

Estudio observacional paneuropeo de la efectividad de la olanzapina frente a otros antipsicóticos (SOHO): resultados basales de la muestra española

A. Ciudad^a, L. Prieto^a, J. M. Olivares^b, A. L. Montejo^c, S. Ros^d, D. Novick^e y el grupo español del Estudio SOHO

^a Departamento de Investigación Clínica. Eli Lilly & Co. Alcobendas (Madrid).

^b Departamento de Psiquiatría. Complejo Hospitalario Xeral-Gies. Vigo (Pontevedra).

^c Centro de Salud Mental La Alamedilla. Salamanca. ^d Servicio de Psiquiatría. Hospital del Mar. Barcelona.

^e European Health Outcomes Research. Eli Lilly & Co. Windlesham. Surrey, Reino Unido

The European schizophrenia outpatient health outcomes (SOHO) study: baseline findings of the Spanish sample

Resumen

Introducción. El objetivo principal del estudio SOHO es evaluar la efectividad y seguridad de la olanzapina frente a otros antipsicóticos en el tratamiento de pacientes esquizofrénicos ambulatorios en la práctica clínica habitual. Se presentan los datos demográficos y las características clínicas y de tratamiento basales de la muestra española incluida en el estudio.

Método. El SOHO es un estudio observacional, prospectivo, longitudinal (de 3 años de seguimiento), no intervencionista y abierto que se lleva a cabo actualmente en 10 países europeos. El diseño de este estudio permite evaluar el impacto en la efectividad y seguridad asociada al tratamiento de pacientes esquizofrénicos. La población examinada está compuesta por pacientes ambulatorios que inician el tratamiento con un antipsicótico o lo cambian por otro diferente.

Resultados. En total, 86 investigadores españoles reclutaron a 2.020 pacientes (en toda Europa se reclutó a 10.972). El 64% pertenecía al sexo masculino y el promedio de edad era de 38,7 años. La muestra española del estudio SOHO presentaba una alteración funcional considerable en condiciones basales. El motivo principal del cambio de tratamiento fue la falta de eficacia, seguido de problemas de tolerabilidad. Los pacientes incluidos en el estudio y los que recibieron por primera vez un antipsicótico para tratar la esquizofrenia tienen más probabilidad de ser tratados con un antipsicótico atípico.

Conclusión. Los 2.020 pacientes incluidos en España suponen una muestra representativa que permitirá realizar análisis de efectividad, seguridad y patrones de utilización de la olanzapina y otros antipsicóticos en el contexto español.

Palabras clave: Observacional. Antipsicóticos. Esquizofrenia. Atención ambulatoria. Patrones de utilización.

Summary

Introduction. To describe the baseline findings and study population of the Spanish sample of the Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) Study.

Method. The SOHO study is an ongoing, large, prospective, long-term observational study of schizophrenia treatment in 10 European countries. The study population consists of outpatients who initiate therapy or change to a new antipsychotic.

Results. A total of 86 investigators enrolled 2,020 in Spain (10,972 patients in Europe). 64% of patients were men and the mean age was 38.7 years. The Spanish SOHO study sample had considerable functional impairment at baseline. The main reason for change of therapy was lack of effectiveness followed by intolerability. Patients included in the study and those receiving their first antipsychotic for schizophrenia are most likely to receive an atypical agent.

Conclusion. The Spanish SOHO study population appears to represent the Spanish outpatients with schizophrenia in whom a treatment decision is required. Baseline findings reflect Spanish clinical practice with respect to patients treated with individual antipsychotics.

Key words: Observational. Antipsychotic agents. Schizophrenia. Outpatients. Utilization patterns.

Correspondencia:

Antonio Ciudad
Clinical Research Department, Eli Lilly & Co
Av. de la Industria, 30
28108 Alcobendas (Madrid)
Correo electrónico: ciudad_antonio@lilly.com

INTRODUCCIÓN

La introducción de los antipsicóticos durante la década de 1950 supuso un enorme avance en el tratamiento de la esquizofrenia y de otras psicosis. Sin embargo, con el paso del tiempo las limitaciones de estos medicamentos, tanto en eficacia como en seguridad, se han hecho paten-

tes. Un porcentaje elevado de pacientes esquizofrénicos muestra una respuesta insuficiente al tratamiento con los antipsicóticos convencionales¹ y hasta un 60% recae un año después del tratamiento². Más aún, la elevada incidencia de efectos secundarios asociados con los antipsicóticos convencionales, en particular de síntomas extrapiramidales (SEP), ha contribuido mucho al escaso cumplimiento terapéutico de los pacientes y, en consecuencia, a las elevadas tasas de recaída³. Todos estos factores explican los ingresos hospitalarios repetidos, así como la disfunción social y ocupacional progresiva. Estas limitaciones terapéuticas conducen a la necesidad de disponer de medicamentos más eficaces y mejor tolerados.

Los antipsicóticos atípicos se utilizan para el tratamiento de la esquizofrenia desde hace más de un decenio. Los resultados provenientes de los ensayos clínicos controlados y aleatorizados parecen indicar que los antipsicóticos atípicos poseen una eficacia similar o mayor que los típicos sobre los síntomas positivos y, al mismo tiempo, un perfil más favorable de SEP. Los antipsicóticos atípicos también ofrecen una mayor eficacia frente a los síntomas negativos y cognitivos y reducen el riesgo de discinesia tardía⁴⁻¹⁰.

Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) se consideran la referencia para comparar la eficacia y la seguridad de las distintas opciones terapéuticas. Sin embargo, los ECA no siempre responden a las preguntas planteadas por los clínicos en la práctica real^{11,12}. Los ECA se implementan con criterios muy rigurosos de selección de los pacientes y de los investigadores, lo cual restringe la generalización de sus conclusiones¹³. Además, el diseño de algunos ECA no siempre es el adecuado. En una revisión reciente se evaluó la calidad de 2.000 ensayos controlados efectuados durante los últimos 50 años en el campo de la esquizofrenia¹⁴. Las conclusiones que presentaron son frustrantes: los estudios eran de corta duración (tan sólo había un seguimiento de 6 meses en el 19% y en el 54% era inferior a 6 semanas), el número de pacientes reducido (por término medio 65) y casi ninguno tenía una base comunitaria (14%). Los informes de tan sólo 20 ensayos (1%) plantearon la cuestión del poder estadístico del estudio, que aborda la idoneidad del tamaño de la muestra. Más aún, los estudios clínicos suelen tener diferencias importantes de diseño (variaciones en los intervalos posológicos, duración del tratamiento, medidas de la eficacia y de la seguridad, etc.) que complican enormemente la comparación directa entre los distintos antipsicóticos¹⁵. Los protocolos de dosificación en los ECA suelen estar predeterminados, por lo que la capacidad del investigador para modificar la dosis suele ser limitada. Es más, en la mayoría de los ensayos clínicos con antipsicóticos se excluye a pacientes con enfermedades orgánicas o psiquiátricas asociadas, en particular con trastornos de abuso o dependencia de sustancias, muy prevalentes entre la población esquizofrénica¹⁶. Por la misma razón, el mayor cumplimiento terapéutico y las restricciones para el uso concomitante de otros antipsicóticos en los ECA podrían explicar las diferencias existentes entre las dosis recomendadas y las dosis utilizadas en la práctica clínica real.

Todas estas cuestiones subrayan la necesidad de efectuar estudios observacionales que den respuesta a las preguntas no resueltas y completen la información de los ECA. Los estudios farmacoepidemiológicos pueden ayudar mucho a mejorar los conocimientos sobre el uso real de los medicamentos después de su comercialización¹⁷. Entre otras ventajas, los estudios realizados en condiciones clínicas habituales permiten averiguar si los patrones reales de uso de los clínicos se corresponden con las recomendaciones de los fabricantes, que se basan en la información extraída de los ECA. Es más, los estudios naturalistas pueden arrojar luz sobre los posibles motivos de discrepancia. En definitiva, claramente urge la realización de estudios observacionales amplios, prospectivos y de larga duración sobre el tratamiento de la esquizofrenia.

El estudio sobre los resultados de la atención ambulatoria en la esquizofrenia (SOHO) se ha iniciado para abordar esta demanda y obtener una información decisiva sobre el impacto del tratamiento en los resultados asistenciales. El estudio SOHO (prospectivo a 3 años) es el más grande que se ha realizado en Europa (intervienen 10 países europeos) sobre la esquizofrenia; en él se recogen datos sobre el impacto del tratamiento en la función y calidad de vida de los pacientes, aparte de información clínica y farmacológica¹⁸. En este artículo se describen las características basales y la comparabilidad de los pacientes reclutados en España (n = 2.020).

MÉTODO

Diseño del estudio

El estudio SOHO, observacional y prospectivo a 3 años, se realiza en 10 países europeos (Dinamarca, Francia, Alemania, Grecia, Irlanda, Italia, Países Bajos, Portugal, España y Reino Unido). El período de reclutamiento se extendió desde el 1 de septiembre de 2000 hasta el 31 de diciembre de 2001. En el estudio participan más de 1.000 psiquiatras (86 de ellos españoles). El diseño del estudio SOHO se describe seguidamente de manera sucinta.

Los psiquiatras participantes podían reclutar a los pacientes que cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

- Edad mínima de 18 años.
- Pacientes que requirieran tratamiento para esquizofrenia.
- Tratamiento en régimen ambulatorio.
- Pacientes que, según criterio clínico, iniciaron o cambiaron tratamiento antipsicótico a olanzapina o a otro antipsicótico, cualquiera que fuese la razón para el cambio.

Se instruyó a los investigadores de modo que tomaran las decisiones terapéuticas con independencia del estudio y luego evaluaran si los pacientes cumplían los criterios de selección.

Se exigió el consentimiento verbal del paciente y el consentimiento por escrito si lo requería la legislación local.

El estudio SOHO se diseñó para obtener dos cohortes de pacientes de un tamaño aproximadamente igual:

- Pacientes que iniciaran o cambiaran el tratamiento a olanzapina.
- Pacientes que iniciaran o cambiaran el tratamiento a un antipsicótico distinto de la olanzapina.

Calendario del estudio

La información sobre la eficacia y la seguridad se recogerá, según lo previsto, durante los 3 años del estudio con arreglo a este calendario de visitas: basal, 3 meses, 6 meses y luego visitas semestrales hasta los 36 meses.

Objetivos

El objetivo principal del estudio es evaluar los costes y los resultados del tratamiento de la esquizofrenia con antipsicóticos, poniendo especial énfasis en el antipsicótico atípico olanzapina. Como objetivos secundarios se encuentran el conocimiento de los patrones farmacoterapéuticos de la esquizofrenia, la evaluación del uso de estos patrones en relación con la olanzapina y otros antipsicóticos y la evaluación de la relación entre estos patrones y los resultados de salud.

Los datos recogidos se asemejan a los que habitualmente se recaban en la práctica clínica, e incluyen datos demográficos de los pacientes, uso de recursos médicos, estado funcional, estado clínico, uso de la medicación, tolerabilidad, cumplimiento del tratamiento (notificado por el paciente y por el médico), función sexual, abuso de alcohol y de sustancias y calidad de vida.

Mediciones

Las características basales evaluadas comprendieron los datos demográficos, el estado clínico, la calidad de vida, la actividad general y la función social, la tolerabilidad, la medicación antipsicótica y de otra índole, el cumplimiento o la observancia del tratamiento prescrito, las condiciones de trabajo, sociales y de vida, la criminalidad, la violencia y la victimización, el uso de recursos médicos, los costes y las tentativas de suicidio.

La intensidad clínica se evaluó mediante una escala basada en la Impresión Clínica Global (CGI) (Guy, 1976) que mide los síntomas positivos, negativos, cognitivos, depresivos y generales de ese mismo día. Esta escala se amplió después y se validó como CGI para la esquizofrenia (CGI-SCH)¹⁹, que es una escala que evalúa la intensidad de los síntomas durante la semana previa al día de aplicación del cuestionario, así como el cambio de los síntomas desde la última evaluación. Si bien la escala de puntuación de la intensidad CGI mide la intensidad general, la escala CGI-SCH es una escala de cuatro ítems que examina los síntomas positivos, negativos, cognitivos y depresivos. Ambas son cumplimentadas por el médico con puntuaciones que varían desde 0 (ausencia de enfermedad) hasta 6 (paciente con un trastorno de la máxima intensidad). Esta escala

pretende traducir el juicio clínico en puntuaciones que reflejen la diversidad de los síntomas presentes en la esquizofrenia. Como las puntuaciones se basan en el juicio clínico y la evaluación no resulta laboriosa, esta escala parece idónea para su uso en estudios observacionales y en la práctica clínica cotidiana.

La calidad de vida se evaluó por medio de la versión española de EuroQol (EQ-5D)²⁰. Se trata de un instrumento de autoevaluación que se aplica a numerosos estados diferentes de salud y tratamientos y que ha recibido validación en todo el mundo. Se escogió EuroQol por su carácter genérico, su brevedad y la validez demostrada para detectar las diferencias en la calidad de vida relacionada con la salud entre pacientes con distintos grados de intensidad de su esquizofrenia²¹. La primera parte (EuroQoL-1) describe el propio estado de salud a partir de cinco dimensiones (movilidad, cuidado personal, actividades diarias, dolor/molestias y ansiedad/depresión); cada una de ellas abarca tres grados de intensidad (1: ningún problema; 2: problemas ligeros/moderados, y 3: muchos problemas). La segunda parte es una escala analógica visual (EAV), consistente en una gráfica vertical de 20 cm de longitud con forma de termómetro, cuyos extremos están marcados como «peor estado imaginable de salud» y «mejor estado imaginable de salud», y con puntuaciones de 0 a 100, respectivamente. El sujeto debe poner una marca donde considere que se encuentra su estado de salud.

Para evaluar la actividad general se utilizó la escala de Evaluación del Funcionamiento Global (GAF)²². La función social se midió con la última versión de la escala de funcionamiento social creada por Birchwood et al.²³ como medida para evaluar aspectos cruciales directamente relacionados con el estado ambulatorio de estos pacientes esquizofrénicos. Estos aspectos comprenden: *a*) aislamiento (período de aislamiento, inicio de la conversación, evitación social); *b*) relación interpersonal (número de amigos, contactos heterosexuales, calidad de la comunicación); *c*) actividades sociales (deportes, etc.); *d*) tiempo libre (aficiones, intereses); *e*) autonomía y competencia (rendimiento independiente); *f*) ejecución independiente (vida independiente), y *g*) empleo y ocupación (compromiso diario con un trabajo productivo dentro de un programa estructurado). Esta escala sólo se aplicó a la población española del estudio.

Tamaño de la muestra

El cálculo del tamaño de la muestra se basó en el número mínimo de pacientes que se precisaba para demostrar una significación estadística con una diferencia del 13% en el coste medio del análisis paneuropeo; se necesitaban en total 10.800 pacientes (5.400 en cada rama).

Análisis estadístico

Los parámetros cualitativos se han resumido indicando las frecuencias absolutas y relativas. Las características basadas en una escala cuantitativa se han resumido según el número de observaciones, el valor medio, la desviación

estándar (DE), el error estándar, la mediana y el intervalo intercuartílico.

Para verificar la homogeneidad entre los grupos tratados (olanzapina frente a los demás) estos parámetros se han comparado mediante el test de la *t* de Student (cuantitativo) o el test, χ^2 de Mantel-Haenszel (cualitativo), con un error alfa bilateral <0,05.

No se aplicaron métodos de imputación y todas las descripciones se extrajeron de la población con intención de tratar.

El análisis estadístico se ha basado en la versión 8 de SAS²⁴.

RESULTADOS

En el estudio paneuropeo se reclutó en total a 10.972 pacientes; los 86 psiquiatras españoles reclutaron a un total de 2.020 pacientes (19,8%) (tabla 1) desde febrero hasta diciembre de 2001. De los 2.020 pacientes reclutados en España, se excluyó a 27 (1,3%) de este y de futuros análisis, pues no cumplían los criterios de selección o no se les asignó a ninguna cohorte de tratamiento. Los resultados que se presentan corresponden a los 1.993 pacientes restantes.

De conformidad con el diseño del estudio, casi la mitad de los pacientes fueron asignados al grupo de olanzapina al inicio del estudio (54%). De los 901 pacientes del grupo control, el 52% iniciaron el tratamiento con risperidona, el 20% con quetiapina, el 11% con un antipsicótico típico de liberación retardada y el 10% un antipsicótico típico por vía oral (tabla 2).

El promedio de edad de los pacientes españoles fue de 38,7 años (DE: 12,9) y el 36% pertenecía al sexo femenino. Las comparaciones basales entre el grupo de olanzapina

TABLA 2. Asignación al tratamiento al inicio del estudio de la muestra española del estudio SOHO

	N.º de pacientes (%)
Grupo de olanzapina	1.092 (54,1)
Grupo control	901 (45,9)
Risperidona	467 (51,8)
Quetiapina	183 (20,3)
Preparado típico de liberación retardada	98 (10,9)
Preparado típico por vía oral	94 (10,4)
Clozapina	34 (3,8)
Dos o más preparados típicos	22 (2,5)
Otros preparados atípicos	3 (0,3)

y el grupo control no revelaron ninguna heterogeneidad estadística en la mayoría de las mediciones; sin embargo, se observó una diferencia estadísticamente significativa en el índice de masa corporal (IMC) y en el porcentaje de primeros episodios. Dentro del grupo de olanzapina, el IMC medio era ligeramente menor, y el porcentaje de primeros episodios, mayor (tabla 3).

En el momento de la presentación, el 76,7% de los pacientes estaba tomando medicación antipsicótica basal; el 54,6% sólo recibía antipsicóticos típicos; la vía oral era utilizada por el 67% y los antipsicóticos de liberación retardada por el 20% (el preparado más común era el haloperidol, 49,9%); el 34% restante correspondía a los preparados atípicos (el más común era la risperidona, 64,3%). El 9,3% de los pacientes tomaba tanto preparados típicos como atípicos. El 23,3% de los pacientes reclutados no estaba tomando ningún tratamiento antipsicótico en condiciones basales (el 8,5% presentaba el primer episodio).

De acuerdo con el diseño del estudio, casi la mitad de los pacientes recibieron olanzapina en condiciones basales (54%). Los antipsicóticos atípicos risperidona y quetiapina fueron los que más veces se prescribieron al grupo control (51,8 y 20,3%, respectivamente). El 10,9% de los pacientes recibieron antipsicóticos típicos de liberación retardada, y el 10,4%, antipsicóticos típicos por vía oral. El 3,8% recibía clozapina y el 2,5% dos o más antipsicóticos.

Un porcentaje mayor de pacientes tratados con olanzapina o risperidona presentaba el primer episodio de esquizofrenia en comparación con los pacientes tratados con otros antipsicóticos.

Las dosis medianas de olanzapina, risperidona, quetiapina y haloperidol en el momento de inicio del estudio fueron de 10, 6, 300 y 10 mg, respectivamente. El 34% de los pacientes tratados con olanzapina recibieron al inicio del estudio una dosis igual o mayor de 20 mg. Estos pacientes, que recibieron dosis más altas de olanzapina, presentaban puntuaciones significativamente mayores (Mantel-Haenszel; $p < 0,001$) en la intensidad clínica de los síntomas iniciales, tanto específicos como generales. De entre los pacientes tratados con antipsicóticos típicos, el 61% recibieron haloperidol.

El motivo fundamental del cambio terapéutico fue la falta de eficacia (35% en el caso de la olanzapina, 39% en el de la risperidona, 43% en el del haloperidol, 64% en el

TABLA 1. Características de los psiquiatras españoles que participaron en el estudio SOHO

Característica	Valor
Investigadores	86
Promedio de edad (DE) en años	41,9 (6,53)
Sexo (% de mujeres)	27,9
Tipo de consulta (%)	
Pública	63,5
Privada	4,7
Combinada (pública y privada)	31,8
Localización de la consulta (%)	
Urbana	75,3
No urbana	24,7
Ejercicio de la psiquiatría (mediana, en años)	12,0
Número de pacientes reclutados por los investigadores (%)	
De 1 a 5	21,2
De 6 a 10	45,3
De 11 a 15	10,0
16 o más	23,5

DE: desviación estándar.

TABLA 3. Características sociodemográficas y clínicas basales de los pacientes españoles participantes en el estudio SOHO

Característica ^a	Grupo de olanzapina (n = 1.092)	Grupo control (n = 901)	Risperidona (n = 467)	Quetiapina (n = 183)	Antipsicóticos típicos (n = 192)	Valor p de homogeneidad ^b
Sexo (% de varones)	712 (65,3%)	558 (52,0%)	300 (64,4%)	111 (60,7%)	112 (58,3%)	0,098 ^c
Edad (años: media [DE])	38,6 (13,4)	38,8 (12,3)	39,1 (12,6)	39 (11,7)	39,6 (12,7)	0,805 ^d
Índice de masa corporal (media [DE])	25,9 (4,3)	26,8 (5,0)	26,7 (5,1)	27,7 (4,9)	26,7 (4,9)	<0,001 ^d
Tiempo desde el diagnóstico inicial (años: media [DE])	11,0 (11,6)	11,2 (11,3)	11,5 (11,9)	11,4 (11,4)	11,3 (10,6)	0,596 ^d
Primer episodio (%)	120 (11,0%)	51 (5,7%)	38 (8,2%)	5 (2,7%)	6 (3,1%)	<0,001 ^c
CGI-SCH general (de 1 a 7) (media [DE])	3,5 (0,9)	3,5 (1,0)	3,5 (0,9)	3,5 (1,1)	3,5 (1,0)	0,501 ^d
EQ-5D (de 0 a 2) (media [DE])	0,6 (0,3)	0,6 (0,3)	0,6 (0,3)	0,6 (0,3)	0,6 (0,3)	0,126 ^d
VAS (de 0 a 100) (media [DE])	49,4 (18,5)	50,1 (19,7)	49,6 (19,6)	50 (20,4)	52,5 (19,4)	0,460 ^d
GAF (de 0 a 100) (media [DE])	48,5 (14,0)	47,7 (14,1)	47,9 (14,0)	49,5 (14,9)	47,3 (13,9)	0,222 ^d

^a Sólo se han considerado los grupos principales de tratamiento dentro de este cuadro sinóptico. ^b Entre el grupo de olanzapina y el grupo control. ^c Test de la χ^2 de Mantel-Haenszel. ^d Test de la t de Student.

de la quetiapina y 47% en el de la clozapina), seguida de la intolerancia y de la solicitud del paciente (fig. 1).

No se detectaron diferencias iniciales entre los grupos de tratamiento al examinar el estado clínico (fig. 2) (CGI-SCH general y otras subescalas CGI-SCH; test de Mantel-Haenszel; p=0,542), salvo en la subescala depresiva, donde las puntuaciones del grupo control resultaron inferiores a las del grupo de olanzapina. Casi el 30% de los pacientes había cometido alguna tentativa previa de suicidio (media de 2,3; DE: 3,3); Esta cifra pasó a ser del 6% si sólo se consideró el último semestre.

En cuanto a la calidad de vida evaluada a través de Euro-QoL, no había diferencias entre los grupos con relación al estado de salud; la puntuación media de la EAV se aproximó a 50 (fig. 3).

De forma análoga, la dependencia o el abuso previos tanto del alcohol como de otras sustancias afectó al 16% de los pacientes de los grupos tratados, y la dependencia o abuso actual al 4%; el 36% de los pacientes había manifestado hostilidad en otras épocas, el 8% había sido arrestado y el 3% había sufrido algún tipo de agresión con violencia.

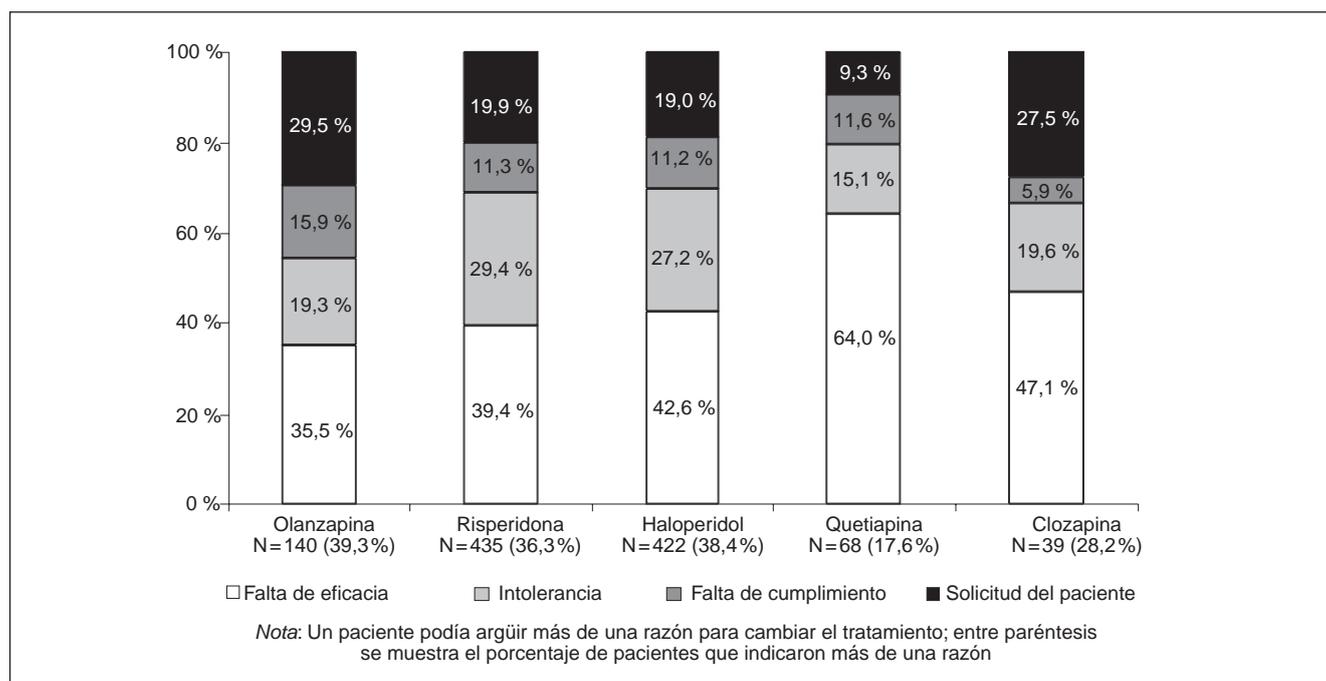


Figura 1. Motivo para el cambio de tratamiento de la muestra española.

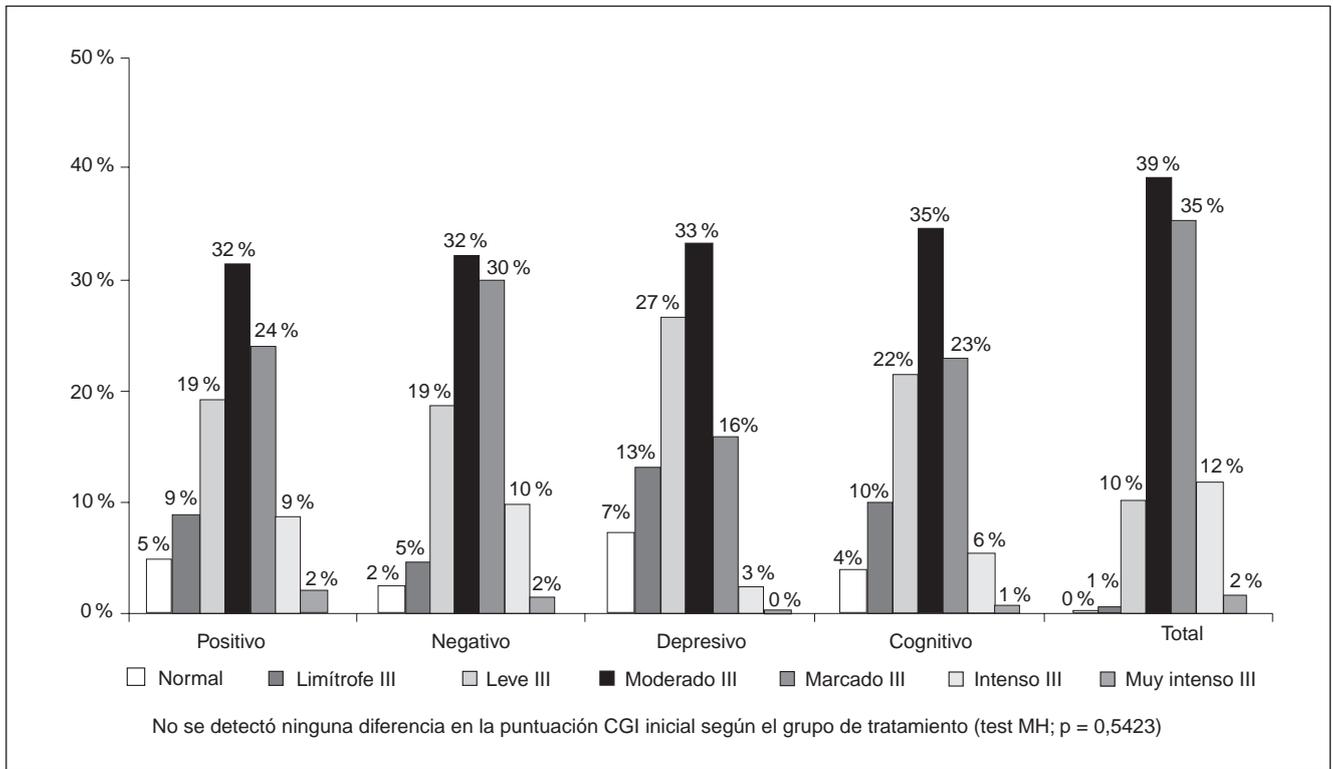


Figura 2. Intensidad clínica: puntuación general CGI-SCH y subescalas.

La escala de funcionamiento laboral y social evalúa los problemas actuales y los relacionados con las 4 últimas semanas. Casi el 25% de los pacientes refería problemas actuales de relación con el cónyuge o la pareja y el 42% había tenido problemas para vivir de forma independiente durante las últimas 4 semanas. Hasta el 32% de los pacientes no había participado en ninguna actividad social en las últimas 4 semanas, mientras que no más del 16% de los pacientes manifestaba problemas relacionados con el empleo remunerado en las últimas 4 semanas. Además, el 32% de los pacientes manifestó haber tenido problemas sexuales en las 4 semanas anteriores.

En cuanto al uso de recursos durante el último semestre, el 34% de los pacientes precisó ingreso hospitalario, el 23% efectuó visitas al hospital de día y el 96% visitas ambulatorias.

Entre la medicación concomitante (65% antes de ser incluido en el estudio y 59% tras su inclusión), los ansiolíticos/hipnóticos fueron los medicamentos más utilizados (43%), seguidos por los anticolinérgicos (31%), antidepresivos (16%) y estabilizadores del estado de ánimo (6%). El único cambio significativo tras la inclusión en el estudio se relacionó con los tratamientos anticolinérgicos, que pasó del 31 al 19% ($p < 0,001$).

La evaluación del cumplimiento durante las últimas 4 semanas reveló que el 75% de los pacientes tomaba casi siempre la medicación, según el criterio de los investigadores.

DISCUSIÓN

El SOHO es un estudio observacional, prospectivo a 3 años, sobre el tratamiento de la esquizofrenia con antipsicóticos. En total se ha reclutado a 10.972 pacientes de 10 países europeos, de los que 2.020 son españoles.

Los psiquiatras españoles diferían en cuanto a la localización y los medios de la consulta; la mayoría de ellos ejercía en el sector público, como suele suceder en los servicios españoles de salud mental²⁵.

El porcentaje de mujeres y el promedio de edad de los pacientes reclutados para el estudio se corresponde con las muestras de personas con esquizofrenia tratadas de forma ambulatoria en España según los datos de prevalencia recogida en estudios previos²⁶, lo que contribuye a la comparabilidad de los resultados con los de estudios anteriores.

Además, la homogeneidad basal de los pacientes tratados con antipsicóticos distintos a la olanzapina permite considerarlos como un solo grupo control, lo que permitirá comparar sus resultados con los del grupo de olanzapina.

El tratamiento de la mayoría de los pacientes se inició con un antipsicótico atípico en el momento de su inclusión en el estudio. Este hecho se explica sólo en parte por el diseño del estudio (aproximadamente el 50% de los pacientes comenzó tratamiento con olanzapina), puesto que, incluso dentro del grupo control, la mayoría de los pacientes empezaron con un antipsicótico atípico. Más aún, la mayoría de los pacientes del grupo control que recibió un antipsicótico por vez primera para tratar su esquizo-

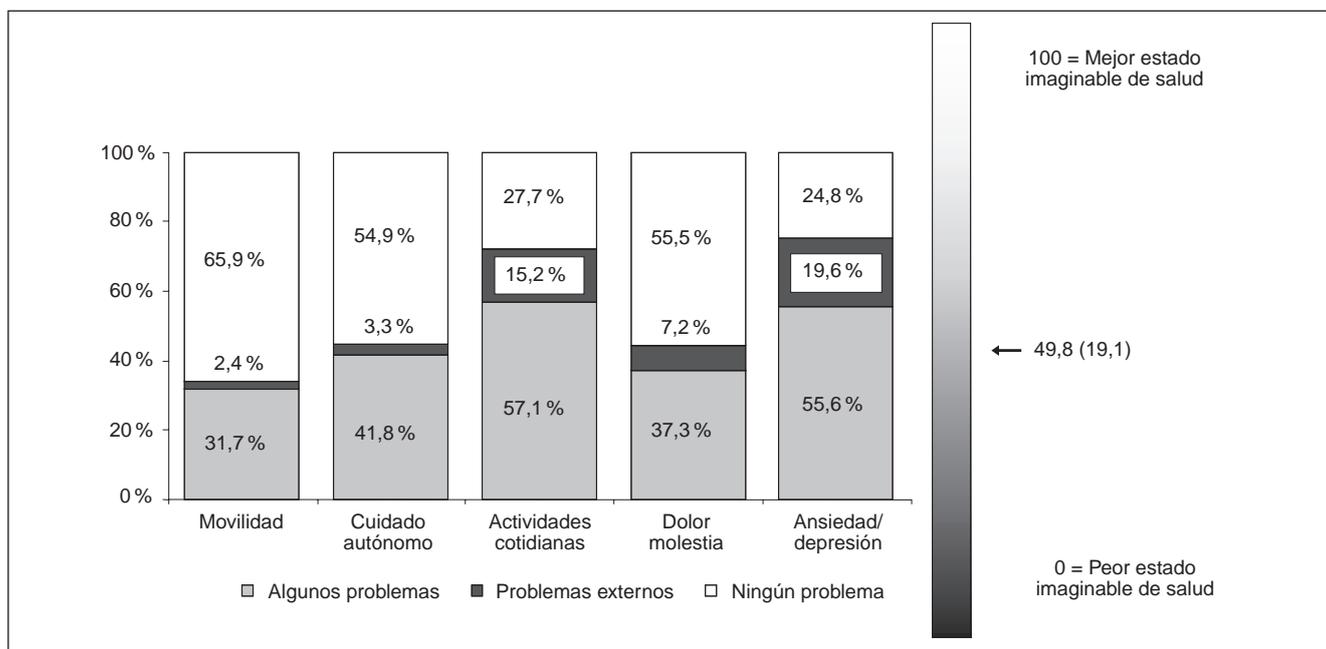


Figura 3. Calidad de vida basal relacionada con la salud (EuroQol y EAV) de la muestra española.

frenia también recibió un antipsicótico atípico. Este hallazgo no debe sorprender dado que los antipsicóticos atípicos se usan con más frecuencia que los antipsicóticos típicos para tratar la esquizofrenia en España.

Otro factor que puede contribuir a este patrón de prescripción es que la mayoría de los pacientes de la población del estudio SOHO había recibido un antipsicótico típico durante los 6 meses previos al reclutamiento y precisaron un cambio de antipsicótico. Las directrices recientes sobre tratamiento de la esquizofrenia aconsejan el uso de antipsicóticos atípicos, tanto para el tratamiento de primera línea como para el de los pacientes que no respondan a un antipsicótico típico^{27,28}. Las pautas de utilización de antipsicóticos de la muestra española incluida en el estudio SOHO parecen reflejar estas re-

comendaciones terapéuticas internacionalmente aceptadas.

El motivo más frecuente para el cambio de tratamiento en todos los grupos fue la falta de eficacia (sobre todo los pacientes que provenían de un tratamiento previo con quetiapina: 80,9%), seguida de la intolerancia (sobre todo los pacientes que provenían de un tratamiento previo con risperidona: 42,3%, y haloperidol: 40,3%), así como de la petición de los pacientes (sobre todo los pacientes que provenían de un tratamiento previo con olanzapina: 43,6%, y clozapina: 35,9%). Los resultados obtenidos con la quetiapina se pueden justificar por la posible relación entre las dosis habitualmente prescritas en la práctica clínica y la escasa respuesta a este tratamiento. Por otra parte tanto la risperidona como los antipsicóticos típicos se encuentran limitados por los efectos secundarios, sobre todo por los síntomas extrapiramidales. No está tan claro el hecho de que hasta un 43,6% de los pacientes tratados con olanzapina expresara su deseo de cambiar de tratamiento (en el de la clozapina podría depender del control hematológico regular y fijo). En cualquier caso no parece que tenga relación con problemas de tolerabilidad, pues tan sólo el 13,3% de los pacientes incluidos en este grupo expresó esta última causa como motivo para cambiar de tratamiento. Sin duda se requieren análisis adicionales para responder a esta pregunta.

Habida cuenta de las características de la muestra (los pacientes necesitaban empezar el tratamiento con un antipsicótico o modificarlo, pero en régimen ambulatorio) no debe extrañar que la puntuación media general de CGI-SCH fuera de 3,5 (DE: 0,9), es decir, entre «moderado» a «marcadamente» enfermo y que predominaran los síntomas negativos, con una puntuación CGI-SCH de síntomas negativos de 3,2 (DE: 1,2), aunque las puntuaciones de las

TABLA 4. Utilización de los recursos sanitarios por parte de la muestra española

Recurso	N	%	Media (DE)	Mediana (IIC)
Ingreso hospitalario durante el último semestre	690	34,2		
Ingresos			1,9 (2,0)	1 (1-2)
Días			31,4 (30,7)	21 (12-40)
Visitas al hospital de día durante el último semestre	458	22,7		
Días			42,2 (43,4)	30 (10-60)
Visitas actuales a la policlínica	1.943	96,2		
Visitas			10,1 (15,2)	5 (3-9)

demás subescalas no diferían significativamente (CGI-SCH de síntomas positivos: 3 [DE: 1,3]; CGI-SCH de síntomas cognitivos: 2,8 [DE: 1,2]; CGI-SCH de síntomas depresivos: 2,5 [DE: 1,2]). Hasta un 49,2% de los pacientes presentó una puntuación general CGI-SCH > 4, es decir, la mitad de la muestra presentaba un trastorno, como mínimo, moderadamente grave al comenzar el estudio.

La muestra del estudio SOHO tenía una considerable alteración funcional en condiciones basales. Tan sólo el 24,9% de los pacientes mantenía alguna relación en condiciones basales, y el 31,8% no había tomado parte en ningún acto social durante las 4 semanas previas a la evaluación basal. El porcentaje de pacientes con empleo remunerado sólo llegaba al 16,2%.

Los resultados de EuroQoL han arrojado una luz importante sobre el estado de salud de los pacientes con esquizofrenia incluidos en el estudio. Aunque rara vez se notificaron problemas extremos de movilidad y de autonomía, se observó un índice elevado de problemas para la realización de las actividades cotidianas y de ansiedad/depresión. Las puntuaciones generales proporcionadas por la EAV indican una pobre percepción subjetiva del estado de salud, sobre todo si se compara con los resultados proporcionados por la población general y otros grupos de pacientes²⁰. Los valores medios de la puntuación, por ejemplo, variaron entre 0,87 y 0,89 para una muestra de la población general española, mientras que oscilaron entre 0,27 y 0,75 cuando se aplicaron a pacientes con enfermedades graves y crónicas, respectivamente. La puntuación media de los pacientes con esquizofrenia de este estudio resultó de 0,6, lo que los sitúa por debajo de la puntuación obtenida por la muestra de pacientes crónicos descrita por Badía²⁰.

CONCLUSIÓN

Hemos presentado los resultados de la evaluación basal de la muestra española del estudio SOHO. Se trata de un estudio prospectivo a 3 años que proporcionará resultados valiosos sobre el tratamiento con antipsicóticos en Europa en pacientes con esquizofrenia. Si bien los grupos de tratamiento no se asignaron al azar en este estudio debido a su característica observacional, la homogeneidad basal de todos los grupos tratados permitirá efectuar comparaciones posteriores entre el grupo de olanzapina y el grupo control. Estos futuros análisis se concentrarán en otras cuestiones clínicamente relevantes tales como:

- Evaluación de los factores que predicen la elección del tratamiento antipsicótico.
- Estudio adicional de las razones para el uso de los distintos antipsicóticos en el tratamiento ambulatorio de la esquizofrenia.
- Investigación de las diferencias en los patrones de uso de los antipsicóticos en los países europeos y motivos de estas diferencias.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio ha sido financiado por Eli Lilly and Co.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brenner HD, Dencker SJ, Goldstein MJ, Hubbard JW, Keegan DL, Kruger G, et al. Defining treatment-refractoriness in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1990;16:551-61.
2. Kane JM. Schizophrenia. *N Engl J Med* 1996;334:34-41.
3. Weiden PJ, Shaw E, Mann JJ. Causes of neuroleptic non-compliance. *Psychiatr Ann* 1986;16:571-5.
4. Beasley CM Jr, Tollefson GD, Tran P, Satterlee W, Sange T, Hamilton S, and the Olanzapine HGAD Study Group. Olanzapine versus placebo and haloperidol: acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial. *Neuropsychopharmacology* 1996;14:105-18.
5. Tollefson GD, Beasley CM Jr, Tran PV, Street JS, Tamura RN, Krueger JA, et al. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia, schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *Am J Psychiatry* 1997;154:157-65.
6. Chouinard G, Jones B, Remington G. A Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenia patients. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13:25-40.
7. Arvanitis LA, Miller BG, Bopison RL. Multiple fixed doses of seroquel (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia - a comparison with haloperidol and placebo. *Biol Psychiatry* 1997;42:233-46.
8. Purdon SE, Jones BD, Stip E. Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol. The Canadian Collaborative Group for research in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:249-58.
9. Beasley CM Jr, Dellva MA, Tamura RN. Randomised double-blind comparison of the incidence of tardive dyskinesia in patients with schizophrenia during long-term treatment with olanzapine or haloperidol. *Br J Psychiatry* 1999;174:23-30.
10. Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, Kissling W. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new anti-psychotic olanzapine, quetiapine, risperidone and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomised controlled trials. *Schizophr Res* 1999;35:51-68.
11. Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 2000;342:1878-86.
12. Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 2000;342:1887-92.
13. Rothwell PM. Can overall results of clinical trials be applied to all patients. *Lancet* 1995;345:1616-9.
14. Thornley B, Adams C. Content collaborative working group on clinical trial evaluations: clinical development of atypical antipsychotics: research design and evaluation. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl 12):10-6.
15. Thornley B, Adams C. Content and quality of 2000 controlled trials in schizophrenia over 50 years. *BMJ* 1998;317:1181-4.
16. Buckley PF. Substance abuse in schizophrenia: a review. *J Clin Psychiatry* 1998;59:26-30.
17. Lasagna L. A plea for the «naturalistic» study of medicines. *Eur J Clin Pharmacol* 1974;7:153-4.
18. Haro JM, Edgell ET, Jones PB, Alonso J, Gavart S, Gregor KJ, et al. The European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) study: rationale, methods and recruitment. *Acta Psychiatr Scand* 2003;107:222-32.

19. Haro JM, Kamath SA, Ochoa S, on behalf of the SOHO Study Group. The Clinical Global Impression- Schizophrenia (CGI-SCH) scale: a simple instrument to measure the diversity of symptoms present in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2003;107(Suppl 416):16-23.
20. Badía X, Roset M, Herdman. The Spanish version of Euro-Qol: a description and its applications. *Med Clin* 1999; 112:s79-s86.
21. Prieto L, Sacristán JA, Hormaechea JA, Gómez JC. Euroqol-5D (a generic health-related quality of life measure): psychometric validation in a sample of schizophrenic patients. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002;12(Suppl 3): 300.
22. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4.^a ed. Washington: American Psychiatric Press, 1994.
23. Birchwood M, Smith J, Cochrane R, Wetton S, Copstake S. The social functioning scale: the development and validation of a new scale of social adjustment for use in family intervention programmes with schizophrenic patients. *Br J Psychiatry* 1990;157:853-59.
24. SAS OnlineDoc®, Version 8. Cary, NC: SAS Institute Inc, 2000.
25. Becker T, Knapp M, Knudsen HC. The EPSILON study of schizophrenia in five European countries. Design and methodology for standardizing outcome measures and comparing patterns of care and service costs. *Br J Psychiatry* 1999;175:514-21.
26. Gómez JC, Sacristán JA, Hernández J. The safety of olanzapine compared with other antipsychotic drugs: results of an observational prospective study in patients with schizophrenia (EFESO study). *J Clin Psychiatry* 2000;61: 335-43.
27. The Expert Consensus Panels. The expert consensus guideline series: treatment of schizophrenia 1999. *J Clin Psychiatry* 1999;60(Suppl 11):1-82.
28. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Technology Appraisal Guidance No. 43. Guidance on the use of newer (atypical) antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. London: NICE, 2002; p. 2. <http://www.nice.org.uk/pdf/ANTIPSYCHOTICfinalguidance.pdf>.