

Incidencia de síntomas extrapiramidales durante el tratamiento con olanzapina, haloperidol y risperidona: resultados de un estudio observacional (EFESO)

SACRISTÁN, J. A.*; GÓMEZ, J. C.*; FERRE, F**; GASCÓN, J.**; PÉREZ BRAVO, A.***; OLIVARES, J. M.***
y GRUPO DE ESTUDIO EFESO.

* Departamento de Investigación Clínica. Lilly S.A. Madrid. ** Centro de Salud Mental de Alcobendas. Madrid. *** Hospital Mutua de Tarrasa. Barcelona. **** Complejo Hospitalario Xeral-Cies. Vigo.

Incidence of extrapyramidal symptoms during treatment with olanzapine, haloperidol and risperidone: results of an observational study (EFESO study)

Resumen

Objetivos: Analizar la incidencia de síntomas extrapiramidales (SEP) y el uso concomitante de fármacos anticolinérgicos en pacientes ambulatorios, diagnosticados de esquizofrenia, tratados con olanzapina (OLZ) en comparación con haloperidol (HAL) y risperidona (RIS), en las condiciones habituales de la práctica clínica.

Material y métodos: El análisis se realizó a partir de la información obtenida en el estudio EFESO, un estudio observacional, prospectivo, realizado en pacientes ambulatorios diagnosticados de esquizofrenia tratados con olanzapina frente a otros antipsicóticos utilizados en la práctica clínica. En el presente trabajo, se analizó la incidencia de SEP del grupo tratado con OLZ frente a los grupos de tratamiento en los que se incluyeron más de 100 pacientes: haloperidol y risperidona. La duración del estudio fue de seis meses y los datos fueron recogidos por 293 psiquiatras de áreas de salud mental.

Resultados: El porcentaje de pacientes que presentó al menos un acontecimiento adverso fue menor en el grupo de OLZ (47,8%) en comparación con los subgrupos de HAL (79,8%) y RIS (57,2%) ($p \leq 0,001$). Un porcentaje menor de pacientes tratados con OLZ (36,9%) presentó SEP en comparación a los subgrupos de RIS (49,6%) y HAL (76%) ($p \leq 0,001$). Un porcentaje menor de pacientes del grupo de OLZ (10,2%) recibió tratamientos anticolinérgicos respecto a los subgrupos de RIS (19,9%) y HAL (44%); ($p < 0,001$ en ambos casos).

Conclusiones: Los pacientes tratados con OLZ presentaron menor incidencia de SEP y menor necesidad de tratamiento anticolinérgico que los pacientes tratados con HAL y RIS. Estos resultados, obtenidos en condiciones naturalistas, coinciden con las conclusiones de los ensayos clínicos realizados previamente a la comercialización de OLZ.

Palabras clave: Síntomas extrapiramidales. Seguridad. Antipsicóticos. Esquizofrenia. Olanzapina. Haloperidol. Risperidona.

Summary

Objectives: To analyze the incidence of extrapyramidal symptoms (EPS) and the concomitant use of anticholinergic drugs in outpatients diagnosed of schizophrenia treated with olanzapine (OLZ) in comparison with haloperidol (HAL) and risperidone (RIS) under routine clinical practice conditions.

Material and methods: The analysis was carried out on the basis of the information obtained in the EFESO study, an observational, prospective study carried out in outpatients diagnosed of schizophrenia and treated with olanzapine compared to other antipsychotic agents used in the clinical practice. The incidence of EPS in the OLZ treated group compared to the haloperidol and risperidone treatment groups in which over 100 patients were included is analyzed in the present work. The study duration was 6 months and the data were collected by 293 psychiatrists from mental health care areas.

Results: The percentage of patients who presented at least one adverse event (AE) ($p \leq 0.001$) was less in the OLZ groups (47.8%) compared to those of the HAL (79.8%) and RIS (57.2%) subgroups. A lower percentage of patients treated with OLZ (36.9%) presented EPS in comparison to the RIS (49.6%) and HAL (76%) subgroups ($p \leq 0.001$). A lower rate of patients from the OLZ group (10.2%) received anticholinergic treatments compared to the RIS (19.9%) and HAL (44%) subgroups ($p < 0.001$ in both cases).

Conclusions: OLZ-treated patients presented a lower incidence of EPS and required less anticholinergic treatment than the HAL and RIS treated patients. These results, obtained in naturalistic conditions, coincide with the conclusions reached in randomized clinical trials carried out prior to the marketing of OLZ.

Key words: Extrapyramidal symptoms. Safety. Antipsychotics. Schizophrenia. Olanzapine. Haloperidol. Risperidone.

Una de las principales diferencias de los antipsicóticos atípicos respecto a los antipsicóticos convencionales, como haloperidol, es la menor incidencia de síntomas extrapiramidales (SEP), tales como distonía, parkinsonismo, acatisia y discinesia. La alta incidencia de efectos adversos y especialmente de SEP, asociada con los antipsicóticos típicos, es uno de los factores que se relaciona con las altas tasas de recaídas y el bajo cumplimiento terapéutico de los pacientes tratados con estos fármacos (1). Estos factores pueden contribuir también a aumentar el número de hospitalizaciones y provocar progresiva disfunción ocupacional y social de los pacientes.

Clozapina fue el primer antipsicótico en el que se evidenció que la eficacia no estaba directamente relacionada con la aparición de SEP (2). Olanzapina es un fármaco antipsicótico atípico que presenta una alta afinidad por los receptores serotoninérgicos 5-HT₂ y 5-HT₆ y una afinidad algo menor por los 5-HT₃. Además, presenta una alta afinidad *in vitro* por los receptores dopaminérgicos, principalmente, los D₂, D₃ y D₄, muscarínicos M₁₋₅, α₁-adrenérgicos e histaminérgicos H₁ (3, 4). Los ensayos clínicos aleatorizados han demostrado una menor incidencia de SEP en pacientes tratados con olanzapina, en comparación con los pacientes tratados con haloperidol (5-7) y risperidona (8). En estos mismos estudios se evidenció que los pacientes tratados con OLZ recibían menos terapia anticolinérgica que los pacientes tratados con haloperidol y risperidona.

Las condiciones experimentales en las que se desarrollan los ensayos clínicos hacen que sus conclusiones no siempre sean extrapolables a todos los pacientes. Este hecho es especialmente cierto en enfermedades como la esquizofrenia, ya que, por ejemplo, en la mayoría de los ensayos clínicos con antipsicóticos se excluyen aquellos pacientes con enfermedades orgánicas subyacentes, con otras alteraciones mentales, especialmente alteraciones relacionadas con drogodependencias y abuso de sustancias, situaciones por otro lado, muy comunes en la población de pacientes con esquizofrenia (9). De la misma forma, la exclusión de los ensayos clínicos de los pacientes tratados concomitantemente con varios antipsicóticos o las medidas de control encaminadas a asegurar el cumplimiento terapéutico, son aspectos que pueden diferir significativamente con la forma de tratar habitualmente a estos pacientes.

El objetivo de este trabajo fue analizar la incidencia de síntomas extrapiramidales y el uso concomitante de fármacos anticolinérgicos en pacientes ambulatorios, diagnosticados de esquizofrenia, tratados con olanzapina en comparación con haloperidol y risperidona, en las condiciones habituales de la práctica clínica.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente trabajo es un análisis de los síntomas extrapiramidales del estudio EFESO. Los grupos comparados en el análisis principal de dicho estudio fueron OLZ frente al grupo de pacientes tratados con otros antipsi-

cóticos. Estos resultados han sido publicados recientemente (10). En el presente análisis se comparó la incidencia de SEP en el grupo de OLZ con la incidencia de SEP de aquellos subgrupos con más de 100 pacientes tratados con un mismo antipsicótico: haloperidol (HAL) y risperidona (RIS).

El estudio EFESO es un estudio de farmacoepidemiología, observacional, analítico, prospectivo, en fase IV, nacional, multicéntrico, comparativo y abierto en grupos paralelos, diseñado para evaluar la seguridad de OLZ frente a los fármacos antipsicóticos utilizados habitualmente en el tratamiento ambulatorio de pacientes con esquizofrenia. La información clínica fue recogida por 293 psiquiatras de centros de salud mental o unidades de tratamiento ambulatorio. La indicación del tratamiento se realizó según criterios clínicos y no hubo ninguna restricción en el manejo clínico de los pacientes, es decir, las dosis utilizadas eran las elegidas por los médicos participantes y podían ser modificadas a lo largo del estudio, estaba permitido el uso de fármacos concomitantes, y los pacientes podían incluirse aunque presentasen otras enfermedades. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: 1) diagnóstico confirmado de esquizofrenia (según CIE10); 2) pacientes que cumplieran con las recomendaciones relativas a edad y sexo de las fichas técnicas del fármaco que se les iba a asignar; 3) pacientes que precisasen un cambio de tratamiento antipsicótico (por respuesta insuficiente, persistencia de síntomas positivos, persistencia de síntomas negativos, mala tolerancia, incumplimiento o cualquier otro motivo que, según el clínico, justificase el cambio del tratamiento) y 4) pacientes en los que estuviese indicado iniciar tratamiento con olanzapina o algún otro fármaco antipsicótico. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: 1) pacientes en los que estuviese contraindicado el tratamiento con fármacos antipsicóticos; 2) pacientes que hubiesen participado previamente en el estudio o que estuviesen participando en un ensayo clínico; 3) pacientes tratados con clozapina y 4) pacientes que, en opinión del investigador, no fuesen capaces de cumplir con las exigencias del protocolo y/o se previese que no finalizarían el seguimiento.

Puesto que se trataba de un estudio naturalista, los exámenes de seguridad (ECG, hemograma, perfil bioquímico, etc.) o el registro de los signos vitales sólo se realizaron cuando los psiquiatras participantes lo consideraron necesario. Los datos se recogieron en tres visitas: 1) visita basal, antes de iniciar el nuevo tratamiento; 2) a los tres meses y 3) a los seis meses de tratamiento. Los pacientes podían no completar el estudio por abandono del tratamiento antipsicótico prescrito inicialmente, por falta de eficacia, por aparición de eventos adversos, por decisión del médico o del paciente o por cualquier otra razón que lo justificase.

El estudio se realizó siguiendo las directrices españolas sobre estudios de farmacovigilancia. Antes del inicio, se informó al Centro Español de Farmacovigilancia. Los psiquiatras participantes informaron a los pacientes sobre los objetivos y las características del estudio y obtuvieron su consentimiento antes de iniciar el tratamiento.

TABLA I Características basales de los tres grupos de tratamiento

| | <i>Olanzapina</i> N= 2128 | <i>Risperidona</i> N= 417 | <i>Haloperidol</i> N= 112 | <i>p</i> |
|---|------------------------------|------------------------------|------------------------------|---|
| Edad (años) (media ± DE) | 35,6 ± 11,7 | 34,4 ± 11,2 | 34,3 ± 10,4 | NS |
| Sexo (% mujeres) | 36,3 | 34,1 | 39,3 | NS |
| Duración de la enfermedad (años) (media ± DE) | 11,1 ± 9,6 | 10,3 ± 9,0 | 9,5 ± 9,5 | NS |
| Subtipo de esquizofrenia (%) | | | | NS |
| • Paranoide | 64,7 | 65,1 | 72,3 | |
| • Indiferenciada | 13,6 | 13,7 | 11,6 | |
| • Residual | 12,8 | 11,8 | 5,4 | |
| • Desorganizada | 8,4 | 8,4 | 10,7 | |
| • Catatónica | 0,5 | 1,0 | 0,0 | |
| ICG inicial (media ± DE) | 4,66 ± 0,9 ^{1,2} | 4,53 ± 0,9 | 4,9 ± 0,91 | ¹ p < 0,005 (RIS) ² p < 0,05 (HAL) |
| GAF inicial (media ± DE) | 44,9 ± 14,8 ^{3,4} | 46,7 ± 14,6 | 40,7 ± 16,2 | ³ p < 0,05 (RIS) ⁴ p < 0,005 (HAL) |
| Síntomas extrapiramidales n (%) | 1.402 (66) ⁵ | 269 (65) | 37 (33) | ⁵ p NS (RIS) p < 0,001 (HAL) |

Asimismo, se guardaron las normas de confidencialidad propias de este tipo de estudios.

Evaluación

En el estudio EFESO se recogieron todos los acontecimientos adversos comunicados espontáneamente por los pacientes y los SEP obtenidos por los investigadores mediante un cuestionario basado en la escala UKU (11). En cada una de las visitas, los investigadores evaluaron la presencia de EPS y su gravedad, según una escala de tres categorías: leve, moderado y grave. Se analizó la evolución de la gravedad de los EPS que estaban presentes al inicio del estudio. Los SEP recogidos incluían: distonía, rigidez, hipocinesia o acinesia, temblor, discinesia y acatisia. Los SEP recogidos a través de este cuestionario se incluyeron en el registro general de AE. De cada uno de los grupos de tratamiento se obtuvo la incidencia de los SEP ocurridos a lo largo del estudio.

El análisis de seguridad se realizó incluyendo todos aquellos pacientes en los que se disponía de información sobre AA en cualquiera de las dos visitas de seguimiento. La incidencia de cada AA en cada grupo de tratamiento se calculó para el número de pacientes que hubiesen presentado dicho AA en cualquier momento a lo largo del estudio, sobre el número total de pacientes incluidos en cada grupo. Se comparó la incidencia de AA en el grupo de OLZ con la de HAL y RIS, los subgrupos con más de 100 pacientes.

Además de los datos de seguridad, en el estudio EFESO se recogió la situación clínica de los pacientes, mediante la Impresión Clínica Global de Severidad (ICG) (12) y la Escala de Evaluación de la Actividad Global (GAF) (13), en las tres visitas del estudio. También se recogió la información sobre la dosis de antipsicóticos utilizada a lo largo del estudio y el uso de fármacos anticolí-

nérgicos. Se comparó la utilización fármacos anticolínicos en los tres grupos de tratamiento (OLZ, HAL, RIS).

Análisis estadístico

El estudio EFESO se diseñó para detectar diferencias en la incidencia de SEP entre el grupo de pacientes tratados con OLZ y el grupo tratado con otros antipsicóticos, con un poder estadístico del 90% y un error α bilateral de 0,05. Adicionalmente, se pretendía detectar aquellos AA que ocurriesen con una frecuencia del 1/1.000 en el grupo de OLZ, con una probabilidad del 80% y un error α de 0,05. El tamaño muestral necesario para lograr estos objetivos fue de 2.000 pacientes en el grupo de OLZ y 1.000 pacientes en el grupo de otros antipsicóticos.

El análisis estadístico lo realizó el Departamento de Biometría de Phoenix International. Para minimizar errores, los datos se introdujeron simultáneamente en dos bases de datos por dos individuos diferentes y posteriormente fueron contrastados. La verificación, validación y análisis de los datos se realizó con el programa SAS[®] versión 6,12. La comparación de los resultados entre los diferentes grupos se realizó utilizando el análisis de la varianza de un factor (ANOVA) en el caso de las variables cuantitativas, y mediante la prueba de χ^2 o la prueba exacta de Fisher en el caso de variables cualitativas. Se consideró significativo un valor de *p* igual o menor a 0,05.

RESULTADOS

El presente análisis se realizó comparando el grupo tratado con OLZ (2.128 pacientes) con aquellos subgrupos con más de 100 pacientes tratados con el mismo antipsicótico: risperidona (417 pacientes) y haloperidol

TABLA II Razones de abandono en cada grupo de tratamiento

| | <i>Olanzapina</i> <i>N= 2128</i> | <i>Risperidona</i> <i>N= 417</i> | <i>Haloperidol</i> <i>N= 112</i> | <i>p</i> |
|------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|----------|
| Protocolo completo (%) | 1.564 (73,5) | 330 (79,1) | 80 (71,4) | NS |
| Acontecimientos adversos (%) | 40 (1,9) | 9 (2,1) | 2 (1,8) | NS |
| Decisión del paciente (%) | 29 (1,4) | 5 (1,2) | 0 (0) | NS |
| Falta de eficacia (%) | 31 (1,5) | 5 (1,5) | 0 (0) | NS |
| Muerte (%) | 3 (0,1)* | 0 (0) | 0 (0) | NS |
| Pérdida de seguimiento** (%) | 381 (17,9) | 54 (12,9) | 23 (20,5) | NS |
| Otras (%) | 80 (3,8) | 14 (3,3) | 7 (6,3) | NS |

* Un suicidio, un paciente con SIDA y un paciente de 87 años que falleció por causas no relacionadas con el tratamiento. ** Incluye los pacientes que no tuvieron una evaluación final.

(112 pacientes). La tabla I muestra las características basales de los tres grupos. La edad media aproximada de los pacientes fue de 35 años y alrededor de un 36% de los pacientes fueron mujeres. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la edad y la distribución por sexos entre los grupos de tratamiento. La mayoría de los pacientes (alrededor de un 65%) fueron diagnosticados de esquizofrenia paranoide y el tiempo medio de evolución de la enfermedad fue de unos 10 años. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la proporción de subtipos de esquizofrenia ni en la duración de la enfermedad entre los tres grupos.

Respecto a la gravedad de la esquizofrenia, la ICG inicial media osciló entre 4 («moderadamente enfermo») y 5 («marcadamente enfermo»), con pequeñas (aunque estadísticamente significativas) diferencias entre los grupos de tratamiento. Los pacientes tratados con OLZ tuvieron una ICG mayor (más grave) que los pacientes tratados con RIS ($p < 0,005$) y una ICG menor (menos grave) que los tratados con HAL ($p < 0,05$). En la GAF basal se apreciaron esas mismas diferencias. No hubo diferencias en el porcentaje de SEP al inicio del estudio entre los grupos

de OLZ (66%) y RIS (65%), mientras que los pacientes tratados con HAL presentaban una incidencia mucho menor (33%) de SEP respecto a los dos grupos ($p < 0,001$).

La tabla II muestra las razones de los abandonos en cada uno de los grupos de tratamiento. La mayoría de los pacientes completaron el protocolo. La causa más frecuente de abandono fue la pérdida de seguimiento, por cualquier motivo, que incluía a los pacientes sin evaluación final. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la causa de abandono entre los tres grupos.

Las dosis medias iniciales y a lo largo del estudio fueron, respectivamente, de 12,2 y 13 mg/día con OLZ, de 5,2 y 5,4 mg/día con RIS y de 13,9 y 13,6 mg/día con HAL. Las dosis medianas inicial y a lo largo del estudio fueron de 10 mg/día con OLZ y HAL y de 6 mg/día con RIS.

El porcentaje de pacientes que presentó al menos un AA fue significativamente inferior ($p \leq 0,001$) en el grupo de OLZ (47,8%) en comparación con los subgrupos de HAL (79,8%) y RIS (57,2%). El análisis detallado de estos resultados ha sido publicado recientemente (10). Igualmente, un menor porcentaje de pacientes ($p \leq$

TABLA III Incidencia de síntomas extrapiramidales -N (%) - individuales a lo largo del estudio, en los tres grupos de tratamiento

| | | <i>OLZ</i> <i>N=2.128</i> | <i>RIS</i> <i>N=417</i> | <i>P</i> <i>(OLZ vs RIS)</i> | <i>HAL</i> <i>N= 112</i> | <i>P</i> <i>(OLZ vs HAL)</i> |
|---------------|-------|------------------------------|----------------------------|---------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| Distonía | Basal | 302 (14) | 57 (14) | NS | 7 (6) | < 0,05 |
| | Mes 3 | 34 (2) | 15 (4) | < 0,01 | 5 (5) | < 0,05 |
| | Mes 6 | 22 (1) | 12 (3) | < 0,005 | 5 (5) | < 0,005 |
| Acatisia | Basal | 647 (30) | 113 (27) | NS | 21 (20) | < 0,01 |
| | Mes 3 | 118 (6) | 52 (13) | < 0,001 | 22 (21) | < 0,001 |
| | Mes 6 | 59 (3) | 23 (6) | < 0,01 | 15 (15) | < 0,001 |
| Parkinsonismo | Basal | 1.306 (61) | 252 (60) | NS | 34 (30) | < 0,001 |
| | Mes 3 | 500 (25) | 143 (37) | < 0,001 | 69 (66) | < 0,001 |
| | Mes 6 | 258 (14) | 84 (23) | < 0,001 | 55 (55) | < 0,001 |
| Discinesia | Basal | 203 (10) | 39 (9) | NS | 6 (5) | NS |
| | Mes 3 | 53 (3) | 12 (3) | NS | 3 (3) | NS |
| | Mes 6 | 39 (2) | 6 (2) | NS | 1 (1) | NS |

TABLA IV Cambio en la gravedad (%) de los síntomas extrapiramidales respecto a la visita inicial

| | | OLZ | RIS | P (OLZ vs RIS) | HAL | P (OLZ vs HAL) |
|-------------|---------------|------|------|-------------------|------|-------------------|
| Distonía | Mejoría | 98 | 94,1 | | 95 | |
| | Estable | 1,6 | 5,9 | | 5 | |
| | Empeoramiento | 0,4 | 0 | NS | 0 | NS |
| Rigidez | Mejoría | 97,3 | 92,4 | | 78,8 | |
| | Estable | 2,3 | 6,8 | | 18,2 | |
| | Empeoramiento | 0,5 | 0,8 | < 0,05 | 3 | < 0,001 |
| Hipocinesia | Mejoría | 94,6 | 89,2 | | 68,3 | |
| | Estable | 4,8 | 8,3 | | 26,8 | |
| | Empeoramiento | 0,5 | 2,5 | < 0,01 | 4,9 | < 0,001 |
| Temblor | Mejoría | 95,7 | 93,2 | | 79,1 | |
| | Estable | 3,8 | 5,4 | | 18,6 | |
| | Empeoramiento | 0,5 | 1,4 | NS | 2,3 | < 0,001 |
| Acatisia | Mejoría | 97,8 | 94,2 | | 87,8 | |
| | Estable | 1,8 | 3,3 | | 6,1 | |
| | Empeoramiento | 0,4 | 2,5 | < 0,05 | 6,1 | < 0,005 |
| Discinesia | Mejoría | 100 | 100 | | 100 | |
| | Estable | 0 | 0 | | 0 | |
| | Empeoramiento | 0 | 0 | NS | 0 | NS |
| Otros | Mejoría | 98,1 | 100 | | 75 | |
| | Estable | 1,9 | 0 | | 25 | |
| | Empeoramiento | 0 | 0 | NS | 0 | NS |

0,001) tratados con OLZ (36,9%) presentaron SEP durante el tratamiento en comparación a los subgrupos de RIS (49,6%) y HAL (76%). En la tabla III se muestran los SEP individuales basales y los ocurridos a lo largo del estudio, con los tres grupos de tratamiento. La rigidez, hipocinesia y temblor han sido agrupados bajo el término «parkinsonismo». No hubo diferencias basales entre los SEP individuales de los grupos de OLZ y RIS. Por el contrario, los pacientes tratados con HAL presentaron una menor incidencia de distonía, acatisia y parkinsonismo al inicio del estudio. Los pacientes tratados con OLZ presentaron menor incidencia de distonía, acatisia y parkinsonismo que los pacientes tratados con RIS y HAL, aunque las diferencias fueron mayores con el grupo de HAL. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de discinesia entre los tres grupos a lo largo de todo el estudio.

En la tabla IV puede observarse el cambio en la gravedad de aquellos SEP que ya estaban presentes en la visita basal. Un porcentaje significativamente mayor de pacientes del grupo de OLZ presentó una mejoría de la rigidez, hipocinesia y acatisia respecto al grupo de RIS. Un porcentaje significativamente mayor de pacientes del grupo de OLZ presentó una mejoría de la rigidez, hipocinesia, temblor y acatisia respecto al grupo de HAL.

Un porcentaje mayor ($p < 0,01$) de pacientes del grupo de RIS (54,4%) y HAL (63%) recibió algún tipo de medicación concomitante en comparación con los pacientes tratados con OLZ (36,3%). Un porcentaje menor de pacientes del grupo de OLZ (10,2%) recibió tratamiento anticolinérgico respecto a los subgrupos de RIS (19,9%)

y HAL (44%); $p < 0,001$ en ambos casos. Aunque ya existían diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) en la utilización de anticolinérgicos al inicio del estudio (20,7% en OLZ; 30,5% en RIS y 64% en HAL), el porcentaje se redujo un 51% en el caso de OLZ y un 35 y un 32% en los casos de RIS y HAL. Respecto al uso de otros fármacos antipsicóticos, no hubo diferencias estadísticamente significativas al inicio del estudio entre los tres grupos de tratamiento (26,5% en OLZ; 25,7% en HAL y 29,5% en HAL), aunque un menor ($p < 0,001$) porcentaje de pacientes tratados con OLZ (18,4%) estaba recibiendo otros antipsicóticos en comparación con el grupo de RIS (25,6%) al final del estudio.

DISCUSIÓN

Los efectos adversos extrapiramidales constituyen el principal problema de los antipsicóticos convencionales. El impacto de los SEP va más allá de los efectos parkinsonianos motores, tal como se observa en la tabla V, y dichos síntomas pueden incidir negativamente en la efectividad de los fármacos antipsicóticos (14, 15). Se estima que la incidencia de incumplimiento terapéutico con los antipsicóticos convencionales es alta (7% a 57%, en función de los estudios) y se relaciona frecuentemente con la aparición de SEP (1). Una de las aportaciones de los antipsicóticos atípicos respecto a los agentes convencionales es la incidencia relativamente baja de EPS. El análisis principal de seguridad del estudio EFESO puso de manifiesto que los pacientes tratados con OLZ presentaban

TABLA V Consecuencias negativas de los síntomas extrapiramidales [adaptado de (14)]

- Mayor incidencia de efectos adversos motores.
- Incumplimiento terapéutico.
- Mayor riesgo de discinesia tardía.
- Más disforia.
- Mayor disfunción cognitiva.
- Aumento en la intensidad de los síntomas negativos.

una menor incidencia de SEP que el grupo tratado con otros antipsicóticos (10).

Los resultados de este trabajo indican que, en las condiciones de la práctica clínica diaria, los pacientes tratados con OLZ presentan una menor incidencia de SEP que los tratados con un antipsicótico convencional, como HAL. Este resultado es consistente con los datos de los principales ensayos clínicos en los que se compararon ambos fármacos, en los que OLZ presentó una menor incidencia de SEP que HAL (5-7). Es destacable que los pacientes tratados con HAL presentasen basalmente una incidencia menor de SEP que los tratados con los otros dos fármacos. Este hecho puede estar reflejando la mayor utilización de los nuevos antipsicóticos en los pacientes que han presentado SEP.

No es sorprendente la ausencia de diferencias en la incidencia de discinesia entre los tres grupos de tratamiento, a pesar de que OLZ ha demostrado una menor incidencia de discinesia en comparación con HAL en ensayos clínicos controlados (16, 17). La duración del estudio de 6 meses es insuficiente para evaluar correctamente la incidencia de discinesia tardía. Por otra parte, la dificultad para recoger individualizadamente para cada paciente la historia previa de tratamiento antipsicótico, hace imposible discernir si los casos de discinesia aparecidos durante el estudio se trata de casos verdaderos de discinesia tardía o más bien de casos de discinesia transitoria por la retirada de un tratamiento previo con neurolépticos convencionales.

El presente análisis también sugiere la existencia de diferencias en la incidencia de SEP entre los antipsicóticos atípicos. La menor incidencia de SEP observada con OLZ respecto a RIS es consistente con los hallazgos del único ensayo clínico aleatorizado publicado en una revista con sistema de revisión por pares en el que se compararon ambos fármacos (8).

Es importante tener en cuenta el impacto que los síntomas extrapiramidales pueden tener sobre la situación clínica global de los pacientes con esquizofrenia. El parkinsonismo puede resultar difícil de distinguir de los síntomas defectuales y particularmente la acatisia se ha asociado con la aparición de disforia (18).

La utilización concomitante de fármacos anticolinérgicos es un dato especialmente útil cuando se están analizando los SEP, ya que puede orientar sobre la incidencia de SEP que requieren tratamiento específico (19). Llama la atención la mayor incidencia de SEP en los subgrupos de RIS y HAL, a pesar de la mayor asociación de estos fár-

macos con medicación anticolinérgica. La incidencia de tratamientos anticolinérgicos con RIS (19,9%) al sexto mes fue casi el doble de la de OLZ (10,2%). Esta relación es similar a la del único estudio aleatorizado publicado en una revista con sistema de revisión por pares en el que se han comparado ambos fármacos: 33% con RIS y 20% con OLZ (8). Estos resultados también concuerdan con los de un reciente metaanálisis que ha demostrado que los nuevos antipsicóticos están asociados con un menor uso de medicación anticolinérgica que HAL, y que RIS presenta un perfil de SEP menos favorable que otros nuevos antipsicóticos (20).

Los resultados del estudio EFESO deben ser interpretados teniendo en cuenta las limitaciones inherentes a los estudios observacionales, en especial los posibles sesgos de selección debidos a la ausencia de asignación aleatoria y los problemas para establecer una relación de causalidad clara, debido a al propio diseño y a la utilización de otros fármacos concomitantes. Este último factor explica probablemente que la incidencia de SEP en los tres grupos de tratamiento en este estudio sea superior a la incidencia detectada en los ensayos clínicos, ya que en estos últimos normalmente no está permitida la utilización de otros antipsicóticos concomitantemente.

Además, el alto número de pacientes estudiados y la ausencia de una monitorización tan estricta como en un ensayo clínico, hicieron que la información de cada paciente no siempre fuese completa y que no en todos los casos fuese posible establecer claramente las causas de los abandonos (la mayoría de los cuales fueron debidos a pérdidas de seguimiento); aunque esta falta de información sobre los motivos reales de los abandonos refleja probablemente lo que ocurre en la práctica psiquiátrica habitual. A pesar de sus limitaciones, el estudio EFESO es el mayor estudio observacional prospectivo realizado con antipsicóticos hasta la fecha. Además, contó con un grupo control, a diferencia de algunos estudios observacionales realizados recientemente (21).

Los resultados del estudio EFESO deben ser interpretados en relación con la información actualmente disponible. En este sentido, puede concluirse que, en lo que se refiere a su seguridad, estos resultados, obtenidos en condiciones naturalistas, coinciden con las conclusiones de los ensayos clínicos realizados con OLZ.

APÉNDICE: PARTICIPANTES EN EL GRUPO DE ESTUDIO EFESO

Patricio Ruiz, César Antón, Eva Fontova, Eduardo Ortega, Alfonso Santiso, Iñaki Márquez, Óscar Taboada, Fernando García, José Montero, Ernesto Capdevila, Cristina Hernández, Salvador Gimeno, Raúl Fernández, Antonio Arumi, José Ignacio Mendezona, Emilio González, Enrique Aragués, Montserrat García, Carlos Carmona, Juan Luis Figuerido, José Luis Rodríguez, Juan Ramón Sambola, Fernando Teba, Felisa Gómez, Elena Lozano, Jehad Kamel Suleiman, Antonio Agüera, Javier Aztarain, Carmelo Pelegrín, Eduard Vieta, Marisa Terradillos, Adriana Salesansky, Lidia Cuesta, María Echeveste, Blas Erquicia, Justo José Cano, Antonio Micol, José Antonio Muñoz, Delio Guerrero, Francisco Pérez, Juan Carlos Ortigosa, Ramón Mira, José Lonjedo, Joaquín Sama, Norma Silveira, Rodrigo Cabrera, Carles Argila, Asunción Pascual, Ildefonso Gómez Fera,

Pastora Cuevas, Cristina Del Álamo, Jesús J. Padin, José Antonio Soto, Ángel Royuela, Enrique Pérez, José María Monjil, Sergio Ocio, Leopoldo Elvira, Juan Félix Perianes, José María Giral, José Vicente Baeza, Ángel Luis Montejo, Pedro Megía, Milagros Escobar, Santiago Sánchez, Remei Albert, Pablo Malo, Blas Bombín, Luis Pacheco, Fidel Monjas, Juan Gil, Manuel Celma, Adolfo Revuelta, Jesús González, Germán Molina, José Santiago Doncel, Pilar Lusilla, Aurelio García, Aina Alzamora, Sergio Oliveros, Francisco Javier Samino, Montserrat Verdura, José Ramón López, Inmaculada Mosqueira, María Victoria Olles, José Ramón Domenech, Néstor Serman, José María Blázquez, Juan Carlos Berenguer, Ana Mencía, Adolf Mas-Yebra, Visitación Palomero, Manuel Franco, Joan María Ferrer, Javier Blanco, Pepe Romeu, Isabel Lozano, Esperanza Almenta, José Gascón, Diego Jiménez, Antonio Corominas, Jorge Grijalbo, Sergio González, Antonio Delgado, Francisco de Paula Albert, Javier Ortiz, Concepción Sanz, José Matarredona, José María Correas, Pedro Malabía, Belén Díaz, Jordi Pujol, Julia Fraga, Antonio Carrillo, José Antonio García, Ricard Reixach, Diego Pulido, Antonio Francisco Aba, Tirso Ventura, Emilia Ferrandiz, Álvaro Irvin, Diego Arenas, Ángel Luis Blanco, Paz Puchades, Ramón Palmer, Santiago López, Isabel Irigoyen, Carles Martínez, Esther Carrasco, Néstor Martínez, José Alfredo Pérez, Juan Ignacio Franch, Antonio Alfonso Soto, Félix Martín, María José Gómez, Francisca Almansa, María Jesús Merino, María Inmaculada Ortiz-Cañavate, Álvaro Rivera, Enrique Sánchez, Juan José López, Manuel Camacho, Juan Carlos Díaz, Fernando Navarro, Esperanza De Miguel, Francisco Arias, Elisa Valero, Juan Francisco Bort, Carmen Busuldo, Miguel Ángel Ortega, Auxiliadora Romero, María José Alastruey, Jordi Pujula, José Javier Martínez De Morentín, Juan Mons, Esperanza Álvarez-Estrada, Juan Gea, Ángel Segura, Luis Gutiérrez, Ramona Lucas, Alfredo Galindo, Araceli Sánchez, Jesús Fernández, Fernando Megías, José Escudero, Luis Agüera, María Ángeles Sainz, Ángela Navarro, José Ildefonso Pérez, Juan Mendivil, Nicolás Pérez, Javier Ruiz, Manuel Alejandro, José Castro, Micaela Más, José De Santiago, Jesús Monforte, José Antonio López, Juan Luis Vélez, José Ignacio Portilla, Cristina Moreno, Milagros Sánchez, José María Blanco, María Ángeles Foz, Bosco Anguiano, Gustavo Faus, José Salazar, Luis Fernando Martín, Vicente Elvira, Lourdes Estévez, María Teresa Lorenzo, Cecilio Calzado, Pascual Tabares, Manuel Soria, Luis Docasar, Antonio Plaza, María José González, Miguel Ángel Martínez, José Luis Santos, Alfredo García de Vinuesa, Rosa Pérez, Antonio Galbis, Eulalio Valmisa, Pedro Angona, Alicia Díaz, Pablo Quiroga, Fernando Contreras, Juan Pablo Saenz, Juan Morcillo, María Dolores Alonso, Ramiro Bravo, Manuel Conde, Carmen Martín, Roser Guillanat, Carlos Ganoza, Juan Cadevall, Tomás Alcaina, Emma Osejo, Andrés Roig, Miguel Bautista, Ana Torcal, Miguel Caballería, Andrés Sandoval, Julio Bobes, María Jesús Luna, Avelina Pérez, Emilio Rodríguez, Saturio Leal, Rosa Cano, Pilar Cano, José Javier Morales, Francisco Ferre, Josefa Matías, José Manuel Montes, María Paz García, Miguel Ángel Haza, Diego Palao, Dolores Azkunaga, Antonio Rey, Alberte Arauxo, Xavier Cardona, María Ángeles Medina, Consuelo de Dios, Joaquín López, José María García, Manuel Cumella, Eduardo Balbo, Manuel Arias, Javier Rodríguez, Dionisio Romero, Gabriel Caffaro, César Azpeleta, Miguel Gelabert, Eulalia Carrato, Manuel Serrano, Marina Puigdel·livol, Julio Quiles, Miguel Verdeguer, Iciar López, Francisco Doce, Joaquín López, José Manuel Olivares, Alberto Varona, Susana Bescos, Francisco José Otero, José Vilar, Cristina Anchustegui, María Fe Bravo, Guillermo Rendueles, Antonio Luis Pérez, Santiago Vega, Demetrio Mármo, Lorenzo Prado, Ana Montes, José Pérez, Jesús Paulino Alonso, Antonio González-Quirós, Ignacio Sánchez, Juan Antonio Romero, Lluís Jordá, Carlos Soler, José Ignacio Aznarte, Hugo Pachas, Ramón Sancho, Ángela Ibáñez, Manuel Guillén, María del Pino Morales, Francisco Javier Alberca, Ana González, Ángel de Haro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Weiden PJ, Shaw E, Mann JJ. Causes of neuroleptic non compliance. *Psychiatr Ann* 1986;16:571-5.
2. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:789-96.
3. Bymaster FP, Calligaro DO, Falcone JF, Marsh RD, Moore NA, Tye NC, et al. Radioceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine. *Neuropsychopharmacology* 1996;14:87-96.
4. Bymaster F, Perry KW, Nelson DL, Wong DT, Rasmussen K, Moore NA, Calligaro DO. Olanzapine: a basic science update. *Br J Psychiatry* 1999;174(Supl 37):36-40.
5. Beasley CM, Tollefson G, Tran P, Satterlee W, Sanger T, Hamilton S. Olanzapine versus placebo and haloperidol: Acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial. *Neuropsychopharmacology* 1996;14:111-23.
6. Beasley CM, Hamilton SH, Crawford AM, Dellva MA, Tollefson GD, Tran PV, et al. Olanzapine versus haloperidol: acute phase results of the international double-blind olanzapine trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997;7:125-37.
7. Tollefson G, Beasley CM, Tran PV, Street JS, Krueger JA, Tamura RN, et al. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *Am J Psychiatry* 1997;154:457-65.
8. Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ, Potvin JH, Andersen SW, Beasley C, Tollefson GD. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:407-18.
9. Buckley PE. Substance abuse in schizophrenia: a review. *J Clin Psychiatry* 1998;59:26-30.
10. Gómez JC, Sacristán JA, Hernández J, Breier A, Ruiz P, Antón C, et al. The safety of olanzapine compared to other antipsychotic drugs: Results of an observational prospective study in patients with schizophrenia (EFESO study). *J Clin Psychiatry* 2000;61:335-43.
11. Lingjaerde O, Ahlors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1987;334:1-100.
12. National Institute of Mental Health. Clinical Global Impressions. En: Guy E, ed. ECDEU Assessment for Psychopharmacology. Rev. Rockville, Md: National Institute of Mental Health; 1976.
13. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1994.
14. Tandon R, Milner K, Jibson MD. Antipsychotics from theory to practice: integrating clinical and basic data. *J Clin Psychiatry* 1999;60(Supl 8):21-8.
15. Barnes TRE, McPhillips MA. Critical analysis and comparison of the side-effect and safety profiles of the new antipsychotics. *Br J Psychiatry Suppl* 1999;38:34-43.
16. Beasley CM. 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.
17. Tollefson GD. Blind, controlled, long-term study of the comparative incidence of treatment emergent tardive dyskinesia with olanzapine or haloperidol. *Am J Psychiatry* 1997;154:1248-54.
18. Van Putten T, May PR, Marder SR, Wittmann LA. Subjective response to antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:187-90.
19. Tran PV, Dellva MA, Tollefson GD, Beasley CM, Potvin JH, Kiesler GM. Extrapyramidal symptoms and tolerability of olanzapine versus haloperidol in the acute treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1997;58:205-11.
20. Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, Kissling AW. 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. *Schizophr Res* 1999;35:51-68.
21. Chouinard G, Kopala L, Labelle A, Beauclair L, Johnson SV, Singh KI, and the RIS-CAN Study Group. Phase IV multicentre clinical study of risperidone in the treatment of outpatients with schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1998;43:1018-25.

Correspondencia:

José A. Sacristán
Departamento de Investigación Clínica, Lilly S.A.
Avda. de la Industria, 30
28108 Alcobendas, Madrid
E-mail: sacristan_jose@lilly.com