha sobrepasado todas las expectativas. Los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) han tenido una aplicación limitada, debido a los efectos adversos y al riesgo de interacciones, retirándose varios de ellos del mercado.

Los resultados de los ensayos clínicos que comparan la eficacia de los ADT con los ISRS y los nuevos antidepresivos muestran, en general, pocas diferencias entre ellos, tanto en la depresión mayor como en la distimia<sup>9</sup>. Sin embargo, algunos estudios dan mayores tasas de remisión con los ADT en el tratamiento de la depresión mayor grave<sup>10</sup>.

A pesar de la continua aparición de nuevos antidepresivos, las tasas de eficacia, cuantificadas según los cambios en las puntuaciones obtenidas mediante la Hamilton Rating Scale for Depression, no han aumentado y la mayoría de los estudios muestra unos porcentajes de remisión del orden del 30%, respuestas parciales en un 40% y ausencia de respuesta en el 30% restante<sup>10</sup>. Se debe destacar que en estos ensayos la respuesta a placebo es elevada y que las tasas de respuesta a los medicamentos eficaces son tan sólo de un 25 a un 30% superiores a las de placebo<sup>11</sup>.

La limitada eficacia de los antidepresivos ha hecho que también cobren importancia las actitudes a tomar ante depresiones no respondedoras, o con respuesta parcial. Entre ellas, la asociación de otro antidepresivo de mecanismo de acción diferente del ya utilizado, como la combinación de un ISRS con otro antidepresivo de acción dual, venlafaxina o mirtazapina, o de acción noradrenérgica, reboxetina<sup>12</sup>. Otra alternativa es la asociación con fármacos «potenciadores no antidepresivos» como el litio. Del mismo modo, si la mala respuesta es consecuencia de la aparición de efectos adversos, debería establecerse una estrategia de sustitución<sup>13</sup>. Los efectos adversos del tratamiento antidepresivo pueden, en ocasiones, enmascarar la respuesta terapéutica, por lo que de forma paradójica su suspensión puede originar una mejoría<sup>14</sup>.

Más que los datos de eficacia, son las diferencias en los efectos adversos las que priman en la elección del antidepresivo<sup>10</sup>. En general, los ADT tienen más efectos sedantes, arritmogénicos, anticolinérgicos y de hipotensión postural. Los ISRS producen menos efectos cardiovasculares y anticolinérgicos, pero producen, entre otros, alteraciones gastrointestinales, hiponatremia, cuadros tardíos de apatía-indiferencia-desmotivación y trastornos sexuales, efecto este último que constituye uno de los principales motivos de abandono del tratamiento<sup>15</sup>.

Recientemente las agencias reguladoras han alertado del riesgo de ideación y comportamiento suicida en niños y adolescentes con trastornos depresivos, tratados con paroxetina. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recuerda que los ISRS no deben utilizarse en este grupo de pacien-

tes<sup>16</sup>. Un metaanálisis publicado recientemente indica que el citalopram, la paroxetina, la sertralina y la venlafaxina no mostraron eficacia superior al placebo y sí un aumento en la incidencia de la ideación y comportamiento suicida. La fluoxetina no mostró estos resultados desfavorables, pero los datos no son suficientes para establecer una conclusión definitiva acerca de su relación beneficio-riesgo. De la fluvoxamina y el escitalopram no hay estudios en esta población<sup>17</sup>.

Algunos autores indican que aunque todos los ISRS son eficaces en el tratamiento de la depresión, las características específicas de cada principio activo pueden presentar algunas peculiaridades a tener en cuenta en determinados grupos de pacientes<sup>18</sup>. Así la paroxetina respecto a los otros ISRS sería más sedante, presentaría algunos efectos anticolinérgicos, tendría un mayor índice de disfunción sexual y precisaría ajuste de dosis en el anciano. La fluoxetina crea más reacciones de inquietud y agitación, precisando también ajuste de dosis en ancianos. La sertralina provoca más diarrea y sequedad de boca y la fluvoxamina sería la que presenta más incidencia de efectos adversos, con más retirada de tratamiento y un índice alto de interacciones farmacológicas. Para el citalopram se ha descrito una eficacia semejante a la del resto del grupo y parece que puede producir una menor interacción con las isoenzimas del citocromo P450, por lo que sería de elección en los ancianos con polifarmacia<sup>19</sup>. Recientemente, y coincidiendo con la pérdida de protección de patente del citalopram y la aparición de su genérico, se ha comercializado el escitalopram, isómero del citalopram, que no aporta ventajas ni en eficacia ni en seguridad<sup>20</sup>.

Los nuevos antidepresivos –venlafaxina, reboxetina y mirtazapina– presentan una eficacia similar a la de los ADT y a la de los ISRS. La diferencia más destacable es la ausencia de acciones adversas sobre la función sexual, en el caso de la mirtazapina, y el aumento de apetito y de peso en los pacientes tratados. El aumento de peso, que la invalida para muchos pacientes, podría hacer que fuese de elección para pacientes oncológicos o con sida<sup>21</sup>. La venlafaxina presenta una eficacia dependiente de la dosis, lo que permitiría mejorar la respuesta en pacientes refractarios, aunque la necesidad de titular las dosis dificulta su manejo en la atención no especializada.

Los IMAO y los ADH clásicos –mianserina, maprotilina y trazodona– tienen un consumo reducido y un papel cada vez más limitado en la terapia antidepresiva.

#### *Eficacia y seguridad de los antipsicóticos en la esquizofrenia*

En la literatura biomédica existe una gran variedad de términos para denominar los fármacos antipsicóticos. Así, a los clásicos o convencionales se les deno-

mina también típicos o de primera generación (APG); y a los nuevos, atípicos o de segunda generación (ASG).

Aunque los ASG ofrecen algunas ventajas importantes sobre los convencionales, el alcance y las implicaciones a largo plazo no han sido detallados<sup>22</sup> y actualmente sigue siendo motivo de debate si los ASG son más eficaces y mejor tolerados que los APG. Tres metaanálisis de amplia repercusión, publicados a partir del año 2000, han ayudado a ir centrando la posición real de los ASG, al tiempo que trataban de esclarecer las diferencias de eficacia y tolerancia. Geddes et al<sup>23</sup> observan mejores resultados de los ASG sólo cuando se comparan con dosis altas de haloperidol, destacando que los ASG no presentan menos efectos adversos totales que el haloperidol, sino sólo menos efectos extrapiramidales. Leucht et al<sup>24</sup> encuentran que a dosis óptimas terapéuticas, los APG de baja potencia, como la clorpromazina, no inducen más efectos extrapiramidales que los ASG. Davis et al<sup>25</sup> concluyen que los ASG son un grupo heterogéneo y que la clozapina muestra una eficacia moderadamente superior a los antipsicóticos convencionales, que la amisulprida, la risperidona y la olanzapina son tan sólo algo superiores y que el aripiprazol (comercializado en España en 2005), la quetiapina y la ziprasidona son iguales o ligeramente inferiores a los convencionales.

Un ensayo clínico reciente y comparativo entre olanzapina y haloperidol asociado a un anticolinérgico no encuentra diferencias en las tasas de abandono, ni tampoco en la sintomatología positiva, negativa o total de la esquizofrenia, la calidad de vida o la sintomatología extrapiramidal. En los pacientes con olanzapina se observa menos acatisia y una mejora en algunas medidas cognitivas de memoria y de función motora, aunque también un mayor aumento de peso y tiene un coste más elevado. Se utilizaron dosis medias comparativamente altas de haloperidol (13,6 mg/día) frente a 14,1 mg/día de olanzapina, lo que lleva a pensar que con dosis más bajas de haloperidol el balance entre ambos se habría equilibrado más<sup>26</sup>.

Los estudios con tomografía de emisión de positrones han permitido concluir que las dosis de haloperidol necesarias para la respuesta clínica son del orden de 2 a 5 mg/día<sup>27</sup>. Estos hallazgos podrían permitir una variación de las estrategias farmacológicas, puesto que si la respuesta se produce a dosis a las que se presentan pocos o ningún efecto adverso, estas mismas dosis podrían utilizarse en los tratamientos de mantenimiento, sin tener que recurrir a los ajustes complicados que se precisan en las clásicas estrategias de aumento, en las que, y aunque no haya pruebas o evidencias de que se trate de un abordaje correcto, se utilizan dosis iniciales altas, en función más del grado de agitación que de la gravedad de la psicosis, con la pretensión de conseguir una aceleración de la respuesta.

Aunque los ASG han mostrado eficacias superiores en las puntuaciones de la sintomatología negativa y de la función cognitiva, estos resultados no han sido constantes ni han tenido una intensidad elevada<sup>22</sup>. En lo relativo a la función cognitiva, Green<sup>28</sup> concluye que no hay suficientes estudios metodológicamente correctos para concluir que los ASG presentan ventajas neurocognitivas comparados con los APG administrados a dosis comparativas adecuadas.

Cabe destacar que últimamente, con la utilización habitual de los ASG, ha ido emergiendo un perfil de efectos secundarios metabólicos, como son el aumento de peso, la diabetes mellitus tipo II o las dislipemias. Respecto del aumento de peso, afecta predominantemente a la clozapina y a la olanzapina, y, en menor medida, a la amisulprida, la risperidona y la quetiapina, lo que obliga a valorar la prescripción, puesto que afecta al medio y largo plazo y puede deteriorar tanto la calidad de vida como las expectativas vitales, aunque intervenciones precoces, con monitorización del peso y consejo nutricional, podrían minimizar las complicaciones asociadas a este efecto adverso. En un metaanálisis, publicado en 1999, las ganancias ponderales medias a las 10 semanas de tratamiento fueron 4,45 kg para la clozapina, 4,15 kg para la olanzapina, 2,10 kg para la risperidona y 0,04 kg para la ziprasidona<sup>29</sup>.

El caso de la clozapina es especial. De hecho, llama poderosamente la atención que el primer «atípico», el ASG clozapina, que sigue siendo el antipsicótico de referencia para el tratamiento de la esquizofrenia resistente, no sea utilizado tanto como sería deseable en los pacientes que muestran una respuesta nula, escasa o parcial a otros antipsicóticos<sup>22</sup>. Actualmente sabemos que el riesgo de agranulocitosis, que se situaba en el 1%, se reduce, con los controles hematológicos, al 0,2-0,3%, con valores bajos de mortalidad del orden del 0,01%<sup>30</sup>. Por otra parte sabemos también que la clozapina reduce de manera muy importante el comportamiento suicida de los esquizofrénicos, y se ha demostrado en este aspecto superioridad sobre la olanzapina y otros antipsicóticos<sup>30</sup>. Dado que alrededor del 10% de los pacientes esquizofrénicos se suicidan, esta acción antisuicidio hace que actualmente los beneficios de su utilización sean claramente superiores a los riesgos y, en este sentido, la Food and Drug Administration americana ha aprobado la clozapina para el tratamiento de pacientes esquizofrénicos con comportamientos suicidas recurrentes<sup>30</sup>.

#### *Utilización de antipsicóticos en los trastornos conductuales del anciano con demencia*

El tratamiento de los trastornos conductuales en la demencia del anciano sigue basándose en la administración de fármacos antipsicóticos, a pesar de que



la eficacia de estos fármacos, tanto de los de primera como de los de segunda generación, es moderada-baja, con resultados de eficacia cercanos a los que se obtienen con un placebo<sup>31</sup>. Recientemente se ha producido un aumento de la utilización de los ASG, debido a su supuesto mejor perfil de seguridad y eficacia en este grupo de pacientes.

Un estudio realizado en Cataluña (5 centros, 592 pacientes) revela que el 31,1% de los pacientes geriátricos institucionalizados son tratados con antipsicóticos, el 74% de ellos con ASG. En este estudio, y para cualquiera de las indicaciones estudiadas, la risperidona fue el ASG más utilizado (el 46,2% de los tratamientos), situándose a continuación la olanzapina (23,8%). El 67,8% de los tratamientos con risperidona se aplicaron a pacientes diagnosticados con trastornos conductuales por demencia<sup>32</sup>.

La revisión sistemática realizada por Lee et al<sup>33</sup> en 2004, que identifica sólo 5 ensayos clínicos aleatorizados, controlados, doble ciego, en los que se evaluaban la risperidona y la olanzapina en el tratamiento de los síntomas psicológicos y conductuales en la demencia, concluye que, según la evidencia disponible, los ASG no se muestran más eficaces que los clásicos, ni presentan un mejor perfil de reacciones adversas<sup>33</sup>.

De los ASG, tan sólo la risperidona tiene la indicación autorizada, aunque los nuevos datos de seguridad contenidos en las notas informativas 3/2004 y 4/2004 de la AEMPS<sup>34,35</sup> han obligado a un nuevo redactado más restrictivo. Estas notas recogen y aportan nuevos datos de seguridad sobre la utilización de risperidona y olanzapina en estos pacientes (triple riesgo de accidentes cerebrovasculares en pacientes de edad avanzada con demencia, tratados con olanzapina o risperidona, y doble riesgo de mortalidad en los tratados con olanzapina respecto a placebo).

---

## **Evolución del consumo de antidepresivos y antipsicóticos en España**

Como mencionábamos al inicio de este artículo, la oferta de antidepresivos y antipsicóticos ha crecido de forma espectacular en los últimos años. La importancia de la enfermedad mental y la rentabilidad de su tratamiento han favorecido la incorporación de novedades terapéuticas y el aumento de indicaciones aprobadas, gracias a una investigación que no sólo descubre nuevos fármacos, sino también más posibilidades terapéuticas. Para corroborar estas palabras, y conocer la evolución de este mercado, se han utilizado los datos de las ventas en España, según IMS Health que recoge las cifras de los medicamentos vendidos a través de mayorista a Oficinas de Farmacia (OF), a precio de

venta del laboratorio (PVL), desde 1997 a 2004, ambos inclusive.

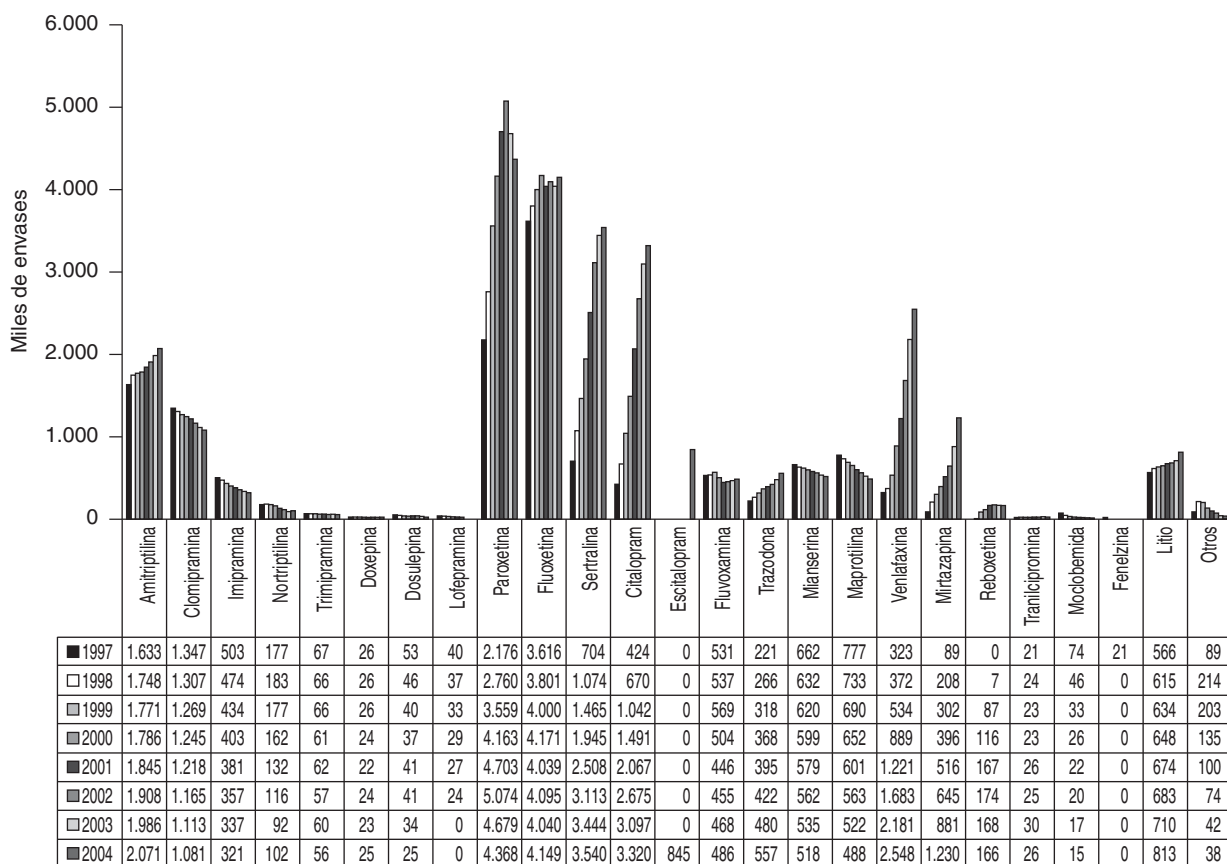
En la figura 1 se describe la evolución de las ventas de los antidepresivos, que en cifras globales ha pasado de 14,14 millones de envases en 1997 a 26,79 en 2004, con un incremento del 89,24%. Los más vendidos fueron los ISRS, que pasan de 7,45 a 16,71 millones de envases, con un crecimiento en este período del 124,2%. La paroxetina es la más vendida, a pesar de que en los últimos años se observa una tendencia descendente que coincide con la aparición en el 2003 de los genéricos. La fluoxetina se mantiene con unas ventas estables en número de envases, pero con una disminución del valor en euros, debido a la existencia de genéricos desde 1999. La sertralina y el citalopram han aumentado sus ventas y cabe destacar el impacto de la aparición del escitalopram, justo cuando citalopram ha perdido la protección de patente. Los ADT han experimentado un ligero descenso, pasan de 3,85 a 3,38 millones de envases (-4,3%) y los IMAO de 0,12 a 0,04 millones de envases (-56,8%).

Estas diferencias, que demuestran que la utilización de antidepresivos ha aumentado y que el consumo se ha decantado por los ISRS y por alguno de los nuevos, es mayor si consideramos no las ventas de unidades sino su valor en euros, que ha pasado de 168,61 a 447,11 millones de euros (165,17%). En la figura 2 puede observarse la evolución del impacto económico de los distintos antidepresivos en el período analizado. Por subgrupos, destaca el fuerte aumento en ventas de los ISRS que pasan de 136,43 a 309,72 millones de euros (127,02 %) y el descenso de los ADT de 8,69 a 7,61 millones de euros (-12,09%). Los IMAO pasan de 1,63 a 0,37 millones de euros. Destaca también el incremento de la venlafaxina, que en el año 2004 consiguió unas ventas de 85 millones de euros.

En el caso de los antipsicóticos se ha pasado de 11,74 a 12,65 millones de envases (7,75%). La sulpirida es el antipsicótico más vendido, con un consumo estable en el período analizado. En la figura 3 se observa un incremento de los ASG: risperidona, olanzapina, quetiapina, clozapina, amisulprida y ziprasidona, que pasan de 0,66 a 4,33 millones de envases y una disminución de los APG, excepto tiaprida, zuclopentixol y clotiapina. Destaca el descenso del haloperidol que pasa de los 2,18 a los 1,05 millones de envases en este período (-51,8%) y el de la tioridazina que, cuando se publique este artículo, ya se habrá retirado del mercado a solicitud del laboratorio titular.

Pero las mayores diferencias de nuevo se observan al analizar las ventas valoradas en euros, que han pasado de 61,84 a 317,46 millones de euros (413,35%). En la figura 4 puede verse el impacto económico que representa la utilización de los ASG. Los incrementos de risperidona y olanzapina en este período, dos de los medicamentos con mayor volumen en ventas durante

Figura 1. Ventas de antidepresivos a las oficinas de farmacia (envases).



ADT: amitriptilina, clomipramina, imipramina, nortriptilina, trimipramina, doxepina, dosulepina y lofepramina; ISRS: paroxetina, fluoxetina, sertralina, citalopram, escitalopram y fluvoxamina; ADH: trazodona, mianserina, maprotilina; ISRN-S: venlafaxina y mirtazapina; ISRN: reboxetina; IMAO: tranilcipromina, moclobemida, fenelzina; y litio.

Fuente: elaboración propia a partir de datos de IMS Health. Recoge el número de envases vendidos a las oficinas de farmacia a través de mayoristas.

2004 en el mercado español, han pasado de 22,3 a 123,9 (455,7%) y de 19,5 a 122,2 millones de euros (525,7%), respectivamente. La quetiapina y la ziprasidona también han experimentado incrementos destacados. El valor de las ventas de haloperidol muestra un notable descenso ya que, a pesar de seguir siendo uno de los antipsicóticos de referencia, ha visto reducida de forma significativa su utilización. Sin embargo, en los tres últimos años, se observa un cambio de tendencia y una estabilización de sus ventas.

### Discusión

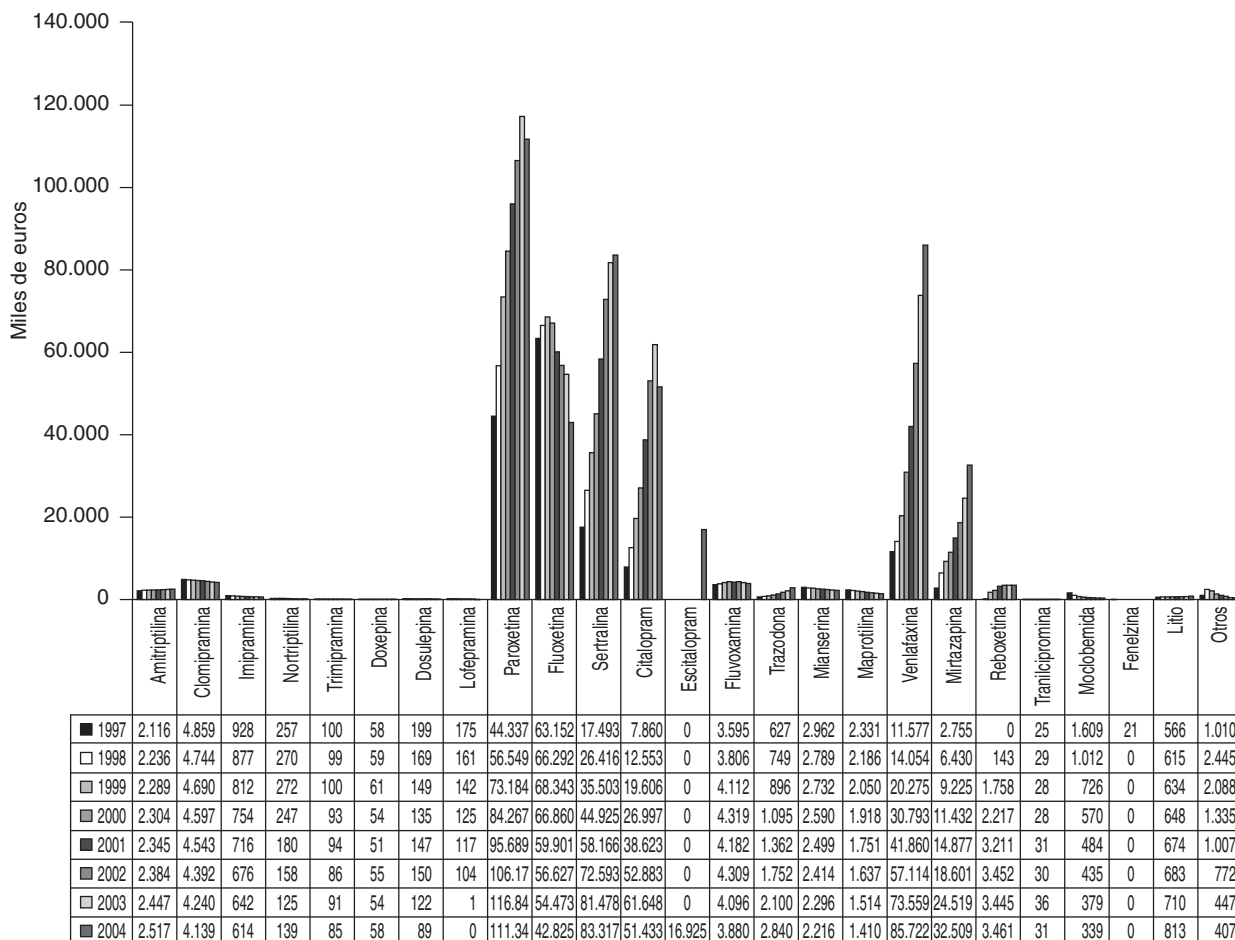
De los datos obtenidos destaca el fuerte crecimiento de los antidepresivos que pasan de 14,14 a 26,79 millones de envases, debido fundamentalmente al aumento del consumo de los ISRS y de venlafaxina y mirtazapina;

el resto se mantienen relativamente estable, excepto los IMAO, que descienden. De ello se deduciría que no ha habido una traslación en los hábitos de prescripción, sino un aumento en la prescripción de los nuevos antidepresivos.

La aparición en 1999 de los genéricos de fluoxetina, y en 2003 de los de paroxetina, podría ser uno de los motivos de la estabilización de las ventas de fluoxetina y de la disminución de las de paroxetina. La aparición en el mercado del escitalopram, enantiómero S puro del citalopram, puede haber derivado el consumo del citalopram, ya con genérico, hacia este nuevo antidepresivo de marca.

Si analizamos la evolución de la facturación, las diferencias son todavía más importantes, pasando de 168,61 a 447,11 millones de euros, lo que se atribuye al aumento de la utilización de los ISRS y de los nuevos antidepresivos, de mayor precio, dando lugar a un encarecimiento del tratamiento farmacológico de la depresión.

Figura 2. Ventas de antidepresivos a las oficinas de farmacia (en euros).



ADT: amitriptilina, clomipramina, imipramina, nortriptilina, trimipramina, doxepina, dosulepina y lofepramina; ISRS: paroxetina, fluoxetina, sertralina, citalopram, escitalopram y fluvoxamina; ADH: trazodona, mianserina, maprotilina; ISRN-S: venlafaxina y mirtazapina; ISRN: reboxetina; IMAO: tranilcipromina, moclobemida, fenzelina y litio.

Fuente: elaboración propia a partir de datos de IMS Health. Recoge las ventas realizadas a las oficinas de farmacia a través de mayoristas, y a precio de venta del laboratorio.

La dificultad de acceder a tratamientos psicoterapéuticos, de demostrada eficacia en el tratamiento de la depresión leve y moderada deja a los fármacos antidepresivos como opción terapéutica principal.

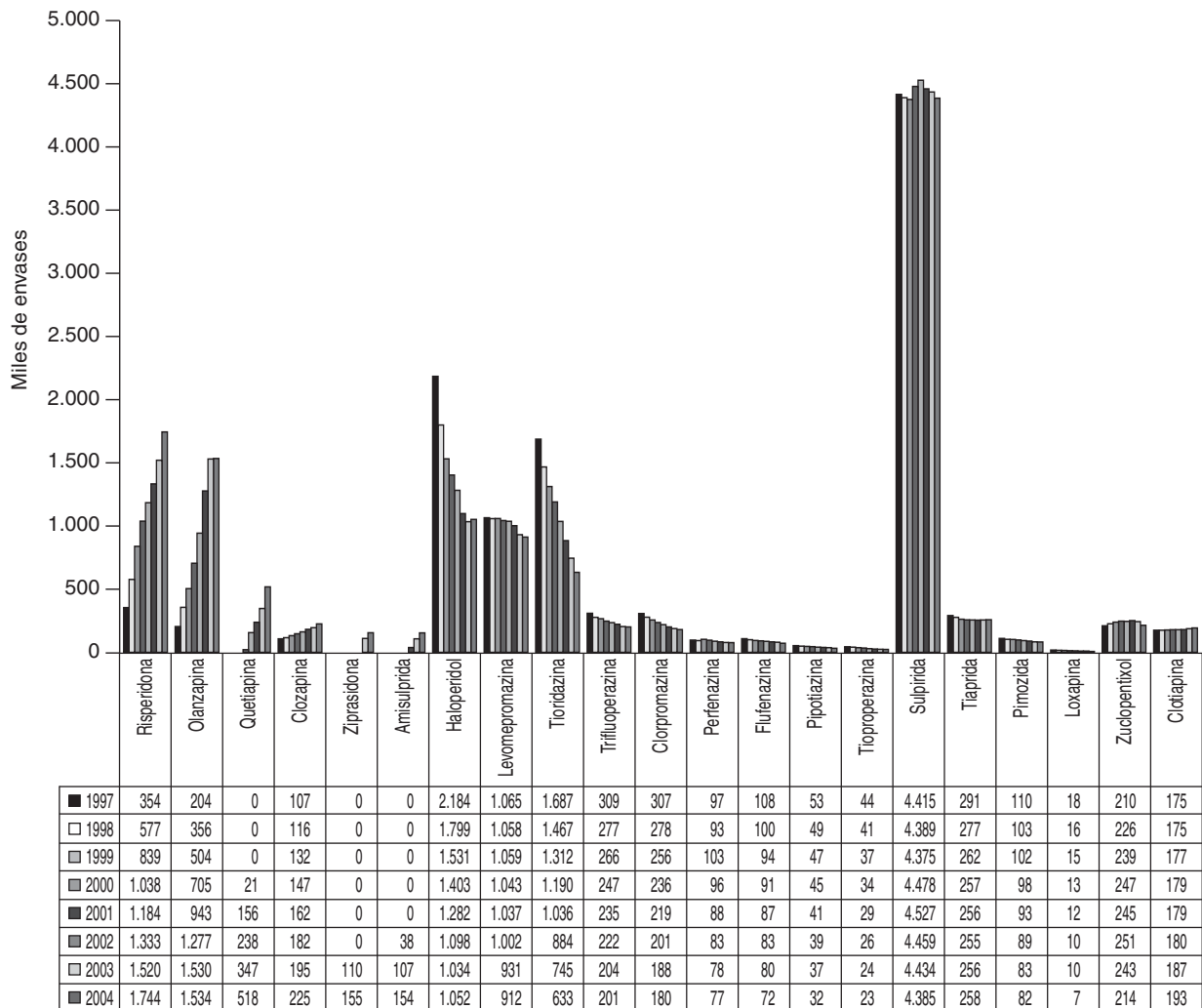
A pesar de que la prevalencia de la depresión mayor no parece haber variado, se realizan más diagnósticos de depresión, sobre todo en atención primaria. Muchas veces la presencia de un solo síntoma, como la tristeza, del que ni tan siquiera se ha investigado su calidad, intensidad, duración y relación con las circunstancias vitales del paciente, es suficiente para comenzar un tratamiento con antidepresivos.

El hecho de que en el tratamiento de la depresión no existan pautas claras de actuación, aceptadas por la mayoría de los prescriptores, que permitan reducir la amplia variabilidad que se observa en la práctica clí-

nica<sup>36</sup>, puede favorecer una prescripción inducida por el *marketing* promocional a través de actividades de formación continuada que no siempre son todo lo neutrales que deberían ser. Algunos autores<sup>37</sup> otorgan un alto peso específico a la influencia de la industria farmacéutica en los patrones altamente variables de prescripción de antidepresivos que estos autores encontraron en su medio.

Por otro lado, el aumento del número de indicaciones autorizadas de los ISRS (trastorno de ansiedad generalizado, trastorno de pánico, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno por estrés postraumático, bulimia nerviosa) ha contribuido al incremento de su utilización. Los ISRS, con un perfil básico «ansiolítico no sedante», son actualmente el tratamiento de primera línea en trastornos en los que antes se utilizaban

Figura 3. Ventas de antipsicóticos a las oficinas de farmacia (envases).



APG: haloperidol, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina, clorpromazina, perfenazina, flufenazina, pipotiazina, tioproperezina, sulpirida, tiaprida, pimozida, loxapina, zuclopentixol y clotiapina; ASG: risperidona, olanzapina, quetiapina, clozapina, ziprasidona y amisulprida.

Fuente: elaboración propia a partir de datos de IMS Health. Recoge el número de envases vendidos a las oficinas de farmacia a través de mayoristas.

las benzodiacepinas, con perfil básico «ansiolítico sedante», como el trastorno de ansiedad generalizado<sup>38</sup>.

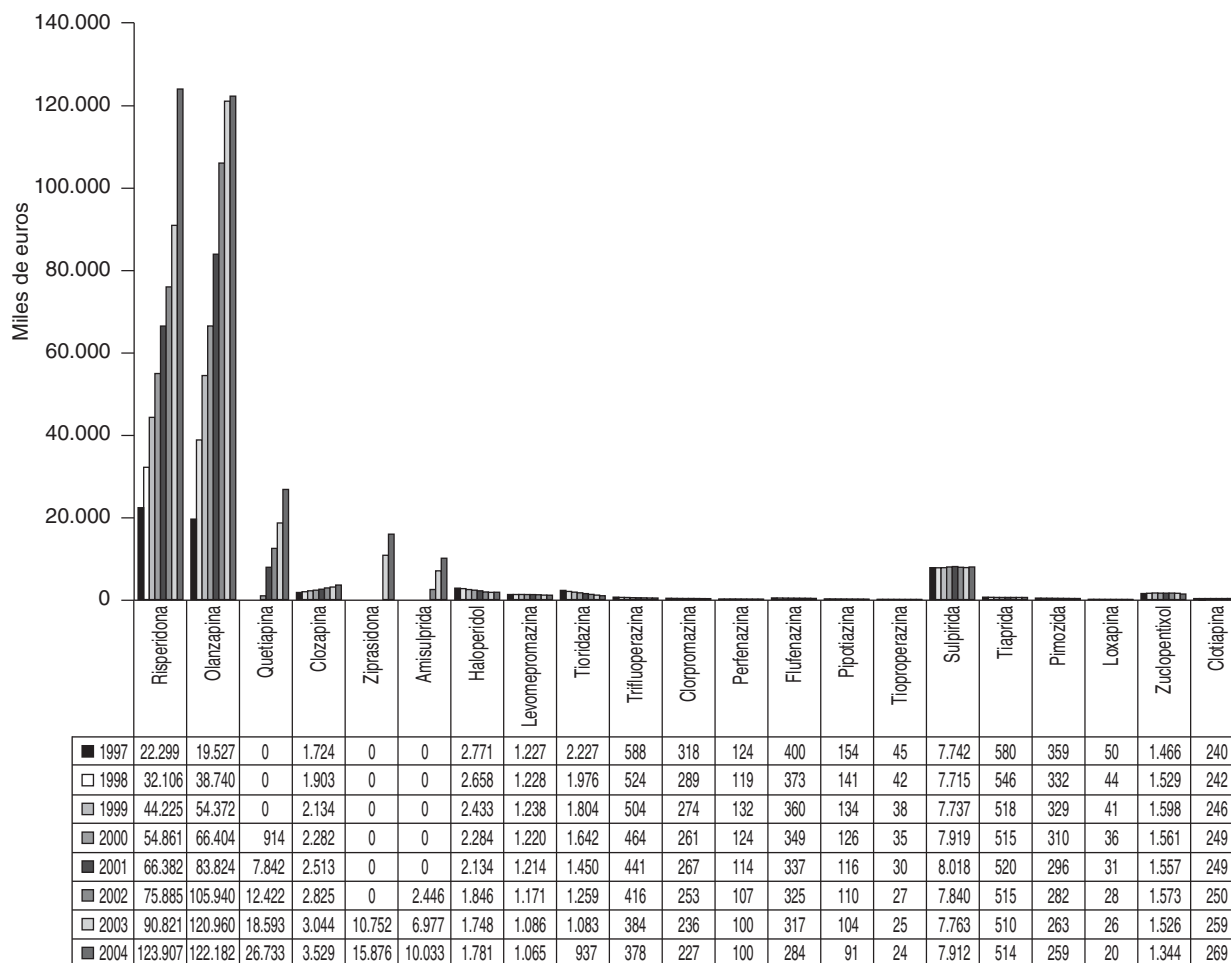
Estos aspectos explicarían el aumento de la utilización en estos últimos años de los antidepresivos<sup>39</sup>, sobre todo, como puede verse en las figuras 1 y 2, el de los ISRS y venlafaxina. Actualmente se considera que los ISRS, en el ámbito de atención primaria, serán mejor tolerados que los tricíclicos<sup>40</sup>.

Respecto de los datos de consumo de fármacos antipsicóticos, éstos sugieren un cambio en las pautas de tratamiento, produciéndose una parcial sustitución de la prescripción de APG por la de ASG. Disminuyen sobre todo el haloperidol y la tioridazina, y aumentan la risperidona y la olanzapina (fig. 3). Las diferencias de pre-

cio de estos medicamentos hacen que estos cambios sean espectaculares al considerar su valor en euros (fig. 4). Por un lado, dado que la prevalencia de la esquizofrenia no ha variado, los incrementos en la utilización de los ASG podría deberse básicamente a varios motivos: por ejemplo, las nuevas indicaciones aprobadas para algunos ASG, como el tratamiento de episodios maníacos asociados a trastornos bipolares (olanzapina, risperidona y quetiapina) y la prevención de recaídas de este mismo trastorno (olanzapina). En el tratamiento de mantenimiento, a pesar de que sólo la olanzapina tiene la indicación aprobada, también se utilizan otros antipsicóticos que, después de su uso en el episodio maníaco, no siempre son sustituidos o retirados.



Figura 4. Ventas de antipsicóticos a las oficinas de farmacia (en euros).



APG: haloperidol, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina, clopromazina, perfenazina, flufenazina, pipotiazina, tioproperezina, sulpirida, tiaprida, pimozida, loxapina, zuclopentixol y clotiapina; ASG: risperidona, olanzapina, quetiapina, clozapina, ziprasidona y amisulprida.

Fuente: elaboración propia a partir de datos de IMS Health. Recoge las ventas realizadas a las oficinas de farmacia a través de mayoristas, y a precio de venta del laboratorio.

Otro motivo que explicaría el aumento en el consumo de los ASG sería la mayor utilización de la polifarmacia antipsicótica, práctica no avalada por la evidencia científica, y que se asocia a mayores efectos secundarios y a mayores tiempos de estancia hospitalaria, pero no a mejorías clínicas evidentes<sup>41</sup>.

Un tercer motivo sería el aumento de la población anciana, gracias a la mayor esperanza de vida, que ha favorecido el crecimiento del mercado de los antipsicóticos utilizados en el tratamiento de los trastornos conductuales en la demencia del anciano. El abuso de los ASG, especialmente en la población ingresada en residencias geriátricas, su utilización en indicaciones no aprobadas, el desconocimiento de los riesgos que su uso comporta, han ayudado a los notables incremen-

tos de consumo que pueden constatar en las figuras 3 y 4.

La difusión de las alertas y la exigencia del visado para algunos tratamientos pueden contribuir a una reubicación de estos fármacos en la terapéutica. Estas iniciativas y un control de su cumplimiento son imprescindibles para asegurar una terapia efectiva, segura y eficiente, aunque pensamos que también sería conveniente la elaboración en un marco estatal y con la intervención e implicación de responsables de política sanitaria, de un consenso general, tipo OBRA americana (Omnibus Reconciliation Act de 1987), que permitiera una utilización más adecuada de estos antipsicóticos en una población tan frágil y desprotegida como la geriátrica.

En el campo del tratamiento farmacológico de la esquizofrenia, una serie de factores, básicamente metodológicos, descritos por Gilbody et al<sup>42</sup> dificultan el paso de las «condiciones ideales» de los ensayos clínicos aleatorizados (eficacia) a las «condiciones reales» del día a día asistencial (efectividad). Este y otros autores como Huidobro<sup>43</sup> opinan que para poder recomendar oficialmente en un sistema público la utilización de un tipo u otro de antipsicóticos como tratamiento de primera elección en la esquizofrenia, serían necesarios estudios independientes a largo plazo, con un diseño correcto y cercano a la realidad del tratamiento de la enfermedad.

En relación con la farmacoeconomía, las reducciones de costes de hospitalización, indirectos e intangibles, con los ASG aún no han sido suficientemente demostradas. Muchos trabajos publicados sobre la repercusión económica de los ASG fueron patrocinados por los laboratorios fabricantes, lo que cuestiona su imparcialidad<sup>43</sup>. Por otra parte, las grandes y a veces sorprendentes diferencias que se observan en los resultados de estos estudios y la falta de transparencia y de rigor metodológico de algunos de ellos limitan su credibilidad<sup>44</sup>.

Para finalizar, hay que recordar que los datos económicos utilizados en este trabajo son los de las ventas a OF, realizadas a través de mayorista, y a PVL. Por lo tanto, hay que destacar que el coste de estos fármacos para el Sistema Nacional de Salud (SNS) es mayor<sup>45</sup>. Como ilustración adjuntamos el análisis de los datos de consumo de olanzapina durante el año 2003. Comparando las ventas a OF (1,53 millones de envases y 120,96 millones de euros; precio medio por envase 79,06 €) y la dispensación a través del SNS (1,24 millones de envases con un importe total de 140,44 millones de euros; precio medio por envase 113,07 €), observamos un incremento medio del coste por envase del 43,02%, que se explica porque en el caso de las cifras del SNS se incluyen los márgenes de las OF, los de los mayoristas y el 4% del IVA. En este ejemplo hay que recordar que la olanzapina es un medicamento de aportación reducida (el 10% sin superar los 2,64 € por envase en el caso de trabajadores activos), por lo que la financiación pública cubre prácticamente la totalidad del importe.

Actualmente los datos de consumo del SNS son escasos y se divulgan con un notable retraso. Un acceso a datos más completos, de forma fácil y con actualizaciones frecuentes, permitiría adoptar medidas correctoras eficientes para un consumo que, a la luz de lo expuesto, no parece justificado.

#### Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. [Accedido 14 de Mayo 2004]. Disponible en: <http://www.who.int/es/>
2. Ayuso Mateos JL. Depresión: una prioridad en salud pública. *Med Clin (Barc)*. 2004;123:181-6.
3. Montero I, Aparicio D, Gomez-Beneyto M, Moreno-Kustner B, Reneses B, Usall J, et al. Género y salud mental en un mundo cambiante. *Gac Sanit*. 2004;18 Suppl 1:175-81.
4. Vázquez-Barquero JL, Díez-Manrique JF, Pena C, Aldama J, Samaniego Rodríguez C, Menéndez Arango V, et al. Community mental Health survey in Cantabria: a general description of morbidity. *Psychol Med*. 1987;17:227-41.
5. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, et al. Crossnational epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA*. 1996;276:293-9.
6. Castillo M. La mitad de los depresivos pueden ser en realidad enfermos bipolares. *El Correo Farmacéutico*; 4 de febrero de 2005.
7. Byrke JD, Regier DA. Epidemiología de los trastornos mentales. En: Hales RE, Yudofsky SC, Talbott JA, editors. *Tratado de Psiquiatría*. Barcelona: Ancora; 1996.
8. Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G, Anker M, Korten A, Cooper JE. Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychol Med Monogr Suppl*. 1992;20:1-97.
9. Williams JW, Mulrow CD, Chiquette E, Noël PH, Aguilar C, Cornell JA. Systematic review of newer pharmacotherapies for depression in adults: evidence report summary. *Ann Intern Med*. 2000;132:743-56.
10. Gumnick JF, Nemeroff CN. Problems with currently available antidepressants. *J Clin Psychiatry*. 2000;61 Suppl 10:5-15.
11. Thase ME. How should efficacy be evaluated in randomized clinical trials of treatments for depression? *J Clin Psychiatry*. 1999;60 Suppl 4:23-31.
12. De la Gándara J, Agüera L, Ferre F, Rojo E, Ros S. Eficacia y seguridad de la asociación de antidepressivos. *Actas Esp Psiquiat*. 2002;30:75-84.
13. Kennedy SH, Lam RW, Cohen NL. Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. IV: Medications and other biological treatments. *Can J Psychiatry*. 2001;46 Suppl 1:38-58.
14. Cardoner N, Lorán ME. Protocolos terapéuticos de la depresión aguda y crónica. *Medicine*. 2003;8:5679-84.
15. Bull SA, Hunkeler EM, Lee JY, Rowland CR, Williamson TE, Schwab JR, et al. Discontinuing or switching selective serotonin-reuptake inhibitors. *Ann Pharmacother*. 2002;36:578-84.
16. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa Ref: 2004/06, de 29 de junio de 2004. Uso de medicamentos Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina en el tratamiento de Trastornos Depresivos en niños y adolescentes. Disponible en: <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/serotonina.htm>
17. Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, Cottrell D, Cotgrove A, Boddington E. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet*. 2004;363:1341-5.
18. Drugdex® Editorial Staff. *Micromedex® Healthcare Series*. Vol. 124 exp 6/2005. [Accedido 31 Mayo 2005]. Disponible en: <http://www.cofb.net>
19. Mulsant BH, Alexopoulos GS, Reynolds CF, Katz IR, Abrams R, Oslin D, et al. Pharmacological treatment of depression in older primary care patients: the PROSPECT algorithm. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16:585-92.
20. Anónimo. Escitalopram. Un isomère du citalopram, sans aucun avantage thérapeutique. *Prescrire*. 2004;24:325-8.
21. Ribera R, Juárez JC. Consideraciones sobre el tratamiento farmacológico de los trastornos depresivos: De los inhibidores de la recaptación de serotonina a la reboxetina. *El Farmacéutico Hospitales*. 2004;156:36-43.

22. Kane JM, Malhotra A. El futuro de la farmacoterapia en la esquizofrenia. *World Psychiatry* (ed. esp.). 2003;1:81-6.
23. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ*. 2000; 321:1371-6.
24. Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W. New generation antipsychotics versus low potency conventional antipsychotics: a systematic review and metaanalysis. *Lancet*. 2003;361:1581-9.
25. Davis JM, Chen N, Glirck ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:553-64.
26. Rosenheck R, Perlick O, Bingham S, Liu Mares W, Collins J, Warren S, et al Effectiveness and cost of olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290:2693-702.
27. Tauscher J, Kafur J. Choosing the right dose of antipsychotics in schizophrenia. Lessons from neuroimaging studies. *CNS Drugs*. 2001;15:671-8.
28. Green ME. Recent studies on the neurocognitive effects of second-generation antipsychotic medication. *Curr Opin Psychiatry*. 2002;15:25-9.
29. Flores L, Sanmartí A. Antipsicóticos atípicos: una nueva etiología en la diabetes mellitus tipo 2. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:341-3.
30. Wagstaff AJ, Perry CM. Clozapine in prevention of suicide in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *CNS Drug*. 2003;17: 273-80.
31. Anónimo. Drugs for disruptive features in dementia. *DTB*. 2003;41:1-8.
32. Caro I, Ribera R, Pascual B, Ayestarán A, Aguas M. Utilización de fármacos antipsicóticos en pacientes geriátricos. Comunicación póster. XLVI Congreso de la Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología. Las Palmas de Gran Canaria, 9-12 de junio de 2004.
33. Lee PE, Gill SS, Freedman M, Bronskill SE, Hillmer MP, Rochon PA. Atypical antipsychotic drugs in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review. *BMJ*. 2004;329:75.
34. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa Ref: 2004/03, de 9 de marzo de 2004. Nuevos datos de seguridad sobre los antipsicóticos Olanzapina y Risperidona en el tratamiento de pacientes ancianos con psicosis o trastornos de conducta asociados a demencia. Disponible en: <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/serotonina.htm>
35. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa Ref: 2004/04, de 10 de mayo de 2004. Risperidona: Riesgo de episodios isquémicos cerebrales en pacientes con demencia. Restricción de las condiciones de uso. Disponible en: <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/serotonina.htm>
36. Navarro-Rubio MD, Giménez N, Casasa A, Piro Ibáñez M. Depresión y guías de práctica clínica: ¿evidencia o confusión? *Med Clin (Barc)*. 2000;114 Supl 2:52-6.
37. De las Cuevas C, Sanz E. Do therapeutic indications of antidepressants change from one year to another? *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2004;13:309-14.
38. Hoenh-Saric R. Revisión de los antidepresivos en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada. En: Vallejo J, Sánchez Planell L, Diez C, Menchón JM, editores. La neurosis de angustia en el siglo XXI. Barcelona: Ars Médica; 2004.
39. Alonso MP, Abajo FJ, Martínez JJ, Montero D, Martín-Serrano G, Madurga M. Evolución del consumo de antidepresivos en España. Impacto de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. *Med Clin (Barc)*. 1997;108:161-6.
40. Mac Gillivray S, Arroll B, Hatcher S, Ogston S, Reid I, Sullivan F, et al. Efficacy and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants in depression treated in primary care: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003;326:1014.
41. Centorrino F, Goren JL, Hennen J, Salvatore P, Kelleher JP, Baldessarini RJ. Multiple versus single antipsychotic agents for hospitalized psychiatric patients: case-control study of risks versus benefits. *Am J Psychiatry*. 2004;161:700-6.
42. Gilbody S, Wahlbeck K, Adams C. Randomized controlled trials in schizophrenia: a critical perspective on the literature. *Acta Psychiatr Scand*. 2002;105:243-51.
43. Huidobro Pérez-Villamil A. Tratamiento psicofarmacológico de la esquizofrenia. En: Cerebro y Salud mental. Madrid: Ed. Mapfre; 2002. p. 321-56.
44. Launois R, Toumi M, Reboul-Marty J, Lançon C. Le coût de la maladie: un labyrinthe inextricable ou une aide à la décision? Le cas de la schizophrénie. *L'Encéphale* 1998; XXIV:83-9.
45. Anónimo. Grupos terapéuticos y Principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud durante 2003. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. 2004;25:121-4.