

A. Ciudad¹
E. Álvarez²
M. Bousoño³
J. M. Olivares⁴
J. C. Gómez¹

Seguridad y tolerabilidad de olanzapina y risperidona: un estudio aleatorizado de 1 año de duración en pacientes con esquizofrenia y sintomatología negativa prominente tratados de manera ambulatoria

¹ Lilly Research Laboratories
Alcobendas (Madrid)

² Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
UAB
Barcelona

³ Facultad de Medicina
Universidad de Oviedo
Oviedo

⁴ Complejo Hospitalario Xeral-Cies
Vigo

Objetivo. Evaluar la seguridad y tolerabilidad de olanzapina y risperidona en el tratamiento a largo plazo de pacientes esquizofrénicos con sintomatología negativa prominente tratados de manera ambulatoria.

Métodos. Un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, efectuado con diseño abierto y grupos paralelos, con administración de dosis flexibles, de 1 año de duración, en pacientes con esquizofrenia (criterios DSM-IV) con sintomatología negativa prominente (puntuación global en la escala SANS ≥ 10). La seguridad se evaluó mediante la determinación de los efectos adversos asociados al tratamiento, los signos vitales, el peso corporal y, siempre que fue posible, diversos parámetros analíticos. Los síntomas extrapiramidales (SEP) fueron evaluados mediante un cuestionario fundamentado en la escala UKU, mientras que la disfunción sexual lo fue a través del cuestionario de disfunción sexual relacionada con medicamentos psicotrópicos (PRSexDQ).

Resultados. La dosis modal media ($\pm$ DE) a lo largo del estudio fue de 12,3 ($\pm$ 6,3) mg/día respecto a olanzapina y de 5,2 ($\pm$ 2,5) mg/día respecto a risperidona. Los SEP fueron significativamente más frecuentes en los pacientes tratados con risperidona que en los que recibieron olanzapina (50,4 y 28,9%, respectivamente; $p=0,0006$). Los pacientes del grupo de olanzapina mostraron reducciones (mejoría) significativamente mayores (respecto a los valores existentes al inicio del estudio) en la puntuación del PRSexDQ ($p=0,0292$), mientras que los del grupo de risperidona presentaron una incidencia significativamente mayor de efectos adversos de carácter sexual (21,1% en los pacientes tratados con risperidona y 7,3% en los pacientes tratados con olanzapina;

$p=0,0018$). El incremento medio del peso corporal no fue significativamente diferente entre ambos fármacos al final del estudio (3,5 y 1,9 kg en los grupos de olanzapina y risperidona, respectivamente; $p=0,3522$), pero la proporción de pacientes que mostraron un incremento del peso corporal $\geq 7\%$ fue superior en el grupo de olanzapina (37,8 y 16,8%, respectivamente; $p=0,0012$).

Conclusiones. En comparación con los pacientes tratados con risperidona, los que recibieron olanzapina presentaron una incidencia significativamente menor de síntomas extrapiramidales asociados al tratamiento y de efectos adversos de carácter sexual. Los incrementos medios del peso corporal observados con ambos fármacos no fueron significativamente diferentes entre sí tras 1 año de tratamiento. En comparación con los pacientes del grupo de risperidona, los pacientes tratados con olanzapina presentaron una incidencia significativamente mayor de aumento clínicamente importante del peso corporal.

Palabras clave:

Olanzapina. Risperidona. Esquizofrenia. Tolerabilidad. Seguridad.

Actas Esp Psiquiatr 2007;35(2):105-114

Safety and tolerability of olanzapine versus risperidone: a one-year randomized study in outpatients with schizophrenia with prominent negative symptoms

Objective. To evaluate the safety and tolerability of long-term treatment with olanzapine versus risperidone in schizophrenic outpatients with prominent negative symptoms.

Methods. This was a multi-center, randomised, open-label, parallel, dose-flexible, 1 year study of outpatients with schizophrenia (DSM-IV criteria) with prominent negative symptoms (SANS global score ≥ 10). Safety was evaluated by recording treatment-emergent adverse events, vital signs, body weight and, when available, laboratory parameters. Extrapyramidal symptoms (EPS)

Correspondencia:
Antonio Ciudad Herrera
Lilly Research Laboratories
Av. de la Industria, 30
28108 Alcobendas (Madrid)
Correo electrónico: <ciudad_antonio@lilly.com>

were evaluated by a questionnaire based on the UKU scale, and sexual dysfunction by the Psychotropic-Related Sexual Dysfunction Questionnaire (PRSexDQ).

Results. The mean ($\pm$ SD) modal dose throughout the study was 12.3 ($\pm$ 6.3) mg/day for olanzapine and 5.2 ($\pm$ 2.5) mg/day for risperidone. EPS were significantly more frequent in the risperidone-treated patients 50.4% versus 28.9% for olanzapine ($p=0.0006$). Olanzapine patients showed significantly greater reductions (improvement) from baseline in the PRSexDQ score ($p=0.0292$) and risperidone patients reported significantly more sexual adverse events (21.1% versus 7.3% for olanzapine, $p=0.0018$). Mean body weight gain was not significantly different at endpoint (3.5 kg gained with olanzapine versus 1.9 kg gained with risperidone; $p=0.3522$), but the proportion of patients showing a body weight increase $\geq 7\%$ was higher among the olanzapine-treated patients (37.8% versus 16.8%; $p=0.0012$).

Conclusions. Significantly less treatment-emergent extrapyramidal and sexual adverse events were observed in patients treated with olanzapine compared to those treated with risperidone. Mean body weight increases with both drugs were not significantly different after one year. Olanzapine patients presented a significantly higher incidence of clinically important body weight increase when compared with patients treated with risperidone.

Key words:

Olanzapine. Risperidone. Schizophrenia. Tolerability. Safety.

INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es una enfermedad de prevalencia baja que cursa a menudo con una evolución crónica y recurrente¹. La introducción de los antipsicóticos convencionales constituyó un progreso importante en el tratamiento de la esquizofrenia, a pesar de que al menos el 30% de los pacientes esquizofrénicos puede presentar una respuesta inadecuada o insuficiente frente a los antipsicóticos convencionales (típicos)^{2,3} y a pesar también de que hasta el 60% de los pacientes así tratados sufre una recidiva de la enfermedad al cabo de 1 año tratamiento¹. Además, una proporción sustancial de pacientes puede presentar un grado bajo de cumplimiento del tratamiento medicamentoso, lo que contribuye a un patrón de hospitalizaciones repetidas y de disfunción social y laboral progresiva. La tasa estimada de falta de cumplimiento del tratamiento oscila entre el 11 y el 80%⁴; una de las razones más habituales para explicar este elevado grado de falta de cumplimiento del tratamiento por parte de los pacientes es la aparición de efectos adversos, especialmente de síntomas extrapiramidales (SEP) asociados al tratamiento⁵. Estas limitaciones terapéuticas han puesto en evidencia la necesidad de introducción de fármacos más eficaces y mejor tolerados.

El objetivo de los nuevos desarrollos farmacológicos para el tratamiento de la esquizofrenia ha sido la obtención de compuestos con un perfil de eficacia mayor sobre los síntomas nega-

tivos, cognitivos y afectivos, junto con una probabilidad menor de inducir SEP asociados al tratamiento y otros efectos adversos^{5,6}. El resultado de este esfuerzo ha sido la introducción de los antipsicóticos atípicos o de segunda generación, que han sido evaluados de manera detallada en ensayos clínicos realizados con asignación aleatoria y control doble ciego en los que han sido comparados con haloperidol, demostrando de ventajas claras de los antipsicóticos atípicos respecto al alivio de la sintomatología y respecto a la disminución de la incidencia de efectos adversos. No obstante, todavía son limitados los datos existentes acerca de sus características específicas sobre los aspectos específicos y la seguridad en los grupos de población relevantes⁷.

La risperidona y la olanzapina han demostrado por separado niveles adecuados de tolerabilidad y eficacia en el tratamiento de los trastornos psicóticos⁸⁻¹⁴. A pesar de que comparten un antagonismo mayor por los receptores 5-HT_{2A} que por los receptores D₂, presentan diferencias en su perfil de afinidades de unión a receptores¹⁵ que explican algunas de sus diferencias *in vivo*. Ambos fármacos han sido comparados de manera directa en cuatro estudios prospectivos¹⁵⁻¹⁸ en los que se ha demostrado que los dos antipsicóticos reducen significativamente la sintomatología positiva y negativa de la esquizofrenia. No obstante, la risperidona ha mostrado un efecto mayor sobre el alivio de la sintomatología positiva y afectiva, mientras que la olanzapina ha sido más eficaz respecto a la sintomatología negativa y a las tasas de respuesta. Al mismo tiempo se ha observado una incidencia mayor de SEP asociados al tratamiento en los pacientes tratados con risperidona, así como una incidencia mayor de aumento del peso corporal en los pacientes tratados con olanzapina. Los resultados obtenidos en estos ensayos clínicos han sido confirmados a través de estudios realizados sin intervención sobre un elevado número de pacientes esquizofrénicos, tanto atendidos ambulatoriamente¹⁹ como hospitalizados²⁰. Sin embargo, en ninguno de estos estudios se ha efectuado la comparación de ambos medicamentos en pacientes con sintomatología predominantemente negativa, que constituyen un subgrupo relevante de pacientes con mal pronóstico en los que es esencial la confirmación de la mejoría de la evolución para establecer la relevancia clínica de los nuevos antipsicóticos.

Los efectos beneficiosos del uso de los nuevos antipsicóticos en el tratamiento de la esquizofrenia deben ser evaluados en el contexto de la práctica clínica diaria sobre los pacientes que reciben estos fármacos en condiciones naturalistas. Sin embargo, la limitación principal de los estudios de observación en los que no se realiza ninguna forma de intervención por parte de los investigadores es su naturaleza no aleatorizada inherente. El diseño de asignación aleatoria a grupos, seguido de la administración del tratamiento con diseño abierto (sin control ciego) y con una dosis flexible introduce rigor científico (validez interna) por una parte y posibilidades de generalización de los resultados (validez externa) por otra.

En este artículo se presentan los resultados obtenidos en un estudio efectuado a largo plazo con diseño abierto, asignación aleatoria y administración de dosis flexibles, en el

que se han comparado la seguridad, la tolerabilidad y algunos resultados de eficacia de olanzapina y de risperidona, administradas en un contexto de práctica clínica habitual a pacientes atendidos ambulatoriamente con un diagnóstico DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition*) de esquizofrenia y con sintomatología predominantemente negativa y en tratamiento con antipsicóticos convencionales.

MÉTODOS

Diseño del estudio

El estudio fue un ensayo clínico comparativo, multicéntrico y aleatorizado, efectuado con diseño abierto y de grupos paralelos, con administración de dosis flexibles de olanzapina y risperidona a pacientes atendidos en 21 consultas psiquiátricas de centros sanitarios españoles entre enero de 2001 y mayo de 2003. Los comités de ética de todos los centros aprobaron el estudio y todos los participantes otorgaron su consentimiento informado después de que se les explicaran con detalle los procedimientos y los posibles efectos adversos. El estudio se realizó bajo las directrices de la Declaración de Helsinki. La asignación aleatoria a los grupos de risperidona u olanzapina tuvo lugar en la primera visita y no se estableció un período de eliminación de la medicación antipsicótica, anticolinérgica o ambas que pudieran estar tomando los pacientes, aunque durante el primer mes del estudio se permitió el solapamiento de dicha medicación con los fármacos objeto del estudio.

Pacientes

Los participantes en el estudio eran pacientes de 18 a 65 años de edad que estaban siendo atendidos de manera ambulatoria tras el establecimiento de un diagnóstico de esquizofrenia según los criterios DSM-IV y que presentaban una puntuación global inicial ≥ 10 en la escala de valoración de síntomas negativos (*Scale for the Assessment of Negative Symptoms, SANS*)²¹. Fueron excluidos los pacientes con antecedentes de hospitalización en unidades de psiquiatría durante los 3 meses anteriores a su inicio en la participación del estudio; los que tenían antecedentes de tratamiento con antipsicóticos inyectables de liberación prolongada durante las 2 semanas previas al inicio del estudio; los que habían recibido tratamiento con clozapina, olanzapina, risperidona o sertindol durante el mes anterior al inicio del estudio; los que mostraban un riesgo elevado de suicidio o de cuadros alérgicos; los que sufrían enfermedades graves distintas de la esquizofrenia que hubieran requerido la hospitalización del paciente durante los 3 meses previos; los pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, o con cuadros actuales o anteriores de convulsiones de origen desconocido, leucopenia o ictericia, y las mujeres embarazadas.

Tratamiento

Los pacientes recibieron olanzapina o risperidona por vía oral en forma de dosis única diarias; la cuantía de la dosis

quedó a discreción de los investigadores. Se recomendó el inicio del tratamiento con olanzapina mediante una dosis de 10 mg/día y el inicio del tratamiento con risperidona mediante una dosis de 3 mg/día, con reducción progresiva de las dosis de los antipsicóticos que estuviera tomando previamente el paciente. A los investigadores se les permitió la realización de ajustes de la dosis según su juicio clínico, sin restricciones respecto a la superación de la dosis máxima recomendada por el fabricante. Para el tratamiento de los SEP asociados a la medicación se permitió la administración de biperideno (hasta 6 mg/día), pero no se pudo utilizar este medicamento como medida preventiva. El uso de benzodiazepinas/hipnóticos fue posible siempre que se consideró clínicamente necesario.

Evaluaciones

Los pacientes fueron evaluados a intervalos mensuales hasta la semana 24 y a partir de entonces cada 2 meses hasta el final del período de tratamiento asignado aleatoriamente (semana 48). El parámetro principal de eficacia fue la puntuación SANS global y la tasa de respuesta clínica se definió como una reducción $\geq 30\%$ en la puntuación SANS global respecto al valor determinado al inicio del estudio. Otros parámetros de eficacia fueron las puntuaciones en la escala de valoración de los síntomas positivos (*Scale for the Assessment of Positive Symptoms, SAPS*)²² y en la escala de gravedad de la enfermedad de la escala de impresiones clínicas globales (*Severity Scale of the Clinical Global Impression, CGI-S*)²³. En todas las visitas se determinaron los efectos adversos y el peso corporal. Los signos vitales se determinaron a las semanas 8, 24 y 48 (o en el momento de abandono del estudio por parte del paciente en los casos en los que éste tuvo lugar), así como en cada visita de seguimiento; a los investigadores se les recomendó la realización de controles analíticos, pero se dejó a su criterio la periodicidad de los mismos. Los síntomas extrapiramidales fueron evaluados de manera sistemática en todas las visitas mediante un cuestionario fundamentado en la escala de efectos adversos (*Utvalg for Kliniske Undersøgelser, UKU*) relativa a los SEP²⁴. La disfunción sexual fue evaluada a través del cuestionario de disfunción sexual relacionada con medicamentos psicotrópicos (*Psychotropic-Related Sexual Dysfunction Questionnaire, PRSexDQ*)²⁵.

Métodos estadísticos

Las pruebas estadísticas se efectuaron para un nivel de significación bilateral del 5% respecto a todos los datos analizados. Los análisis de la eficacia y de la disfunción sexual se llevaron a cabo sobre un grupo de intención de tratar en el que se incluyeron todos los pacientes que participaron en el proceso de asignación aleatoria, que recibieron el tratamiento correspondiente y que fueron evaluados en al menos una ocasión tras el inicio del estudio. El análisis de la tolerabilidad se realizó en un grupo de seguridad constituido por todos los pacientes que participaron en el proceso de asignación aleatoria y que recibieron el tratamiento correspondiente. Las comparaciones entre los dos grupos de

las modificaciones de las variables continuas respecto al inicio del estudio fueron evaluadas mediante el análisis de la covarianza utilizando en el modelo el tratamiento recibido como variable dependiente, el centro de tratamiento como factor y el valor inicial como covariable. Las comparaciones entre los grupos fundamentadas en la información obtenida durante las visitas fue evaluada mediante análisis de mediciones repetidas de la variancia considerando como factores el centro de tratamiento, la visita y el tratamiento en su interacción con la visita. Las modificaciones en cada grupo respecto a los valores iniciales fueron analizadas mediante una prueba de Wilcoxon. Las diferencias globales en las variables categóricas fueron analizadas mediante la prueba de la χ^2 de Mantel-Haenszel (o la prueba exacta de Fisher) con ajuste respecto al centro de tratamiento. Las modificaciones respecto a los valores iniciales fueron analizadas mediante datos imputados (los datos inexistentes fueron estimados mediante el método de la extrapolación de la última observación, LOCF [*Last Observation Carried Forward*]); la única excepción fue el peso corporal, respecto al cual los análisis se efectuaron utilizando datos observados y datos imputados.

RESULTADOS

Características de los pacientes y de los tratamientos

En el proceso de asignación aleatoria participaron 250 pacientes. Tres de los mismos abandonaron el estudio antes de recibir la medicación correspondiente al mismo, y respecto a otros 12 pacientes no fue posible obtener datos de eficacia tras el comienzo del estudio. Por tanto, los datos de seguridad se obtuvieron sobre 247 participantes y los datos de eficacia sobre

235 participantes. Las características de los pacientes al inicio del estudio se resumen en la tabla 1. La mayor parte de los participantes era de sexo masculino (72,5%; N=179); la edad media era de 36,3 años (desviación estándar [DE]: 10,6). No hubo diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento respecto a las características existentes al inicio del estudio, con excepción de que el peso corporal de los pacientes del grupo de olanzapina fue significativamente inferior al de los pacientes del grupo de risperidona (olanzapina, media: 73,8 [DE: 14,0]; risperidona, media: 80,5 [DE: 15,6]; $p<0,001$).

La proporción de participantes que completaron el estudio fue mayor en el grupo de olanzapina que en el de risperidona (87 de 124 [70,2%] en el grupo de olanzapina y 76 de 123 [61,8%] en el grupo de risperidona), aunque la diferencia no fue significativa ($p=0,1649$). La duración media del tratamiento fue de 338 días (rango: 1-435) en el grupo de tratamiento con olanzapina y de 336 días (rango: 2-399) en el grupo de tratamiento con risperidona. La tabla 2 recoge las razones para el abandono prematuro del estudio por parte de los pacientes. La causa más frecuente de la interrupción prematura del tratamiento del estudio fue la propia decisión del paciente (10,5% [N=13] en el grupo de tratamiento con olanzapina y 26% [N=32] en el grupo de tratamiento con risperidona).

Medicación

Las dosis iniciales, modales y finales de los medicamentos que recibieron los participantes se recogen en la tabla 3. La dosis inicial fue la prescrita al comienzo del estudio, la dosis modal media se calculó a través de la dosis modal recibida por cada paciente a lo largo del estudio y la dosis final fue la que recibían los participantes al final del seguimiento. La

Tabla 1 Características de los pacientes al inicio del estudio

Característica	Olanzapina (N = 124)	Risperidona (N = 123)	Valor p
Edad (años, media [DE])	37 (10,6%)	35,5 (10,6%)	0,2679 (ANOVA)
Sexo (N [%] de participantes del sexo masculino)	85 (68,5%)	94 (76,4%)	0,1660 (prueba χ^2)
Subtipo de esquizofrenia (N [%])			0,4415 (Fisher)
Catatónica	1 (0,8%)	0 (0%)	
Desorganizada	7 (5,6%)	0 (0%)	
Indiferenciada	11 (8,9%)	21 (17,1%)	
Paranoide	82 (66,1%)	77 (62,6%)	
Residual	23 (18,5%)	25 (20,3%)	
Edad del paciente cuando se inició la esquizofrenia (años, media [DE])	23,7 (6,8%)	24 (7,1%)	0,7997 (ANOVA)
Peso corporal (kg, media [DE])	73,8 (14%)	80,5 (15,6%)	0,0005 (ANOVA)
Puntuación SANS global (MMC [EE])	14,14 (0,26%)	14,06 (0,27%)	0,8089 (ANOVA)
Puntuación CGI (media [DE])	4,5 (0,7%)	4,4 (0,8%)	0,7564 (ANOVA)

DE: desviación estándar; MMC: media de mínimos cuadrados; EE: error estándar.

Tabla 2	Razones para el abandono del estudio por parte de los pacientes (N [%])	
	Olanzapina (N = 124)	Risperidona (N = 123)
Decisión del paciente	13 (10,5%)	32 (26%)
Decisión de los investigadores	8 (6,5%)	6 (4,9%)
Desaparición del paciente		
durante el seguimiento	6 (4,8%)	8 (6,5%)
Aparición de efectos adversos	6 (4,8%)	6 (4,9%)
Incumplimiento de los criterios de participación	1 (0,8%)	4 (10,6%)
Decisión del promotor	3 (2,4%)	1 (0,8%)
Apartamiento del protocolo	0 (0%)	2 (1,6%)
Fallecimiento	0 (0%)	1 (0,8%)

dosis modal media a lo largo del estudio fue de 12,3 mg/día (DE: 6,3) en el grupo de olanzapina y de 5,2 mg/día (DE: 2,5) en el grupo de risperidona. La distribución de las dosis modales medias diarias a lo largo del estudio fue la siguiente: en el grupo de olanzapina recibieron menos de 5 mg el 1,6% de los participantes (N=2), 5-10 mg el 61,3% (N=76), 10-15 mg el 16,9% (N=21), 15-20 mg el 14,5% (N=18) y más de 20 mg el 5,6% (N=7). Por su parte, en el grupo de risperidona recibieron menos de 3 mg el 5,7% (N=7) de los participantes, 3-6 mg el 80,5% (N=99), 6-9 mg el 8,9% (N=11) y más de 9 mg el 4,9% (N=6).

A lo largo del estudio, en el grupo de risperidona fue significativamente mayor el porcentaje de pacientes que recibieron medicación anticolinérgica (39% de los pacientes del grupo de risperidona [N=48] y 25,8% de los pacientes

del grupo de olanzapina [N=32]; $p=0,0264$) e hipnóticos (22,8% de los pacientes del grupo de risperidona [N=29] y 5,6% de los pacientes del grupo de olanzapina [N=7]; $p=0,0001$). Además, el número de días en el que los pacientes recibieron anticolinérgicos, también fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento con risperidona (número de días, media: 121,7; DE: 121,9; mediana: 78,5 en el grupo de tratamiento con risperidona, y media: 35,4; DE: 65,9; mediana: 13,5 en el grupo de tratamiento con olanzapina; $p=0,0005$).

Síntomas extrapiramidales

Los SEP (acatisia, disartria, discinesia, distonía, alteraciones extrapiramidales, hipocinesia, rigidez muscular, parkinsonismo y temblor) aparecieron como efectos adversos asociados al tratamiento en el 27,63% (N=67) de los pacientes tratados con risperidona y en el 9,7% (N=24) de los pacientes tratados con olanzapina ($p=0,0003$). Los SEP individuales que aparecieron con una incidencia significativamente mayor en los pacientes del grupo de risperidona fueron la acatisia (1,6% en los pacientes tratados con olanzapina y 7,3% en los pacientes tratados con risperidona; $p=0,0029$), el temblor (13% en los pacientes tratados con risperidona y 3,2% en los pacientes tratados con olanzapina; $p=0,0301$) y la rigidez muscular (6,5% de los pacientes tratados con risperidona y 0% de los pacientes tratados con olanzapina; $p=0,0034$).

La incidencia de SEP asociados al tratamiento o de empeoramiento de SEP previos registrados sistemáticamente mediante el cuestionario fundamentado en la escala UKU fue significativamente mayor en el grupo de risperidona (el 50,4% [N=61] de los pacientes tratados con risperidona y el 28,9% [N=35] de los pacientes tratados con olanzapina; $p=0,0006$). En lo relativo a los síntomas concretos, se observaron con una incidencia significativamente mayor en los pacientes tratados con risperidona la rigidez (el 25,6% de los pacientes tratados con risperidona y el 5% de los pacientes tratados con olanzapina; $p<0,001$); la hipocinesia/acinesia (el 24% de los pacientes tratados con risperidona y el 10,7% de los pacientes tratados con olanzapina; $p=0,0103$) y la acatisia (el 18,2% de los pacientes tratados con risperidona y el 7,4% de los pacientes tratados con olanzapina; $p=0,0198$). Ninguno de los SEP asociados al tratamiento presentó una incidencia mayor en el grupo de tratamiento con olanzapina (fig. 1). No se observaron diferencias entre los grupos de tratamiento a nivel basal.

Efectos adversos

La incidencia de aparición de al menos un efecto adverso asociado al tratamiento fue mayor en el grupo de risperidona (el 62,9% [N=78] en los pacientes tratados con olanzapina y el 72,4% [N=89] en los pacientes tratados con risperidona), pero la diferencia entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa. En la tabla 4 se recogen los efectos adversos que aparecieron en $\geq 5\%$ de los participantes de

Tabla 3	Dosis iniciales, modales y finales de olanzapina y risperidona en el estudio	
	Olanzapina (N = 124)	Risperidona (N = 123)
Dosis inicial		
Media (DE)	9,2 (4,2%)	3,6 (1,5%)
Mediana (rango)	10 (1,2-30)	3 (1-6)
Dosis modal		
Media (DE)	12,3 (6,3%)	5,2 (2,5%)
Mediana (rango)	10 (2,5-30)	6 (1-15)
Dosis final		
Media (DE)	12,1 (5,8%)	5 (2,2%)
Mediana (rango)	10 (2,5-30)	4,9 (1-12,9)

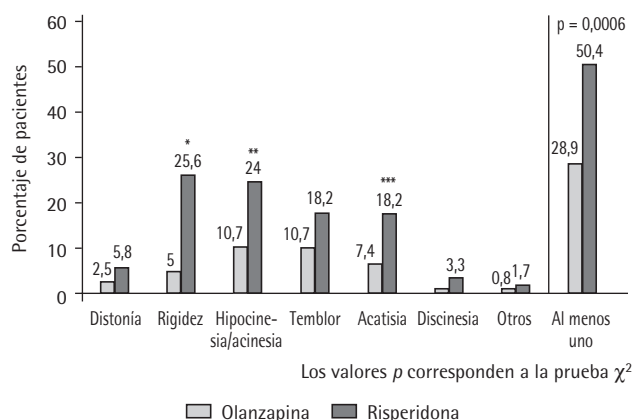


Figura 1 Incidencia de SEP asociados al tratamiento o de empeoramiento de SEP previos registrada de manera sistemática mediante el cuestionario fundamentado en la escala UKU a lo largo del tratamiento con risperidona (N = 123) u olanzapina (N = 124). * $p < 0,001$; ** $p = 0,0103$; *** $p = 0,0198$.

cualquiera de los grupos. Los efectos adversos observados con mayor frecuencia fueron ansiedad, insomnio y temblores. Los temblores, la acatisia y la disfunción sexual fueron significativamente más frecuentes en los pacientes tratados con risperidona en comparación con los que recibieron olanzapina. De los 12 efectos adversos que aparecen en la tabla 4, la cefalea, el aumento del peso corporal, la hipertensión y el incremento del apetito se observaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con olanzapina; no obstante, la diferencia de

la incidencia de los mismos entre ambos grupos de tratamiento no fue estadísticamente significativa. Los efectos adversos relacionados con el metabolismo de los carbohidratos presentaron una incidencia similar en ambos grupos (diabetes mellitus en el 0,8% [N=1] e hiperglucemia en el 1,6% [N=2] de los participantes de cada grupo de tratamiento).

Aumento del peso corporal

A pesar de que los aumentos del peso corporal fueron numéricamente mayores en los pacientes tratados con olanzapina, el valor medio del incremento del peso corporal no fue significativamente diferente entre ambos grupos de tratamiento —media: 3,8 kg (DE: 6,1) en los pacientes tratados con olanzapina, y media: 2,1 kg (DE: 6) en los pacientes tratados con risperidona; media de los cuadrados menores [MCM]: 3,5 kg (error estándar [EE]: 0,62) y 2,97 kg (EE: 0,69), respectivamente; $p = 0,5467$ —. Los incrementos máximos del peso corporal (desde los valores iniciales hasta la cifra máxima del peso corporal en cada paciente) no fueron significativamente diferentes entre ambos grupos (media: 5,3 kg [DE: 5,6] en los pacientes tratados con olanzapina y 3,5 kg [DE: 5,3] en los pacientes tratados con risperidona); sin embargo, los incrementos máximos del peso corporal fueron superiores a los que se determinaron al final del estudio, posiblemente debido a que algunos pacientes pudieron revertir a lo largo del tratamiento parte del incremento inicial de su peso corporal. No obstante, al estratificar a los participantes del estudio según sus modificaciones del peso corporal respecto a los valores iniciales se obtuvo una distribución heterogénea. Los pacientes tratados con risperidona mostraron una incidencia mayor de ausencia de modificaciones del peso corporal, de disminución del peso corporal o de incremento del peso corporal ≤ 5 kg en comparación con los pacientes tratados con olanzapina (que mostraron una incidencia mayor de incremento del peso corporal > 5 kg [$p = 0,0192$]) (fig. 2). Además, la proporción de pacientes con un aumento del peso corporal del 7% o superior respecto al valor inicial fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento con olanzapina (el 40,7% [N=35] en los pacientes tratados con olanzapina y el 17,3% [N=13] en los pacientes tratados con risperidona; $p = 0,0012$) (fig. 2). La evolución temporal del aumento del peso corporal fue distinta en ambos grupos. Las modificaciones del peso corporal respecto a los valores iniciales fueron significativamente mayores en el grupo de olanzapina entre la semana 8 y las semanas 16 o 24 (según el conjunto de casos considerados, los datos observados o los datos LOCF, respectivamente); sin embargo, esta diferencia no se mantuvo en las evaluaciones posteriores, lo que indica que el aumento del peso corporal tuvo lugar principalmente al comienzo del tratamiento con olanzapina, mientras que la risperidona se asoció a un incremento del peso corporal lineal y más sostenido (fig. 3).

Disfunción sexual

Los pacientes tratados con olanzapina presentaron reducciones (mejoría) significativamente mayores respecto a

Tabla 4 Efectos adversos observados en el 5% o más de los participantes en el estudio tratados con risperidona u olanzapina (N [%])

	Olanzapina (N = 124)	Risperidona (N = 123)	Valor p
Ansiedad	15 (12,1%)	17 (13,8%)	0,6866
Insomnio	8 (6,5%)	17 (13,8%)	0,0549
Temblor	7 (5,6%)	17 (13,8%)	0,0301
Disminución de la libido	7 (5,6%)	8 (6,5%)	0,7775
Acatisia	2 (1,6%)	11 (8,9%)	0,0099
Somnolencia	5 (4,0%)	8 (6,5%)	0,3844
Cefalea	7 (5,6%)	5 (4,1%)	0,5636
Aumento del peso corporal	8 (6,5%)	3 (2,4%)	0,1264
Hipertensión	7 (5,6%)	4 (3,3%)	0,3620
Aumento del apetito	8 (6,5%)	2 (1,6%)	0,1023
Rigidez muscular	2 (1,6%)	8 (6,5%)	0,0596
Disfunción sexual	1 (0,8%)	7 (5,7%)	0,0357

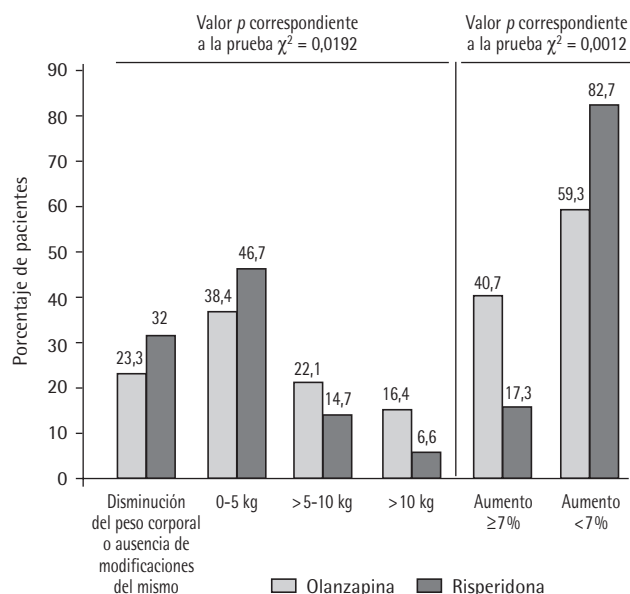


Figura 2 Modificaciones respecto a los valores iniciales en el peso corporal de los pacientes tratados con risperidona (N = 123) u olanzapina (N = 124).

los valores iniciales en las puntuaciones PRSexDQ (olanzapina, media: 1,3 [DE: 3,7]; risperidona, media: 0,2 [DE: 3,5]; $p=0,0292$). Los efectos adversos relacionados con la disfunción sexual fueron señalados con una frecuencia significativamente mayor por parte de los pacientes del grupo de risperidona (el 21,1% [N=26] de los pacientes tratados con risperidona y el 7,3% [N=9] de los pacientes tratados con olanzapina; $p=0,0018$). Los efectos adversos de carácter sexual más frecuentes fueron la disminución de la libido (el 6,5% [N=8] de los pacientes tratados con risperidona y el 5,6% [N=7] de los pacientes tratados con olanzapina; $p=0,7775$) y la disfunción sexual no especificada (el 5,7% [N=7] de los pacientes tratados con risperidona y el 0,8% [N=1] de los pacientes tratados con olanzapina; $p=0,0357$).

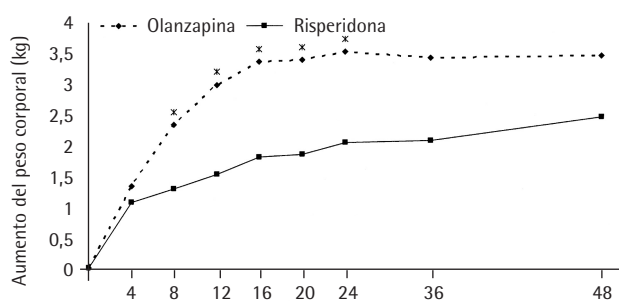


Figura 3 Aumento del peso corporal a lo largo del tratamiento con risperidona u olanzapina (según la LOCF por visita). * $p < 0,05$ para las comparaciones entre los dos grupos mediante el análisis de la covarianza (ANCOVA).

Eficacia

Los pacientes que recibieron olanzapina mostraron una reducción significativamente mayor respecto a los valores iniciales en las puntuaciones SANS global, total y compuesta, en las puntuaciones SAPS global, total y compuesta y en las puntuaciones CGI-S en comparación con los pacientes que recibieron risperidona (tabla 5). La proporción de pacientes que presentaron respuesta clínica (definida como una reducción $\geq 30\%$ en la puntuación SANS global en comparación con los valores iniciales) fue mayor en el grupo de olanzapina (el 69,2% [N=83] en los pacientes tratados con olanzapina y el 48,7% [N=56] en los pacientes tratados con risperidona; $p=0,0014$). Con respecto a los síntomas positivos, la proporción de pacientes con una reducción $\geq 30\%$ en la puntuación SAPS global en comparación con el valor inicial fue mayor en el grupo de olanzapina, aunque la diferencia con el grupo de risperidona no fue estadísticamente significativa (el 72,4% [N=84] en los pacientes tratados con olanzapina y el 61,1% [N=69] en los pacientes tratados con risperidona; $p=0,0682$).

CONCLUSIONES

En el diseño de este estudio se han intentado minimizar los problemas que han acompañado a los estudios previos de comparación directa: la muestra evaluada fue de gran tamaño, se aplicó un diseño de asignación aleatoria, el seguimiento se realizó a largo plazo (1 año) y las dosis utilizadas fueron flexibles tanto en lo relativo a las dosis iniciales como a la reducción progresiva de los antipsicóticos que estaban tomando previamente los pacientes. Así, el objetivo de este estudio fue el de complementar los datos obtenidos en otros ensayos clínicos efectuados con olanzapina y risperidona con objeto de conseguir una información útil para el clínico.

El perfil de seguridad observado en los pacientes tratados con olanzapina es congruente con el determinado en ensayos clínicos previos y con el que se recoge en la ficha técnica que acompaña al producto. Los efectos adversos más frecuentes ($> 10\%$) según la ficha técnica son: somnolencia y aumento del peso corporal. La incidencia de estos problemas observada en este estudio ha sido inferior a la determinada en los ensayos clínicos utilizados para la aprobación del medicamento, aunque similar a la detectada en estudios observacionales (somnolencia, 4%; aumento del peso corporal, 6,5%), y probablemente más parecida a la incidencia real de los casos clínicamente significativos de ambos problemas. Un aspecto interesante es que en este estudio la incidencia de somnolencia fue ligeramente mayor en los pacientes tratados con risperidona (6,5%), mientras que el aumento medio del peso corporal no fue significativamente mayor en los pacientes tratados con olanzapina. Otros efectos adversos señalados con frecuencia por los pacientes tratados con olanzapina fueron ansiedad (12,1%), insomnio (6,5%) y aumento del apetito (6,5%), aunque la incidencia de todos ellos no fue significativamente diferente de la observada en los pa-

Tabla 5 Variación en la puntuación en las escalas de eficacia en comparación con los valores basales

Parámetro	Olanzapina (N = 120)		Risperidona (N = 115)		Valor de p*
	Inicio de estudio	Reducción	Inicio de estudio	Reducción	
SANS global (MMC [EE])	14,14 (0,26)	5,93 (0,4)	14,06 (0,27)	4,53 (0,4)	0,0151
SANS total (MMC [EE])	77,33 (1,60)	32,59 (2,3)	76,56 (1,63)	24,97 (2,4)	0,0168
SANS compuesta (MMC [EE])	63,18 (1,37)	26,65 (2,0)	62,50 (1,40)	20,45 (2,0)	0,0183
SAPS global (MMC [EE])	6,60 (0,31)	3,31 (0,3)	5,93 (0,32)	2,41 (0,3)	0,0207
SAPS total (MMC [EE])	36,00 (1,83)	18,98 (1,5)	32,89 (1,87)	13,65 (1,6)	0,0116
SAPS compuesta (MMC [EE])	29,40 (1,54)	15,66 (1,2)	26,96 (1,58)	11,25 (1,3)	0,0115
CGI-S (media [DE])	4,40 (0,70)	1,0 (1,0)	4,40 (0,80)	0,6 (1,1)	0,0082

* ANCOVA. MMC: media de mínimos cuadrados; EE: error estándar; DE: desviación estándar.

cientes tratados con risperidona. El perfil de seguridad correspondiente a risperidona también es congruente con la información previa a este respecto. Según la ficha técnica, los efectos adversos más frecuentes son insomnio, agitación (o acatisia), ansiedad y cefalea, que en nuestro estudio se observaron, respectivamente, en el 13,8, el 8,9, el 13,8 y el 4,1% de los pacientes tratados con risperidona. Otros efectos adversos asociados frecuentemente a risperidona fueron el temblor (13,8%), la somnolencia (6,5%), la rigidez muscular (6,5%) y la disfunción sexual (5,7%). Los cuadros de temblor, acatisia y disfunción sexual fueron significativamente más frecuentes en los pacientes tratados con risperidona.

Los resultados de este estudio indican que la olanzapina se asocia temporalmente a una menor incidencia de SEP asociados al tratamiento en comparación con la risperidona. Se han planteado críticas a los estudios previos de comparación directa en los que también se ha señalado esta ventaja¹⁵⁻¹⁸ debido a que en estos estudios se utilizaron dosis de risperidona superiores a las que se aplican generalmente en la práctica clínica¹⁷. La dosis modal media diaria de risperidona que recibieron los participantes en este estudio fue de 5,2 mg, lo que representa una dosis ajustada a la que se utiliza en la práctica clínica; a lo largo del estudio el 86,2% de los pacientes tratados con risperidona recibió dosis modales medias diarias ≤ 6 mg/día. No obstante, a pesar de las dosis relativamente bajas de risperidona la incidencia de SEP fue mayor en el grupo de pacientes tratados con este fármaco.

Los resultados de este estudio ofrecen información útil respecto a la evolución del peso corporal a largo plazo. Aunque el incremento absoluto del peso corporal fue mayor en los pacientes tratados con olanzapina que en los que recibieron risperidona, las diferencias globales al final del estudio no presentaron significación estadística. La olanzapina se acompañó de un incremento más rápido del peso corporal tras el inicio del tratamiento, mientras que los pacientes que recibieron risperidona mostraron un aumento del peso cor-

poral lento y continuo. Se detectaron diferencias significativas favorables a la risperidona a lo largo de la primera mitad del estudio (a lo largo de un periodo de tiempo menor al considerar únicamente los datos observados) dado que el aumento medio del peso corporal en el grupo de olanzapina se estabilizó a la semana 20, mientras que en el grupo de risperidona el peso corporal siguió aumentando. Una explicación posible de los datos observados y extrapolado podría ser el hecho de que algunos de los pacientes tratados con olanzapina abandonaron el estudio durante las primeras semanas a consecuencia del aumento del peso corporal. Además, en el grupo de olanzapina fue significativamente mayor el número de pacientes con un aumento del peso corporal $\geq 7\%$, aunque este resultado podría estar influido por el hecho de que el peso corporal medio de los pacientes del grupo de risperidona al inicio del estudio fue significativamente mayor que el mismo parámetro en el grupo de olanzapina. El resultado determinado al final del estudio es relevante para la valoración del cociente riesgo-beneficio de las distintas alternativas terapéuticas en una enfermedad como la esquizofrenia, que requiere tratamiento crónico.

Los antipsicóticos atípicos han dado lugar a interferencias con el metabolismo de la glucosa. Aunque los casos de alteraciones del metabolismo de la glucosa atribuidos a los agentes del grupo de las dibenzodiazepinas (clozapina y olanzapina) han sido más numerosos que los asociados a risperidona²⁶, el número de cuadros de hiperglucemia asociados a risperidona también ha sido relativamente mayor que el observado con los antipsicóticos de primera generación²⁷. En cualquier caso, los estudios publicados en la bibliografía se limitan a observaciones personales o a análisis de bases de datos, por tanto son necesarios datos obtenidos en estudios prospectivos. En este estudio ninguno de los fármacos evaluados dio lugar a alteraciones del metabolismo de los carbohidratos; sólo se observaron tres cuadros de hiperglucemia de aparición reciente (en un paciente del grupo de olanzapina y en dos pacientes del grupo de risperidona),

de los cuales sólo uno de los del grupo de risperidona fue considerado secundario al tratamiento.

En comparación con la risperidona, la olanzapina presentó una función sexual mejor y de una incidencia significativamente menor de efectos adversos relacionados con la función sexual, lo que confirma el potencial bien demostrado de inducción de hiperprolactinemia asociado a risperidona.

La olanzapina mostró una mejoría mayor que la risperidona en el criterio principal de eficacia: la puntuación SANS global. También se observaron mejorías significativamente mayores asociadas a olanzapina en las puntuaciones SANS compuesta y total, lo que representa una valoración de carácter más objetivo. Un aspecto a tener en cuenta es que, al contrario de lo que se ha señalado en estudios previos^{28,29}, la olanzapina también mostró una mejoría significativamente mayor en la sintomatología positiva determinada a través de la escala SAPS quizá debido a las características residuales de estos síntomas positivos en un grupo específico de pacientes con sintomatología negativa prominente, en situación estable y atendidos ambulatoriamente. De hecho se ha demostrado que olanzapina no es inferior a clozapina en el tratamiento de los síntomas positivos residuales en pacientes refractarios al tratamiento³⁰. Las tasas de respuesta relativas a los síntomas positivos y negativos también fueron mayores en el grupo de olanzapina, aunque las diferencias entre los dos grupos de tratamiento sólo fueron estadísticamente significativas en el caso de los síntomas negativos.

Este estudio ofrece información útil para el proceso de toma de decisiones relativo al ajuste de la farmacoterapia antipsicótica. Aunque los dos tratamientos evaluados fueron eficaces y presentaron un perfil de seguridad aceptable en los pacientes con esquizofrenia, con mejorías significativas y clínicamente relevantes de la psicopatología, vale la pena destacar algunas de las características del estudio. En primer lugar, los participantes eran pacientes atendidos ambulatoriamente que presentaban sintomatología predominantemente negativa y que permanecían en situación estable, pero con un componente residual de sintomatología positiva tras la optimización del tratamiento previo con antipsicóticos de primera generación. En segundo lugar, el estudio se realizó sin limitaciones en cuanto a la dosis o el calendario de visitas y sin control del grado de cumplimiento del tratamiento más allá de las medidas que se aplican habitualmente en la asistencia clínica. Aunque los ensayos clínicos realizados con control ofrecen más información acerca de los medicamentos, los estudios que se llevan a cabo sin intervención por parte de los investigadores ofrecen una información útil respecto a la interacción entre el fármaco, la enfermedad y las características de los pacientes en la vida real, de manera que estos datos son útiles para solucionar las preocupaciones que tienen tanto los pacientes como los clínicos respecto al tratamiento. Además este estudio se realizó con asignación aleatoria. En tercer lugar, este estudio tuvo un diseño

prospectivo con seguimiento a largo plazo. Los estudios de gran envergadura realizados con asignación aleatoria y con seguimiento a largo plazo en pacientes con esquizofrenia tienen la desventaja de que a medida que aumenta la ambición respecto a los objetivos terapéuticos es necesario el análisis de criterios de evaluación cada vez más complejos y difíciles.

En este estudio tanto la olanzapina como la risperidona fueron seguras y bien toleradas, así como eficaces en el tratamiento de la muestra evaluada que estuvo constituida por pacientes con esquizofrenia y sintomatología negativa prominente tratados de manera ambulatoria. La olanzapina se asoció temporalmente a una disminución en la incidencia de SEP relacionados con el tratamiento y de efectos adversos de carácter sexual. El incremento medio del peso corporal observado con ambos fármacos fue comparable al cabo de 1 año, aunque los pacientes tratados con olanzapina mostraron una incidencia significativamente mayor de aumento del peso corporal con significación clínica ($\geq 7\%$ respecto al valor inicial) en comparación con risperidona. Los demás efectos adversos se distribuyeron de forma homogénea entre los dos grupos de tratamiento. Por otra parte, la olanzapina fue superior a la risperidona en lo relativo a la mejoría de la sintomatología tanto negativa como positiva.

AGRADECIMIENTOS

Este ensayo clínico ha sido financiado por Laboratorios Lilly, S.A.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kane JM. Schizophrenia. *N Eng J Med* 1996;334:34-41.
2. Kane JM. Clinical efficacy of clozapine in treatment-refractory schizophrenia: an overview. *Br J Psychiatry* 1992;160(Suppl. 17): 41-5.
3. Lieberman JA. Prediction of outcome in first-episode schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1993;54:13-7.
4. Corrigan PW, Liberman RP, Engel JD. From non-compliance to collaboration in the treatment of schizophrenia. *Hosp Community Psychiatry* 1990;41:1203-11.
5. Meltzer HY. The mechanism of action of novel antipsychotic drugs. *Schizophr Bull* 1991;17:263-87.
6. Kinon BJ, Lieberman JA. Mechanisms of action of atypical antipsychotic drugs: a critical analysis. *Psychopharmacology* 1996; 124:2-34.
7. Tandon R, Jibson MD. Efficacy of newer generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28(Suppl. 1):9-26.
8. Chouinard G, Jones B, Remington G, Bloom D, Addington D, MacEwan GW, et al. A Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13:25-40.

9. Marder SR, Meibach RC. Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994;151:825-35.
10. Peuskens J. Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multi-national, multi-centre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol. Risperidone Study Group. *Br J Psychiatry* 1995;166:712-726.
11. Beasley CM Jr, 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.
12. Beasley CM Jr, Sanger T, Satterlee W, Tollefson G, Tran P, Hamilton S. Olanzapine versus placebo: results of a double-blind, fixed-dose olanzapine trial. *Psychopharmacology* 1996;124:159-67.
13. Tollefson GD, Beasley CM Jr, 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.
14. Tollefson GD, Sanger TM. Negative symptoms: a path analytic approach to a double-blind, placebo- and haloperidol-controlled clinical trial with olanzapine. *Am J Psychiatry* 1997;154:466-74.
15. Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ, Potvin JH, Andersen SW, Beasley C Jr, et al. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:407-18.
16. Ho BC, Miller D, Nopoulos P, Andreasen NC. A comparative effectiveness study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999;60:658-63.
17. Conley RR, Mahmoud R. A randomized double-blind study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158:765-74.
18. Gureje O, Miles W, Keks N, Grainger D, Lambert T, McGrath J, et al. Olanzapine vs risperidone in the management of schizophrenia: a randomized double-blind trial in Australia and New Zealand. *Schizophr Res* 2003;61:303-14.
19. Gomez JC, Sacristán JA, Hernández J, Breier A, Ruiz Carrasco P, Antón Saiz C, et al for the EFESO Study Group. 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.
20. Alvarez E, Bobes J, Gómez JC, Sacristán JA, Cañas F, Carrasco JL, et al for the EUROPA Study Group. Safety of olanzapine versus conventional antipsychotics in the treatment of patients with acute schizophrenia. A naturalistic study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003;13:39-48.
21. Andreasen NC. The scale for the assessment of negative symptom (SANS): conceptual and theoretical foundations. *Br J Psychiatry* 1989;155:S49-52.
22. Andreasen NC. Methods for assessing positive and negative symptoms. *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 1990;24:73-88.
23. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, Revised Version. Bethesda: US Department of Health, Education and Welfare, 1976; p. 217-22.
24. Lingjaerde O, Ahlfors 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.
25. Montejo AL, García M, Espada M, Rico-Villademoros F, Llorca G, Izquierdo JA. Psychometric characteristics of the psychotropic-related sexual dysfunction questionnaire. Spanish work group for the study of psychotropic-related sexual dysfunctions. *Actas Esp Psiquiatr* 2000;28:141-50.
26. Fuller MA, Shermock KM, Secic M, Grogg AL. Comparative study of the development of diabetes mellitus in patients taking risperidone and olanzapine. *Pharmacotherapy* 2003;23:1037-43.
27. Koller EA, Cross JT, Doraiswamy PM, Schneider BS. Risperidone-associated diabetes mellitus: a pharmacovigilance study. *Pharmacotherapy* 2003;23:735-44.
28. Bailer J, Braüer W, Rey ER. Premorbid adjustment as predictor of outcome in schizophrenia: results of a prospective study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1996;93:368-77.
29. Jackson HJ, Minas IH, Burgess PM, Joshua SD, Charisiou J, Campbell IM. Negative symptoms and social skills performance in schizophrenia. *Schizophr Res* 1989;2:457-63.
30. Tollefson GD, Birkett MA, Kiesler GM, Wood AJ, Lilly Resistant Schizophrenia Study Group. Double-blind comparison of olanzapine versus clozapine in schizophrenic patients clinically eligible for treatment with clozapine. *Biol Psychiatry* 2001;49:52-63.