

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

Adrianzén Cecilia¹, Dossenbach Martin², Leadbetter M³ y Grupo de Estudio SOHO-Región Andina

RESUMEN

Objetivo: evaluar los resultados de salud y los costos relacionados de los medicamentos antipsicóticos disponibles en el mercado, con énfasis en olanzapina, en ambientes naturalísticos de atención ambulatoria. **Métodos:** 572 pacientes ambulatorios 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 otros antipsicóticos (otro AP) diferente de olanzapina, de acuerdo a la prescripción de ese momento. Se analizó las conductas de riesgo, el nivel de funcionamiento, la calidad de vida y el estado con la escala EUROQOL-EQ-D5 y Escala Visual Análoga. Se evaluó además el uso de recursos de salud. El análisis comparó al grupo que recibió olanzapina con los subgrupos que recibieron risperidona y antipsicóticos típicos (AT) en monoterapia. **Resultados:** se encontró similar porcentaje de intentos de suicidio, abuso/dependencia de alcohol y arrestos en los tres grupos de tratamiento. Las tasas de conductas de hostilidad y agresividad fueron estadísticamente menores con olanzapina vs AT ($p = 0.0003$). Olanzapina y risperidona mostraron superioridad en mejorar/mantener un alto nivel de funcionamiento social, laboral y de vivienda vs AT. Olanzapina y risperidona mostraron mejores resultados en los 5 ítems de EQ-5D vs AT pero sólo olanzapina alcanzó diferencia estadística vs AT en auto cuidado, actividades cotidianas y ausencia de ansiedad/depresión. Mayor porcentaje de pacientes en olan-

zapina permanecieron con su medicación a los 3 años ($p < 0.0001$ Olz vs. AT); descontinuaron menos por problemas de eficacia o intolerabilidad ($p = 0.0005$ Olz vs AT y $p < 0.0001$ Olz vs AT respectivamente); y tuvieron las menores tasas de hospitalización. **Conclusiones:** olanzapina y risperidona fueron superiores a los antipsicóticos típicos en mejorar el funcionamiento global de los pacientes lo cual se puede traducir en mayor y mejor reintegración social. El estado de salud y la calidad de vida mejoraron con ambos atípicos pero sólo olanzapina fue superior a los típicos con diferencia estadística. Los pacientes con olanzapina permanecieron mayor tiempo en tratamiento y abandonaron menos el tratamiento por problemas de efectividad o intolerabilidad. Menos pacientes con olanzapina necesitaron hospitalización y consultas ambulatorias *versus* medicación típica lo cual puede significar ahorro en costos directos de la enfermedad.

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

Recibido: 2 marzo 2007. Aceptado: 16 marzo 2007.

¹Psiquiatra. Médico de Investigación Clínica Elli Lilly Región LACMASS. ²Medical leader Neurosciences Intercontinental Region and Japan. Eli Lilly Regional GmbH, Viena, Austria. ³Statistical Science CORI Australian Affiliate. Correspondencia: Cecilia Adrianzén. Gerente de Investigación Clínica. Eli Lilly and Co. Afiliada LACMASS. Las Begonias 441, piso 11. Lima (Perú). e-mail: Adrianzen_Cecilia@Lilly.com

FUNCTION AND LIFE EQUALITY WITH THE USE OF OLANZAPINE AND RISPERIDONE THREE YEAR STUDY IN SCHIZOPHREME PATIENTS

ABSTRACT

Objective: to evaluate the health results and the related costs of the antipsychotic medications available on the market, with emphasis on olanzapine, in outpatients with schizophrenia in naturalistic settings. **Methods:** 572 outpatients with schizophrenia (CIE-10 or DSM-IV) who began or changed to an oral antipsychotic medication were enrolled in blocks of 10 patients: 5 for olanzapine and 5 for other antipsychotics (AP) different to Olanzapine, according to the prescription at that time. The risk behaviors, the level of functioning, and the quality of life were analyzed with the EUROQOL-EQ-D5 scale and the Visual Analogue Scale. The use of health resources was also evaluated. The analysis compared the group that received olanzapine with the subgroups which received risperidone and typical antipsychotics (AT) in monotherapy. **Results:** similar percentages of suicide attempts, alcohol abuse/dependence and arrests were found in the three treatment groups. The rates of hostile and aggressive behavior were statistically lower with olanzapine vs TA ($p = 0.0003$). Olanzapine and risperidone proved superior in improving/maintaining a high level of social, work and housing status vs. TA. Olanzapine and risperidone showed better results in the 5 items of EQ-5D vs. TA but only olanzapine achieved a statistical difference vs. TA in self-care, daily activities and absence of anxiety/depression. A higher percentage of patients on olanzapine continued with the medication up to the three year endpoint ($p < 0.0001$ olanzapine vs TA); discontinued treatment less due to problems of efficacy or intolerability ($p = 0.0005$ olanzapine vs TA and $p < 0.0001$ olanzapine vs. TA respectively); had the lowest rates of hospitalization. **Conclusions:** olanzapine and risperidone were superior to the typical antipsychotics in improving the overall functioning of the patients which can be interpreted as greater and better social reintegration. The state of health and the quality of life improved with both atypicals but only olanzapine was statistically superior to the typicals. The patients on olanzapine remained in treatment for the longest period and abandoned treatment less due to problems of efficacy or intolerability. Less patients on olanzapine needed hospitalization and outpatient consultations versus typical medications which could mean savings in direct costs of the illness.

Key words: schizophrenia, observational study, typical antipsychotic medicines, functionality.

La esquizofrenia, es una de las enfermedades mentales más dramáticas y discapacitantes por tanto, requiere especial atención¹. El inicio es generalmente insidioso y muchas veces el periodo prodrómico pasa desapercibido hasta que emergen los síntomas positivos como delusiones, alucinaciones, lenguaje y conducta desorganizados^{2,3}. Hoy se sabe que la esquizofrenia incluye además síntomas negativos, depresivos y de compromiso cognoscitivo^{4,6}. La mayoría de pacientes presenta diverso grado de deterioro y el mayor deterioro se produce durante los primeros 5 a 10 años de enfermedad⁷.

La Guía Práctica de Tratamiento de los Trastornos Psiquiátricos de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA) define tres etapas de tratamiento: **1.** Fase aguda: tiene como objetivo aliviar o reducir los síntomas agudos para lograr una mejoría concomitante del papel funcional; **2.** Fase de estabilización: busca minimizar el estrés y la posibilidad de recaídas, ayudar en la adaptación a la vida en la comunidad y consolidar la remisión de la enfermedad; y **3.** Fase estable: busca asegurar que el paciente mantenga la mejoría funcional y un buen nivel de calidad de vida⁸. Este enfoque integral ha llevado a que se busquen alternativas de tratamiento cada vez mejores. En este momento los antipsicóticos atípicos o de segunda generación son considerados como fármacos de primera línea para el tratamiento de esta enfermedad por su eficacia sobre todos los síntomas de la enfermedad y su perfil de tolerabilidad y seguridad diferente a los antipsicóticos típicos (AT) o de primera generación⁹.

Diversos estudios de ensayo clínico han demostrado la superioridad de olanzapina *versus* haloperidol en términos de eficacia y tolerabilidad lo cual se traduce en mejor funcionalidad. En un estudio clínico, realizado en Europa, se aleatorizó 520 pacientes a olanzapina y 258 a haloperidol por 6 semanas. Los que respondieron, pasaron a una fase de mantenimiento de 46 semanas. Los pacientes con olanzapina requirieron menos hospitalizaciones ($p = 0.001$) y mayor porcentaje presentó mejoría $\geq 20\%$ en la escala de calidad de vida ($p = 0.003$) *versus* haloperidol. Una proporción significativa de pacientes en olanzapina trabajó a tiempo completo o parcial ($p = 0.021$) y participaron en trabajos productivos al menos 75% del tiempo ($p = 0.048$) *versus* haloperidol¹⁰.

En otro estudio clínico *versus* placebo y haloperidol, las dosis de 10 y 15 mg de olanzapina fueron de manera significativa superior a placebo en

mejorar la calidad de vida y fueron superiores a haloperidol sin alcanzar diferencia estadística^{11,12}.

Comparaciones entre antipsicóticos atípicos también han sido realizadas. En un estudio doble ciego, aleatorizado de 28 semanas se comparó olanzapina con risperidona. Olanzapina mostró superioridad en mejorar las relaciones interpersonales ($p = 0.011$), y el puntaje total de la escala de calidad de vida fue mayor con olanzapina sin diferencia estadística *versus* risperidona. El uso de recursos de salud fue similar, aunque discretamente menores con olanzapina¹³. En otro estudio doble ciego, paralelo, multicéntrico de 30 semanas realizado en Nueva Zelanda y Australia, se analizó la eficacia, seguridad y uso de recursos de salud de olanzapina *versus* risperidona. Los pacientes que recibieron olanzapina mostraron mayor reducción en el puntaje total del PANSS y BPRS *versus* los pacientes tratados con risperidona. Adicionalmente, los pacientes tratados con olanzapina mejoraron más en varios ítems de la escala de calidad de vida y en la encuesta de resultados de salud SF-36 y alcanzaron diferencia estadística *versus* risperidona en mejoría en fundamentos intrapsíquicos y menor limitación en el funcionamiento debido a problemas emocionales¹⁴. En un estudio comparativo *versus* quetiapina, olanzapina mostró mayor mejoría en la Escala de Funcionamiento Global (GAF por sus siglas en inglés), en algunos dominios de la escala de calidad de vida y en el nivel de esfuerzo que pusieron los pacientes en las consultas de rehabilitación ocupacional y psicosocial¹⁵.

Estos resultados requieren ser replicados en estudios clínicos observacionales y naturalísticos. Las ventajas de los estudios observacionales incluyen la posibilidad de tener muestras más grandes de pacientes por periodos más largos de tiempo, bajo condiciones naturalísticas y con mínimos criterios de inclusión y exclusión¹⁶.

El *Schizophrenia Care and Assessment Program* (SCAP) es un estudio naturalístico, prospectivo, longitudinal de 3 años que colectó información de pacientes adultos con esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo y trastorno esquizofreniforme (criterios DSM-IV). El objetivo fue evaluar la relación entre el cuidado médico usual proporcionado por diversos sistemas de salud y los resultados clínicos, humanísticos y económicos. Fue realizado en Estados Unidos de Norteamérica con 2 400 pacientes y en Australia con 300 pacientes. Este estudio demostró que el uso de antipsicóticos de segunda generación se asoció con menos visitas clínicas y más visitas de rehabilitación. A mejor funcionalidad y calidad de vida, menor

uso de servicios de salud, especialmente servicios de hospitalización¹⁷. Se analizó también la relación entre el uso de antipsicóticos de segunda generación y nivel de empleo y salarios. Este análisis se basó en 336 pacientes menores de 50 años quienes se mantuvieron estables con su medicación los 6 meses previos a entrar en el estudio. El análisis mediante el modelo de regresión de Tobit demostró la correlación positiva entre el uso de atípicos y salarios por mes (rango US \$ 107-122), y con horas y días de trabajo; aunque no fue significativo con relación al estado laboral actual. Los autores sugirieron que los atípicos impactan positivamente en el salario de los pacientes vía mejoría de los síntomas negativos y de la función cognoscitiva¹⁸.

El estudio EFESO es un estudio fármaco epidemiológico en esquizofrenia con olanzapina. De diseño observacional y prospectivo de 6 meses comparó los resultados del tratamiento con olanzapina *versus* otros antipsicóticos en pacientes ambulatorios con esquizofrenia. En el subgrupo de 114 pacientes de primer episodio (evolución menor de 1 año y en menores de 40 años de edad), a los 6 meses la actitud hacia la medicación fue significativamente mejor en el grupo olanzapina vs AT ($p = 0.002$); la calidad de vida mejoró más con olanzapina y risperidona vs AT¹⁹.

En un estudio abierto, paralelo, naturalístico de 12 meses, se evaluó pacientes estabilizados en monoterapia con olanzapina, risperidona y con AT solos o en combinación con otros medicamentos. El grupo en olanzapina mejoró más la calidad de vida vs risperidona, AT en monoterapia o en combinación con otros medicamentos²⁰.

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 años²¹.

En Latinoamérica se enrolaron 2,671 pacientes en 11 países. El análisis del estado funcional y calidad de vida al año mostraron superioridad de olanzapina y risperidona en mejorar el empleo, actividad social y calidad de vida *versus* típicos. Olanzapina también fue asociada con probabilidades significativamente mayores de vivir de manera independiente comparada con los antipsicóticos típicos²².

En el estudio *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness* (CATIE) auspiciado por el Instituto Nacional de Salud Mental de Estados Unidos de Norteamérica (NIMH por sus siglas en inglés) se enrolaron más de 1,400 pacientes con esquizofrenia crónica y se les siguió durante 18 meses para compa-

rar la efectividad, medida a través del tiempo para la discontinuación, de 4 antipsicóticos atípicos (olanzapina, risperidona, quetiapina y ziprasidona) *versus* perfenazina, un representante de los típicos. Este estudio trató de replicar las condiciones de tratamiento de la vida real para lo cual los criterios de enrolamiento fueron bastante amplios. La tasa de discontinuación fue de 74% y varió desde 64% hasta 82% según la medicación prescrita. Los resultados de la primera fase de este estudio demostraron que los pacientes tratados con olanzapina permanecieron mayor tiempo en el tratamiento y la discontinuación por falta de efectividad fue muy baja *versus* los otros antipsicóticos²³.

El presente artículo describe los resultados de 3 años de funcionalidad, calidad de vida y uso de recursos de salud del estudio SOHO de la Región Andina que incluye Venezuela, Colombia y Perú. Los resultados clínicos de efectividad, tolerabilidad y seguridad aparecen en Archivos de Neurociencias 2007; 2:86-94.

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 de los medicamentos antipsicóticos disponibles actualmente, con énfasis en olanzapina, en ambientes naturalísticos de atención ambulatoria.

Los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia (CIE-10 ó 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 de ingreso al estudio. El investigador podía ofrecer la participación en el estudio solo después de haber decidido y prescrito el tratamiento para el paciente según su criterio médico.

Los psiquiatras participantes reclutaban a los pacientes en dos grupos de tratamiento: grupo 1: pacientes que iniciaran o cambiaran a olanzapina; 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 funcionamiento a través del estado de vivienda, laboral y social. La calidad de vida y el estado de salud se midió a través de la escala de Calidad de Vida EUROQOL-EQ-D5 y Escala Visual Análoga. Se evaluó el uso de recursos de salud.

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 definido a priori como $p < 0.001$ para la muestra global y $p < 0.05$ para los análisis regionales.

RESULTADOS

Características demográficas y clínicas basales

El SOHO global incluyó 18,629 pacientes enrolados en 37 países; 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.

Las dosis promedio a los 3 años fueron en mg/d: olanzapina 11.09 (4.43), risperidona: 4.87 (1.66), y AT: 341.50 (416.70) en dosis equivalentes a clorpromazina.

Los datos demográficos y las características clínicas basales de estos pacientes están descritos en la tabla 1.

En la tabla 2 se presenta el porcentaje de pacientes que mejoraron o mantuvieron un alto nivel de estado laboral (definido como mejoría o mantenimiento de empleo remunerado o no remunerado); alto nivel de funcionamiento social (definido como mejoría o

mantenimiento de al menos 5 actividades sociales en un periodo de 4 semanas) y alto nivel de estado de vivienda (definido como mejoría o mantenimiento de vivienda independiente).

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 enfermedad 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/m ²) (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 independientemente ^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

^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.

Tabla 2. Funcionalidad de los pacientes prescritos con monoterapia desde el basal hasta los 3 años (porcentaje).

Característica	Olanzapina (n=272)	Risperidona (n=65)	Típicos (n=97)	P
Empleado-asalariado en el basal	13.0%	15.4%	14.4%	NS
Alto nivel de estado laboral (mejoría o mantenimiento de empleo remunerado y no remunerado)	44.8%	45%	33.3%	NS
Con actividades sociales en el basal (desde 4 semanas previas)	52.8%	65.1%	43.2%	
Alto nivel de funcionamiento social (mejoría o mantenimiento de al menos 5 actividades sociales en 4 semanas)	76.1%	71%	54.5%	= 0.001 Olz vs AT
Vive independientemente en el basal	19.1%	24.6%	21.6%	
Alto nivel de estado de vivienda (mejoría o mantenimiento de vivienda independiente)	29.4%	40.4%	14.9%	NS

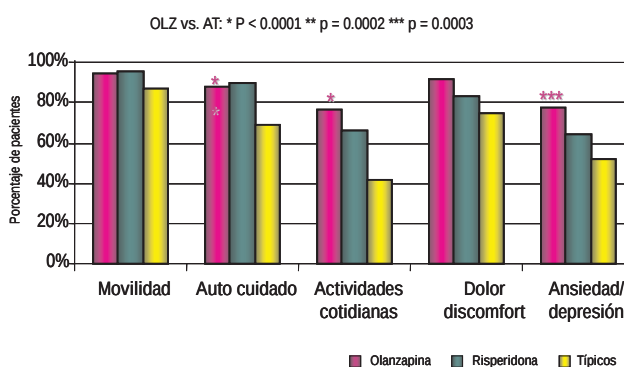
En cuanto a la conducta de los pacientes, el porcentaje de intentos de suicidio para la muestra total fue 4.7%, 8.7% y 9.3% al año, dos y tres años respectivamente. El porcentaje de intentos de suicidio al año fue algo menor en el grupo AT, pero en las mediciones de 2 y 3 años fue menor con ambos atípicos aunque sin diferencia estadística. La evaluación sobre otras conductas de los pacientes aparece en la tabla 3.

La calidad de vida medida con el puntaje total y con cada uno de las dimensiones de la Escala Euroqol-5D (EQ-5D) mostró superioridad de ambos atípicos sobre los típicos pero sólo olanzapina alcanzó diferencia estadística *versus* AT en el auto cuidado, actividades cotidianas y no presencia de ansiedad/depresión (gráfica 1). El cambio en el puntaje total de la Euroqol mostró superioridad de olanzapina y

risperidona a los 12 meses *versus* AT y sólo olanzapina alcanzó diferencia estadística *versus* AT a los 2 y 3 años.

Tabla 3. Conducta de los pacientes con monoterapia desde el basal hasta los 3 años.

Característica	Olanzapina (n=272)	Risperidona (n=65)	Típicos (n=97)	P
Abuso o dependencia de sustancia	6.8%	6.4%	11.6%	NS
Abuso o dependencia de alcohol	11.5%	8.5%	18.3%	NS
Arrestado o pasó tiempo en la cárcel	3.9%	6.3%	7.4%	NS
Hostilidad o agresividad	40.6%	42.9%	65.8%	= 0.0003 Olz vs AT
Víctima de violencia o crimen violento	6.8%	8.5%	13%	NS



Gráfica 1. Calidad de vida medida con Escala EQ-D5 desde el basal hasta los 3 años en pacientes prescritos con monoterapia en el basal.

La mejoría del estado de salud del paciente medido con la escala visual análoga mostró mayor mejoría con diferencia estadística en el grupo que recibió olanzapina *vs* AT ($p < 0.0001$).

La percepción del cumplimiento de la medicación fue mayor entre los pacientes que entre los clínicos. Los porcentajes de cumplimiento total a los 3 años según la percepción del paciente fueron: olanzapina: 73.2%, risperidona: 79.2% y AT: 51%; mientras que en la percepción de los médicos fueron: olanzapina: 65.9%, risperidona: 61.2% y AT: 41%. Ambos grupos coincidieron en que con los antipsicóticos atípicos el cumplimiento fue mejor *versus* AT.

Mayor porcentaje de pacientes con AT requirieron hospitalización desde el basal hasta los 36 meses, pero sólo olanzapina alcanzó diferencia estadística ($p < 0.0001$) (gráfica 2). La estancia hospitalaria, medida en días, fue menor en el grupo olanzapina sin diferencia estadística. A los 3 años el número de días de estancia hospitalaria fue 9.88, 23.87 y 14.70 días para olanzapina, risperidona y AT respectivamente, sin diferencia estadística. El número de consultas ambulatoria desde el basal hasta los 3 años fue menor

en risperidona con diferencia estadística *versus* olanzapina y AT.

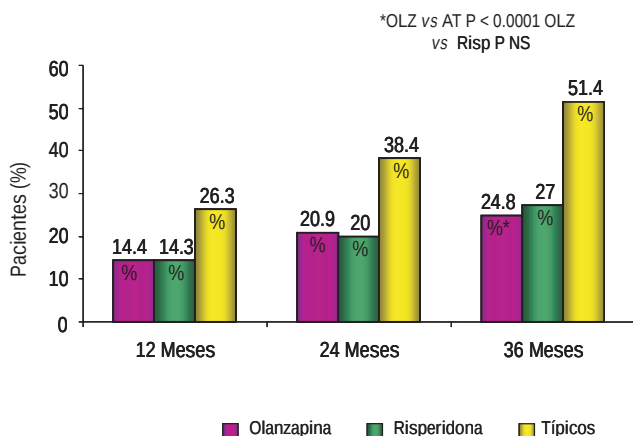
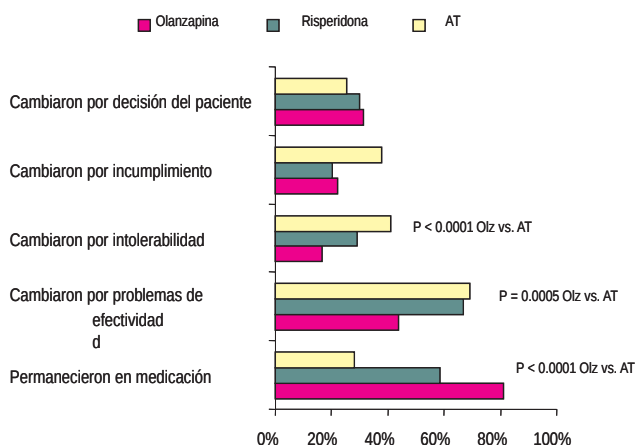


Gráfico 2: Porcentaje de pacientes que tuvieron al menos una admisión hospitalaria desde el basal hasta los 36 meses.

Por último, mayor porcentaje de pacientes en olanzapina se mantuvieron en la medicación de origen y en monoterapia. Menos pacientes en olanzapina suspendieron la medicación por falta de efectividad o efectividad incompleta *versus* AT ($p = 0.0005$) y *versus* risperidona ($p = 0.0022$). Menos pacientes suspendieron olanzapina por intolerabilidad *versus* AT ($p < 0.0001$) y *versus* risperidona ($p = 0.0255$). Menor porcentaje de pacientes en atípicos suspendió por falta de cumplimiento sin diferencia estadística entre los grupos y un porcentaje similar discontinuó por decisión del paciente (gráfica 3).



Gráfica 3. Permanencia en el tratamiento y razones para la discontinuación desde el basal hasta los 3 años.

DISCUSIÓN

La superioridad de los antipsicóticos atípicos sobre los típicos en términos de mayor efectividad, ha sido cuestionada en los últimos años. Mediante estudios de meta-análisis algunos autores sostuvieron que no habrían mayores diferencias entre atípicos y típicos^{24,25}. Sin embargo, otros autores sostienen que ciertos atípicos como clozapina, olanzapina, amisulprida y risperidona serían superiores a los típicos, mientras que ziprasidona, quetiapina y aripiprazol serían similares²⁶. El estudio CATIE referido anteriormente, concluyó que olanzapina fue el antipsicótico más efectivo en términos de menores tasas de discontinuación. Mientras que perfenazina, el representante de los típicos, fue similar a quetiapina, risperidona y ziprasidona. Cabe destacar que se ha cuestionado la dosis de olanzapina, que en el 40% de los pacientes llegó a 30 mg/día²³. En este estudio, la dosis promedio de olanzapina en el basal y a los 36 meses fue: 10.17 (3.66) y 11.09 (4.43) respectivamente, de acuerdo a lo establecido en el inserto del producto.

En la misma línea, se han realizado estudios para comparar la funcionalidad y la calidad de vida de los antipsicóticos atípicos *versus* los AT. Algunos autores no encontraron diferencias significativas²⁷ mientras que otros favorecen a los atípicos²⁸⁻³⁰. En un meta-análisis de 31 estudios clínicos los atípicos fueron mejores que los AT en mejorar los síntomas negativos y los resultados de la comparación de funcionalidad y calidad de vida fueron variables, aunque olanzapina tuvo los mejores resultados en funcionamiento psicosocial³¹.

En este estudio, el estado funcional basal de los pacientes enrolados fue pobre lo cual puede relacionarse con un tiempo de enfermedad promedio cercana a los 12 años y se sabe que el mayor deterioro ocurriría en los primeros 5 a 10 años de enfermedad². Observamos mayor mejoría en el funcionamiento del paciente, medido a través del estado laboral, funcionamiento social y estado de residencia, con ambos antipsicóticos atípicos *versus* los AT confirmando resultados de estudios de ensayo clínico^{10,11} así como también resultados de estudios naturalístico como el SCAP¹⁷, el análisis de 12 meses del estudio SOHO-Latinoamérica²² y el estudio fármaco epidemiológico EFESO¹⁹.

El análisis de la calidad de vida medida con la escala Euroqol-5D, mostró también mayor mejoría con los antipsicóticos atípicos *versus* AT. Los pacientes que recibieron olanzapina alcanzaron mejoría estadísticamente significativa *versus* AT en las dimensiones de

auto cuidado ($p = 0.0002$), actividades cotidianas ($p < 0.0001$) y ausencia de síntomas de ansiedad/depresión ($p = 0.0003$). Los pacientes calificaron su estado de salud usando una escala visual análoga. Con ambos atípicos se alcanzó mayor mejoría en el estado de salud *versus* AT ($p < 0.0001$ Olz vs AT y $p = 0.0012$ Risp vs AT). Resultados similares fueron encontrados en una cohorte de pacientes que fueron cambiados desde AT a atípicos y seguidos durante 3 años. Los pacientes informaron una mejor percepción de la calidad de vida y mayor reducción de la severidad de los síntomas, en particular de los síntomas depresivos con los atípicos³². La mejoría en la funcionalidad y en la calidad de vida de los atípicos, podría relacionarse con el mejor cumplimiento evaluado por los pacientes y por los clínicos.

Las tasas de intentos de suicidio al año, 2 y 3 años mostraron una tendencia ascendente entre el primer y segundo año (4.7% y 8.7% respectivamente) y casi se estabilizó en el tercer año: 9.3%. Las tasas de intentos de suicidio fueron levemente menores con los atípicos *versus* los AT sin diferencia estadística. Un análisis de la base de datos de seguridad durante 6 años de la FDA demostró que entre 10,118 pacientes, las tasas de intentos de suicidio y de suicidio no difirieron significativamente entre placebo y antipsicóticos atípicos (menos clozapina). Las tasas anuales de intentos de suicidio basado en pacientes expuestos-año fueron 3.3% con placebo, 5.0% con atípicos³³. Por otro lado, se ha demostrado la superioridad de clozapina en prevenir la conducta suicida³⁴.

Tanto olanzapina como risperidona controlaron mejor las conductas de agresividad/hostilidad pero solo olanzapina alcanzó diferencia estadística *versus* AT. El análisis de 6 meses de los 7,655 pacientes incluidos en el estudio SOHO Intercontinental demostró que olanzapina y risperidona fueron superiores en reducir la hostilidad y agresividad *versus* haloperidol³⁵. En un estudio doble ciego, aleatorizado de 12 semanas, se demostró que clozapina fue superior a olanzapina y ésta última fue superior a haloperidol en disminuir el número y la severidad de conductas de agresividad³⁶.

En cuanto a uso de recursos de salud, encontramos que mayor porcentaje de pacientes en AT requirieron hospitalizarse a lo largo de los 3 años de observación *versus* atípicos. El análisis de días de estancia hospitalaria reveló que fue menor con olanzapina mientras que el número de consultas ambulatorias fue menor con risperidona. Se ha demostrado que sí bien, el costo de olanzapina es superior, este medicamento genera ahorros en costos

de atención de salud *versus* haloperidol^{10,37} y *versus* risperidona y haloperidol³⁸ o por lo menos sería costo neutral³⁹. Sin embargo, hay recientes estudios que señalan que la efectividad de los atípicos *versus* AT en términos de calidad de vida y costos sería comparables⁴⁰. En el análisis costo-efectividad del estudio CATIE se demostró que perfenazina tendría la mejor relación costo-efectividad *versus* tres antipsicóticos atípicos; sin embargo, estos resultados no pueden ser extrapolados a todos los pacientes con esquizofrenia ya que en el grupo perfenazina se excluyeron pacientes con diskinesia tardía y por la alta tasa de discontinuación (74%). En este mismo estudio, el análisis costo-efectividad de olanzapina, risperidona y quetiapina, que sí incluyó pacientes con disquinesia tardía, fue favorable para olanzapina; si bien el costo de la medicación fue mayor, los costos directos fueron menores en el grupo olanzapina⁴¹.

Finalmente, la mayor permanencia en el tratamiento y las menores tasas de discontinuación por falta de eficacia o intolerabilidad en el grupo que recibió olanzapina, demuestran la mayor efectividad con este fármaco vs AT, lo cual semeja los resultados del estudio CATIE²³, de estudios en ensayo clínico^{10,11} y estudios observacionales^{19,21,35}.

Una limitación en nuestro estudio es el menor tamaño de la muestra del grupo prescrito con risperidona en monoterapia, por lo cual los resultados deben ser interpretados teniendo en cuenta este hecho.

CONCLUSIONES

En este estudio observacional y naturalístico de pacientes ambulatorios con esquizofrenia que fueron prescritos en monoterapia con olanzapina, risperidona y antipsicóticos típicos, se demostró que ambos atípicos fueron más efectivos que los típicos en mejorar el funcionamiento global de los pacientes lo cual se puede traducir en mayor y mejor reintegración social. El estado de salud y la calidad de vida mejoraron con ambos atípicos pero sólo olanzapina alcanzó diferencia estadística vs AT. Menos pacientes en olanzapina necesitaron hospitalización y consultas ambulatorias vs AT, lo cual puede significar ahorros en costos directos de la enfermedad. La menor hostilidad, la mejoría en el funcionamiento y en la calidad de vida puede significar ahorros en costos indirectos de la esquizofrenia. Los pacientes en olanzapina permanecieron mayor tiempo en tratamiento y abandonaron menos por falta de efectividad o por intolerabilidad.

REFERENCIAS

1. Cancro R, Meyerson A. Prevention of disability and stigma related to 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. Lieberman J, Perkins D, Belger A. The early stages of Schizophrenia: Speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Biol Psychiatry* 2001;50:884-97.
3. McGlashan TH. Early detection and intervention in schizophrenia: Research. *Schizophr Bull* 1996;22:327-45.
4. Blanchard JB, Nueser KT, Bellack AS. Anhedonia, positive and negative affect, and social functioning in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1998; 24: 413-24.
5. Andreasen NC. Affective flattening and the criteria for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1979; 136: 944-7.
6. 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.
7. Lieberman J, Perkins D, Belger A. The early stages of Schizophrenia: Speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Biol Psychiatry* 2001;50:884-97.
8. American Psychiatry Association. *Practice guidelines for the treatment of psychiatric disorder*. 2002, Washington.
9. Ichikawa J, Meltzer HY. Relationship between dopaminergic and serotonergic neuronal activity in the frontal cortex and the action of typical and atypical antipsychotic drugs. *Europ Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 249: IV/90-IV/98.
10. Gregor KJ, Hamilton SH, Edgell ET. Functional outcomes in schizophrenia. A European comparison of olanzapine and haloperidol. *Europ Neuropsychopharmacol* 1999; 9 (Suppl 5): 289.
11. Hamilton SH, Revicki DA, Genduso LA, Beasley ChM. Olanzapine versus placebo and haloperidol quality of life and efficacy results of the North American double-blind trial. *Neuropsychopharmacol* 1998;18:41-9.
12. Martin C. Impact of olanzapine on quality of life in schizophrenia. *Europ Psychiatry* 1996; 11(Suppl 4) 252s.
13. Grainger D, Edgell ET, Andersen J, Wang J. Resource use and quality of life of olanzapine compared with risperidone: results from an international randomized clinical trial. *Europ Neuropsychopharmacol* 1998; 8 (Suppl 2) S225-S6.
14. Gureje O, Miles W, Keks N, Grainger D, Lambert T, McGrath J. Olanzapine vs risperidone in the management of schizophrenia: a randomized double-blind trial in Australia and New Zealand. *Schizophren Res* 2003; 61: 303-14.
15. Kinon B, Noordsy DL, Liu-Seifert H. Randomized, double-blind 6-month comparison of olanzapine and quetiapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder with prominent negative symptoms and poor functioning. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 453-61.
16. Gorwood P. Meeting everyday challenges: Antipsychotic therapy in the real world. *Europ Neuropsychopharmacol* 2006; 16: S156-S62.
17. Haley JC, Russo PA, Buesching DP. Schizophrenia care and assessment program, SCAP: a naturalistic approach to measuring schizophrenia outcomes. *Europ Neuropsychopharmacol* 1998; 8 (Suppl 2):S217.
18. Salveker D, Slade E, Mustafa K. Differential effects of atypical antipsychotic medication on earnings of schizophrenia patients: estimates from a prospective naturalistic study. *Pharmacoeconom* 2006; 24(2): 123-39.
19. Montes JM, Ciudad A, Gascón J, Gómez JC, Grupo de estudio EFESO. Safety, effectiveness, and quality of life of olanzapine in first-episode schizophrenia: a naturalistic study. *Progress in Neuropsychopharmacol Biol Psych* 2003; 27: 667-672.
20. Ritsner MS, Gibel A. The effectiveness and predictors of response to antipsychotic agents to treat impaired quality of life in schizophrenia: A 12-month naturalistic follow-up study with implications for confounding factors, antidepressants, anxiolytics, and mood stabilizers. *Progress in Neuropsychopharmacol Biol Psych* 2006; In press
21. Dossentbach M, Erol A, el Mahfoud K, et al. 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.
22. Assuncao S, Gargoloff P, Silva H, Aguilar J, Landa Fournais P, Adan P. Estado Funcional y calidad de vida en pacientes latinoamericanos con esquizofrenia tratados con un antipsicótico atípico o típico: Resultados de 12 meses del estudio Intercontinental Schizophrenia Outpatients Health Outcomes (IC-SOHO). *Vertex Rev Arg de Psiquiatría* 2005; 16: 332-41.
23. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, for the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) investigators. Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. *N Eng J Med* 2005; 353: 1209-23.
24. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P for the National Schizophrenia Guideline Development Group Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *Schizophrenia Research* 1999;35:51-68.
25. Leucht S, Pitschel-Walz, GD, Kissling AG. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophren Res* 1999;35:51-68.
26. Davies JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psych* 2003; 60: 553-64.
27. Tempier R, Pawliuk N. Atypical versus conventional antipsychotic medication: Impact on subjective quality of life of patients with schizophrenia or related disorders. *Europ Psych* 2000; Suppl 2: S411.
28. Podes DM, The quality of life in schizophrenia atypical antipsychotics. *Europ Neuropsychopharmacol* 2003; Suppl 4: S297.
29. Voruganti L, Cortese L, Oweyemi L, Kotteda V, Cernovsky Z, Zirul S, et al. Switching from conventional to novel antipsychotic drugs: results of a prospective naturalistic study. *Schizophren Res* 2002; 57: 201-8.
30. Corrigan PW, Reinkle RR, Landsberger SA, Charate A, Toombs GA. The effects of atypical antipsychotic medication on psychosocial outcomes. *Schizophren Res* 2003;63:97-101.
31. Gregor KJ, Hamilton SH, Edgell ET Functional outcomes in schizophrenia: A European comparison of olanzapine and haloperidol. *Europ Neuropsychopharmacol* 1999;9 (Suppl 5):289.
32. Zhang PL, Santos JM, Newcomer J, Pelfrey BA, Jonson MC, Erausquin GA. Impact of atypical antipsychotics on quality of life, self-report of symptom severity, and demand of services in chronically psychotic patients. *Schizophren Res* 2004; 71:137-144.
33. Khan A, Khan SR, Leventhal RM, Brown WA. Symptom reduction and suicide risk among patients treated with placebo in antipsychotic clinical trials: an analysis of the Food and Drug Administration database. *Am J Psych* 2001; 148:1449-54.
34. Meltzer HY, Alphas L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi

- A, et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International suicide prevention trial (InterSePT). *Arch Gen Psych* 2003; 60:82-91.
35. Bitter I, Czobor P, Dossenbach M, Volavka J. Effectiveness of clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidone, and haloperidol monotherapy in reducing hostile and aggressive behavior in outpatients treated for schizophrenia: a prospective naturalistic study (IC-SOHO). *Europ Psych* 2005;20: Issues 5-6:403-8.
36. Krakowski M, Czobor P, Citrome L, Bark N, Cooper T. Atypical antipsychotic agents in the treatment of violent patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psych* 2006; 63: 622-9.
37. Almond S, O'Donnell O. Cost analysis of the treatment of schizophrenia in the UK. *Pharmacoecono* 1998; 13: 575-88.
38. Almond S, O'Donnell O, McKendrich J. The cost-analysis compared with haloperidol and risperidone in the treatment of schizophrenia in the UK. *Europ Neuropsychopharmacol* 1999; 9 (Suppl 5): 289-90.
39. Revicki DA. Pharmacoeconomic studies of atypical antipsychotics drugs for the treatment of schizophrenia. *Schizophren Res* 1999; 35: S101-S9.
40. Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, et al. Randomized controlled trial of the effect on quality of life of second vs First-Generation antipsychotic drugs in schizophrenia cost utility of the latest antipsychotic drugs in schizophrenia study (CUTLASS 1). *Arch Gen Psych* 2006; 63:1079-87.
41. Rosenheck RA, Leslie DL, Sindelar J, Miller EA, Haiqun L, Stroup TS, et al. Cost-effectiveness of second-generation antipsychotics and perphenazine in a randomized trial of treatment for chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2006; 163:2080-9.