

Funcionalidad, calidad de vida y uso de recursos de salud de olanzapina vs risperidona y antipsicóticos típicos: resultados de 3 años del estudio *schizophrenia outpatient health outcomes* (SOHO) en la región andina

Cecilia Adrianzén¹, Martín Dossenbach², Leadbetter M³, Grupo de Estudio SOHO-Región Andina

RESUMEN

Objetivo: evaluar los resultados de salud y los costos relacionados de los medicamentos antipsicóticos disponibles, haciendo énfasis en olanzapina, en ambientes naturalísticos de atención ambulatoria. **Métodos:** 572 pacientes con esquizofrenia (CIE-10 ó DSM-IV) quienes iniciaron o cambiaron a una medicación antipsicótica oral fueron enrolados en bloques de 10 pacientes: 5 para olanzapina y 5 para otro antipsicótico diferente de olanzapina de acuerdo a la prescripción de ese momento. La efectividad se midió a través del cambio promedio en el puntaje de la escala de Impresión Clínica Global de Severidad de la enfermedad (ICG-S). "Respuesta clínica" fue definida como la disminución ≥ 2 puntos en la ICG-S si el basal fue ≥ 4 y disminución ≥ 1 si el basal fue ≤ 3 . "Minimamente sintomático" se definió al hecho de alcanzar un puntaje de 1 ó 2 en la ICG-S luego del basal. Se registraron los eventos adversos emergentes del tratamiento, el uso de medicación concomitante y las causas de abandono de la medicación. **Resultados:** el SOHO-Región Andina enroló 272, 97 y 65 pacientes en monoterapia con olanzapina, antipsicóticos típicos (AT) y risperidona respectivamente. Tanto, olanzapina como risperidona fueron más efectivos que los AT en mejorar los síntomas generales, positivos y negativos a los 12, 24 y 36 meses, pero sólo olanzapina mostró diferencia significativa vs AT en mejorar los síntomas depresivos y cognitivos. Menos pacientes en olanzapina

presentaron SEP y eventos adversos sexuales. Los pacientes en olanzapina presentaron la menor tasa de disquinesia tardía a los 3 años. Más pacientes en olanzapina ganaron peso con una diferencia estadística significativa vs risperidona y AT. La ganancia promedio de peso con olanzapina fue 5 kilos y el mayor incremento se registró en los primeros 12 meses de tratamiento. **Conclusiones:** olanzapina, fue más efectiva que los AT en mejorar los síntomas depresivos y cognitivos con diferencia estadística, no así risperidona. Olanzapina fue mejor tolerada en términos de SEP, disquinesia tardía y compromiso de la función sexual. Se registró mayor ganancia de peso con olanzapina; sin embargo, la tasa de abandono por intolerabilidad fue menor. Estos resultados apoyan los mayores beneficios de los atípicos en términos de efectividad y tolerabilidad.

Palabras clave: esquizofrenia, olanzapina, risperidona, antipsicóticos típicos.

Recibido: 2 marzo 2007. Aceptado: 12 marzo 2007.

¹Investigación Clínica Elli Lilly Región LACMASS. ²Neurosciences Intercontinental Region and Japan. Eli Lilly Regional GmbH, Viena, Austria. ³ Universidad "El Bosque". Bogotá, Colombia. ⁴Clínica SAMEIN. Medellín, Colombia. ⁵CORI Australian Affiliate. Correspondencia: Cecilia Adrianzén. Eli Lilly and Co. Afiliada LACMASS. Las Begonias 441, Piso 11. San Isidro, Lima (Perú). E-mail: Adrianzen_Cecilia@Lilly.com

**FUNCTION AND LIFE QUALITY COMPARING
ANTIPSYCHOTICS OLANZAPINA AND
RISPERIDONA STUDY OF 3 YEARS STUDY IN
SCHIZOPHRENIC PATIENTS****ABSTRACT**

Objective: to evaluate the health results and the costs related to the available antipsychotics, with emphasis on olanzapine, in naturalistic outpatient settings. **Methods:** 572 patients with schizophrenia (ICD-10 or DSM-IV) who began or changed to an oral, antipsychotic were enrolled in blocks of ten: 5 patients for olanzapine and 5 for another antipsychotic, according to the prescription at that time. The effectiveness was measured by the mean change in score on the Global Clinical Impression of Severity of illness Scale (GCI-S). "Clinical response" was defined as the decrease ≥ 2 points on the GCI-S if the baseline score was ≥ 4 and the decrease ≥ 1 if the baseline was ≤ 3 . "Minimally symptomatic" was defined as reaching a score of 1 or 2 on the GCI-S after the baseline. Adverse events resulting from the treatment were recorded, along with the use of any concomitant medication and the causes of discontinuation of the medication. **Results:** The SOHO Andean Region enrolled 272, 97 and 65 patients in monotherapy with olanzapine, typical antipsychotics (TA) and risperidone respectively. Both olanzapine and risperidone were more effective than the TA in improving the general, positive and negative symptoms at 12, 24, and 36 months, but only olanzapine showed a statistically significant difference vs TA in depressive and cognitive symptoms. Less patients on olanzapine developed extrapyramidal symptoms (EPS) and adverse sexual events. The patients on olanzapine demonstrated the lowest rate of tardive dyskinesia at 3 years. More patients on olanzapine gained weight with a statistically significant difference vs risperidone and TA. The mean weight gain with olanzapine was 5 kg and the greatest increase was recorded in the first 12 months of treatment. **Conclusions:** olanzapine, but not risperidone, was more effective than typicals improving depressive and cognitive symptoms with statistical difference. Olanzapine was better tolerated in terms of EPS, tardive dyskinesia and sexual function impairment. A greater weight gain was recorded with olanzapine; however, the discontinuation rate due to intolerability was the lowest. These results support the greater benefits of Atypicals in terms of effectiveness and tolerability.

Key Words: schizophrenia, olanzapine, risperidone,

typical antipsychotic.

La esquizofrenia es una enfermedad heterogénea, por lo general de curso crónico y deteriorante¹. Se ha calculado que afecta aproximadamente al 1% de la población mundial² y en general se inicia a edad temprana, como la adolescencia tardía o adultez temprana³ ocasionando que el sujeto no pueda desarrollarse en los ámbitos académico y laboral, o deteriorando el nivel alcanzado, lo que genera además un alto costo social⁴.

El inicio formal de la enfermedad, o fase progresiva⁵ va precedido por el periodo prodrómico que muchas veces pasa desapercibido⁶. Los síntomas positivos de la esquizofrenia son los más llamativos y los que llevan a la familia a buscar ayuda psiquiátrica; sin embargo, esta enfermedad cursa con síntomas depresivos, negativos y de compromiso cognoscitivo lo cual explica el deterioro funcional de los pacientes⁷⁻⁹. Hoy se acepta que la mayoría de pacientes presenta diverso grado de deterioro y que el mayor deterioro se produce durante los primeros 5 a 10 años después del episodio inicial¹⁰.

El descubrimiento de los medicamentos antipsicóticos típicos (AT) o de primera generación (APG) significó un hito en la historia del tratamiento y del conocimiento de la etiopatogenia de la esquizofrenia. No obstante, la respuesta clínica se sustentaba de manera importante en la mejoría de los síntomas positivos de la enfermedad, mientras que los síntomas negativos permanecían iguales o eventualmente, empeoraban. Por otro lado, el perfil de tolerabilidad de los APG llevaba a interrupciones de la medicación con la consiguiente recaída y por ende, deterioro progresivo del paciente¹¹⁻¹⁶. Durante 1990 surgieron los antipsicóticos atípicos o de segunda generación (ASG) y otra vez se revolucionó el conocimiento, tratamiento y pronóstico de la enfermedad¹¹.

Olanzapina, una tienobenzodiazepina, es un fármaco antipsicótico con características atípicas. La eficacia y seguridad de olanzapina en el tratamiento de la esquizofrenia han sido demostradas en diversos estudios clínicos comparado con placebo^{17,18}, alopéridol^{19,20}, risperidona²¹ quetiapina²² y ziprasidona²³.

Las guías de tratamiento actuales recomiendan fuertemente el uso de ASG, menos clozapina, como tratamiento de primera elección para el manejo de la esquizofrenia^{24,25}. Sin embargo, no todos los ASG son iguales. Un meta-análisis independiente, publicado en el 2003, demostró que los ASG tales como clozapina, olanzapina, risperidona y amisulpride fueron superiores a los APG, mientras que los ASG: quetiapina,

ziprasidona y aripiprazol, fueron similares a los APG²⁶. En otro estudio independiente, auspiciado y conducido por el Instituto Nacional de Salud Mental de Estados Unidos de Norteamérica (NIMH) se encontró que tanto clozapina como olanzapina fueron superiores a risperidona y a haloperidol en mejorar los síntomas generales y síntomas negativos medidos con el PANSS puntaje total y PANSS subescala negativa respectivamente²⁷.

La mayor parte de la evidencia científica acerca de la eficacia y tolerabilidad de los ASG procede de estudios doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo (DCP), los cuales son absolutamente necesarios para establecer la eficacia y seguridad de un medicamento. Pero, los DCP pueden tener limitaciones como el tamaño pequeño de las muestras, el corto periodo de observación y rara vez están basados en poblaciones específicas²⁸. Además, los criterios de enrolamiento son bastante estrictos y por lo general se excluyen pacientes con comorbilidades tanto psiquiátricas como somáticas, abuso de sustancias, ideación suicida, uso de medicación concomitante y representan en menor medida a sujetos de sexo femenino o razas no caucásicas²⁹. Estas son las razones por las cuales no siempre se pueden extrapolar estos resultados a la práctica clínica real³⁰⁻³², razón por la cual los resultados de los DCP deberían ser complementados con estudios naturalísticos y observacionales que evalúen la efectividad y tolerabilidad de los tratamientos, los cuales pueden ser con frecuencia aplicables a la práctica clínica del mundo real³³. Ventajas adicionales son la posibilidad de incluir muestras más grandes de pacientes y por periodos de tiempo más extensos, bajo condiciones naturalísticas y con mínimos criterios de inclusión y exclusión³⁴. Por lo tanto, los estudios prospectivos observacionales son necesarios en el área de salud mental y están en la actualidad emergiendo de manera progresiva³⁵.

En esta línea de investigación está el estudio *Schizophrenia Care and Assessment Program* (SCAP), que tuvo como objetivo evaluar la relación entre el cuidado médico habitual proporcionado en diversos sistemas de salud y los resultados clínicos, humanísticos y económicos³⁶. En dos estudios observacionales y fármaco epidemiológicos se evaluó la efectividad y la tolerabilidad de olanzapina en comparación con otros antipsicóticos en una unidad hospitalaria en España y en pacientes ambulatorios; Estudio EUROPA y Estudio EFESO respectivamente^{37,38}.

A la fecha, el mayor estudio observacional y naturalístico realizado es el *Schizophrenia Outpatient Health Outcomes* (SOHO). Este estudio incluyó más de

18,000 pacientes en diversas partes del mundo y el periodo de observación fue de 3 años^{39,40}.

El presente artículo describe los resultados clínicos de eficacia y tolerabilidad de 3 años del estudio SOHO de la región andina que incluye Venezuela, Colombia y Perú.

MATERIAL Y MÉTODOS

El SOHO (identificado con el código F1D-SN-HGJR), es un estudio a 3 años, global, prospectivo y observacional de pacientes adultos con esquizofrenia. Fue diseñado para evaluar los resultados de salud y los costos relacionados con los medicamentos antipsicóticos disponibles ahora, con énfasis en olanzapina, en ambientes naturalísticos de atención ambulatoria.

Pacientes con diagnóstico de esquizofrenia (CIE-10 o DSM-IV) fueron ingresados al estudio a criterio de los psiquiatras participantes, siempre y cuando les fuese iniciado o cambiado un medicamento antipsicótico oral para el tratamiento de su enfermedad en el momento del ingreso al estudio. El investigador podía ofrecer la participación en el estudio sólo después de haber decidido y prescrito el tratamiento para el paciente según su criterio clínico.

Los psiquiatras participantes reclutaban a los pacientes en dos grupos de tratamiento: grupo 1: pacientes que iniciaran o cambiaran a olanzapina oral; grupo 2: pacientes que iniciaran o cambiaran a cualquier otro antipsicótico oral diferente de olanzapina.

Los pacientes firmaron el documento de consentimiento informado otorgando permiso para la recolección de información sobre su salud. Los datos fueron recolectados durante la visita inicial o basal, a los 3 y 6 meses después cada 6 meses hasta completar los 3 años.

Se recolectaron datos demográficos y clínicos. Se usó la Escala de Impresión Clínica Global-Severidad de la enfermedad (ICG-S), para evaluar la severidad global de la enfermedad y la severidad de los síntomas positivos, negativos, depresivos y cognoscitivos. Se registró también el porcentaje de pacientes que alcanzaran "respuesta clínica" (definida como la disminución ≥ 2 puntos en la ICG-S si el basal fue ≥ 4 y disminución ≥ 1 si el basal fue ≤ 3) y el porcentaje de pacientes que llegaran a estar " mínimamente sintomáticos" (definido como el hecho de alcanzar un puntaje de 1 ó 2 en la ICG-S luego del basal). Se registraron los eventos adversos emergentes del tratamiento como síntomas extrapiramidales (SEP), disquinesia tardía y compromiso de la función

sexual; el uso de medicación concomitante y las causas de abandono de la medicación.

El análisis estadístico fue realizado usando el programa SAS® versión 8.2 para *windows™* (SAS Institute, Cary, N.C.). Las variables continuas fueron descritas usando mediciones estadísticas tales como promedios y desviación estándar (SD). Las variables categóricas fueron descritas mediante el uso de frecuencias y porcentajes. Los pacientes con datos perdidos, fueron excluidos de los análisis más relevantes. Las diferencias entre olanzapina y los otros AP fueron evaluadas mediante análisis de varianza (ANOVA) para variables continuas y regresión logística para variables categóricas. El nivel requerido para obtener significancia estadística fue definida *a priori* como $p < 0.001$ para la muestra global.

RESULTADOS

Características demográficas

El SOHO global incluyó 18,629 pacientes enrolados en 37 países; el SOHO Intercontinental incluyó 27 países en 4 continentes; el SOHO latinoamericano enroló 2,671 pacientes, 572 (21.41%) pertenecieron a la región andina, distribuidos de la siguiente manera: Venezuela 271 pacientes, Colombia 201 pacientes y Perú 100 pacientes. El 76% ($n = 434$) de los pacientes de la región andina fueron prescritos en monoterapia con olanzapina ($n = 272$), AT ($n = 97$) y risperidona ($n = 65$) y en este grupo de pacientes está basado el presente informe.

Los datos demográficos y las características clínicas basales de estos pacientes están descritos en la tabla 1. Entre las características más relevantes se encontró que el promedio de edad de los pacientes que participaron en el estudio fue de 35.5 ± 12.07 años; la mayoría fueron varones (58.7%) y la duración promedio de la enfermedad para la totalidad de la cohorte al inicio del estudio fue de 12 años. La severidad general basal de la esquizofrenia fue de moderada a severa con ICG-S de 4.22 ± 1.09 . No se encontraron diferencias estadísticas significativas entre los grupos de tratamiento con respecto a la severidad total, severidad de síntomas positivos ni cognitivos. Los síntomas negativos y depresivos fueron más severos en el grupo olanzapina sin diferencia estadísticas significativa *vs* comparadores en el primer caso y con diferencia estadísticamente significativa *vs* AT en el segundo ($p = 0.007$).

No se encontraron diferencias estadísticas significativas entre los grupos de tratamiento con respecto a las características demográficas.

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas basales de los pacientes de la región andina que fueron prescritos con monoterapia.

| Característica | Olanzapina (n=272) | Risperidona (n=65) | Típicos (n=97) | Total (n=434) |
|--|-----------------------|-----------------------|-------------------|------------------|
| Edad promedio años (SD) | 34.62 (12.39) | 36.79 (12.38) | 37.13 (10.80) | 35.51 (12.07) |
| Porcentaje de varones | 62.8% | 50.8% | 52.6% | 58.7% |
| Duración promedio de Diagnóstico años (SD) | 11.14 (10.96) | 12.58 (10.67) | 13.37 (10.14) | 11.86 (10.76) |
| Primera vez que usaron antipsicóticos (%) | 14.9% | 21.9% | 9.4% | 14.7% |
| Promedio BMI (kg/m2) (SD) | 24.42 (3.82) | 25.37 (3.33) | 24.59 (4.48) | 24.60 (3.92) |
| Casado / pareja (%) | 26.7% | 34.5% | 20.0% | 26.3% |
| Vive independiente ^a (%) | 19.1% | 24.6% | 21.6% | 20.5% |
| Empleado-asalariado ^a n(%) | 13.0% | 15.4% | 14.4% | 13.7% |
| Con actividades sociales ^a (%) | 52.8% | 65.1% | 43.2% | 52.5% |
| Estado de salud ^b (Prom) (SD) | 50.51 (22.21) | 51.60 (24.47) | 57.20 (21.1) | 52.17 (22.45) |
| Calidad de vida ^c | 0.63 | 0.64 | 0.71 | 0.65 |
| Estado clínico basal (CGI-S promedio) (SD) | | | | |
| Síntomas generales | 4.32 (1.09) | 4.08 (1.20) | 4.05 (1.00) | 4.22 (1.09) |
| Síntomas positivos | 3.95 (1.47) | 3.92 (1.49) | 3.84 (1.30) | 3.92 (1.43) |
| Síntomas negativos | 3.96 (1.40) | 3.83 (1.33) | 3.52 (1.43) | 3.84 (1.41) |
| Síntomas depresivos | 3.13 (1.42) | 2.85 (1.23) | 2.57 (1.37) | 2.96 (1.40) |
| Síntomas cognitivos | 3.69 (1.27) | 3.57 (1.27) | 3.60 (1.48) | 3.65 (1.32) |

^a En las 4 semanas previas a la visita basal ^b Perspectiva del paciente al momento de la visita usando la VAS (Escala análoga visual) ^c Puntaje total del EuroQol.

Patrones de tratamiento

En la visita basal el 91.2% ($n = 522$) de los pacientes fueron prescritos con un antipsicótico en monoterapia y el 8.8% ($n = 50$) fueron prescritos con combinación de antipsicóticos. Las prescripciones de algún antipsicótico en monoterapia fueron: olanzapina, 272 pacientes; haloperidol, 40; otros típicos, 57; quetiapina, 14; risperidona, 65; clozapina, 52 y otros atípicos, 9 pacientes. 20 pacientes fueron prescritos con combinación de típicos, 29 con combinación de típico más atípico, uno con combinación de atípicos, 9 no iniciaron y 4 pacientes se perdieron en el seguimiento.

A los 3 años, el 81% de los pacientes con olanzapina permanecieron con su medicamento mientras que con risperidona sólo el 58.5% y con AT, el 28%. Como principal razón para abandono de medicación estuvo la falta de efectividad o efectividad incompleta. De los tres grupos de tratamiento, los pacientes con olanzapina abandonaron menos por falta de efectividad y por intolerabilidad en comparación con los otros dos grupos de tratamiento. Menor porcentaje de pacientes en el grupo olanzapina fueron prescritos con anticolinérgicos desde el basal hasta los 3 años, con diferencias estadísticamente significativas *vs* risperidona y AT (tabla 2).

Las dosis utilizadas están dentro de las aprobadas para cada medicamento. La dosis promedio inicial de olanzapina fue 10.17 (3.66) y a los 3 años fue 11.09 (4.43) (tabla 3).

Tabla 2. Porcentaje de pacientes que permanecieron con la medicación, razones para el cambio/retiro y uso de medicación concomitante desde el basal hasta los 3 años.

| Razón | Olanzapina | Risperidona | Típicos | P (Olz vs AT) | P (Risp vs AT) | P (Olz vs Risp) |
|---|------------|-------------|---------|---------------|----------------|-----------------|
| Permanecieron con la medicación | 81.1% | 58.5% | 28% | < 0.0001 | 0.0011 | 0.0064 |
| Razones para la discontinuación | | | | | | |
| Falta de efectividad | 43.7% | 66.7% | 68.9% | 0.0005 | 0.9227 | 0.0022 |
| Intolerabilidad | 16.8% | 29.2% | 41.1% | < 0.0001 | 0.2741 | 0.0255 |
| No cumplimiento | 22.1% | 20.4% | 38% | 0.0034 | 0.0437 | 0.9401 |
| Decisión del paciente | 31.3% | 30% | 25.4% | 0.5633 | 0.8459 | 0.7769 |
| Medicación concomitante desde el basal hasta los 3 años | | | | | | |
| Medicación concomitante | 75.0% | 89.5% | 98.8% | NC | NC | NC |
| Anticolinérgicos concomitantes | 17.9% | 66.7% | 90.4% | < 0.0001 | 0.0007 | < 0.0001 |
| Ansiolíticos concomitantes | 62.3% | 71.75 | 85% | < 0.0001 | 0.0219 | 0.2122 |

NC: No calculado por n pequeña.

Tabla 3. Dosis promedio usadas en la visita basal y a los 3 años.

| Dosis promedio (SD) | Basal | 3 Años |
|---|---------------------|-----------------|
| Olanzapina en monoterapia | 10.17 (3.66) | 11.09 (4.43) |
| Haloperidol en monoterapia | 12.87 (11.15) | 13.00 (9.49) |
| Otros típicos en monoterapia ^a | 432.69 (454.04) | 341.50 (416.70) |
| Quetiapina en monoterapia | 215.00 (261.13) | 468.75 (323.97) |
| Risperidona en monoterapia | 3.69 (1.40) | 4.87 (1.66) |
| Clozapina en monoterapia | T2: 162.50 (194.50) | 179.38 (132.73) |

^a Dosis equivalente a clorpromazina.

Efectividad

La mejoría clínica usando las diferentes subescalas de la ICG-S fue evaluada en cada grupo de tratamiento al año, 2 y 3 años (tabla 4). Olanzapina fue de forma significativa superior a AT en todos los grupos sintomáticos al año, dos y tres años de evaluación. Risperidona también fue superior a AT pero no alcanzó diferencia estadística significativa en todos los dominios sintomáticos (tabla 4). Con ambos atípicos se registraron porcentajes de respuesta cercanos al 90% a los tres años vs 66% con AT con diferencia estadística significativa. Asimismo, un porcentaje cercano al 80% de pacientes en atípicos se mantuvieron minimamente sintomáticos vs AT con diferencia estadística significativa.

Tolerabilidad

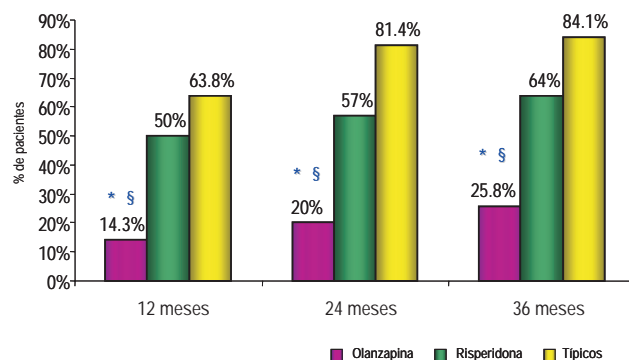
Los eventos adversos emergentes del tratamiento aparecen en la tabla 5. Un menor porcentaje de pacientes en olanzapina presentó síntomas extrapira-

Tabla 4. Efectividad medida con la escala CGI-S por grupo de tratamiento y por año.

| Cambio prom (SD) | Olanzapina | Risperidona | AT | P (olz vs AT) | P (Risp vs AT) |
|----------------------------------|--------------|--------------|--------------|---------------|----------------|
| Cambio en síntomas generales | | | | | |
| 12 Meses | -1.9 (1.42) | -1.75 (1.43) | -0.83 (1.14) | < 0.0001 | < 0.0001 |
| 24 Meses | -2.03 (1.49) | -1.63 (1.48) | -0.89 (1.43) | < 0.0001 | 0.0003 |
| 36 Meses | -1.92 (1.47) | -1.49 (1.68) | -0.75 (1.27) | < 0.0001 | 0.0003 |
| Cambio en síntomas positivos | | | | | |
| 12 Meses | -1.93 (1.64) | -1.79 (1.71) | -0.89 (1.28) | < 0.0001 | < 0.0001 |
| 24 Meses | -1.98 (1.69) | -1.88 (1.67) | -0.94 (1.49) | < 0.0001 | 0.0003 |
| 36 Meses | -1.88 (1.76) | -1.87 (2.00) | -0.94 (1.55) | < 0.0001 | 0.0005 |
| Cambio en síntomas negativos | | | | | |
| 12 Meses | -1.69 (1.48) | -1.58 (1.58) | -0.54 (1.26) | < 0.0001 | < 0.0001 |
| 24 Meses | -1.77 (1.50) | -1.54 (1.47) | -0.61 (1.31) | < 0.0001 | 0.0012 |
| 36 Meses | -1.74 (1.55) | -1.43 (1.75) | -0.41 (1.46) | < 0.0001 | 0.0018 |
| Cambio en síntomas depresivos | | | | | |
| 12 Meses | -1.23 (1.40) | -0.90 (1.28) | -0.43 (1.26) | 0.0015 | 0.1361 |
| 24 Meses | -1.33 (1.38) | -0.84 (1.14) | -0.46 (1.35) | 0.0016 | 0.0623 |
| 36 Meses | -1.27 (1.55) | -0.96 (1.23) | -0.41 (1.35) | 0.0007 | 0.0302 |
| Cambio en síntomas cognoscitivos | | | | | |
| 12 Meses | -1.36 (1.42) | -1.40 (1.45) | -0.66 (1.24) | < 0.0001 | 0.0002 |
| 24 Meses | -1.40 (1.44) | -1.14 (1.67) | -0.70 (1.58) | < 0.0001 | 0.0457 |
| 36 Meses | -1.34 (1.53) | -0.91 (1.79) | -0.40 (1.61) | < 0.0001 | 0.0185 |

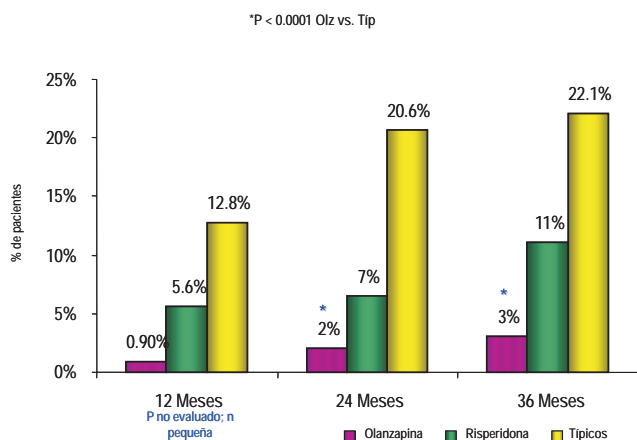
midales (disonía, acatisia o parkinsonismo) con diferencia estadísticamente significativa vs risperidona y AT en todas las mediciones. Un resultado similar se encontró cuando se analizaron los pacientes que no habían tenido SEP en el basal y que los presentaron a lo largo del estudio. Las tasas de SEP a los 3 años en pacientes que no habían tenido SEP en el basal fueron 2.4 veces mayores con risperidona y 3.2 veces mayores con AT que con olanzapina (gráfica 1). Se registró menor porcentaje de disquinesia tardía (DT) con olanzapina en pacientes con y sin DT al inicio del estudio, con diferencia estadísticamente significativa vs AT y no vs risperidona. Las tasas de DT a los 3 años

* P < 0.0001 Olz vs Tip § P < 0.0001 olz vs risp.



Gráfica 1. Porcentaje de pacientes que presentaron SEP y que no habían tenido SEP en el basal.

en pacientes que no habían tenido DT en el basal fueron: 3% con olanzapina, 11.1% con risperidona (3.7 veces mayores que con olanzapina) y 22.1% con AT (7 veces mayores que con olanzapina) (gráfica 2).



Gráfica 2: Porcentaje de pacientes que presentaron disquinesia tardía y que no habían tenido diskinesia tardía en el basal.

En la esfera sexual, un menor porcentaje de pacientes en olanzapina presentó pérdida de la libido desde el basal con diferencia en estadística significativa vs AT; y las tasas de pérdida de la libido a los 3 años en pacientes que no habían tenido pérdida de la libido en el basal fueron: 40.8% con olanzapina, 60.9% con risperidona y 68.1% con AT (tabla 5). También se evaluó impotencia/disfunción sexual y los porcentajes desde el basal hasta los 3 años fueron 36.6, 48.7 y 61.1% para olanzapina, risperidona y AT respectivamente ($p = 0.0001$ olz vs típicos) (gráfica 3). Otros eventos adversos registrados desde el basal hasta los 3 años fueron amenorrea y otros trastornos menstruales: 36.6, 52.4 y 71%; ginecomastia en 8.1, 12.5 y 10.9% y galactorrea: 12.5, 18.9 y 23.1% con olanzapina, risperidona y AT respectivamente y en los tres casos.

La percepción de funcionamiento sexual de los pacientes también fue evaluada y mostró que a los 3 años, un mayor porcentaje de pacientes en olanzapina (36.8%) manifestó no tener problemas vs 28% con risperidona y 26.8% con AT.

El cambio en el peso y en el IMC aparecen en la tabla 6 y gráfica 4. En el grupo olanzapina se registró la mayor ganancia de peso y ésta se dio de manera importante en los 12 primeros meses de tratamiento y permaneció relativamente estable en los siguientes dos años. La ganancia de peso promedio con olanzapina fue de 4.55 (± 6.16) kilos a los 12 meses, 4.50 (± 7.11) kilos a los 24 meses y 4.95 (± 7.85) kilos a los 36 meses.

Tabla 5. Eventos adversos desde el basal.

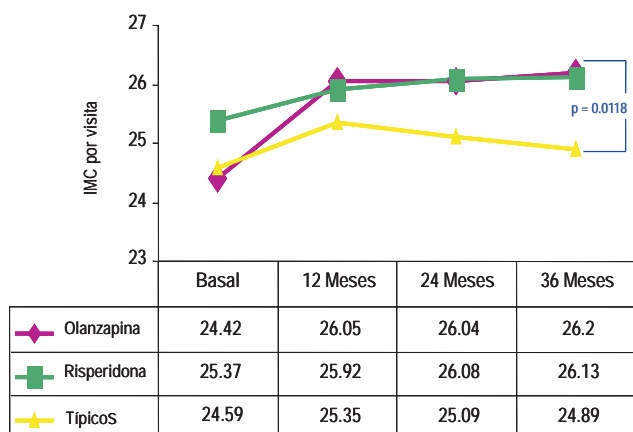
| Evento adverso | Olanzapina | Risperidona | AT | P (Olz vs AT) | P (Risp vs AT) | P (Olz vs Risp) |
|---|------------|-------------|-------|-----------------------------|----------------|-----------------|
| Distonía/acatisia/parkinsonismo desde el basal hasta | | | | | | |
| 12 Meses | 19.8% | 55% | 74.7% | < 0.0001 | 0.0051 | < 0.0001 |
| 24 Meses | 25.5% | 63% | 84.3% | < 0.0001 | 0.0021 | < 0.0001 |
| 36 Meses | 29.2% | 70.9% | 85.7% | < 0.0001 | 0.0143 | < 0.0001 |
| Distonía/acatisia/parkinsonismo desde el basal en pacientes que no tuvieron SEP en el basal | | | | | | |
| 12 Meses | 14.3% | 50% | 63.8% | < 0.0001 | 0.2204 | 0.0001 |
| 24 Meses | 20% | 57.1% | 81.4% | < 0.0001 | 0.0402 | 0.0001 |
| 36 Meses | 25.8% | 63.6% | 84.1% | < 0.0001 | 0.0419 | < 0.0001 |
| Disquinesia tardía desde el basal | | | | | | |
| 12 Meses | 2.5% | 6.9% | 14.6% | < 0.0001 | 0.2053 | 0.0042 |
| 24 Meses | 3.8% | 8.2% | 22.5% | < 0.0001 | 0.0499 | 0.0375 |
| 36 Meses | 5.4% | 12.5% | 23.9% | < 0.0001 | 0.1670 | 0.0184 |
| Disquinesia tardía desde el basal en pacientes que no tuvieron disquinesia tardía en el basal | | | | | | |
| 12 Meses | 0.9% | 5.6% | 12.8% | No calculado, N muy pequeña | | |
| 24 Meses | 2% | 6.5% | 20.6% | < 0.0001 | 0.0339 | 0.1205 |
| 36 Meses | 3% | 11.1% | 22.1% | < 0.0001 | 0.1700 | 0.0301 |
| Pérdida de la libido desde el basal | | | | | | |
| 12 Meses | 44% | 47.5% | 66.7% | < 0.0001 | 0.151 | 0.4043 |
| 24 Meses | 50.9% | 67.3% | 75.9% | < 0.0001 | 0.2322 | 0.0150 |
| 36 Meses | 54.9% | 72.7% | 80.5% | < 0.0001 | 0.2310 | 0.0108 |
| Pérdida de la libido desde el basal en pacientes sin pérdida de la libido en el basal | | | | | | |
| 12 Meses | 28.7% | 38.5% | 48% | 0.0739 | 0.5662 | 0.4452 |
| 24 Meses | 36.9% | 52.5% | 60.4% | 0.0424 | 0.4455 | 0.4707 |
| 36 Meses | 40.8% | 60.9% | 68.1% | 0.0063 | 0.5955 | 0.1302 |

Tabla 6. Cambios en el peso desde el basal por producto.

| | Olanzapina | Risperidona | Típicos | P (Olz vs AT) | P (Risp vs AT) | P (Olz vs Risp) |
|---|-------------|-------------|-------------|---------------|----------------|-----------------|
| Cambio promedio en el peso (SD) en kilos desde el basal | | | | | | |
| 12 meses | 4.55 (6.16) | 1.43 (5.15) | 1.95 (4.97) | 0.0001 | 0.9336 | 0.0004 |
| 24 meses | 4.50 (7.11) | 1.82 (6.56) | 1.41 (5.17) | 0.0003 | 0.4257 | 0.0211 |
| 36 meses | 4.95 (7.85) | 1.51 (8.00) | 0.53 (5.89) | < 0.0001 | 0.2054 | 0.0216 |
| Porcentaje de pacientes que aumentaron > 7% del peso corporal basal | | | | | | |
| 12 meses | 41.6% | 25.9% | 18.5% | < 0.0001 | 0.1190 | 0.0523 |
| 24 meses | 44.5% | 26.5% | 21.4% | 0.0004 | 0.4001 | 0.0243 |
| 36 meses | 47.5% | 29.8% | 17.9% | < 0.0001 | 0.1032 | 0.0470 |
| Cambio promedio en el IMC (SD) desde el basal | | | | | | |
| 12 meses | 1.67 (2.26) | 0.52 (1.89) | 0.70 (1.86) | 0.0002 | 0.7994 | 0.0003 |
| 24 meses | 1.66 (2.61) | 0.65 (2.37) | 0.48 (1.93) | 0.0005 | 0.5345 | 0.0174 |
| 36 meses | 1.82 (2.87) | 0.53 (2.92) | 0.18 (2.14) | < 0.0001 | 0.3395 | 0.0165 |

DISCUSIÓN

El estudio SOHO es el estudio observacional prospectivo más grande que se ha realizado hasta el momento. Características importantes de este estudio



Gráfica 4. Cambio en el índice de masa corporal (IMC) desde el basal.

son el largo periodo de observación y la posibilidad de incluir pacientes de diferentes países y continentes lo que permite establecer comparaciones. En este caso, la región andina estuvo representada con tres países: Venezuela, Colombia y Perú en los que se enrolaron 572 pacientes. Cabe destacar las altas tasas de permanencia en el estudio, 74% a los 36 meses de observación en la muestra total y 81% en el grupo olanzapina. El análisis de las causas para la discontinuación mostró que la principal razón fue la falta de efectividad o efectividad parcial y que con olanzapina se reportaron las menores tasas de discontinuación debido a falta de eficacia vs los comparadores. Ascher-Svanum, *et al* reportaron que con antipsicóticos atípicos, el tiempo para la discontinuación por cualquier causa fue mayor vs típicos ($p < 0.01$) y clozapina y olanzapina tuvieron tiempos más largos para la discontinuación vs perfenazina⁴⁰. En el estudio CATIE también se reportó que los pacientes tratados con olanzapina permanecieron mayor tiempo en el tratamiento y la discontinuación por falta de efectividad fue muy baja vs los otros antipsicóticos⁴¹.

En nuestro estudio más del 90% de los pacientes fueron prescritos con un sólo antipsicótico y los medicamentos más prescritos, además de olanzapina, fueron risperidona y medicamentos típicos; por ello, el análisis estadístico se realizó con estos grupos de pacientes. La dosis de medicamentos empleadas se ajustan a las pautas de prescripción que aparecen en los insertos de los productos y son menores a las que se emplearon en el estudio EUROPA³⁷ y similares a las reportadas en el estudio SOHO Intercontinental que incluye más de 8,600 pacientes pertenecientes de 27 países⁴².

En nuestros pacientes, tanto olanzapina como risperidona fueron superiores a AT en mejorar los

síntomas positivos y negativos con diferencia estadística significativa a los 12, 24 y 36 meses. Olanzapina mostró mayor efectividad que risperidona y AT en mejorar los síntomas depresivos, confirmando resultados de estudios clínicos previos¹⁹⁻²¹. Olanzapina también demostró ser más efectiva en mejorar los síntomas cognoscitivos con diferencia estadística vs AT a los 12, 24 y 36 meses de observación. La superioridad de olanzapina para mejorar el compromiso cognoscitivo fue descrita anteriormente en dos estudios de ensayo clínico^{43, 44}.

Cerca del 65% de los pacientes en olanzapina y risperidona alcanzaron respuesta a los 12 meses. En el estudio IC-SOHO la tasa de respuesta a los 12 meses con olanzapina fue 74% y la de risperidona fue 64%⁴². A los 3 años, las tasas de respuesta de olanzapina y risperidona fueron cercanas al 90% en el SOHO de la Región Andina.

Una característica esencial de los ASG es su reducida tendencia a producir SEP. En todas las mediciones, los pacientes en olanzapina presentaron menores tasas de SEP con diferencias estadísticas significativas vs AT y risperidona. Este hallazgo se correlaciona con la menor necesidad de prescribir medicación anticolinérgica en los pacientes en olanzapina. Las tasas de disquinesia tardía en pacientes que no habían tenido este evento adverso en el basal y que recibieron olanzapina confirman hallazgos de ensayos clínicos¹⁹⁻²¹. Al año 0.9% de los pacientes en olanzapina presentaron DT, 2% a los 2 años y 3% a los 3 años, es decir una razón de 1% por año; mientras que con risperidona las tasas fueron 5.6, 6.5 y 11.1% al año, dos y tres años respectivamente. Con la medicación típica se registraron las mayores tasas de DT como era de esperar (12.8, 20.6 y 22.1% al año, 2 y 3 años respectivamente).

Los eventos adversos relacionados con la función sexual fueron evaluados de manera consistente en este estudio. Nuestras observaciones a este respecto demostraron que la risperidona y los AT producen tasas mayores de pérdida de la libido, impotencia/disfunción sexual, amenorrea/otros trastornos menstruales, ginecomastia y galactorrea vs olanzapina. Estos efectos adversos podrían ser una consecuencia de niveles aumentados de prolactina en los pacientes tratados con este medicamento, situación que se ha documentado en la literatura^{45,46}. Con olanzapina pueden observarse elevaciones transitorias de prolactina que no llegan a exceder los valores normales en la mayoría de los casos⁴⁷.

La ganancia de peso con olanzapina ha sido documentada y se han identificado factores de riesgo

como bajo IMC al inicio del tratamiento, aumento del apetito y mayor mejoría clínica^{48,49}. En el SOHO-Región Andina también se registró mayor ganancia de peso con olanzapina que con risperidona y AT pero la mayor ganancia de peso se produjo en los primeros 12 meses de tratamiento, de allí la importancia de implementar tempranamente estrategias de prevención y/o control que han demostrado ser de gran utilidad y eficacia⁵⁰⁻⁵².

CONCLUSIONES

Los resultados del estudio SOHO-Región Andina mostraron que el grupo de pacientes que recibieron olanzapina presentaron las mayores tasas de permanencia en el tratamiento y las menores tasas de abandono por falta de efectividad vs risperidona y AT. Olanzapina y risperidona fueron iguales en efectividad para mejorar los síntomas positivos y negativos vs AT y olanzapina fue más efectiva que risperidona y AT en mejorar los síntomas depresivos y cognitivos de la esquizofrenia. Olanzapina fue mejor tolerada en términos de SEP, disquinesia tardía y compromiso de la función sexual. Se registró mayor ganancia de peso con olanzapina; sin embargo el abandono por intolerabilidad en este grupo fue el más bajo. La mayor ganancia de peso con olanzapina se registró en los primeros 12 meses de tratamiento lo que sugiere que se deben implementar precozmente los programas de estilos de vida saludables. Los psiquiatras de la región andina tienden a prescribir un sólo medicamento antipsicótico y a las dosis aprobadas.

Reconocimientos

El equipo del estudio SOHO-Región Andina está conformado por: Venezuela: Celso González, Danilo Martínez, Gerardo Rodríguez, José Jiménez, Lilian La Font, Héctor Borges, Carolina Carrillo, Nora Pacheco, Miriam Sánchez, Nésto Abdrades, María Fuenmayor, Lucrecia López, Alirio Pérez, Elba González, Rosa Hernández, Adele Mobili, Blanca Canabal y Fanny Rivero. Colombia: Rafael Alarcón, César Arango, César González, Severo Conde, Luis Valencia, Daniel Toledo, Ricardo de la Espriella, Mauricio Garzón, Ricardo Haydar, Humberto Molinello, Chafit Chain, Adolfo Ahumada, Jairo Palacios, Fabiola Navarro, Gabriel J López, Douglas Quintero. Perú: Pablo Adán, Roberto Gastiaburú, Hernán Zavalaga, Isabel Aspilcueta y José Cabrejos.

REFERENCIAS

1. Pull Ch. Diagnosis of schizophrenia: A review. In Schizophrenia/ Second edition. Edited by Mario Maj & Norman Sartorius. WPA Series Evidence and experience in psychiatry John Wiley & Sons USA 2002.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fourth edition-Text Revision (DSM-IV-TR) American Psychiatric Association, 2000; Washington DC.)
3. Andreasen NC. Symptoms, signs and diagnosis of schizophrenia. *Lancet* 1995; 346: 477-81.
4. Murray CJ, Lopez AD. The global burden of disease in 1990 and projected to 2020. Cambridge, Harvard University 1996.
5. Lieberman J. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 729-39.
6. McGlashan TH. Early detection and intervention in schizophrenia: research. *Schizophr Bull* 1996;22:327-45.
7. Blanchard JB, Nueser KT, Bellack AS. Anhedonia, positive and negative affect, and social functioning in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1998; 24:413-24.
8. Andreasen NC. Affective flattening and the criteria for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1979; 136: 944-7.
9. Binder J, Albus M, Hubmann W. Neuropsychological impairment and psychopathology in first-episode schizophrenic patients related to the early course of illness. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1997;248:70-7.
10. Lieberman J, Perkins D, Belger A. The early stages of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Biological Psychiatry* 2001;50: 884-97.
11. Fleischacker W. Pharmacological treatment of schizophrenia: A review. In: *schizophrenia*/Second edition. Edited by Mario Maj & Norman Sartorius. WPA Series Evidence and experience in psychiatry John Wiley & Sons USA. 2002.
12. Bressan RA, Costa DC, Jones HM. Typical Antipsychotic Drugs -D(2) Receptor occupancy and depressive symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res* 2002;56 (1-2):31-6.
13. Ichikawa J, Meltzer HY. Relationship between dopaminergic and serotonergic neuronal activity in the frontal cortex and the action of typical and atypical antipsychotic drugs. *Eur Arch Psych Clin Neurosci* Vol. 249, 1999.
14. Marder SR. Antipsychotic drugs and relapse prevention. *Schizophrenia Res* 1999;35:S87-S92.
15. Glazer WM. Extra pyramidal side effects, tardive dyskinesia, and the concept of atypicality. *J Clin.Psychiatry* 2000;61 Suppl 3:16-21.
16. Arana GW. An overview of side effects caused by typical antipsychotics. *J Clin Psych* 2000;61 Suppl 8:5-11.
17. Beasley CM, Tollefson GD, Satterlee W. Olanzapine vs placebo: results of a double blind, fixed dose olanzapine trial. *Psychopharmacology* 1996; 124: 159-67.
18. Beasley CM, Tollefson GD, Tran P. Olanzapine vs placebo and haloperidol: acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial *Neuropsychopharmacol* 1996;14:111-23.
19. Beasley CM Jr, Hamilton SH, Crawford AM. Olanzapine vs haloperidol: acute phase results of the international double-blind olanzapine trial. *Europ Neuropsychopharmacol* 1997; 7:125-37.
20. Tollefson GD, Beasley CM Jr, Tran PV, Street J, Krueger J, Tamura RN, et al. Olanzapine vs haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *Am J*

- Psych* 1997;154:457-65.
21. Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ. Double-blind comparison of olanzapine vs risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:407-18.
 22. Kinon B, Noordsy DL, Liu-Seifert H. Randomized, double-blind 6-month comparison of olanzapina and quetiapina in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder with prominent negative symptoms and poor functioning. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:453-61.
 23. Breier A, Berg P, Thakore J. Olanzapine versus ziprasidone: results of a 28-week double-blind study in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2005;162:1879-87.
 24. Lehman AF, Kreyenbuhl J, Buchanan RW. The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): updated treatment recommendations. *Schizophr Bull* 2004;30(2):193-217.
 25. Miller AL, Hall CS, Buchanan RW. The Texas medication algorithm project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2003 update. *Clin Psychiatry* 2004;65(4):500-8.
 26. Davies J, Chen N, Glick I. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60: 553-64.
 27. Volavka J, Czobor P, Sheitman B. Clozapine, olanzapine, risperidone and haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 255-62.
 28. Thornley B, Adams C. Content and quality of 2000 controlled trials in schizophrenia over 50 years. *BMJ* 1998;317(7167):1181-4.
 29. Stahl S. "Does evidence from clinical trials in psychopharmacology apply in clinical practice?" *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 6-7.
 30. McKee M, Britton A, Black N. Methods in health services research. Interpreting the evidence: choosing between randomized and non-randomized studies. *BMJ* 1999;319 (7205):312-5.
 31. Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *New England J Med* 2000;342(25):1887-92.
 32. Benson K, Hartz AJ. A Comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *New Eng J Med* 2000; 342(25):1878-86.
 33. Gorwood P. "Meeting everyday challenges: antipsychotic therapy in the real world" *Europ Neuropsychopharmacol* 2006; 16: S156-S162.
 34. Kasper S, Rosillon D, Duchesne I. Risperidone olanzapine drug outcomes studies in schizophrenia (RODOS): efficacy and tolerability results of an international naturalistic study. *Int Clin Psychopharmacol* 2001;16(4):179-87.
 35. Chouinard G, Kopala L, Labelle A. Phase-IV multicentre clinical study of risperidone in the treatment of outpatients with schizophrenia. The RIS-CAN-3 study group. *Can J Psych* 1998;43(10):1018-25.
 36. Haley JC, Russo PA, Buesching DP. "Schizophrenia care and assessment program, SCAP: a naturalistic approach to measuring schizophrenia outcomes". *Europ Neuropsychopharmacology* 1998; 8 (Suppl 2) :S217.
 37. Ciudad A, Gutierrez M, Cañas F. Safety and effectiveness of olanzapine in monotherapy: a multivariate analysis of a naturalistic study. *Progress Neuro-Psychopharm Biol Psych* 2005;29: 944-51.
 38. Gómez JC, Sacristán JA, Hernández J. The safety of olanzapina compared with other antipsychotic drugs: results of an observational prospective study in patients with schizophrenia (EFESO study) *J Clin Psych* 2000; 61: 335-43.
 39. Dossenbach M, Erol A, Mahfoud K. Effectiveness of antipsychotic treatments for schizophrenia: interim 6-month analysis from a prospective observational study (IC-SOHO) comparing olanzapine, quetiapine, risperidone, and haloperidol. *J Clin Psych* 2004; 65 (3): 312-21.
 40. Ascher-Svanum H, Zhu B, Faries D, Landbloom R, Swartz M, Swanson J. Time to discontinuation of atypical versus typical antipsychotics in the naturalistic treatment of schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2006;6:8.
 41. Lieberman JA, Stroup S, McEvoy J, Swartz M, Rosenheck R, Perkins D. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia: primary efficacy and safety outcomes of the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial. *N Engl J Med* 2005; 353:1209-23.
 42. Dossenbach M, Arango-Dávila C, Silva H. Response and relapse in patients with schizophrenia treated with olanzapine, risperidone, quetiapine, or haloperidol: 12-months follow-up of the Intercontinental Schizophrenia outpatient health outcomes (IC-SOHO) Study. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 (8):1021-30.
 43. Purdon SE, Jones BDW, Stip E. Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol. *Arch General Psych* 2000;57:249-58.
 44. Bilder R, Goldman R, Volavka J. Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psych* 2002;1018-28.
 45. Peuskens J. Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multinational, multicentre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol. Risperidone study group. *Br J Psychiatry* 1995;166(6):712-26.
 46. Huang ML, Van Peer A, Woestenborghs R. Pharmacokinetics of the novel antipsychotic agent risperidone and the prolactin response in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1993;54(3):257-68.
 47. Maguire GA. Prolactin elevation with antipsychotic medications: mechanisms of action and clinical consequences. *J Clin Psych* 2002;63 Suppl 4:56-62.
 48. Nemeroff CB. Dosing the antipsychotic medication olanzapine. *J Clinical Psych* 1997;58[SUPPL.10], 45-9.
 49. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Ame J Psych* 1999;156[11]: 1686-96.
 50. Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, Berisford MA, Goldstein D, Pashdag J. Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psych* 1999;60[6], 358-63.
 51. Evans S, Newton R, Higgins S. Nutritional intervention to prevent weight gain in patients commenced on olanzapina: a randomized controlled trial. Australian and New Zealand *J Psych* 2005;39:479-86.
 52. Kwon JS, Choi JS, Bahk WM. Weight management program for treatment-emergent weight gain in olanzapine-treated patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a 12-week randomized controlled clinical trial. *J Clin Psychi* 2006; 67(4):547-53.