

J. M. Haro¹
A. Ciudad²
J. Alonso³
M. Bousoño⁴
D. Suárez¹
D. Novick⁵
I. Gilaberte²

Remisión y recaída en el tratamiento ambulatorio de los pacientes con esquizofrenia. Resultados a 3 años

¹ Fundación San Juan de Dios
Sant Boi de Llobregat (Barcelona)
² Investigación Clínica
Departamento de Investigación y Desarrollo
Lilly, S.A.
Alcobendas (Madrid)

³ Unidad de Investigación en Ciencias
de la Salud
IMIM
Hospital del Mar
Barcelona

⁴ Departamento de Psiquiatría
Universidad de Oviedo
Oviedo (Asturias)
⁵ European Health Outcomes Research
Eli Lilly and Company Limited
Windlesham
Surrey (Reino Unido)

Introducción. Los datos del seguimiento de 3 años realizado para el estudio SOHO en España se han empleado para evaluar los resultados del tratamiento antipsicótico en términos de incidencia y factores asociados a la remisión y la recaída.

Métodos. El SOHO es un estudio observacional, prospectivo, longitudinal realizado en 10 países europeos sobre los resultados del tratamiento de la esquizofrenia en pacientes ambulatorios que inician o modifican su farmacoterapia antipsicótica con el objetivo particular de comparar olanzapina con los demás antipsicóticos. El presente artículo presenta la incidencia y los factores asociados a la remisión y recaída clínicas de la esquizofrenia (definidas según los criterios internacionales al uso) en la muestra española.

Resultados. En España se reclutaron 2.020 pacientes. Casi dos tercios (60,1%) cumplieron los criterios de remisión clínica. Se identificaron varios factores relacionados con la probabilidad de remisión, tales como el sexo, el estado clínico y/o funcional basal, el tiempo de evolución desde el primer tratamiento para esquizofrenia, el tratamiento con olanzapina frente a antipsicóticos típicos orales y la prescripción concomitante de fármacos ansiolíticos. El 18,7% de los pacientes presentó alguna recaída. El tratamiento con quetiapina y el uso concomitante de anticolinérgicos se asociaron con un mayor riesgo de recaída.

Conclusiones. Los resultados de este estudio señalan algunos factores asociados a la evaluación de la esquizofrenia y subrayan la importancia de una correcta elección del fármaco antipsicótico y su mantenimiento para lograr un resultado clínico favorable a largo plazo en la práctica clínica habitual.

Palabras clave:
Esquizofrenia. Antipsicóticos. Resultados en salud. Encuestas de salud. Estudios prospectivos.

Actas Esp Psiquiatr 2008;36(4):187-196

Remission and relapse in the ambulatory treatment of patients with schizophrenia. Outcomes at 3 years

Introduction. Three year data collected in the frame of the SOHO study within Spain were used to evaluate antipsychotic treatment outcomes by analyzing remission and relapse as well as the factors influencing them.

Methods. The SOHO was a prospective, long-term, observational study of the outcomes of schizophrenia treatment in ambulatory who initiated therapy or who changed to a new antipsychotic drug performed in 10 European countries, with a focus on olanzapine. This article reports the attainment of international schizophrenia clinical remission and relapse criteria and the associated correlates in these patients.

Results and conclusions. A total of 2,020 patients were recruited in Spain. Almost 2/3 (60.1%) of the patients met the criteria for clinical remission. Factors that influence the likelihood of remission were identified, such as gender, baseline clinical and/or functional status, time since treatment initiation, treatment with olanzapine versus oral typical antipsychotics, duration of treatment, gender or the need for concomitant anxiolytics. Relapse occurred in 18.7% of patients. Treatment with quetiapine or the prescription of anticholinergics was associated with a greater risk of relapse.

Conclusions. These results highlight some prognostic factors of the course of schizophrenia and underscore the importance of the antipsychotic choice and its maintenance to achieve favorable long-term clinical outcomes in routine practice.

Key words:
Schizophrenia. Antipsychotic agents. Outcome assessment. Health care surveys. Prospective studies.

Correspondencia:
Josep Maria Haro Abad
Fundación San Juan de Dios
Dr. Antoni Pujadas, 42
08830 Sant Boi de Llobregat (Barcelona)
Correo electrónico: jmharo@comb.es

INTRODUCCIÓN

La eficacia y la seguridad de los antipsicóticos atípicos para el tratamiento de la esquizofrenia han quedado bien

establecidas gracias a los resultados de varios estudios experimentales, los cuales han sido considerados para la actualización de las directrices internacionales de tratamiento¹⁻³. No obstante, aún no existe un consenso definitivo sobre el papel que para el clínico tiene este grupo de fármacos en su práctica clínica habitual⁴. La transposición de los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados a la práctica real se ve dificultada por las limitaciones inherentes de dichos estudios que emanan de rigurosos criterios de selección, reducidos tamaños muestrales o cortos seguimientos empleados⁵. Debido a la complejidad de la esquizofrenia, la separación entre la investigación clínica experimental y la práctica clínica habitual es aún mayor que en otras patologías crónicas, si bien los esfuerzos realizados hasta la fecha en forma de estudios observacionales para acercar ambas han sido escasos. En general los estudios naturalistas realizados presentan limitaciones metodológicas que afectan a su validez externa, tales como diseños transversales o retrospectivos, tamaños muestrales reducidos o la ausencia de grupos de control adecuados⁶⁻¹¹.

La mejora de las opciones terapéuticas (farmacológicas y no farmacológicas) ha propiciado una mejor caracterización y control del curso patológico de la esquizofrenia. El concepto clásico de evolución progresiva hacia la cronicidad acompañada de notable morbilidad y déficit cognitivos y psicosociales permanentes y graves ha dado paso a una perspectiva más optimista basada en la viabilidad de la estabilidad sintomática mantenida¹². La estabilidad sintomática a largo plazo, además de ser un resultado posible, se antoja como premisa para la mejora funcional. En otras palabras, sólo con un control adecuado de los síntomas se logra la máxima eficacia mediante la rehabilitación y las terapias psicosociales¹³.

Los objetivos del presente artículo fueron evaluar en una muestra amplia de pacientes ambulatorios con esquizofrenia en España que iniciaron tratamiento con un nuevo antipsicótico: *a)* los resultados clínicos del tratamiento antipsicótico en términos de remisión y recaída, y *b)* los factores que influyen sobre los mismos.

MÉTODOS

Diseño del estudio

El SOHO es un estudio observacional prospectivo de 3 años de duración sobre el tratamiento de la esquizofrenia en Europa. El estudio pone una especial atención en los resultados obtenidos con el tratamiento con olanzapina. En España se reclutó a 2.020 pacientes entre septiembre de 2000 y diciembre de 2001 que fueron seguidos por 86 psiquiatras de diferentes medios (recursos públicos o privados, urbanos o rurales) con una amplia distribución geográfica.

Se invitó a participar a aquellos pacientes que iniciaban tratamiento con un antipsicótico para el tratamiento de la

esquizofrenia, tanto si éste sustituía otro anterior, era añadido a un tratamiento previo o el paciente no estaba tomando medicación antipsicótica anteriormente. Los pacientes debían estar recibiendo tratamiento ambulatorio, o en el caso de hospitalización ésta debía tener una duración inferior a 15 días y haber estado indicada exclusivamente para la modificación del tratamiento. Los pacientes debían tener al menos 18 años de edad y no estar participando en ningún ensayo clínico.

Como el objetivo principal del estudio fue comparar olanzapina con los demás antipsicóticos, se reclutaron dos cohortes de pacientes de tamaño similar: *a)* los que iniciaron o cambiaron a olanzapina en monoterapia, y *b)* los que iniciaron, cambiaron o añadieron otro fármaco diferente a olanzapina. Por tanto, el grupo de olanzapina se sobremuestreó para obtener una muestra en la que aproximadamente el 50% de los pacientes habían iniciado terapia con este fármaco.

Con el fin de evitar interferencias con la práctica clínica habitual se pidió a los psiquiatras que tomaran todas las decisiones relacionadas con el tratamiento con anterioridad y de forma independiente a la valoración de la posible participación de los pacientes; el período de reclutamiento fue deliberadamente largo y no se exigió a los investigadores un compromiso mínimo de reclutamiento.

Los comités éticos de investigación clínica de las comunidades autónomas concernidas aprobaron previamente el protocolo y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de cada paciente para la recogida de información antes de su reclutamiento.

El protocolo del estudio no incluyó ninguna restricción referente al tratamiento de los pacientes ni antes ni después de la inclusión, que se dejó a criterio de los psiquiatras participantes.

Evaluaciones del estudio

Se recogió la información obtenida durante las visitas de rutina realizadas durante el tratamiento de los pacientes. Se procuró reunir información al cabo de 3 y 6 meses tras el inicio/modificación del tratamiento que motivó la inclusión en el estudio y posteriormente cada 6 meses hasta completar el período de seguimiento de 3 años. Para reducir el impacto sobre la práctica clínica habitual se establecieron plazos de 1 mes antes y después de las fechas previstas para la recogida de información. No se retiró del estudio a los pacientes que no realizaron una visita de rutina dentro de alguno de estos plazos; en tales casos se dejó sin completar la evaluación correspondiente.

Se evaluaron tres tipos de resultados: gravedad clínica, calidad de vida y funcionamiento social. Para la gravedad clínica se empleó la escala de impresión clínica global para

esquizofrenia (CGI-SCH). Este instrumento es una adaptación de la escala CGI para evaluar los síntomas positivos, negativos, depresivos, cognitivos y globales en el momento de la visita mediante puntuaciones asignadas por el clínico en el rango de 1 (sin enfermedad) a 7 (entre los pacientes más gravemente enfermos)¹⁴. Se precisan unos pocos minutos para su administración, por lo que afecta mínimamente el carácter observacional del estudio.

Antes de conocer los resultados el comité científico del SOHO consensuó los criterios de definición de recaída clínicas basados en dichas puntuaciones.

La remisión se definió siguiendo los criterios de Andreasen et al.¹³, como la presentación de puntuaciones de síntomas positivos, negativos, cognitivos y globales iguales o inferiores a 3 puntos en dos visitas consecutivas realizadas con una separación de al menos 6 meses en ausencia de hospitalizaciones intercurrentes.

La recaída se definió como la necesidad de una hospitalización o el aumento de al menos 2 puntos en el CGI-SCH global que llevase a una puntuación de gravedad moderada o peor. Se excluyó del análisis de las recaídas a los pacientes que no lograron una puntuación global en la CGI igual o inferior a 3 durante el seguimiento, puesto que los pacientes que no alcanzaron la mejora clínica no podían recaer.

Además se analizó la incidencia y los factores asociados a las hospitalizaciones por separado debido al gran impacto que éstas tienen en las evaluaciones de coste-efectividad.

Se recogieron otros datos sobre la calidad de vida mediante el cuestionario EuroQol de 5 dimensiones (EQ5D), incluyendo la parte descriptiva y la escala analógica visual (EAV), el funcionamiento social mediante la escala de funcionamiento social (SFS), las medicaciones concomitantes, el cumplimiento del tratamiento, los episodios de violencia o detenciones, utilización de recursos de salud, el estatus social y laboral y la valoración global de la actividad de paciente. Estos últimos resultados quedan fuera del alcance de este artículo.

Análisis estadístico

Se definieron cohortes de tratamiento en función del tratamiento antipsicótico iniciado en la primera visita atendiendo a las siguientes categorías: olanzapina, risperidona, quetiapina, clozapina, otros antipsicóticos atípicos, antipsicóticos típicos por vía oral, antipsicóticos típicos depot y dos o más antipsicóticos. Se compararon entre estas cohortes las incidencias de remisión y recaída, así como de los factores que influyen sobre las mismas mediante análisis multivariante. Se realizó una selección retrógrada por pasos de las variables con capacidad predictiva significativa para abreviar los modelos. Además se analizó el tiempo transcurrido hasta cada una de estas situaciones mediante el método de Kaplan-Meier. El tiempo hasta la recaída se determinó

por el punto medio entre dos visitas consecutivas en aquellos pacientes que cumplieron el criterio de hospitalización.

El análisis de los factores asociados a lograr la remisión clínica durante el período de seguimiento se realizó con un modelo logístico GEE (*generalized estimating equations*). Se analizaron como variables dependientes la presencia de remisión en cada uno de los intervalos comprendidos entre 6-12, 12-18, 18-24, 24-30 y 30-36 meses. Para analizar el resultado se consideró la medicación que el paciente estaba recibiendo en la primera visita de cada intervalo, tomando la olanzapina como la categoría de referencia. El modelo se ajustó, asimismo, por las diferencias basales entre las cohortes considerando el estado basal de cada paciente. En el modelo se incluyeron como independientes las siguientes variables clínicas y sociodemográficas —demográficas: sexo; clínicas: edad en el momento del primer tratamiento para la esquizofrenia, tiempo transcurrido desde el primer tratamiento, dependencia y/o abuso de alcohol o sustancias, intentos de suicidio, puntuaciones de síntomas positivos, negativos, depresivos, cognitivos y globales en la CGI-SCH, hostilidad, cumplimiento del tratamiento, índice de masa corporal; funcionamiento social: estado civil, vivienda independiente, empleo remunerado, vida social activa; efectos secundarios: síntomas extrapiramidales, amenorrea, ginecomastia, impotencia, galactorrea, discinesia tardía; medicación: utilización de medicación concomitante (anticolinérgicos, antidepresivos, ansiolíticos y estabilizadores del estado de ánimo), y la visita en cuestión—, así como la medicación que el paciente estaba tomando al comienzo de cada uno de los períodos, definida como la última medicación que hubiese sido prescrita al paciente.

Se empleó el modelo de riesgos proporcionales de Cox para analizar el riesgo de recaída. Se emplearon como variables independientes el antipsicótico (cohorte) que el paciente estuviese tomando en la última visita antes de la recaída, empleando la cohorte de olanzapina como referencia, y las mismas que se han descrito en el modelo de regresión logística sobre la remisión.

También se preparó un modelo de riesgos proporcionales de Cox independiente para investigar por separado los factores asociados a la hospitalización.

No se realizó ningún cálculo *a priori* de los tamaños muestrales empleados en cada uno de estos análisis porque se realizaron empleando subgrupos de pacientes del estudio principal. Tampoco se consideró la realización de ajustes por multiplicidad.

RESULTADOS

Características de la muestra

Los 2.020 pacientes reclutados y seguidos en España representan el 18,4% de la muestra total del estudio SOHO (10.972 pacientes). Se excluyó a 27 de ellos de todos los análisis bien

porque no pudieron adscribirse a ninguna cohorte de tratamiento, bien porque no cumplían los criterios de selección. La mayoría de los pacientes recibían antipsicóticos típicos antes de la inclusión, eran hombres, recibían tratamiento a través del sistema público de salud, vivían en medio urbano y se les modificó el tratamiento por falta de eficacia. La cohorte de olanzapina representó el 54,8% de la muestra (1.092 pacientes). Entre el resto de pacientes (901 pacientes), el 51,8% (467 pacientes; 23,4% de la muestra total) iniciaron tratamiento con risperidona y el 20,3% (183 pacientes; 9,2% del total) con quetiapina. Iniciaron politerapia (dos o más antipsicóticos) al 2,4% de los pacientes (22; 1,1% del total), siendo en todos los casos con antipsicóticos típicos. En la tabla 1 se incluye más información sobre la farmacoterapia antipsicótica iniciada por los pacientes en el momento de la inclusión. Las características sociodemográficas y clínicas fueron en general homogéneas entre las cohortes a excepción de la proporción de pacientes que iniciaban tratamiento por primera vez, que fue mayor en las cohortes de olanzapina y risperidona, y el índice de masa corporal, que fue menor en la cohorte de olanzapina. En un artículo previo se presentó una descripción completa de esta muestra¹⁵.

Análisis de la remisión

En este análisis se incluyó un total de 1.366 pacientes (68,5% del total de la muestra española evaluable). Se ex-

	Número de pacientes (%)
Pacientes en el grupo de olanzapina	1.092 (54,1)
Pacientes en el grupo control	901 (45,9)
Risperidona	467 (51,8)
Quetiapina	183 (20,3)
Cualquier antipsicótico típico depot	98 (10,9)
Cualquier antipsicótico típico oral	94 (10,4)
Clozapina	34 (3,8)
Dos o más antipsicóticos	22 (2,5)
Cualquier otro antipsicótico atípico	3 (0,3)

cluyó a aquellos adscritos a la cohorte de otros antipsicóticos atípicos, los que no completaron el seguimiento a 3 años, los que habían perdido más de una visita y los que tenían datos incompletos de las evaluaciones del CGI-SCH o las hospitalizaciones. En total, 821 pacientes (60,1%) cumplieron los criterios de remisión. Por cohortes (fig. 1),

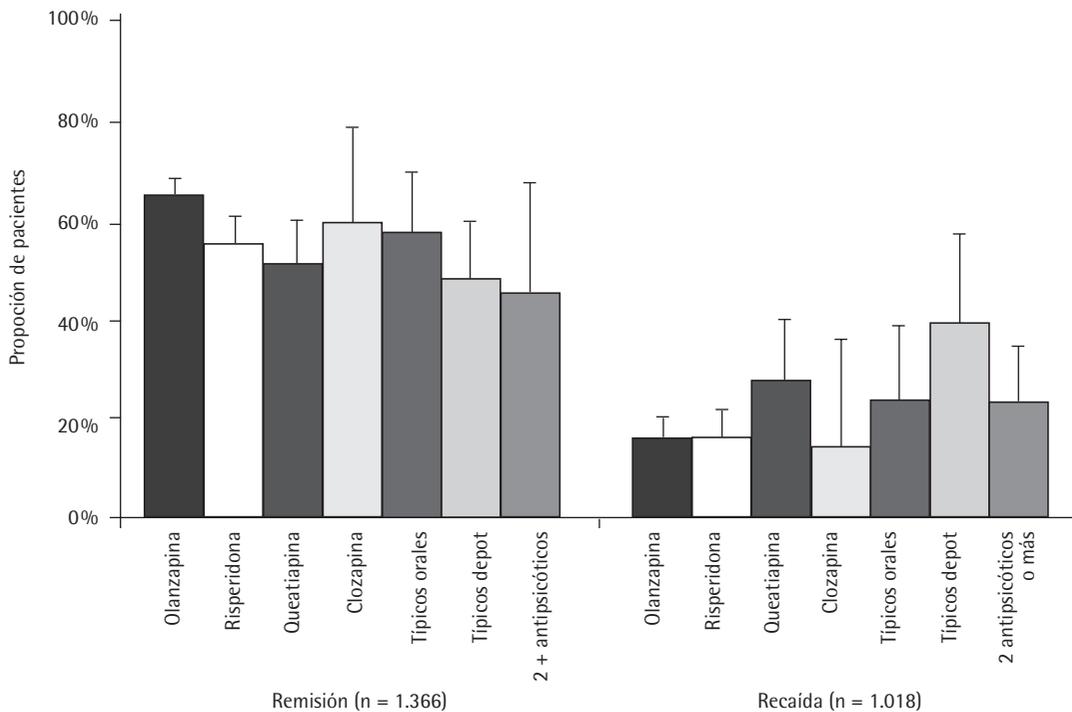


Figura 1 Distribución de las frecuencias relativas crudas de los pacientes que cumplieron los criterios de remisión y recaída a lo largo de los 3 años de seguimiento por cohorte de tratamiento. Las barras de error indican los correspondientes intervalos de confianza del 95%.

las incidencias más altas se presentaron entre los pacientes tratados con olanzapina y clozapina (65,5 y 60%, respectivamente), siendo las más bajas entre los pacientes tratados con antipsicóticos típicos depot o en politerapia (28 y 45,5%, respectivamente). Las proporciones de mujeres, pacientes en el primer tratamiento para la esquizofrenia con pareja estable, con vivienda independiente, con empleo remunerado, partícipes en alguna actividad social o que iniciaron tratamiento con olanzapina, risperidona, clozapina o antipsicóticos típicos por vía oral fueron mayores entre los pacientes que lograron la remisión clínica en algún momento del seguimiento que entre los que no la presentaron. Asimismo, la duración de la enfermedad era más corta y las puntuaciones obtenidas en las escalas CGI-SCH más bajas entre los pacientes que presentaron remisión (tabla 2 y fig. 1).

Los análisis ajustados (fig. 2 A) revelaron que la probabilidad de remisión fue significativamente menor en los pacientes que comenzaron tratamiento con un atípico típico oral o con dos o más antipsicóticos que en los que comenzaron tratamiento con olanzapina (p: 0,0104 y <0,0001, respectivamente). De forma similar los pacientes varones y a los que se prescribió tratamiento concomitante con ansiolíticos presentaban menores posibilidades de remisión (p: 0,0255 y 0,0060, respectivamente), mientras que los que habían participado en algún acontecimiento social en las 4 semanas anteriores a su inclusión tenían un empleo remunerado o iniciaban por primera vez tratamiento para la esquizofrenia tenían una mayor probabilidad de lograr la remisión durante el seguimiento (p: 0,0069, 0,0254 y 0,0069, respectivamente). La remisión fue, asimismo, menos probable entre los meses 6 a 12, 12 a 18 y 18 a 24 que entre los

Tabla 2	Características sociodemográficas y clínicas consideradas en los análisis de remisión y recaída. Los valores corresponden a los observados en el control basal correspondiente de cada análisis			
	Remisión (n = 1.366)		Recaída (n = 1.018)	
	Sí (n = 821)	No (n = 545)	Sí (n = 190)	No (n = 828)
Características sociodemográficas				
Sexo: mujeres (n [%])*	338 (41,22)	175 (32,11)	78 (41,05)	326 (39,42)
Edad en la visita inicial en años (media [DE])				
Índice de masa corporal en kg/m ² (media [DE])	25,83 (4,41)	27,39 (5,31)	26,61 (4,41)	26,83 (4,54)
Variables clínicas				
Tiempo desde el primer contacto en años (media [DE])	9,97 (10,78)	13,81 (12,33)	9,03 (10,58)	10,72 (11,17)
Edad en el primer contacto en años (media [DE])	27,74 (9,87)	26,59 (9,34)	26,74 (9,59)	27,74 (9,86)
En el primer brote en la visita inicial (n [%])*	91 (11,08)	22 (4,04)	16 (8,42)	84 (10,14)
Pacientes sin pareja estable (n [%])*	213 (26,13)	103 (19,04)	52 (27,66)	222 (26,94)
Pacientes independientes (n [%])*	364 (44,50)	187 (34,38)	83 (44,15)	367 (44,59)
Empleo remunerado (n [%])*	178 (21,68)	51 (9,36)	45 (23,68)	196 (23,82)
Participación en actividades sociales (n [%])*	617 (75,52)	330 (60,66)	158 (83,16)	711 (86,39)
Síntomas extrapiramidales (n [%])*	281 (34,39)	250 (46,13)	35 (18,42)	116 (14,11)
Historia de abuso de alcohol (n [%])*	23 (2,80)	26 (4,77)	6 (3,17)	19 (2,29)
Historia de abuso de sustancias (n [%])*	31 (3,78)	18 (3,30)	12 (6,35)	22 (2,66)
Anticolinérgicos concomitantes (n [%])*			36 (18,95)	74 (8,94)
Antidepresivos concomitantes (n [%])*	111 (13,52)	99 (18,17)		
Estabilizadores del estado de ánimo concomitantes (n [%])*	44 (5,36)	45 (8,26)		
Disminución de la libido evidenciada (n [%])*	319 (42,43)	237 (51,52)		
Historia de intento de suicidio (n [%])*	51 (6,21)	26 (4,78)		
Comportamiento hostil (n [%])*			19 (10,00)	51 (6,18)
Puntuación global CGI-SCH basal (media [DE])	4,34 (0,93)	4,81 (0,87)	2,83 (0,43)	2,79 (0,49)
Puntuación sts. positivos basal CGI-SCH (media [DE])	3,90 (1,32)	4,21 (1,22)		
Puntuación sts. negativos basal CGI-SCH (media [DE])	3,90 (1,13)	4,65 (1,07)		
Puntuación sts., depresivos basal CGI-SCH (media [DE])				
Puntuación sts. cognitivos basal CGI-SCH (media [DE])	3,53 (1,17)		4,33 (1,09)	
Puntuación EVA-EQ5D basal (media [DE])	49,33 (18,40)	51,80 (40,00)	71,26 (14,72)	67,89 (14,46)

*Las frecuencias relativas se han calculado sobre el total de observaciones disponibles en cada variable, que en algunos casos fue inferior al total del grupo (n). DE: desviación estándar; CGI-SCH: escala de impresión clínica global para la esquizofrenia; EVA: escala visual analógica; EQ5D: Cuestionario EuroQol de 5 dimensiones.

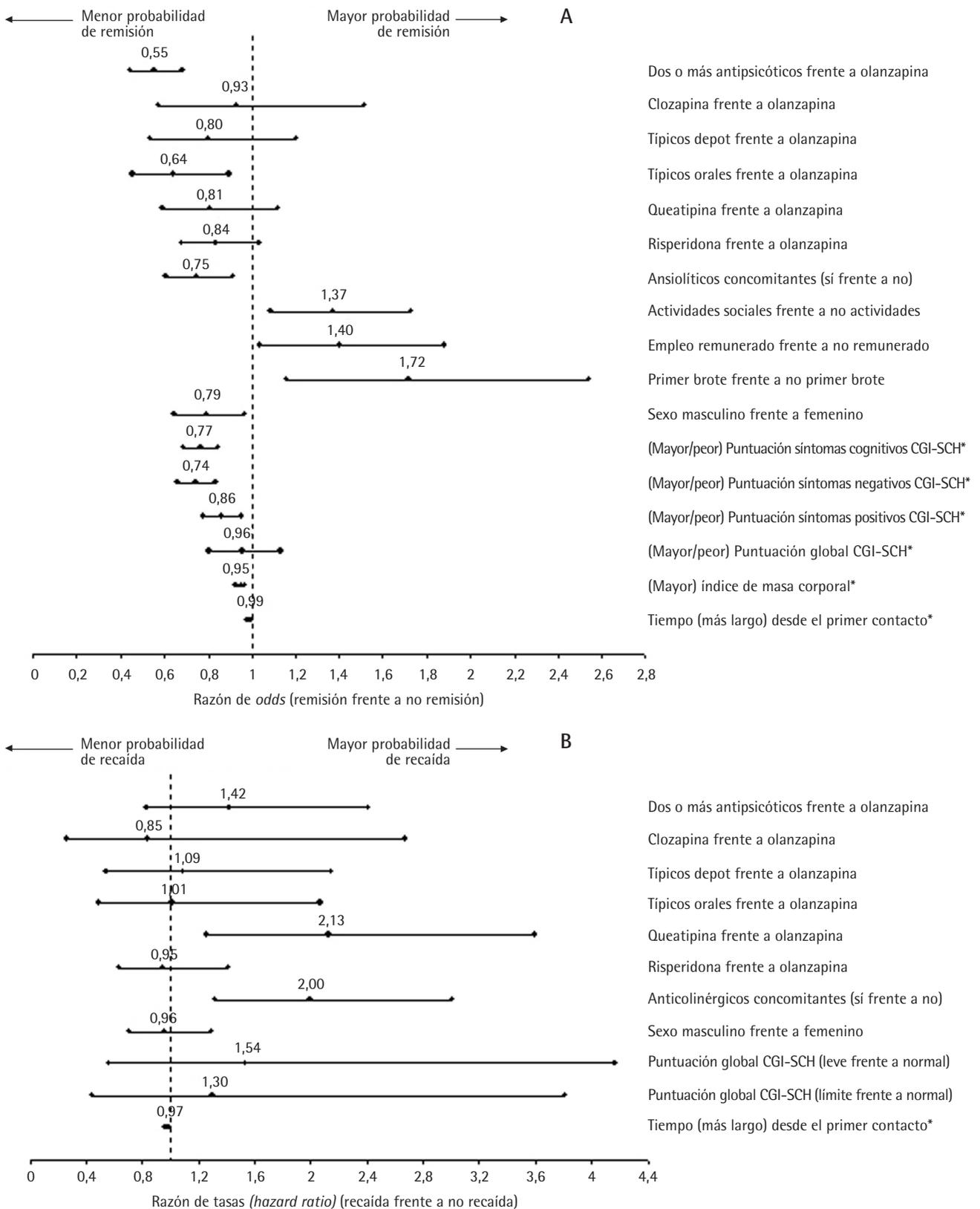


Figura 2 A) Razones de odds e intervalos de confianza del 95% de las variables independientes consideradas en el modelo multi-variante de regresión logística de la probabilidad de remisión a lo largo de los 3 años de seguimiento. B) Razones de tasas (hazard ratios) e intervalos de confianza del 95% de las variables consideradas en el modelo de riesgos proporcionales de Cox del tiempo hasta la recaída. CGI-SCH: escala de impresión clínica global para la esquizofrenia

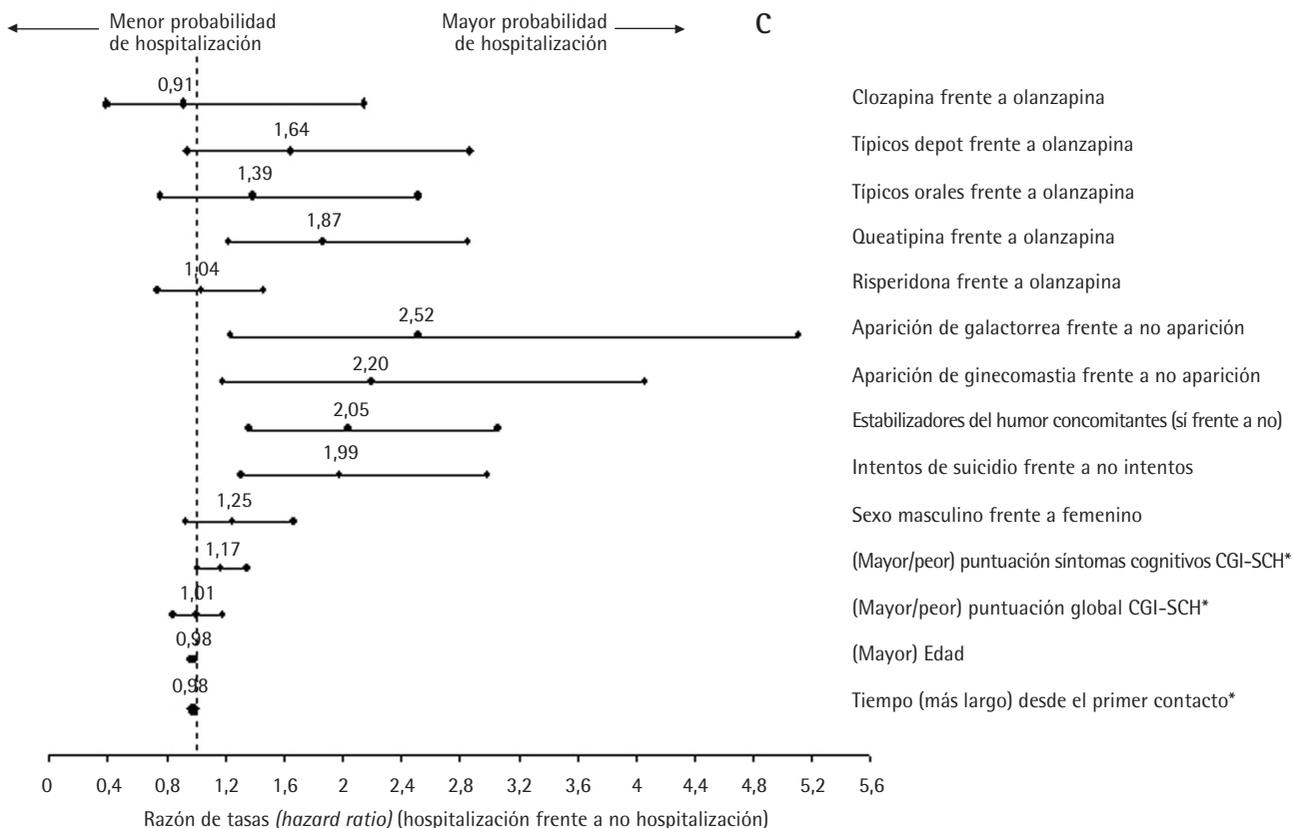


Figura 2 C) Razones de tasas (hazard ratios) e intervalos de confianza del 95% de las variables consideradas en el modelo de riesgos proporcionales de Cox del tiempo hasta la hospitalización. Los intervalos situados íntegramente a la derecha de la línea de puntos indican que la verosimilitud de remisión (fig. A), recaída (fig. B) u hospitalización (fig. C) es significativamente mayor con la primera de las opciones (casos expuestos) que con la segunda (casos no expuestos) o con el cambio en el sentido indicado en las variables ordinales (señaladas con un asterisco) y viceversa. CGI-SCH: escala de impresión clínica global para la esquizofrenia

meses 30 a 36 ($p < 0,0001$, $< 0,0001$ y $0,0030$, respectivamente), así como entre los pacientes con puntuaciones más altas (peores) en las escalas CGI-SCH sobre síntomas cognitivos, negativos y cognitivos o con un mayor índice de masa corporal en la visita inicial ($p < 0,0001$, $< 0,0001$, $0,0036$ y $< 0,0001$, respectivamente).

Las funciones de supervivencia correspondientes al tiempo hasta alcanzar la remisión por cohorte (fig. 3 A) muestran que éste fue más corto con olanzapina (línea continua, por debajo de las restantes) que con otros antipsicóticos, seguida de clozapina y antipsicóticos típicos orales. El tiempo más largo hasta la remisión se halló entre los pacientes que inicialmente recibieron prescripción de politerapia antipsicótica.

Análisis de la recaída

En este análisis se incluyó a 1.018 pacientes. Los pacientes se excluyeron de este análisis por las mismas razones que en el análisis de remisión, si bien tampoco se incluyó a los pacientes que no presentaron una puntuación igual o infe-

rior a 3 en algún momento del seguimiento, ya que la recaída solamente se concibe cuando previamente ha habido un estado clínico favorable. En total, 190 pacientes (18,7%) cumplieron los criterios de recaída. Las características socio-demográficas y clínicas en el momento basal (la primera visita en la que los pacientes presentaron una puntuación global en la escala CGI-SCH igual o inferior a 3) fueron similares entre los pacientes que presentaron una recaída que entre los que no recayeron, con excepción de las proporciones de pacientes con historia de abuso de sustancias o necesidad de anticolinérgicos concomitantes, que fueron mayores entre los pacientes que recayeron (tabla 2).

Los análisis ajustados revelaron que los pacientes que comenzaron tratamiento con quetiapina tenían un riesgo de recaída significativamente mayor (o, en otras palabras, que la recaída se presentó en un plazo significativamente más corto) que los que iniciaron tratamiento con olanzapina ($p: 0,0047$). De forma análoga, los pacientes que recibieron anticolinérgicos concomitantes presentaron un riesgo significativamente mayor de recaída que los que no ($p: 0,0010$). Se encontró también una asociación marginalmente significa-

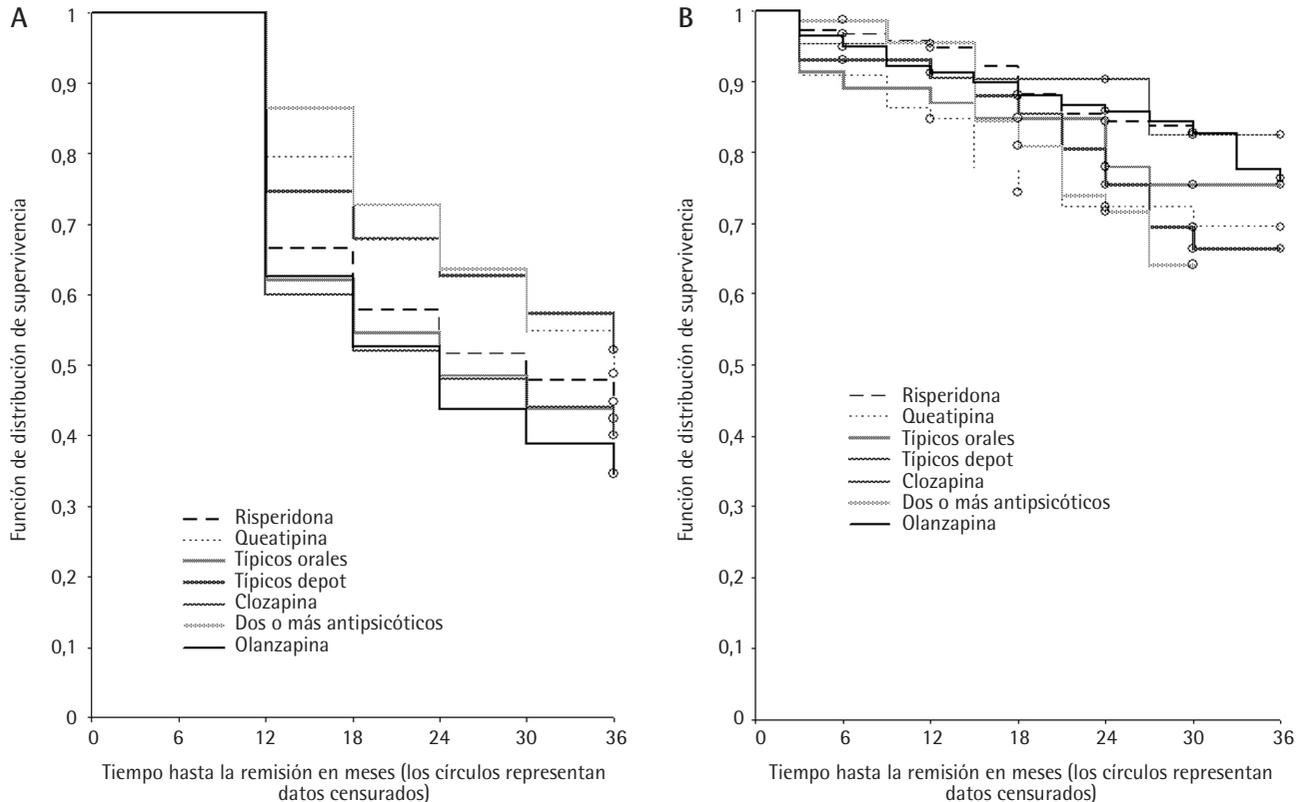


Figura 3 A) Función de distribución de supervivencia del tiempo hasta la remisión por cohorte de tratamiento. B) Función de distribución de supervivencia del tiempo hasta la recaída por cohorte de tratamiento. Los círculos indican datos censurados (pacientes que terminaron el seguimiento sin remitir [fig. A] o sin recaer [fig. B]).

tiva entre la mayor duración de la enfermedad y un menor riesgo de recaída ($p: 0,0470$) (fig. 2 B).

Los tiempos más largos hasta la recaída se hallaron en pacientes de las cohortes de clozapina y risperidona, seguidos por los de la cohorte de olanzapina (líneas superiores en la fig. 3 B), mientras que los más cortos correspondieron a los pacientes que recibieron dos o más antipsicóticos (fig. 3 B).

Por otra parte, el riesgo de ser hospitalizado (fig. 2 C) fue mayor entre los pacientes que recibieron quetiapina que entre los que recibieron olanzapina. Otros factores que se asociaron a un mayor riesgo de recaída fueron un mayor deterioro cognitivo en el momento basal, historia de intentos de suicidio, prescripción concomitante de estabilizadores del estado de ánimo o la aparición de ginecomastia o galactorrea. Por el contrario, el riesgo disminuyó con la edad y con la duración de la enfermedad, aunque los estimadores puntuales respectivos de los dos últimos factores fueron muy próximos a la unidad (fig. 2 C).

DISCUSIÓN

El estudio SOHO es un gran estudio europeo sobre el tratamiento antipsicótico en pacientes ambulatorios de 3 años de

duración. Su diseño observacional permite analizar la evolución del trastorno en la práctica clínica habitual y su tamaño ha facilitado el empleo de técnicas estadísticas complejas para estudiar los predictores de evolución. La remisión y la recaída clínicas analizadas en el presente trabajo constituyen uno de los resultados más relevantes para el bienestar de los pacientes.

Los factores asociados a una menor probabilidad de remisión fueron una mayor gravedad clínica basal, un peor funcionamiento social, un mayor tiempo de evolución de la enfermedad y el uso de un tratamiento concomitante con ansiolíticos, probablemente también asociado a una mayor gravedad clínica¹⁶. Estos resultados refuerzan estudios previos que señalan el buen pronóstico asociado a un buen funcionamiento social¹⁷ y la tendencia de la esquizofrenia a presentar menor probabilidad de mejora a medida que evoluciona el trastorno¹⁸. También hemos observado que la probabilidad de remisión se incrementa conforme se mantiene en tratamiento después de una recaída y que la posibilidad de recaída se mantiene incluso pasados años de la remisión. Este hecho refuerza la noción de la importancia del mantenimiento del tratamiento para mejorar los resultados. La asociación inversa encontrada entre el índice de masa corporal basal y la probabilidad de remisión puede ser atribuida a diferencias en los hábitos de prescripción debido

a la tendencia de los psiquiatras participantes a prescribir olanzapina a individuos más delgados (v. la descripción completa de las características basales en la referencia¹⁵), y la probabilidad de remisión fue mayor entre los pacientes que iniciaron tratamiento con este fármaco.

De forma coherente con los resultados obtenidos tanto en ensayos clínicos aleatorizados^{19,20} como en estudios naturalistas²¹ la evolución clínica, medida como probabilidad de remisión, ha sido mejor en los pacientes que iniciaron olanzapina en la visita basal respecto los que utilizaron antipsicóticos típicos. Sin embargo, otras revisiones no encuentran los mismos resultados^{22,23}. Probablemente factores como el grado de cumplimiento del tratamiento, el mantenimiento del mismo y el perfil de efectos secundarios, además de la eficacia antipsicótica intrínseca del fármaco, influyen sobre la efectividad clínica a largo plazo de la olanzapina frente a antipsicóticos típicos. Estos aspectos no suelen estar adecuadamente valorados en los ensayos clínicos. El estudio SOHO comparte, en este sentido, algunas de estas características con el ensayo clínico sobre la efectividad antipsicótica de varias intervenciones (CATIE)²⁴, en el que también se observaron mayores mejorías y tiempos hasta la interrupción del tratamiento más prolongados con olanzapina que con otros antipsicóticos atípicos.

La incidencia de recaídas del 18,7% hallada en este análisis es menor que la comunicada en estudios anteriores²⁵. El hallazgo puede deberse a que la aparición de recaídas se ha valorado únicamente a intervalos de tiempo discretos, en los controles realizados cada 6 meses, recogiendo la eventualidad del cumplimiento de los criterios de recaída entre visitas únicamente en los casos en los que se produjo una hospitalización. Además es probable que los psiquiatras participantes al tratarse de un estudio de seguimiento a 3 años tendieran a incluir a pacientes cumplidores en el estudio. Entre todos los factores considerados, únicamente el tratamiento con quetiapina frente a olanzapina y la necesidad de tratamiento concomitante con anticolinérgicos demostraron tener suficiente capacidad predictiva para explicar futuras recaídas. El tratamiento concomitante con anticolinérgicos puede estar asociado al uso de antipsicóticos que provoquen efectos secundarios, los cuales a su vez suelen estar asociados a un peor cumplimiento terapéutico²⁶.

No sorprende que los pacientes con historia de intentos de suicidio presenten un mayor riesgo de hospitalización. Debido a que este riesgo fue también mayor entre los pacientes que precisaron estabilizadores del estado de ánimo concomitantes, los síntomas afectivos se presentan como un factor influyente en la necesidad de los ingresos. Es también importante el riesgo incrementado que presentan los pacientes con mayor déficit cognitivo. Estos datos en conjunto sugieren que una vez logrado en control eficaz de los síntomas psicóticos mediante un tratamiento eficaz continuado el objetivo para reducir las estancias hospitalarias deberían ser las insuficiencias cognitivas y afectivas de estos enfermos.

El estudio SOHO presenta varias limitaciones generales que afectan a los análisis de remisión y recaída. En primer lugar, la asignación no aleatoria de los tratamientos. Sin embargo, la utilización de técnicas estadísticas multivariantes que tienen en cuenta las diferencias basales entre pacientes que inician diferentes tratamientos se ha mostrado como válida para controlar este sesgo²⁷. A pesar de ello no hay certeza de que se hayan considerado todos los factores que influyen sobre el resultado, ya que las cohortes pueden presentar desequilibrios en otros parámetros no medidos. Además, el reducido número de pacientes en algunos subgrupos (como es el caso en las cohortes de pacientes con politerapia o tratados con clozapina) puede comprometer la robustez de las estimaciones realizadas en los análisis de regresión con estos tratamientos. Tampoco puede descartarse la presencia de sesgos de información puesto que los psiquiatras participantes obviamente conocían el tratamiento que los pacientes recibían. No obstante, se trató de reducir la influencia de este sesgo en la etapa de diseño del estudio procurando la máxima flexibilidad para el tratamiento de los pacientes y así evitar la interferencia con la práctica clínica de rutina. De hecho no pudo demostrarse la existencia de sesgos de observador en el estudio SOHO en una evaluación específica realizada a tales efectos²⁷. También es posible que existiera una tendencia de los clínicos participantes a mantener el mayor tiempo posible en el estudio a los pacientes dedicándoles mayores esfuerzos terapéuticos debido al sistema de incentivos económicos basado en el número de controles realizados. Por consiguiente, no puede descartarse la presencia de un sesgo de selección al quedar apartados del estudio los casos con peor pronóstico en beneficio de los enfermos menos graves.

En conclusión, los datos presentados son de relevancia porque provienen de una muestra de magnitud considerable de casi 2.000 pacientes con esquizofrenia que fueron seguidos durante un plazo de 3 años en España en el contexto de un estudio clínico observacional prospectivo. Los pacientes que precisen un cambio de la medicación antipsicótica por razones clínicas pueden beneficiarse de sustanciales mejoras en términos de altas proporciones de remisiones y bajas de recaídas. Debido a los resultados favorables obtenidos con olanzapina a largo plazo este fármaco ha demostrado ser de gran valor en la práctica clínica habitual.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio ha sido financiado por Laboratorios Lilly, S.A.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. American Psychiatric Association. Steering Committee on Practice Guidelines. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 2004;161(2 Suppl.):1-56
2. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Technology appraisal. Guidance No. 43. Guidance on the use of newer (atypi-

- cal) antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. London: NICE; 2002. Available online at www.nice.org.uk/pdf/antipsychoticfinalguidance.pdf. Last accessed: 4 May 2006.
- Treatment of schizophrenia 1999. The expert consensus guideline series *J Clin Psychiatry* 1999;60(Suppl. 11):3-80.
 - Haro JM, Edgell ET, Jones PB, Alonso J, Gavart S, Gregor KJ, et al., SOHO Study Group. The European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) study: rationale, methods and recruitment *Acta Psychiatr Scand* 2003;107:222-32.
 - Gilbody S, Wahlbeck K, Adams C. Randomized controlled trials in schizophrenia: a critical perspective on the literature. *Acta Psychiatr Scand* 2002;105:243-51.
 - Kasper S, Rosillon D, Duchesne I; RODOS Investigator Group. Risperidone olanzapine drug outcomes studies in schizophrenia (RODOS): efficacy and tolerability results of an international naturalistic study. *Int Clin Psychopharmacol* 2001;16:179-87.
 - 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.
 - Dossenbach MR, Kratky P, Schneidman M, Grundy SL, Metcalfe S, Tollefson GD, et al. Evidence for the effectiveness of olanzapine among patients nonresponsive and/or intolerant to risperidone *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl. 2):28-34.
 - Coley KC, Carter CS, DaPos SV, Maxwell R, Wilson JW, Branch RA. Effectiveness of antipsychotic therapy in a naturalistic setting: a comparison between risperidone, perphenazine, and haloperidol. *J Clin Psychiatry* 1999;60:850-6.
 - Bobes J, Gutiérrez M, Gibert J, Gonzalez MP, Herraiz ML. Calidad de vida y discapacidad en pacientes esquizofrénicos crónicos en tratamiento con risperidona y previamente tratados con neurolépticos depot. *Actas Esp Psiquiatr* 1999;27:229-34.
 - Gómez JC, Sacristán JA, Hernández J, Breier A, Ruiz Carrasco P, Anton Saiz C, et al. The safety of olanzapine compared with other antipsychotic drugs: results of an observational prospective study in patients with schizophrenia (EFESO Study). *Pharmacoepidemiologic Study of Olanzapine in Schizophrenia. J Clin Psychiatry* 2000;61:335-43.
 - Lieberman JA, Perkins D, Belger A, Chakos M, Jarskog F, Boteva K, et al. The early stages of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches *Biol Psychiatry* 2001;50:884-97.
 - Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry* 2005;162:441-9.
 - Haro JM, Kamath SA, Ochoa S, Novick D, Rele K, Fargas A, et al, on behalf of the SOHO Study Group. The Clinical Global Impression-Schizophrenia scale: a simple instrument to measure the diversity of symptoms present in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2003;107(Suppl. 416):16-23.
 - Ciudad A, Prieto L, Olivares JM, Montejo AL, Ros S, Novick D, and the Spanish SOHO Study Group. Estudio observacional paneuropeo de la efectividad de la olanzapina frente a otros antipsicóticos (SOHO): resultados basales de la muestra española. *Actas Esp Psiquiatr* 2004;32:227-35.
 - Brunette MF, Noordsy DL, Xie H. Benzodiazepine use and abuse among patients with severe mental illness and co-occurring substance use disorders. *Psychiatr Serv* 2003;54:1395-401.
 - Robinson DG, Woerner MG, McMeniman M. Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161:473-9.
 - Huber G. The heterogeneous course of schizophrenia. *Schizophr Res* 1997;28:177-85.
 - 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.
 - 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.
 - Rabinowitz J, Lichtenberg P, Kaplan Z, Mark M, Nahon D, Davidson M. Rehospitalization rates of chronically ill schizophrenic patients discharged on a regimen of risperidone, olanzapine, or conventional antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2001;158:266-9.
 - Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis *BMJ* 2000;321:1371-6.
 - Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003;361:1581-9.
 - Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al., Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1209-23.
 - Csernansky JG, Schuchart EK. Relapse and rehospitalisation rates in patients with schizophrenia: effects of second generation antipsychotics. *CNS Drugs* 2002;16:473-84.
 - Karow A, Czekalla J, Dittmann RW, Schacht A, Wagner T, Lambert M, et al. Association of subjective well-being, symptoms, and side effects with compliance after 12 months of treatment in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007;68:75-80.
 - Haro JM, Kontodimas S, Negrin MA, Ratcliffe M, Suárez D, Windmeijer F. Methodological aspects in the assessment of treatment effects in observational health outcomes studies. *Appl Health Econ Health Policy* 2006;5:11-25.