

Resultados clínicos de 3 años del estudio *Schizophrenia Outpatients Health Outcomes* (SOHO) en Argentina

Pedro Gargoloff¹, Gerardo García-Bonetto², Roxana Galeno³, Enrique Ortíz⁴,
Alberto Godino⁵, Eliana Gris⁷, Cecilia Adrianzén⁷

RESUMEN

Objetivo: describir resultados clínicos del estudio Schizophrenia Outpatients Health Outcomes (SOHO) en Argentina. **Material y métodos:** estudio naturalístico, observacional, prospectivo de 3 años, que comparó pacientes ambulatorios con esquizofrenia que iniciaron o cambiaron a olanzapina oral o a cualquier otro antipsicótico (AP). La efectividad se midió con la escala de impresión clínica global-esquizofrenia. Se registraron otras mediciones de efectividad y eventos adversos emergentes. **Resultados:** Argentina enroló 186 pacientes en olanzapina y 175 en otro AP. Los pacientes con olanzapina mejoraron con mayor rapidez que el otro grupo AP con diferencia estadística en el primer y segundo año. Las tasas de respuesta clínica fueron estadísticamente superiores para olanzapina vs otro AP (92.4 y 75.4%, respectivamente, $p = 0.0001$) y las tasas de recaída fueron similares entre los grupos (25.9 y 28%, respectivamente, $p = 0.7436$). Las tasas de síntomas extrapiramidales y diskinesia tardía fueron estadísticamente menores con olanzapina; el aumento de peso fue estadísticamente mayor durante el primer año, pero no en el tercero. Más pacientes descontinuaron su medicación prescrita debido a falta o respuesta incompleta debido a intolerabilidad. **Conclusiones:** estos resultados apoyan la observación de mayor mejoría clínica con olanzapina que con otros AP en sitios de atención del mundo real. Mayor proporción de pacientes en el grupo olanzapina ganó $\geq 7\%$ del peso corporal basal sin diferencia estadística vs otros AP. Al tercer año mayor proporción de pacientes en otro AP ganó \geq del peso corporal basal

sin diferencia estadística vs el grupo olanzapina. Algunas limitaciones en el diseño y heterogeneidad del grupo otro AP y la naturaleza de los estudios observacionales deben ser tomadas en cuenta al interpretar estos resultados.

Palabras clave: agentes antipsicóticos, olanzapina, esquizofrenia, observacional.

THREE-YEAR CLINICAL RESULTS FROM THE SCHIZOPHRENIA OUTPATIENTS HEALTH OUTCOMES (SOHO) STUDY IN ARGENTINA

ABSTRACT

Objective: to describe the clinical outcomes of the Schizophrenia Outpatients Health Outcomes (SOHO) study in Argentina. **Methods:** naturalistic, observational, prospective and 3-year study that compared outpatients who started or changed to oral olanzapine or to any

Recibido: 15 junio 2009. Aceptado: 19 junio 2009.

¹Clínica City Bell, Buenos Aires, Argentina. ²Hospital Neuropsiquiátrico Provincial de Córdoba, Córdoba, Argentina. ³Instituto Neurociencias, Mendoza, Argentina. ⁴Hospital de Clínicas "José de San Martín", Buenos Aires, Argentina. ⁵Hospital Italiano de Córdoba, Córdoba, Argentina. ⁶Centro Preventivo Asistencial "Jesús Nazareno", Mendoza, Argentina. ⁷Médico de Investigación Clínica Eli Lilly & Co. Afiliada Latino Americana y Caribeña (LACMASS). Correspondencia: Cecilia Adrianzén. Médico de Investigación Clínica Eli Lilly & Co. Afiliada Latino Americana y Caribeña (LACMASS). Dirección: Las Begonias 441, Piso 11, San Isidro, Lima (Perú). E-mail: Adrianzen_Cecilia@Lilly.com

other antipsychotic (other AP). The effectiveness was measured using the Global Clinical Impression Schizophrenia Scale. Other effectiveness measures and emergent adverse events were recorded. *Results:* Argentina enrolled 186 patients on Olanzapine and 175 on other APs. Patients on olanzapine improved more and faster than patients in Other AP group with a statistical difference at the first and second year. Rates of clinical response were statistically greater on olanzapine vs other AP (92.4, 75.4%, respectively, $p = 0.0001$) and rates of relapse were similar between groups (25.9, 28%, respectively, $p = 0.7436$). Rates of extrapyramidal symptoms and tardive dyskinesia were statistically lower in the olanzapine group and weight gain was statistically greater during the first but not at the third year. More patients discontinued their prescribed antipsychotic due to lack of or incomplete response than due to intolerability. *Conclusions:* these results support the observations of faster and greater clinical improvement with olanzapine than other AP in real-world settings. A greater proportion of patients in the olanzapine group gained weight $\geq 7\%$ from baseline to the first year and second years without statistical difference. At the third year a greater proportion of patients in other AP group gained weight $\geq 7\%$ from baseline without statistical difference vs olanzapine. Some limitations in the design and heterogeneity of the other AP group and the nature of observational studies must be taken in account to interpret these results.

Key words: atypical, antipsychotic, olanzapine, schizophrenia, observational

Los medicamentos antipsicóticos fueron introducidos en la primera mitad de 1950 revolucionando el conocimiento y tratamiento de la esquizofrenia. Los antipsicóticos convencionales o de primera generación (APG), en especial haloperidol, fueron exitosamente utilizados en el tratamiento agudo y de mantenimiento de la esquizofrenia. No obstante, su respuesta clínica se debe a la mejoría de los síntomas positivos de la enfermedad mientras que los síntomas negativos permanecen igual y eventualmente empeoran¹⁻⁵. Adicionalmente, el perfil de eventos adversos del los APG llevaba a discontinuación de la medicación con la subsiguiente recaída y por lo tanto, deterioro del paciente¹⁻⁵.

El advenimiento de los antipsicóticos atípicos o de segunda generación (ASG) revolucionó una vez más el tratamiento de la esquizofrenia y las guías de tratamiento actuales recomiendan consistentemente el uso de ASG, excluyendo a la clozapina, como

medicamento de primera línea para el control de la esquizofrenia⁶⁻⁹.

Existen muchos estudios que comparan APG y ASG. En tres meta-análisis independientes, se ha sugerido que algunos ASG como: clozapina, olanzapina y risperidona, serían superiores a los APG y que algunos ASG como quetiapina, ziprasidona y aripiprazol son similares a los APG¹⁰⁻¹². Dos ensayos clínicos independientes compararon ASG vs APG en pacientes con esquizofrenia crónica. El primero de ellos fue auspiciado por el Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH por sus siglas en inglés) demostró que la clozapina, olanzapina y risperidona, pero no haloperidol, alcanzaron diferencia estadísticamente significativa en la mejoría del puntaje total del *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS). Sólo clozapina y olanzapina, pero no risperidona, fueron superiores al haloperidol mejorando los síntomas totales y negativos¹³. El *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness* (CATIE) del NIMH comparó cuatro ASG con perfenazina, un representante de los APG. Los autores concluyeron que la olanzapina fue la más efectiva en términos de menores tasas de discontinuación. El tiempo para la discontinuación fue de manera significativa más largo en el grupo olanzapina vs los grupos quetiapina y risperidona, no así en los grupos perfenazina ni ziprasidona¹⁴.

El estudio CATIE fue diseñado con un modelo pragmático en un esfuerzo por semejar las condiciones clínicas reales¹⁵. Idealmente, los resultados de los estudios de ensayo clínico deberían ser complementados con estudios observacionales como el *Intercontinental Schizophrenia Outpatient Health Outcomes* (IC-SOHO). Las ventajas de los estudios observacionales incluyen la posibilidad de estudiar muestras de pacientes más grandes, durante tiempos más largos, bajo condiciones reales y con mínimos criterios de inclusión y exclusión^{16,17}. El IC-SOHO es un estudio observacional, naturalístico y prospectivo diseñado para evaluar durante 3 años, pacientes ambulatorios con esquizofrenia en 4 continentes, y proveer información de escenarios de atención reales. Los objetivos fueron comprender los resultados clínicos y funcionales del tratamiento con olanzapina (grupo olanzapina) vs otros antipsicóticos (grupo otros AP); así como también, la calidad de vida y los resultados económicos que reflejaran escenarios de atención real. Otro objetivo fue entender los patrones de tratamiento para esquizofrenia y como esos patrones se asociaron con los resultados^{18,19}. Este artículo describe los resultados

clínicos, en términos de efectividad y tolerabilidad a 3 años de la muestra de pacientes argentinos.

MATERIAL Y MÉTODOS

El IC-SOHO es un estudio prospectivo, observacional, naturalístico de 3 años realizado de septiembre del 2000 a enero del 2005 en 37 países de África, Asia, Europa, Latinoamérica y Medio Oriente. Once países en Latinoamérica enrolaron a 2,671 pacientes. Los resultados de 6 y 12 meses de la muestra Latinoamericana fueron publicados en otro sitio^{20,21}. El estudio fue aprobado y conducido de acuerdo a las normas éticas y regulatorias locales (país); todos los pacientes consintieron en participar. Cualquier medicamento antipsicótico disponible indicado para el tratamiento de la esquizofrenia fue usado y no fue provisto por el auspiciador del estudio.

Se enrolaron pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia (Criterios de CIE-10 o DSM-IV). Los psiquiatras participantes, fueron entrenados en los procedimientos del estudio, decidieron según su criterio clínico, iniciar o cambiar la medicación antipsicótica en un sitio de atención ambulatoria o en un servicio de hospitalización, si ésta admisión fue planificada para iniciar o cambiar el antipsicótico. Después de su decisión clínica y prescripción del medicamento, los psiquiatras participantes ofrecieron la participación en el estudio si el paciente cumplía con todos los criterios de enrolamiento. Se compararon dos cohortes: pacientes que iniciaron o cambiaron a terapia con olanzapina (grupo olanzapina) y pacientes que iniciaron o cambiaron a cualquier otro antipsicótico diferente de olanzapina (grupo otro AP). Los investigadores registraron información en el basal, a los 3 y 6 meses, y después cada 6 meses hasta completar los 3 años. Para poder registrar la información, los pacientes o sus representantes legales firmaron consentimiento informado. La recolección de la información ocurrió durante las visitas de tratamiento las cuales fueron parte del curso habitual de atención. La recolección de información no requirió de ninguna intervención con el paciente más allá del cuidado usual y sin alterar éste.

El estado clínico de los pacientes fue medido usando la escala de impresión clínica global-esquizofrenia (CGI-SCH por sus siglas en inglés). Esta escala fue usada para medir la severidad global de los síntomas y la severidad de los dominios de síntomas (positivos, negativos, depresivos y cognitivos). Se definió "respuesta" como la disminución ≥ 2 puntos si el puntaje basal de la CGI-SCH fue ≥ 4 ; ó una disminución ≥ 1 si el puntaje basal de la CGI-SCH fue ≤ 3 . "La

recaída" fue definida como volver al puntaje basal de CGI-SCH o peor puntaje y/o un aumento en CGI-SCH de al menos 2 puntos con respecto al mejor (más bajo) puntaje. El paciente fue considerado "mínimamente sintomático" cuando alcanzó un puntaje de 1 ó 2 luego de la visita basal. Los pacientes debían permanecer con puntaje de 1 ó 2 para ser considerados mínimamente sintomáticos.

Se recolectaron datos demográficos basales, patrones de tratamiento, prescripción de medicación concomitante, cumplimiento con el tratamiento, eventos adversos (síntomas extrapiramidales [SEP], discinesia tardía [DT], disfunción sexual y aumento de peso), estado laboral (empleo pagado o no pagado durante al menos 4 semanas en cada visita), y actividades sociales (participa en una o más actividades sociales durante al menos 4 semanas en cada visita), a lo largo del estudio.

Se hizo el análisis estadístico usando el SAS versión 8.2 para Windows (SAS Institute, Cary N.C.). Las variables continuas se describieron usando promedios y desviaciones estándar. Las variables categóricas se describieron usando frecuencias y porcentajes. Pacientes con datos perdidos fueron excluidos del análisis relevante. Las diferencias entre los grupos de tratamiento fueron evaluadas usando el análisis de varianza (variables continuas) o regresión logística (variables categóricas) incluyendo covarianzas para categoría de edad (18-25, 26-35, 36-45, 46-55, >55 años), género, duración de categoría diagnóstica (0-1, 2-5, 6-10, 11-20, >20 años), puntaje SGI-SCH basal, uso de típicos de depósito en los 6 meses previos al basal, uso de clozapina en los 6 meses previos al basal y hospitalización dentro de los 6 meses previos al basal. Dada la gran cantidad de comparaciones estadísticas realizadas en este análisis, el nivel de significación estadística requerido fue definido *a priori* como $p \leq 0.001$.

RESULTADOS

Los países Latinoamericanos enrolaron 2,671 pacientes y Argentina enroló 362 pacientes. Fueron enrolados 186 pacientes en el grupo olanzapina y 175 en el grupo otro AP. Un paciente fue enrolado pero nunca recibió la medicación y aparece como perdido. La información demográfica y características clínicas basales están descritas en la tabla 1. La duración promedio de la enfermedad en la muestra total fue 12 años y más pacientes en el grupo olanzapina fueron vírgenes de tratamiento antipsicótico que en el grupo otro AP (21.8 y 11.7%, respectivamente, $p =$

0.0126). El índice de masa corporal (IMC) es una medición de la cantidad de grasa del organismo basado en talla y peso; aplica tanto para varones como para mujeres. El IMC para la muestra total fue 25.30 ± 4.3 kg/m², 34.8% estaban con sobrepeso ($25 \leq \text{IMCI} < 30$) y 13.1% eran obesos ($\text{IMC} \geq 30$) en el basal.

Tabla 1. Características basales de la muestra total y por grupo de tratamiento.

Característica basal	Total (N = 361)*	Olanzapina (N = 186)	Otro AP# (N = 175)	Valor de p**
Edad (años): promedio*** \pm DS	37.30 \pm 13.46	37.22 \pm 13.92	37.38 \pm 12.97	0.9167
Género: mujeres (%)	47.1%	50.3%	43.7%	0.2121
Duración de la enfermedad (años): prom. \pm DS	12.32 \pm 12.28	11.67 \pm 12.48	13.04 \pm 12.05	0.3107
Virgenes de antipsicóticos (%)	17.0%	21.8%	11.7%	0.0126
IMC (kg/m ²): prom. \pm DS	25.30 \pm 4.30	25.08 \pm 4.28	25.53 \pm 4.32	0.3228
Estado funcional: %				
Casados/con pareja	33.9%	41.8%	25.6%	0.0015
Residencia independiente	32.2%	36.6%	27.6%	0.0687
Empleados (pagados/no pagados)	24.0%	30.3%	17.3%	0.0042
Involucrado en al menos una actividad social	69.8%	68.9%	70.7%	0.7266
Estado clínico: CGSCH Prom \pm DS				
Síntomas generales	4.34 \pm 1.04	4.36 \pm 1.09	4.33 \pm 0.99	0.8028
Síntomas positivos	3.79 \pm 1.34	3.75 \pm 1.35	3.83 \pm 1.33	0.5847
Síntomas negativos	3.93 \pm 1.26	3.83 \pm 1.29	4.02 \pm 1.22	0.1535
Síntomas depresivos	3.49 \pm 1.43	3.58 \pm 1.44	3.39 \pm 1.41	0.2087
Síntomas cognitivos	3.78 \pm 1.39	3.75 \pm 1.43	3.81 \pm 1.35	0.6834
Eventos adversos %				
Distonía/acetisía/parkinsonismo	41.8%	39.4%	44.3%	0.3592
Discinesia tardía	4.1%	3.4%	4.8%	0.5032

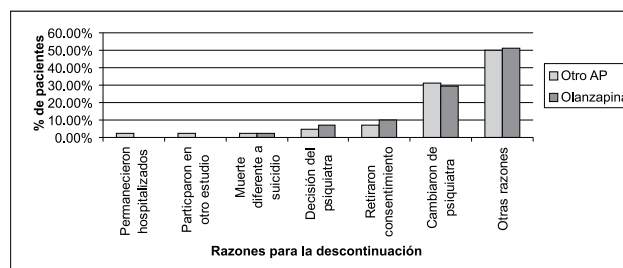
* Un paciente se perdió (no inició/cambió) ** T-test or Chi-squared test # AP: antipsicótico.

Disposición de los pacientes

La tasa de discontinuación del estudio en la muestra total fue de 7.2, 18 y 22.9% al primer, segundo y tercer año, respectivamente, con valores similares en ambos grupos de tratamiento en cada uno de estos puntos finales. A los 3 años, la tasa de discontinuación fue 22% para el grupo olanzapina y 24% para el grupo otro AP. Las razones para la discontinuación del estudio por grupo de tratamiento, aparecen en la gráfica 1 (no se vio diferencia estadística entre grupos).

Patrones de tratamiento

En la muestra total el 87% de los pacientes, fue prescrito con un antipsicótico en monoterapia. En la visita basal, el 93 y el 82.9% de los pacientes fueron prescritos en monoterapia en el grupo olanzapina y en el grupo otro AP, respectivamente. En la vista basal, la medicación más prescrita en el grupo otro AP fue risperidona (n = 51), drogas típicas diferentes de



Gráfica 1. Razones para la discontinuación desde el basal hasta los 3 años por grupo de tratamiento (%).

haloperidol (n = 11) y clozapina (n = 22). Las drogas y dosis prescritas aparecen en la tabla 2 y la medicación concomitante prescrita por grupo de tratamiento aparece en la tabla 3. Más pacientes en el grupo otro AP fue prescrito con una medicación anticolinérgica con diferencia estadística vs el grupo olanzapina. Adicionalmente, más pacientes en el grupo olanzapina fueron prescritos con estabilizadores del humor vs el grupo otro AP (p = 0.0313). 58% de la muestra total cambió su medicación antipsicótica debido a incompleta o falta de efectividad y 21% discontinuó la medicación por intolerabilidad. Más pacientes en el grupo otro AP discontinuaron su medicación debido a falta de efectividad que a intolerabilidad sin diferencia estadística en ninguno de los dos casos. Otras

Tabla 2. Dosis orales (mg/día) de los antipsicóticos prescritos en monoterapia en el basal y anualmente.

	Dosis mg/día; promedio \pm DS			
	Basal	1 año	2 años	3 años
Grupo olanzapina (N = 172)	9.26 \pm 4.42	9.71 \pm 5.51	9.51 \pm 5.63	9.79 \pm 5.37
Grupo otro AP (N = 141)*				
Haloperidol (n = 11)	21.11 \pm 10.54	21.50 \pm 26.16	16.33 \pm 17.51	13.75 \pm 11.09
Otras drogas típicas** (n = 31)	282.07 \pm 403.03	191.81 \pm 302.01	245.65 \pm 413.18	226.00 \pm 278.93
Quetiapina (n = 20)	160.71 \pm 95.06	189.29 \pm 76.41	216.67 \pm 35.36	216.67 \pm 35.36
Risperidona (n = 51)	3.18 \pm 1.73	3.78 \pm 2.26	3.38 \pm 2.25	3.12 \pm 2.07
Clozapina (n = 22)	131.21 \pm 86.02	183.68 \pm 125.34	169.55 \pm 106.90	169.55 \pm 103.93

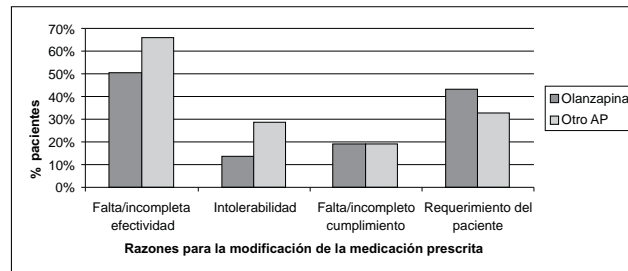
* 6 pacientes fueron prescritos con otro atípico en monoterapia ** equivalente a clorpromazina.

Tabla 3. Tasa de pacientes prescritos con medicación concomitante desde el basal hasta los 3 años en la muestra total y por grupo de tratamiento.

Medicación concomitante	Total	Olanzapina	Otro AP#	Valor de p
Cualquier medicación concomitante	81.7%	80.0%	83.5%	0.4068
Drogas anticolinérgicas	25.1%	15.4%	34.9%	0.0003
Antidepresivos	43.9%	46.9%	40.5%	0.2771
Ansiolíticos/hipnóticos	71.3%	68.6%	74.3%	0.2691
Estabilizadores del humor	27.2%	32.8%	21.0%	0.0313

AP: antipsicótico

razones para la modificación de la medicación prescrita por grupo de tratamiento aparecen en la gráfica 2.



Gráfica 2. Razones para la modificación del antipsicótico prescrito, por grupo de tratamiento (%).

Efectividad

Las tasas de respuesta clínica de la muestra total fueron 68, 81 y 84% al primer, segundo y tercer año, respectivamente. Las tasa de respuesta clínica fueron significativamente mayores en el grupo olanzapina vs el grupo otro AP desde el basal hasta el primer, segundo y tercer año. Igualmente, las tasas de "mínimamente sintomático" fueron mayores en el grupo olanzapina vs el grupo otro AP con diferencia estadística en el segundo y tercer año. Las tasas de recaídas fueron similares entre grupos de tratamiento (tabla 4).

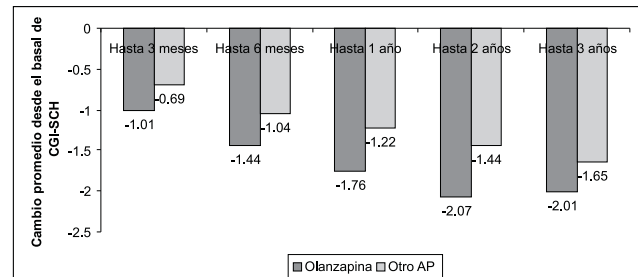
Tabla 4. Tasas de respuesta clínica, mínimamente sintomático y recaída en la muestra total y por grupo de tratamiento desde el basal a puntos finales anuales.

Desde el basal a:	Total	Olanzapina	Otro AP	Valor de p
Respuesta clínica*				
1 año	68.1%	77.6%	58.4%	0.0003
2 años	80.8%	88.4%	72.6%	0.0008
3 años	84.3%	92.4%	75.4%	0.0001
Mínimamente sintomático**				
1 año	46.5%	55.3%	39.6%	0.0064
2 años	67.8%	77.3%	57.6%	0.0005
3 años	74.2%	83.3%	64.3%	0.0004
Recaída clínica***				
Desde 3 meses a 1 año	13.1%	11.7%	15.2%	0.5247
Desde 3 meses a 2 años	18.8%	16.7%	21.4%	0.4017
Desde 3 meses a 3 años	26.8%	25.9%	28%	0.7436

*Respuesta clínica: disminución ≥ 2 si el puntaje basal de CGI-SCH fue ≥ 4 ; ó una disminución ≥ 1 si el puntaje basal del CGI-SCH fue ≤ 3 **Mínimamente sintomático: los pacientes que llegaron a un puntaje de 1 ó 2 en el CGI-SCH luego del basal. Los pacientes deben permanecer con un puntaje de 1 ó 2 para ser considerados mínimamente sintomáticos. ***Recaída clínica se definió cuando el puntaje de la CGI-SCH reversionó al puntaje basal o peor y/o un aumento de al menos 2 puntos del menor bajo (mejor) puntaje del CGI-SCH en los pacientes que previamente habían respondido.

Los pacientes en el grupo olanzapina mejoraron más y con mayor rapidez de los síntomas generales medidos a través del cambio en el puntaje CGI-SCH

con diferencia estadística en el primer y segundo año. Al tercer año la mejoría con olanzapina fue superior pero sin diferencia estadística vs el grupo otro AP (gráfica 3).



Gráfica 3. Cambio en el puntaje CGI-SCH para síntomas generales desde el basal por grupo de tratamiento.

Tolerabilidad

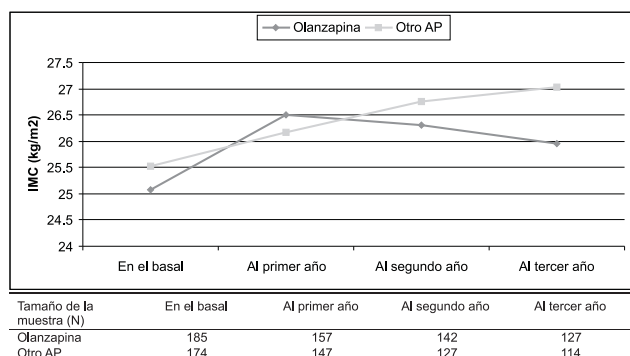
Los eventos adversos relacionados a la función motora aparecen en la tabla 5. Considerando sólo el subgrupo de pacientes sin SEP en el inicio, las tasas de SEP con olanzapina fueron 6.4, 9.2 y 12.5% en el primer, segundo y tercer año, respectivamente; mientras que en el grupo *otro AP* las tasas fueron 20, 24.7, y 28% en el primer, segundo y tercer año, respectivamente (sin diferencia estadística entre grupos de tratamiento). Similarmente, las tasas de discinesia tardía (DT) en pacientes sin DT en el inicio fueron 0.7, 0.8, y 2.6% en el grupo olanzapina y 5.3, 7.8 y 11.1% en el grupo *otro AP* al primer, segundo y tercer año respectivamente (sin diferencia estadística entre grupos).

Tabla 5. Eventos adversos en la muestra total y por grupo de tratamiento desde el basal hasta los puntos finales anuales.

Desde el basal hasta	Total	Olanzapina	Otro AP	Valor de p
Distonía/acatisia/parkinsonismo				
1 año	25.9%	13.7%	38.7%	< 0.0001
2 años	30.5%	18.0%	43.2%	< 0.0001
3 años	34.5%	21.0%	47.9%	< 0.0001
Discinesia tardía				
1 año	5.2%	2.5%	8.1%	0.0387
2 años	6.7%	2.9%	10.8%	0.0131
3 años	9.6%	5.4%	14.0%	0.0207

Durante el primer año de tratamiento, el peso se incrementó más en el grupo olanzapina (3.67 ± 5.94 kg) que en el grupo otro AP (2.06 ± 5.94 kg, (sin diferencia estadística). Durante el segundo año, el

incremento de peso fue similar en ambos grupos de tratamiento, 3.28 ± 7.36 kg en el grupo olanzapina y 3.44 ± 7.49 kg en el grupo de comparación (sin diferencia estadística). Durante el tercer año, los cambios promedio fueron 1.69 ± 8.18 kg en el grupo olanzapina y 3.84 ± 9.34 kg en el grupo *otro AP* (sin diferencia estadística). En el primer año, el porcentaje de pacientes con aumento de peso significativo ($\geq 7\%$ respecto al peso corporal basal) fue 35.3% en el grupo olanzapina y 26.4% en el grupo *otro AP*. En el segundo año, las tasas fueron 39.0% en el grupo olanzapina y 37.5% en el grupo *otro AP*; y en el tercer año, las tasas fueron 37.3% en el grupo olanzapina y 45.2% en el grupo *otro AP*, sin diferencias estadísticas en estos tres puntos finales. El IMC en el basal y los cambios anuales de éste aparecen en el gráfica 4.



Gráfica 4. IMC en el basal y en cada visita anual por grupo de tratamiento.

DISCUSIÓN

Hasta donde sabemos, este es el estudio observacional prospectivo más grande que investigó la efectividad de tratamientos antipsicóticos para esquizofrenia en sitios de atención reales a nivel mundial y en países Latinoamericanos.

Las características basales de los pacientes con esquizofrenia de Argentina son similares a las de la muestra Latinoamericana²⁰. La duración promedio de la enfermedad y tasa de pacientes vírgenes de tratamiento fueron similares en las muestras de Argentina y latinoamérica. El IMC basal fue casi idéntico en ambas muestras (25.3 kg/m^2). Los pacientes en el grupo olanzapina tuvieron mejor estado funcional en el basal que en el grupo *otro AP*, en términos de tener pareja y estado laboral. Estas diferencias podrían influenciar en alguna medida, los resultados; lo mismo que las más altas tasas de pacientes vírgenes de tratamiento en el grupo olanzapina que en el grupo *otro AP*.

Disposición de pacientes

La tasa de continuación en el estudio de SOHO-Argentina en el tercer año fue 77% con valores muy similares en los grupos de tratamiento (78% en el grupo olanzapina y 76% en el grupo *otro AP*). Este valor es cercano a las tasas de continuación de 74% para la muestra total y 81% para grupo olanzapina del estudio SOHO-región andina (Venezuela, Colombia y Perú; $N = 572$)²², y ligeramente mejor que las tasas de continuación de 66% con clozapina, 64% con olanzapina, 57% con risperidona, 47% con típicos orales y 34% con quetiapina en el estudio SOHO europeo (diez países, $N = 7,728$)²³. Por último, el *Schizophrenia Care and Assessment Program* (otro estudio observacional, naturalístico y prospectivo) encontró que 70.3% completaron 3 años de seguimiento con significativamente mayores tiempos para la discontinuación de la medicación por cualquier causa con atípicos que con típicos; influenciado principalmente por clozapina y olanzapina y en menor medida, por risperidona^{24,25}. Las tasas de continuación en el tratamiento parecen mayores en estudios observacionales que en ensayos clínicos o estudios con diseño pragmático como el estudio CATIE¹⁴. Esto es un dato interesante pues estudios observacionales como éste, semejan las condiciones de la vida real. No encontramos diferencias estadísticas entre grupos en las tasas de continuación en el tratamiento en el estudio SOHO-Argentina y una explicación podría ser que el grupo *otro AP* incluyó medicaciones tanto atípicas (incluyendo clozapina) y típicas.

Patrones de tratamiento

Cerca del 90% de los pacientes fueron prescritos con sólo un antipsicótico en el basal y las combinaciones más frecuentes fueron típicos más atípicos (5.5%) y combinación de atípicos (3%). La droga antipsicótica más prescrita en el grupo *otro AP* fue risperidona, similar al SOHO Latinoamericano de región andina y Europa^{20,22,23}. Es importante señalar que en el grupo *otro AP* del estudio SOHO-Argentina, 36.6% de los pacientes recibieron medicación típica (en monoterapia o en combinación) y 29.1% recibieron risperidona. Esto puede explicar las altas tasas de SEP y el uso concomitante de medicación anticolinérgica. En general, las dosis promedio de las drogas antipsicóticas fueron ligeramente menores en el SOHO-Argentina que en el SOHO-Latinoamérica, región andina y Europa^{20, 22,23}.

En el tercer año y considerando la muestra

total, más pacientes cambiaron su medicación antipsicótica debido a falta o incompleta efectividad (58%) y menos pacientes descontinuaron debido a intolerabilidad (21%). Similares resultados se hallaron en el SOHO-región andina (55.5 y 24%, respectivamente)²². En un análisis posterior y agrupado de 4 ensayos clínicos de olanzapina vs otros ASG, Kinon, et al. Observaron “pobre respuesta/empeoramiento de síntomas” fue la razón más común para la discontinuación temprana del tratamiento independiente de la medicación, mientras que las tasas de discontinuación por intolerabilidad fueron mucho menores²⁶. Las tasas de mantenimiento en monoterapia con olanzapina fueron mayores que con otros AP desde el basal hasta los 3 años de seguimiento sin diferencia estadística.

Cerca del 80% de los pacientes fueron prescritos con alguna medicación concomitante desde el basal hasta los 3 años y los más prescritos fueron los ansiolíticos/hipnóticos seguidos de los antidepresivos. Significativamente más pacientes en el grupo otro AP recibieron medicación anticolinérgica concomitante, pero se debe considerar que el 65.7% de estos pacientes estaban recibiendo medicación típica o risperidona. Sin embargo, es importante destacar que las dosis promedio de risperidona fueron menores a 4 mg/día. En el SOHO-región andina, el grupo risperidona y el grupo de medicación típica recibieron significativamente más drogas anticolinérgicas que el grupo olanzapina²². Por otro lado, significativamente mayor porcentaje de pacientes en el grupo olanzapina fue prescrito con medicación estabilizadora del humor.

Efectividad

La respuesta clínica fue significativamente mayor en el grupo olanzapina que en el grupo otro AP. En los resultados de 3 años del estudio SOHO Intercontinental (N = 7,658), Dossenbach, et al, reportaron más rápidas y mayores tasas de respuesta clínica en los grupos olanzapina y risperidona (78 y 65%, respectivamente) que en pacientes que recibieron quetiapina o haloperidol (la respuesta clínica fue 47 y 48% respectivamente)²⁷. En este estudio encontramos 77.6% de respuesta con olanzapina en el primer año y esta tasa se incrementó a más de 90% en el tercer año con diferencia estadística vs el grupo otro AP. Además de la respuesta clínica, el estudio SOHO incluyó el concepto de “*mínimamente sintomático*” para evaluar la efectividad. Más pacientes en el grupo olanzapina fueron mínimamente sintomáticos que en el grupo de comparación, con diferencia estadística en el segundo y

tercer año de seguimiento. Ambos grupos de tratamiento fueron igualmente efectivos previniendo recaídas clínicas. El análisis de la CGI-SCH mostró más rápida y superior mejoría de síntomas generales en los pacientes tratados con olanzapina con diferencia estadística en el primer y segundo año, muy semejante a los resultados del SOHO-región andina²².

Tolerabilidad

Respecto a los eventos adversos relacionados con la función motora, significativamente menos pacientes en el grupo olanzapina presentaron distonía, acatisia y parkinsonismo que en el grupo comparador desde el basal hasta los 3 años ($p < 0.0001$). La tasa de DT fue menor en el grupo olanzapina pero sin diferencia estadística. Un análisis muy interesante fue la tasa de SEP y DT en pacientes libres de SEP y DT en el basal. La tasa de SEP en el grupo olanzapina fue 12.5 y 28% en el grupo otro AP desde el basal hasta los 3 años de tratamiento sin diferencia estadística entre grupos de tratamiento. La tasa de DT fue 2.6% en el grupo olanzapina y 11.1% en el grupo otro AP aunque sin diferencia estadística. La tasa de DT a los 3 años en el grupo olanzapina en pacientes libres de DT en el basal en el estudio SOHO-región andina fue 3%, muy cercano a nuestros resultados en Argentina²².

Una mayor proporción de pacientes en el grupo olanzapina ganó $\geq 7\%$ del peso corporal basal desde el basal hasta el primer y segundo año sin diferencia estadística. Al tercer año mayor proporción de pacientes en el grupo otro AP ganaron $\geq 7\%$ del peso corporal desde el basal sin diferencia estadística vs el grupo olanzapina. Similares resultados se describieron en una muestra de pacientes con un primer episodio de esquizofrenia quienes eran vírgenes de tratamiento antipsicótico²⁸. Más aún, en este estudio en el tercer año, una mayor tasa de pacientes en el grupo otro AP ganó $\geq 7\%$ del peso corporal basal. Lo mismo se encontró en el análisis del IMC. Sin embargo, es importante considerar la heterogeneidad de los antipsicóticos en el grupo comparador. Por otro lado, el patrón de cambio en el peso en el grupo olanzapina, refuerza la observación que se llegaría a una meseta en el aumento de peso con olanzapina en el largo plazo²⁹.

Limitaciones

Por un lado, los estudios observacionales como éste, tienen limitaciones relacionadas con el diseño, así como su carácter abierto, dosis abierta, falta de aleatorización y población heterogénea. No obstante,

quienes diseñaron el estudio SOHO intentaron maximizar la validez interna con una muestra grande, un periodo de seguimiento largo, mínimos criterios de enrolamiento y determinando un valor de p muy pequeño para las comparaciones estadísticas. Por otro lado, los estudios observacionales tienen fortalezas como que su diseño semeja las condiciones clínicas de la vida real, en especial en observaciones prospectivas, la libertad de los investigadores para escoger el tratamiento más apropiado y la posibilidad de optimizar la dosis o combinar medicamentos. En este estudio la principal limitación fue la heterogeneidad del grupo otro AP, de modo que no podemos comparar olanzapina con alguna otra medicación específica. Sin embargo, sentimos que estamos contribuyendo con el conocimiento de esta enfermedad y con los patrones de tratamiento de la esquizofrenia en Argentina; así como también, con los resultados de salud relacionados al uso de diferentes medicamentos antipsicóticos y con olanzapina en particular. Adicionalmente, la naturaleza del SOHO-Intercontinental permite hacer comparaciones entre países y regiones, en especial en sitios donde la información es escasa como en los países Latinoamericanos.

CONCLUSIONES

En conclusión, en este estudio observacional podemos ver menores tasas de discontinuación que en ensayos clínicos. Más pacientes discontinuaron la medicación prescrita debido a falta o efectividad incompleta que por intolerabilidad y en ambos casos, el grupo olanzapina mostró menores tasas de discontinuación sin diferencia estadística. El mantenimiento de la droga antipsicótica en monoterapia fue alto, en especial en el grupo olanzapina. A los 3 años, los pacientes tratados con olanzapina mostraron mayor efectividad en términos de tasas de respuesta clínica y mantenimiento del criterio mínimamente sintomático que el grupo otro AP, y ambos grupos fueron similarmente efectivos previniendo las recaídas. Las tasas de síntomas extrapiramidales y diskinesias tardías fueron significativamente menores en el grupo olanzapina sin diferencia estadística. El aumento de peso fue mayor en el grupo olanzapina que en el grupo otro AP durante el primer año de tratamiento y fue similar durante el segundo año. Durante el tercer año, los cambios en el peso e IMC fueron mayores en el grupo otro AP que en el grupo olanzapina. Algunas limitaciones en diseño y heterogeneidad del grupo otro AP y la naturaleza de los estudios observacio-

nales deben ser tomadas en cuenta al interpretar estos resultados.

Agradecimientos

Este estudio fue auspiciado por *Eli Lilly and Company*. A los Investigadores del estudio SOHO-Argentina (en orden alfabético): J. Abad, H. Battaglia, S. Bertolino, A. Cortijo, E. De Rosa, E. Gris, G. Dorado, M. Gagliardi, R. Galeno, G. García Bonetto, PR. Gargoloff, A. Godino, E. Guzzo, M. Halberg, M. Holzer, F. Montaldo Riera, E. Ortíz Frágola, A. Panelo, D. Perinot, G. Petracca, V. Pujía, A. Rodríguez Rech, A. Rotbart, E. Suárez, J. Travella, R. Velasco, J. Vilapriño Duprat, M. Vilapriño Duprat, J. Zarra

REFERENCIAS

1. Kane JM, Schizophrenia. *N Engl J Med* 1996;334:34-41.
2. Fleischhacker W, Hummer M. Drug treatment of schizophrenia in the 1990s: achievements and future possibilities in optimising outcomes. *Drugs* 1997;53:915-29.
3. Marder SR. Antipsychotic drugs and relapse prevention. *Schizophr Res* 1999;35:87-92.
4. Arana GW. An overview of side effects caused by typical antipsychotic. *J Clin Psychiatry* 2000;61Suppl 8:5-11.
5. Weiden PJ, Shaw E, Man JJ. Causes of neuroleptic noncompliance. *Psychiatr Ann* 1986;16:571-5.
6. American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of psychiatric disorders. Compendium 2002. APA, Washington DC, 2002.
7. National Collaborating Centre for Mental Health. Schizophrenia: Full national clinical guideline on core interventions in primary and secondary care. The Royal College of Psychiatrists. *The British Psychological Society*, 2003; London, 2003.
8. Miller AL, Hall CS, Buchanan RW, Buckley PF, Chiles JA, Comley RR, et al. The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2003 update. *J Clin Psychiatry* 2004;65:500-8.
9. Canadian Psychiatric Association. Clinical Practice Guidelines: Treatment of schizophrenia. *The Canadian Journal of Psychiatry* 2005; 50 (Suppl 1): 1S-56S
10. Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:553-64.
11. Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, Corves C, Hunger H, Schid F, et al. A meta-Analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* in advance published november 17, 2008. doi: 10.1176/appi.ajp.2008.08030368
12. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li CH, Davis JM. Second-generation vs first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *The Lancet*, early online publication, 5 Dec 2008. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61764-X.
13. Volavka J, Czobor P, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy JP, et al. Clozapine, olanzapine, risperidone and haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2002;159:255-62.
14. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Eng J Med* 2005; 353:1209-23.

15. Stroup S, McEvoy J, Swartz M, Byerly MJ, Glick ID, Canive JM, et al. The National Institute of Mental Health Clinical Antipsychotics Trials Intervention Effectiveness (CATIE) Project: Schizophrenia Trial Design and Protocol Development. *Schizophr Bull* 2003;29 (1): 15-31.
16. Sacristán JA, Soto J, Galende I, Hylan TR. A review of methodologies for assessing drug effectiveness and a new proposal: randomized database studies. *Clin Ther* 1997; 19: 1510-7.
17. Black N. Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *BMJ* 1996; 312: 1215-8.
18. Dossenbach M, Erol A, el Mahfoud Kessaci M, Shaheen MO, Sunbol MM, Boland J, 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 Psychiatry* 2004; 65: 312-21.
19. Haro JM, Salvador-Carulla LS. The SOHO (Schizophrenia Outpatient Health Outcome) Study: implications for the treatment of schizophrenia. *CNS Drugs* 2006;20(4):293-301.
20. Brunner E, Gargoloff P, Caro O, González C, Landa E, González CH, et al. The Intercontinental schizophrenia outpatient health outcomes study (IC-SOHO): initial 6 month findings of the sample in Latin America. *Actas Esp Psiquiatr* 2006; 34(1): 16-27.
21. Rovner J, Assunção S, Gargoloff P, Silva-Ibarra H, Aguilar-Gasca J, et al. Estado funcional y calidad de vida en pacientes latinoamericanos con esquizofrenia tratados con antipsicóticos atípico o típico: resultados de 12 meses del estudio intercontinental schizophrenia outpatients health outcomes (IC-SOHO) VERTEX. *Rev Arg Psiquiat* 2005; 16: 332-41.
22. Adrianzén C, Dossenbach M, Velásquez JD, Holguín J, Leadbetter M. Effectiveness and Tolerability of Olanzapine vs risperidone vs typical antipsychotic medications: 3-Year results of the *Schizophrenia Outpatient Health Outcomes Study (SOHO)* in the Andean Region. *Arc Neurocién* 2007;12:86-94.
23. Haro JM, Suarez D, Novick D, Brown J, Usall J, Naber D, et al. Three-year antipsychotic effectiveness in the outpatient care of schizophrenia: observational versus randomized studies results. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007; 17: 235-44.
24. Ascher-Svanum H, Faries DE, Zhu F, Ernst FR, Swartz MS, Swanson JW. Medication adherence and long-term functional outcomes in the treatment of schizophrenia in usual care. *J Clin Psychiatry* 2006; 67:453-460.
25. 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;21;6:8.
26. Kinon BJ, Liu-Seifert H, Adams DH, Citrome L. Differential rates of treatment discontinuation in clinical trials as a measure of treatment effectiveness for olanzapine and comparator atypical antipsychotics for schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26:632-7.
27. Dossenbach M, Pecenak J, Szulc A, Irimia V, Anders M, Logoza-Perkovic D, et al. Long-term antipsychotic monotherapy for schizophrenia: disease burden and comparative outcomes for patients treated with olanzapine, quetiapine, risperidone, or haloperidol monotherapy in a Pan-Continental Observational Study. *J Clin Psychiatry September 9, 2008*: e1-e15 (pii: ej08m04263).
28. Perez-Iglesias R, Crespo-Facorro B, Amado JA, García Unzueta MT, Ramírez-Bonilla ML, Gonzalez-Blanch C, et al. Weight gain induced by haloperidol, risperidone and olanzapine after 1 year: findings of a randomized clinical trial in a drug-naïve population. *Schizophrenia Research* 2008; 99: 13-22
29. Kinon BJ, Basson BR, Gilmore JA, Tollefson GD. Long-Term olanzapine treatment: weight change and weight related health factors in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2001; 62:92-100.