

E. Brunner¹
 P. Gargoloff²
 O. Caro³
 C. González⁴
 E. Landa⁵
 C. H. González⁶
 A. Barahona⁷
 D. Soria⁸
 J. Tamayo⁹
 J. Rovner¹⁰
 C. Adrianzen¹¹
 H. Silva¹²
 A. Hodge¹³
 R. O'Halloran¹³
 S. S. M. Assunção¹⁴
 en nombre del grupo
 del estudio IC-SOHO

Estudio observacional intercontinental de los resultados de salud en pacientes ambulatorios con esquizofrenia (IC-SOHO): hallazgos iniciales de 6 meses de la muestra en Latinoamérica

¹ Eli Lilly,
 Canadá

² Clínica de City Bell
 Argentina

³ First Panamerican Hospital
 Cidra (Puerto Rico)

⁴ Hospital Universitario de Caracas
 Venezuela

⁵ Sanatorio San Juan de Dios
 Zapopan, Jalisco (México)

⁶ Centro Médico Imbanaco
 Cali (Colombia)

⁷ Hospital Militar
 Tegucigalpa (Honduras)

⁸ Hospital General Clínica 2 del IMSS
 Saltillo, Coahuila (México)

⁹ Eli Lilly
 Puerto Rico

¹⁰ Eli Lilly
 Buenos Aires (Argentina)

¹¹ Eli Lilly
 San Isidro-Lima (Perú)

¹² Clínica Psiquiátrica de la Universidad
 de Chile
 Santiago (Chile)

¹³ Clinical Outcomes and Research
 Institute
 Eli Lilly, Australia

¹⁴ Clinical Research Physician
 Eli Lilly, Brasil

El estudio IC-SOHO se diseñó para aportar información sobre los tratamientos antipsicóticos en la práctica clínica real mediante la evaluación de una población de muestra grande y diversa con esquizofrenia. Este documento describe los hallazgos de los primeros 6 meses del IC-SOHO en Latinoamérica. A la fecha éste es el estudio observacional más grande de su tipo en esta región.

En este estudio observacional y prospectivo se ingresaron aquellos pacientes ambulatorios con esquizofrenia que requirieron un cambio o un inicio de medicación antipsicótica. La efectividad se evaluó utilizando la escala de Calificación de Impresión Clínica Global-Gravedad (CGI-S). La tolerabilidad se evaluó mediante cuestionarios de efectos adversos y mediciones de peso. Se presentan aquí las comparaciones entre olanzapina (monoterapia), risperidona (monoterapia) y antipsicóticos convencionales (monoterapia y terapia combinada).

En conjunto, participaron 7.658 pacientes en el IC-SOHO; n=2.671 provenientes de 11 países de Latinoamérica se incluyeron en este informe. A los 6 meses la proporción de pacientes que respondieron a la olanzapina fue significativamente mayor que los que respondieron a la risperidona o los antipsicóticos convencionales ($p < 0,001$). Los pacientes del grupo de olanzapina tuvieron mejorías mayores en todos los dominios de síntomas, incluyendo los síntomas generales, positivos, negativos, depresivos y cognoscitivos, en comparación con la risperidona ($p < 0,05$) o los antipsicóticos convencionales ($p < 0,001$). Los síntomas extrapiramidales (SEP) y la discinesia tardía (DT) disminuyeron desde la línea basal en los

grupos tratados con olanzapina y risperidona, pero aumentaron en el grupo convencional. Los efectos adversos relacionados con la función sexual fueron más prominentes en el grupo convencional. Se observó ganancia de peso en cada grupo de tratamiento, aunque los pacientes del grupo de olanzapina aumentaron más de peso, seguidos por los de risperidona y después por los de antipsicóticos convencionales.

Nuestros hallazgos en esta población de muestra latinoamericana emulan los resultados de otros estudios en muestras diferentes, donde se encontró que la olanzapina fue más efectiva y mejor tolerada que la risperidona o los antipsicóticos convencionales.

Palabras clave:

Esquizofrenia. Estudio observacional. Olanzapina. Risperidona. Antipsicóticos convencionales.

Actas Esp Psiquiatr 2006;34(1):16-27

The intercontinental schizophrenia outpatient health outcomes study (IC-SOHO): initial 6 month findings of the sample in Latin America

The IC-SOHO study was designed to supply information on antipsychotic treatments in the real clinical practice by assessment of a large and diverse sample population with schizophrenia. This document describes the findings of the first 6 months of IC-SOHO in Latin America. To date, this is the largest observational study of its type in this region.

In this observational and prospective study, those out-patients with schizophrenia, who require a change or initiation of antipsychotic medication are hospitalized. Effectiveness was evaluated using the Clinical Global Impression-Seriousness (CGI-S) grading scale. Tolerability was assessed by questionnaires on adverse events and weight measurements. Herein, the comparisons between olanzapine (monotherapy), risperidone (monotherapy) and conventional antipsychotics (monotherapy and combined therapy) are presented.

El presente estudio fue realizado bajo el patrocinio de Eli Lilly y Compañía (Indianapolis, EUA). Los autores Brunner, Hodge (hasta el año 2003), Adrianzen, Rovner, Tamayo, O'Halloran (hasta el año de 2003) y Assunção (hasta el año de 2005) forman parte del grupo médico y de investigación de Eli Lilly y Compañía.

Correspondencia:

Cecilia Adrianzen
 Eli Lilly and Company
 Las Begonias, 441
 Piso 11 San Isidro
 Lima (Perú)

Correo electrónico: adrianzen_cecilia@lilly.com

As a whole, 7,658 patients participated in the IC-SOHO; $n=2,671$ from 11 countries of Latin America that were included in this report. At 6 months, the proportion of patients who responded to olanzapine was significantly greater than those who responded to risperidone or conventional antipsychotics ($p<0.001$). Patients from the olanzapine group had greater improvements in all the symptom domains, including general, positive, negative, depressive and cognitive symptoms in comparison with risperidone ($p<0.05$) or conventional antipsychotics ($p<0.001$). Extrapyramidal symptoms (EPS) and tardive dyskinesia (TD) decreased from baseline in the groups treated with olanzapine and risperidone, but increased in the conventional group. The adverse events related with the sexual function were more prominent in the conventional group. Weight gain was observed in each treatment group, although the patients from the olanzapine group had greater weight gain followed by those of risperidone and then by those of conventional antipsychotics.

Our findings in this population of the Latin American sample emulate the results of other studies in different samples, where it was found that olanzapine was more effective and better tolerated than risperidone or conventional antipsychotics.

Key words:
Schizophrenia. Observational study. Olanzapine. Risperidone. Conventional antipsychotics.

INTRODUCCIÓN

Las directrices de práctica clínica recomiendan de manera consistente la terapia antipsicótica como la terapia estándar para el manejo de la esquizofrenia. Hasta recientemente, las medicaciones antipsicóticas convencionales fueron los tratamientos antipsicóticos más comunes empleados tanto en la fase aguda como en la de mantenimiento de esta enfermedad. Durante la década pasada hubo un cambio hacia el uso de antipsicóticos de nueva generación (ANG), ahora recomendados frecuentemente por las directrices prácticas como primera línea de terapia para el tratamiento de la esquizofrenia y otros estados psicóticos¹.

En Latinoamérica los agentes convencionales todavía son los antipsicóticos prescritos más comúnmente, aunque está bien documentado que los ANG tienen un espectro más amplio de eficacia clínica y son mejor tolerados que las medicaciones convencionales^{2,3}. Además de proporcionar eficacia similar o mejorada en términos de síntomas positivos⁴, los ANG también son más eficaces contra los síntomas negativos⁵, depresivos⁶ y cognoscitivos⁷. De manera importante los ANG reducen el riesgo de desarrollar síntomas extrapiramidales (SEP) y discinesia tardía (DT) adversos, que continúan siendo una preocupación importante respecto al tratamiento a largo plazo con los antipsicóticos convencionales^{4,8}.

La mayoría de los datos referentes a los ANG provienen de ensayos clínicos controlados (ECC). Dichos estudios son

esenciales para establecer la eficacia y la seguridad de las nuevas medicaciones. Pero por su diseño los ECC requieren de poblaciones selectas, que a menudo excluyen a pacientes con comorbilidades y abuso de sustancias y que han sido relativamente cortos y que por lo general no se han basado en la comunidad⁹. Esta falta de validez externa puede limitar la traducción de los resultados de los ECC a la práctica clínica real, ya que tienen aplicabilidad indirecta a la población general de pacientes con esquizofrenia^{10,11}. Además, la interpretación de resultados de los ECC para poblaciones de pacientes en diferentes partes del mundo puede ser complicada debido a las variaciones transculturales y transétnicas en las respuestas a los agentes antipsicóticos¹².

Idealmente, los resultados de los ECC se deben complementar con estudios observacionales, como el IC-SOHO, porque los estudios observacionales evalúan la efectividad de los tratamientos tal como se usan en la práctica clínica real^{13,14}. Las ventajas de los estudios observacionales consisten en la posibilidad de estudiar números más grandes de pacientes durante períodos más prolongados, en condiciones clínicas reales, con criterios mínimos de inclusión/exclusión. Sin embargo, a la fecha, la mayoría de los estudios observacionales han sido insuficientes en cuanto a tamaño y duración, y algunos de ellos han sido de diseño retrospectivo¹⁵. Debido a que los estudios retrospectivos se diseñan después de recopilar los datos, proporcionan conclusiones menos rigurosas. Por tanto, los estudios observacionales prospectivos aportan los datos de observación más sólidos para complementar los hallazgos del ECC.

El estudio observacional intercontinental de los resultados de salud en pacientes ambulatorios con esquizofrenia (IC-SOHO) es un estudio observacional prospectivo de 3 años, actualmente en curso, diseñado para evaluar a una población grande y diversa en cuatro continentes, durante 36 meses, usando una serie de mediciones sencillas pero válidas del impacto de los antipsicóticos en el tratamiento de la esquizofrenia. El tamaño del estudio IC-SOHO no sólo permite el análisis de hallazgos generales de toda la muestra intercontinental, sino también la comparación de hallazgos intracontinentales e intercontinentales. Este documento describe los resultados de los primeros 6 meses del estudio IC-SOHO en Latinoamérica. Específicamente este análisis compara la efectividad de la olanzapina con la de la risperidona y la de agentes antipsicóticos convencionales prescritos a pacientes ambulatorios con esquizofrenia en 11 países de Latinoamérica.

MÉTODOS

Diseño y objetivos del estudio

El estudio IC-SOHO (código de estudio: F1D-SN-HGJR) es un estudio observacional, prospectivo, global, de 3 años, de las medicaciones antipsicóticas empleadas para tratar la esquizofrenia. Este estudio es de enfoque naturalista y está diseñado para evaluar los resultados clínicos, funcionales, de calidad de vida y económicos que reflejan escenarios de la vida real. También es un estudio abierto; las medicaciones

incluyen todos los tratamientos antipsicóticos disponibles y registrados para la esquizofrenia (que pueden haber diferido entre países), con especial énfasis en el ANG olanzapina.

Regiones y países participantes

El estudio IC-SOHO se está realizando actualmente en 27 países, que abarcan África, Asia, Europa central y oriental, Latinoamérica y el Medio Oriente, con un total de 7.658 participantes. Participan 12 países latinoamericanos con un total de 3.804 pacientes enrolados en esta región (Argentina [n=362], Brasil [n=1133], Chile [n=167], Colombia [n=202], Costa Rica [n=96], El Salvador [n=37], Guatemala [n=81], Honduras [n=66], México [n=1.067], Perú [n=99], Puerto Rico [n=223] y Venezuela [n=271]). Debido a políticas internas, los datos de Brasil no se pudieron incluir en este análisis; los resultados de Brasil se informarán de manera independiente. El reclutamiento abarcó del 14 de noviembre de 2000 al 7 de diciembre de 2001, involucrando a 275 psiquiatras de Latinoamérica.

Criterios de inclusión

A su discreción, los psiquiatras participantes, que fueron entrenados en los procedimientos del estudio, ofrecieron el ingreso a pacientes con diagnóstico clínico de esquizofrenia (CIE-10 o DSM-IV) que cumplieran con los siguientes criterios de participación: *a)* haber iniciado o cambiado la medicación antipsicótica para el tratamiento de la esquizofrenia; *b)* presentarse con el curso normal de cuidados en un ambiente ambulatorio u hospitalizado (únicamente cuando la admisión se planeó para iniciar o cambiar la medicación antipsicótica, con alta del paciente planeada para el curso de 2 semanas); *c)* haber cumplido al menos 18 años de edad, y *d)* no estar participando simultáneamente en un estudio que requiriera de intervención.

Consentimiento del paciente

Para permitir el uso de sus datos se pidió a los pacientes (o su representante legal) proporcionar por lo menos su consentimiento oral; los requisitos del consentimiento escrito estuvieron determinados por las regulaciones locales en cada país participante. Los datos se obtuvieron durante las visitas que constituyeron el curso normal del tratamiento de los pacientes.

Brazos de tratamiento

Este estudio no siguió una asignación aleatoria a un grupo de tratamiento por su diseño observacional y naturalista. Se pidió a cada psiquiatra participante que incluyera a pacientes utilizando una estructura de ingreso alternativo entre dos brazos de tratamiento hasta obtener un bloque de 10 (es decir, 5 en cada grupo). Los dos brazos de tratamiento fueron: *a)* pa-

cientes que habían iniciado o cambiado a olanzapina como su terapia antipsicótica, o *b)* pacientes que habían iniciado o cambiado a cualquier otro agente antipsicótico. Para asegurar que el estudio reflejara el escenario naturalista dentro de cada país se instruyó primero a los psiquiatras para que tomaran las decisiones de tratamiento independientemente del estudio, aplicando sus directrices de práctica clínica estándar, y luego evaluaran si los pacientes eran elegibles para su participación con base en los criterios de inclusión y la estructura alternativa de ingreso. La elección del antipsicótico, así como las dosis prescritas, fueron a discreción del psiquiatra tratante.

Mediciones de resultados

La efectividad se midió utilizando la escala de calificación de Impresión Clínica Global-Gravedad (CGI-S). La escala CGI-S se adoptó¹⁶ para incluir cuatro dominios adicionales de síntomas (síntomas positivos, negativos, depresivos y cognoscitivos), cada uno calificado del 1 al 7 (1: normal; 7: gravemente enfermo). Se definieron como respondedores al tratamiento a los pacientes con una calificación CGI-S general basal ≥ 4 que disminuyera a ≥ 2 o con una CGI-S general de línea basal ≤ 3 que descendiera a ≥ 1 . Por definición, los pacientes con una calificación CGI de 1 no podían ser considerados como respondedores, pero esto sólo ocurrió con un total de 11 pacientes incluidos en este análisis. También se registraron los datos demográficos basales de los pacientes, los patrones de tratamiento durante el estudio, la prescripción de medicaciones concomitantes, el cumplimiento y la tolerabilidad al tratamiento (evaluada mediante cuestionarios de efectos adversos).

Grupos de tratamiento

Para comparar los resultados obtenidos con los antipsicóticos individuales se establecieron tres grupos de tratamiento *post hoc* con base en el antipsicótico prescrito en la línea basal: *a)* olanzapina (monoterapia; n = 1.270); *b)* risperidona (monoterapia; n = 388), y *c)* antipsicóticos convencionales (monoterapia y terapia combinada; n = 510). Los grupos de tratamiento se establecieron con base en el principio de intención de tratamiento, lo cual significa que los pacientes se incluyeron en el grupo de tratamiento al cual fueron asignados, aun cuando no se apegaran estrictamente a este tratamiento durante el resto del estudio.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa SAS®, versión 8.2 para Windows™ (SAS Institute, Cary, N.C.). Las variables cuantitativas se describieron usando estadísticas resumidas, tales como medias y desviaciones estándar. Las variables cualitativas se describieron usando frecuencias y porcentajes. Los pacientes con datos faltantes fueron excluidos de los análisis pertinentes. Las diferencias

entre los grupos tratados con olanzapina y risperidona y entre los grupos de olanzapina y tratamiento convencional se analizaron utilizando pruebas *t* de muestras para análisis de variables cuantitativas o pruebas de χ^2 para el análisis de variables cualitativas. Debido al número de comparaciones y a la naturaleza exploratoria de este análisis se debe tener cuidado al interpretar la significancia estadística; se informarán los valores $p < 0,05$.

RESULTADOS

Datos demográficos de línea basal

De los 7.658 pacientes que participaron en la región intercontinental general, 2.671 (35%) residen en Latinoamérica. La tabla 1 describe los datos demográficos y las características de basales de toda la población de la muestra latinoamericana, y específicamente a los pacientes a quienes se prescribió olanzapina (monoterapia), risperidona (monoterapia) o antipsicóticos convencionales (como monoterapia o terapia combinada), al momento del ingreso.

Patrones de tratamiento

En la línea basal el 90% de los pacientes inició o cambió a la monoterapia y el 10% a una combinación de antipsicóticos. Al 19% de los pacientes se les prescribieron antipsicóticos convencionales como monoterapia o en combinación; el haloperidol fue el antipsicótico convencional prescrito más frecuentemente. Dado el diseño del estudio, el ANG prescrito más frecuentemente para monoterapia fue la olanzapina (48%). La risperidona fue el segundo ANG prescrito más comúnmente (15% como monoterapia) (tabla 1).

En el grupo convencional se prescribió monoterapia al 82% de los pacientes y una combinación de antipsicóticos convencionales al 18% al momento del ingreso. Durante el tratamiento, un 69% permaneció con la monoterapia y un 18% adicional con la terapia combinada. La mayoría de los pacientes de los grupos de tratamiento de olanzapina (97%) y risperidona (96%) permanecieron con la monoterapia durante el estudio.

La dosis media, mediana y modal de olanzapina, risperidona y los antipsicóticos convencionales se indican en la tabla 2. La dosis mediana de haloperidol (el antipsicótico convencional pres-

Tabla 1	Características de línea basal de los pacientes de la región latinoamericana			
Característica	General (n=2.671)	Olanzapina (n=1.270)	Risperidona (n=338)	Convencional (n=510)
Distribución (%)	100	48	15	19
Género (% de mujeres) (n)	41 (1.095)	42 (523)	42 (162)	46 (234)
Media de edades (años) (DE)	35,8 (12,5)	35,1 (12,6)	35,4 (12,2)	37,3 (12,2)*
IMC medio (kg/m ²) (DE)	25,3 (4,2)	25,3 (4,3)	25,3 (4,1)	25,2 (4,2)
Sin neuroléptico (%) (n)	19 (486)	23 (282)	22 (84)	12 (60)**
Duración media del diagnóstico (años) (DE)	11,2 (10,9)	10,1 (10,7)	10,8 (10,5)	13,2 (11,4)**
Estado clínico (media CGI-S) (DE)				
Síntomas generales	4,43 (1,14)	4,49 (1,11)	4,34 (1,11)*	4,40 (1,14)
Síntomas positivos	4,08 (1,33)	4,08 (1,33)	3,94 (1,26)	4,21 (1,33)
Síntomas negativos	4,02 (1,37)	4,07 (1,34)	4,02 (1,25)	3,88 (1,41)*
Síntomas depresivos	3,40 (1,49)	3,50 (1,51)	3,43 (1,39)	3,09 (1,45)**
Síntomas cognoscitivos	3,87 (1,42)	3,87 (1,43)	3,79 (1,38)	3,87 (1,45)
Efectos adversos (%) (n)				
Síntomas extrapiramidales	43 (1.135)	41 (511)	49 (189)*	42 (212)
Discinesia tardía	8 (221)	7 (92)	8 (31)	9 (43)
Involucrado en una relación (%) (n)	28 (705)	30 (363)	27 (99)	25 (123)*
Involucrado en actividades sociales ^a (%) (n)	57 (1.499)	57 (704)	64 (242)	51 (255)
Empleado y con sueldo ^a (%) (n)	17 (444)	18 (222)	19 (74)	16 (80)
Viviendo independientemente ^a (%) (n)	23 (614)	23 (298)	25 (98)	25 (127)
Estado de salud ^b (media) (DE)	51 (22)	49 (22)	49 (21)	53 (22)*
Intento de suicidio ^c (%) (n)	9,3 (245)	10 (127)	9 (35)	7 (33)*

* $p < 0,05-0,001$ comparado con la olanzapina; ** $p < 0,001$ comparado con la olanzapina. ^a En las 4 semanas previas a la línea basal. ^b Perspectiva del paciente al momento de la visita, según la escala Análoga Visual 0-100 para EuroQol EQ-5D, donde 100 es lo mejor posible. ^c En los 6 meses previos a la línea basal.

Tabla 2 Dosis orales de olanzapina, risperidona y antipsicóticos convencionales prescritas en cada visita

Punto de tiempo y medición	Olanzapina (n=1.270)*	Risperidona (n=338)**	Convencional* (n=510)**
Línea basal			
Dosis media (mg/día) (DE)	9,7 (3,8)	3,9 (1,8)	408,4 (424,2)
Mediana	10,0	4,0	300,0
Modo	10,0	4,0	300,0
3 meses			
Dosis media (mg/día) (DE)	10,3 (4,2)	4,2 (2,0)	380,1 (394,7)
Mediana	10,0	4,0	250,0
Modo	10,0	6,0	300,0
6 meses			
Dosis media (mg/día) (DE)	10,2 (4,3)	4,3 (2,0)	360,4 (393,7)
Mediana	10,0	4,0	240,0
Modo	10,0	6,0	100,0

*Informado como equivalentes de clorpromazina; ** n representa el número de pacientes en cada grupo de tratamiento. Los números reales de pacientes que contribuyen a los cálculos de dosis pueden ser más bajos debido a datos faltantes y pacientes que no continuaron con el medicamento prescrito originalmente.

crita más frecuentemente) se mantuvo en 15 mg/día (equivalentes a 750 mg de clorpromazina/día) durante el tratamiento.

Efectividad

Se observaron mejorías en la efectividad en cada grupo de tratamiento tanto a los 3 como a los 6 meses (tabla 3 y fig. 1). Los pacientes del grupo de la olanzapina mostraron una mejoría mayor en todos los dominios de síntomas, incluyendo los síntomas generales, positivos, negativos, depresivos y cognoscitivos en comparación con los pacientes del grupo de tratamiento convencional ($p < 0,001$) y con respecto a los pacientes del grupo de la risperidona ($p < 0,05$). Además hubo una proporción significativamente mayor de pacientes considerados como respondedores en el grupo de la olanzapina en comparación con el de la risperidona o el de los antipsicóticos convencionales ($p < 0,001$) (fig. 2).

Tolerabilidad

Efectos adversos relacionados con la función motora

A los 3 y 6 meses la presencia de SEP fue significativamente menor en el grupo de la olanzapina en comparación con la de los grupos de risperidona o de antipsicóticos convencionales ($p < 0,001$) (fig. 3). Además, una proporción significativamente más baja de pacientes del grupo de la olanzapina desarrollaron SEP emergentes del tratamiento, y una

proporción significativamente mayor de ellos se recuperaron de SEP preexistentes respecto a los grupos de tratamiento con risperidona y convencional ($p < 0,001$).

Significativamente más pacientes del grupo convencional mostraron DT a los 3 y 6 meses en comparación con los del grupo de olanzapina ($p < 0,001$). Hubo una proporción menor de nuevos casos de DT en el grupo de la olanzapina en comparación con el grupo de tratamiento convencional. No hubo diferencias entre los tratamientos con olanzapina y con risperidona en cuanto a la incidencia de DT en ningún punto de la observación.

Efectos adversos relacionados con la función sexual e hiperprolactinemia

La proporción de pacientes que informó de pérdida de la libido e impotencia/disfunción sexual fue menor en el grupo de la olanzapina que en los grupos de risperidona y convencional tanto a los 3 como a los 6 meses (tabla 4). El tratamiento con antipsicóticos convencionales dio como resultado una proporción mayor de pacientes con efectos adversos relacionados con el aumento de prolactina (amenorrea, galactorrea y ginecomastia); esto fue significativo con respecto a la olanzapina ($p < 0,001$). Una proporción menor de pacientes del sexo femenino del grupo de olanzapina informó tener amenorrea a los 3 y 6 meses en comparación con el grupo de la risperidona.

Cambios en el peso

A los 6 meses los pacientes con peso bajo (índice de masa corporal [IMC] $< 18,5$ kg/m²) en la línea basal ganaron más peso en comparación con los pacientes con sobrepeso (IMC ≥ 25 / < 30 kg/m²) u obesos (IMC ≥ 30 kg/m²) en la línea basal; esto fue cierto para cada grupo de tratamiento. En general, los pacientes del grupo de la olanzapina ganaron más peso (3,14 \pm 5,66 kg) en comparación con los del grupo de la risperidona (2,04 \pm 5,71 kg) ($p = 0,003$) o del convencional (1,24 \pm 4,36 kg) ($p < 0,001$). Una proporción mayor de pacientes del grupo de la olanzapina ganó $> 7\%$ de su peso de línea basal (31 %) en comparación con el de la risperidona (22 %) ($p = 0,002$) y el de antipsicóticos convencionales (16 %) ($p < 0,001$).

Medicaciones concomitantes

La prescripción de medicamentos concomitantes disminuyó a partir de la línea basal en todos los grupos de pacientes (fig. 4). En la línea basal se prescribió una proporción significativamente menor de anticolinérgicos a los pacientes del grupo de la olanzapina que a los del grupo de la risperidona o convencional ($p < 0,001$). A los 6 meses se prescribieron anticolinérgicos de manera significativamente más frecuente a los pacientes del grupo de la risperidona o convencional en comparación con los de la olanzapina ($p < 0,001$). También se prescribieron otras medicaciones concomitantes (incluyendo antidepresivos, ansiolíticos/hip-

Tabla 3 Estado clínico (CGI-S^a) de pacientes a quienes se prescribió olanzapina, risperidona y antipsicóticos convencionales tras 3 y 6 meses de tratamiento

Dominio de síntomas	3 meses		Cambio a los 3 meses desde línea basal		Valor p ^b	6 meses		Cambio a los 6 meses desde línea basal		Valor p ^b
	Media	DE	Media	DE		Media	DE	Media	DE	
Síntomas generales										
Olanzapina	3,12	1,12	-1,35	1,20		2,75	1,14	-1,71	1,36	
Risperidona	3,18	1,01	-1,14	1,17	0,0034 ^c	2,86	1,02	-1,45	1,33	0,0023 ^c
Convencional	3,52	1,09	-0,83	1,15	<0,0001 ^d	3,30	1,15	-1,11	1,23	<0,0001 ^d
Síntomas positivos										
Olanzapina	2,64	1,23	-1,42	1,38		2,27	1,16	-1,75	1,52	
Risperidona	2,71	1,15	-1,21	1,30	0,0117 ^c	2,41	1,12	-1,50	1,39	0,0063 ^c
Convencional	3,03	1,27	-1,15	1,31	0,0002 ^d	2,74	1,21	-1,45	1,42	0,0006 ^d
Síntomas negativos										
Olanzapina	2,95	1,21	-1,11	1,29		2,56	1,16	-1,47	1,43	
Risperidona	3,09	1,14	-0,92	1,22	0,0144 ^c	2,76	1,10	-1,24	1,30	0,0095 ^c
Convencional	3,31	1,31	-0,55	1,30	<0,0001 ^d	3,06	1,22	-0,81	1,27	<0,0001 ^d
Síntomas depresivos										
Olanzapina	2,59	1,24	-0,93	1,40		2,31	1,21	-1,24	1,50	
Risperidona	2,70	1,16	-0,74	1,24	0,0208 ^c	2,48	1,19	-0,97	1,43	0,0030 ^c
Convencional	2,60	1,28	-0,44	1,21	<0,0001 ^d	2,54	1,25	-0,58	1,33	<0,0001 ^d
Síntomas cognoscitivos										
Olanzapina	2,85	1,27	-1,00	1,33		2,54	1,21	-1,27	1,46	
Risperidona	2,97	1,19	-0,81	1,21	0,0192 ^c	2,71	1,14	-1,09	1,39	0,0448 ^c
Convencional	3,28	1,35	-0,59	1,23	<0,0001 ^d	3,11	1,32	-0,79	1,33	<0,0001 ^d

^a CGI-S escala de puntuación de Impresión Clínica Global-Gravedad (1-7). ^b Prueba *t* de dos muestras. ^c Cambio desde línea basal para olanzapina frente a risperidona. ^d Cambio desde línea basal para olanzapina frente a antipsicóticos convencionales.

nóticos y estabilizadores del estado de ánimo) a una proporción mayor de pacientes del grupo convencional en comparación con el grupo de olanzapina ($p = 0,002$).

Cumplimiento

La percepción del paciente en cuanto al cumplimiento indicó que respectivamente 86, 86 y 75 % de los pacientes de los grupos de olanzapina, risperidona y convencional cumplieron al tomar su medicación casi todo el tiempo durante el período de 6 meses; esta diferencia fue significativa en las comparaciones de olanzapina con los antipsicóticos convencionales ($p < 0,001$). Hubo un alto nivel de asociación entre la percepción del paciente y el psiquiatra en cuanto al cumplimiento en cada punto de tiempo ($p < 0,001$, prueba de κ ponderada).

Discusión

Hasta nuestro conocimiento éste es el estudio observacional prospectivo más grande que investiga la efectividad

de los antipsicóticos como tratamientos para la esquizofrenia en escenarios clínicos reales en Latinoamérica. Las comparaciones entre olanzapina y antipsicóticos convencionales y entre olanzapina y risperidona son de particular importancia en esta región. Nuestros resultados han demostrado que los ANG, especialmente la olanzapina, son más eficaces y mejor tolerados que los antipsicóticos convencionales en esta muestra. Por otra parte, cuando se comparó con la risperidona, la olanzapina mostró una proporción significativamente mayor de pacientes que respondieron a la terapia y beneficios significativamente más grandes, como se muestra en nuestras mediciones primarias de tolerabilidad.

Efectividad

En nuestro estudio la mejoría de los síntomas clínicos de los pacientes ambulatorios latinoamericanos se observó significativamente más en el grupo de tratamiento con olanzapina en comparación con la risperidona y los antipsicóticos convencionales. Las diferencias observadas se encontraron

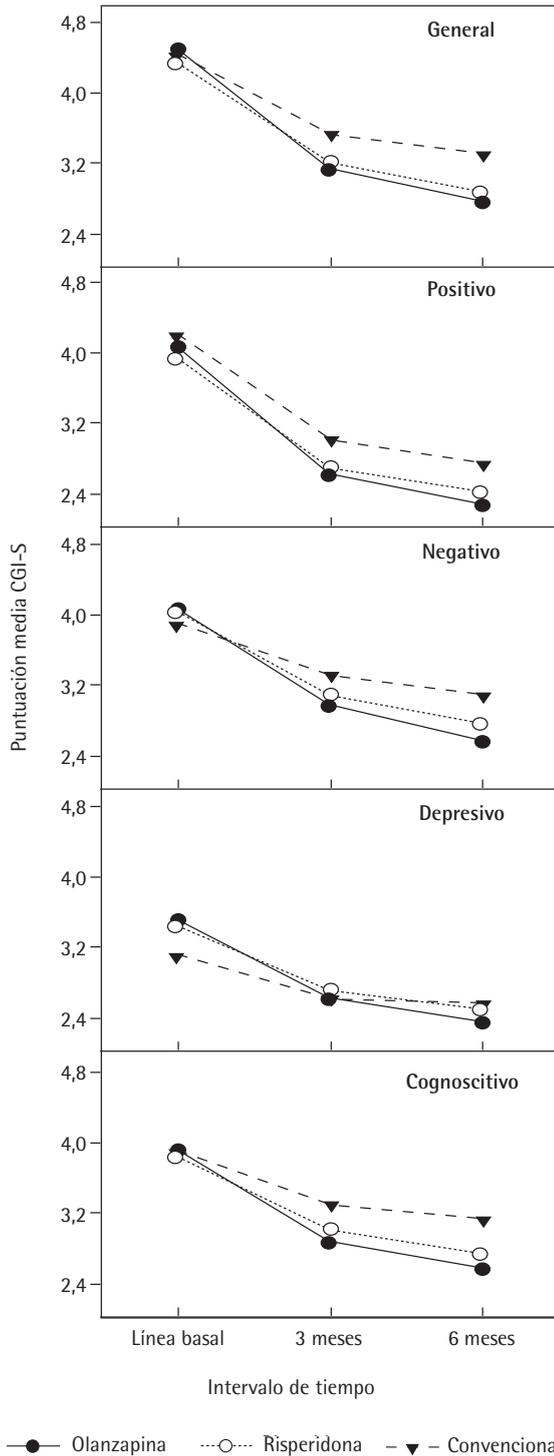


Figura 1 Estado clínico (CGI-S) de los pacientes a quienes se les prescribieron olanzapina, risperidona y antipsicóticos convencionales tras 3 y 6 meses de tratamiento.

en la observación hecha a los 3 meses y se mantuvieron en la visita de 6 meses, que fue la última del periodo inicial analizado en este documento. Nuestras observaciones complementan los hallazgos previos de eficacia de los ECC y apoyan

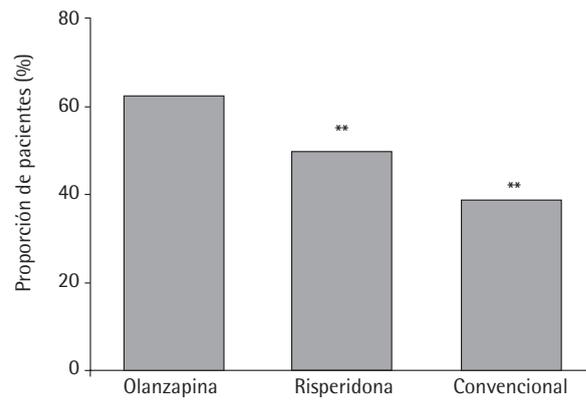


Figura 2 Pacientes que respondieron a la terapia a los 6 meses. Los pacientes reactivos se definieron como aquellos con una puntuación CGI-S de línea basal ≤ 4 , que subsecuentemente disminuyó ≥ 2 a los 6 meses; o con CGI-S de línea basal ≤ 3 , que subsecuentemente disminuyó ≥ 1 a los 6 meses; ** $p < 0,001$ comparado con la olanzapina.

la superioridad de la olanzapina respecto a los antipsicóticos convencionales y otros ANG en muchas regiones, incluyendo Latinoamérica¹⁷⁻²⁰.

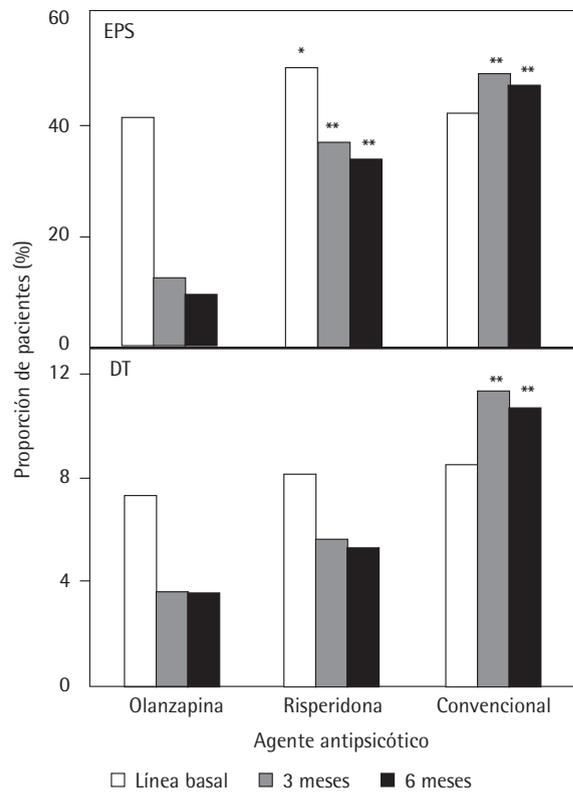


Figura 3 Presencia de SEP y DT en la línea basal y tras 3 y 6 meses de tratamiento con olanzapina, risperidona y antipsicóticos convencionales. * $p = 0,003$ comparado con la olanzapina; ** $p < 0,001$ comparado con la olanzapina.

Tabla 4			
Efectos adversos relacionados con la función sexual y la hiperprolactinemia en la línea basal y tras 3 y 6 meses y con el peso corporal en la línea basal y tras 6 meses de tratamiento con olanzapina, risperidona y antipsicóticos convencionales			
Efectos adversos	Olanzapina (n=1.270)	Risperidona (n=338)	Convencional (n=510)
Pérdida de libido			
Línea basal (%) (n)	49 (550)	52 (180)	46 (213)
3 meses (%) (n)	36 (388)	46 (159)**	46 (204)**
6 meses (%) (n)	31 (305)	49 (158)**	50 (196)**
Impotencia/disfunción sexual			
Línea basal (%) (n)	34 (330)	34 (104)	30 (118)
3 meses (%) (n)	21 (204)	31 (94)**	33 (118)**
6 meses (%) (n)	20 (170)	28 (80)*	33 (106)**
Amenorrea/trastornos menstruales^a			
Línea basal (%) (n)	28 (121)	30 (42)	32 (63)
3 meses (%) (n)	17 (71)	24 (34)	33 (63)**
6 meses (%) (n)	15 (64)	23 (34)*	32 (56)**
Galactorrea			
Línea basal (%) (n)	5 (41)	5 (14)	6 (20)
3 meses (%) (n)	2 (18)	4 (10)	8 (24)**
6 meses (%) (n)	2 (14)	2 (5)	6 (17)**
Ginecomastia			
Línea basal (%) (n)	4 (40)	3 (9)	5 (19)
3 meses (%) (n)	3 (23)	2 (4)	9 (30)**
6 meses (%) (n)	3 (23)	4 (10)	9 (28)**
Alteraciones de peso			
IMC en la línea basal (kg/m ²) (DE)	25,3 (4,3)	25,3 (4,1)	25,2 (4,2)
Alteración media de peso a los 6 meses (kg) (DE)	3,14 (5,66)	2,04 (5,71) ^b	1,24 (4,36) ^c
Pacientes (%) que ganaron >7%	31	22 ^d	16 ^c

* p < 0,05-0,001 comparado con la olanzapina; ** p < 0,001 comparado con la olanzapina. ^aSólo pacientes de sexo femenino; ^bp = 0,003 comparado con la olanzapina; ^c p < 0,001 comparado con la olanzapina; ^dp = 0,002 comparado con la olanzapina; IMC: índice de masa corporal.

En comparación con los antipsicóticos convencionales, la olanzapina mejoró significativamente la efectividad clínica en todas las categorías de síntomas. En apoyo de hallazgos previos, la olanzapina resultó mejor en el tratamiento de síntomas positivos que los agentes convencionales^{21,22}. Es importante que un agente antipsicótico pueda mejorar todos los síntomas del estado patológico, como los síntomas nega-

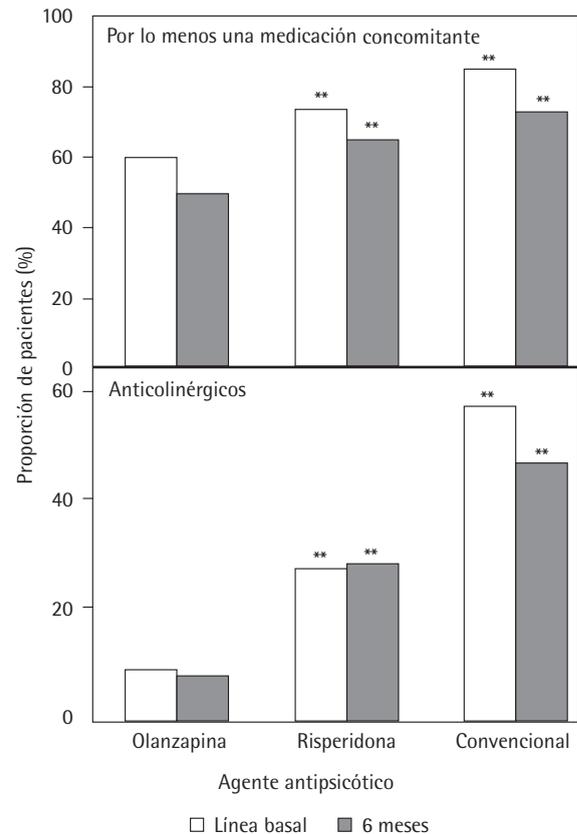


Figura 4 Medicaciones concomitantes prescritas en la línea basal y a los 6 meses. **p < 0,001 comparado con la olanzapina.

tivos, depresivos y cognoscitivos que pueden coexistir con los síntomas positivos y volverse más evidentes cuando los síntomas positivos están bajo control²³⁻²⁵. Igual que en otros informes, encontramos que la olanzapina fue superior a los agentes convencionales en el tratamiento de los síntomas negativos^{23,26}. Los síntomas negativos, la depresión y los déficit cognoscitivos están asociados con la disminución en el cumplimiento de la medicación, muestran además repercusiones negativas sobre las relaciones interpersonales, sociales y laborales, el pronóstico y la posibilidad de rehabilitación e incluso sobre el suicidio²⁷⁻²⁹. Por tanto, los costos del tratamiento inadecuado de todos los dominios de síntomas son altos.

Comparando a los dos ANG, una proporción significativamente mayor de pacientes respondió al tratamiento con olanzapina (62%) que con la risperidona (49%). Del mismo modo, los pacientes tratados con olanzapina experimentaron mejorías clínicas mayores en todos los dominios de síntomas en comparación con la risperidona. Varios ECC han demostrado más eficacia de la olanzapina respecto a la risperidona en la reducción de la gravedad de los síntomas, incluyendo varios dominios de síntomas^{18,20,25,30}. Sin embargo, otros ECC no han mostrado diferencia entre estos agentes en varias mediciones de eficacia, y de hecho algu-

nos ECC han mostrado mejorías clínicas mayores con la risperidona^{15,31}. La razón de estos resultados diferentes no es clara. Posiblemente la dosis de risperidona empleada en algunos estudios no ha sido suficiente para alcanzar los beneficios máximos. En nuestro estudio la dosis de risperidona prescrita más comúnmente se mantuvo entre 4 y 6 mg/día durante los 6 meses, lo cual es congruente con las recomendaciones para la respuesta óptima³².

Tolerabilidad

La incidencia de SEP disminuyó respecto a los valores de la línea basal en los grupos de tratamiento con olanzapina y risperidona, mientras que incrementó en el grupo convencional. Este hallazgo concuerda con muchos estudios previos en donde se observa que los antipsicóticos convencionales muestran una fuerte tendencia a inducir SEP^{33,34}. Esta tendencia puede deberse al hecho de que tales agentes casi no tienen actividad anticolinérgica asociada con su mecanismo de acción. En nuestro estudio, la incidencia de SEP aumentó a pesar de que al 56 % de los pacientes que tomaban medicaciones convencionales se les coprescribieron anticolinérgicos en la línea basal, quizá para minimizar el desarrollo de SEP. Nuestros hallazgos también respaldan datos previos de seguridad de la olanzapina, de la cual se ha observado consistentemente que produce incidencias significativamente menores de SEP en comparación con los antipsicóticos convencionales³⁴⁻³⁶ y la risperidona^{18,37}.

Encontramos que una proporción menor de pacientes tratados con risperidona mostró SEP en comparación con los que recibieron antipsicóticos convencionales; sin embargo, la risperidona fue significativamente inferior a la olanzapina en esta medición. Una característica de los ANG es su tendencia reducida a producir efectos adversos tipo SEP, aunque hay diferencias entre los ANG respecto a sus perfiles de efectos adversos. En general, la risperidona tiende a traslaparse con los antipsicóticos convencionales en su riesgo, dependiente de la dosis, de inducir SEP y también probablemente de inducir DT³⁸. La risperidona induce menos SEP cuando se administra en dosis de 4-8 mg/día³⁹; e incluso por encima de los 10 mg/día la risperidona induce SEP tan frecuentemente como los antipsicóticos convencionales⁴⁰. La dosis media de risperidona en este estudio (4-6 mg/día) cercana al umbral inferior que se esperaría que provocara un aumento de SEP; sin embargo, la risperidona indujo SEP en una proporción significativamente más alta de pacientes en comparación con la olanzapina.

Nuestros datos descriptivos de la observación basal confirman que los medicamentos concomitantes son prescritos comúnmente con los antipsicóticos a pacientes con esquizofrenia. Esto se puede deber en parte a la complejidad y extensión de síntomas de la enfermedad, además del perfil de efectos adversos de algunas medicaciones antipsicóticas. Los anticolinérgicos comprenden una gran parte de las prescripciones de medicación concomitante, quizá como re-

flejo de la alta presencia de SEP y DT. En la línea basal se observaron las tasas más bajas de prescripción anticolinérgica en el grupo de tratamiento con olanzapina. Esto puede ser indicativo de la baja expectativa de SEP y DT emergentes del tratamiento con la olanzapina. Puesto que los anticolinérgicos son más comúnmente coprescritos con antipsicóticos convencionales o inductores de SEP⁴¹, no es sorprendente que al 56 % de los pacientes tratados con antipsicóticos convencionales se les hayan prescrito estas medicaciones. Es notable que la prescripción de anticolinérgicos en el grupo de tratamiento convencional disminuyera a los 6 meses y que esta reducción coincidiera con un aumento tanto en los SEP como en la DT de este grupo. Se prescribieron anticolinérgicos concomitantes a significativamente más pacientes del grupo de risperidona a los 6 meses, y la presencia de efectos adversos asociados con la función motora fue proporcionalmente más alta en tal grupo en comparación con el de olanzapina. Además, los anticolinérgicos fueron prescritos menos frecuentemente a pacientes tratados con olanzapina que a otros pacientes a los 6 meses, lo cual sugiere que el perfil de eficacia y seguridad motora observado con la olanzapina se debió probablemente a la olanzapina sola, sin aumento por medicaciones concomitantes.

Disfunción sexual

Se observó en la descripción basal de los pacientes que los efectos adversos relacionados con el funcionamiento sexual fueron altos, pero disminuyeron más con el tiempo en el grupo de olanzapina en comparación con los otros tratamientos. Esto puede ser reflejo de las mejorías en el estado clínico de estos pacientes; sin embargo, es posible que la olanzapina normalice la hiperprolactinemia preexistente⁴², aunque los niveles de prolactina no se midieron en este estudio. Nuestras observaciones demuestran que los efectos adversos asociados con la función sexual fueron mayores después del tratamiento con antipsicóticos convencionales y risperidona. Esto es congruente con los hallazgos en la literatura, en el sentido de que los antipsicóticos convencionales^{43,44} y la risperidona^{44,45} elevan consistentemente los niveles plasmáticos de prolactina y, como una consecuencia probable, pueden causar problemas en la función sexual.

Cambio de peso

Está bien documentado que varios medicamentos antipsicóticos están asociados con cambios de peso⁴⁶, lo cual puede relacionarse intrínsecamente con su mecanismo de acción⁴⁷. De acuerdo con la literatura disponible informamos que los pacientes que recibieron olanzapina ganaron más peso durante este estudio, seguidos por los de risperidona y después por los de antipsicóticos convencionales. No obstante, la magnitud de la media de peso ganado registrado con cada tratamiento en esta población fue inferior a la informada para los ECC⁴⁸⁻⁵⁰.

La relevancia clínica del aumento de peso se vuelve importante con la terapia antipsicótica a largo plazo, ya que el mayor aumento de peso ocurre durante los primeros meses de tratamiento, lo cual, particularmente en el caso de la olanzapina, se ha mostrado que tiende a nivelarse con el curso del tiempo⁴⁸. Nuestros resultados respecto a la olanzapina bien pueden representar la mayor parte del aumento de peso debido a la exposición a un antipsicótico, que se registrará para este tratamiento durante todo el estudio.

Limitaciones del presente estudio y de los estudios observacionales

Los estudios observacionales tienen varias limitaciones, principalmente relacionadas con la validez interna, tales como: el carácter abierto del estudio, que lleva al sesgo potencial; dosificación abierta; falta de aleatorización y de grupo de control; poblaciones heterogéneas, que dificultan la atribución de relaciones causales, potencial de menos notificación de efectos adversos en comparación con los de ECC, y uso frecuente de medicaciones concomitantes. Reconociendo estas dificultades inherentes, el presente estudio se esforzó por maximizar la validez interna mediante su diseño, cobertura, tamaño grande de muestra (con poder sustancial para detectar las diferencias) y su duración. La validez externa se logró minimizando los criterios restrictivos de selección y la intervención en el tratamiento. Las mediciones resultantes se seleccionaron con base en la simplicidad y facilidad de uso, por lo que reflejan la práctica clínica en circunstancias normales. La naturaleza internacional del IC-SOHO permitió la inclusión de una amplia variedad de pacientes de diferentes antecedentes, países, geografías y niveles sociales, por lo que contribuyó al conocimiento de esta enfermedad en áreas donde la información está limitada, como Latinoamérica. Los psiquiatras prescribieron antipsicóticos de acuerdo con su estándar de práctica normal, y las dosis de antipsicótico registradas en este estudio estuvieron acordes con las directrices internacionales actuales⁴⁶. Encontramos que una alta proporción de pacientes permaneció con el medicamento prescrito originalmente, con un alto nivel de cumplimiento notificado, y que las fluctuaciones en las dosis fueron mínimas dentro de cada grupo de tratamiento. Todos estos factores refuerzan más la validez y la aplicabilidad de nuestros resultados a los pacientes de esta región, de modo que aportan información útil, relevante y fácilmente interpretable para los psiquiatras de Latinoamérica. Reconocemos que el diseño del presente estudio dio como resultado un mayor número de pacientes en el grupo de la olanzapina. Desde una perspectiva estadística esto podría minimizar el error aleatorio para los cálculos en el grupo de la olanzapina. No esperamos que se cree un error sistemático (sesgo). Sin embargo, existe una mayor probabilidad de detectar diferencias significativas entre el grupo de la olanzapina y los otros grupos de tratamiento. Es importante mencionar que dado el vasto número de comparaciones realizadas, el valor p de significancia mi-

nima detectado de 0,05 o menor, podría tener una relevancia clínica limitada. Se recomienda al lector usar su juicio clínico para interpretar aquellas diferencias referidas como significativas.

Diferencias étnicas

Si bien los medicamentos antipsicóticos son efectivos a través de los límites culturales y étnicos, los informes anecdóticos han sugerido que los pacientes hispánicos (originarios de Latinoamérica) requieren dosis significativamente más bajas de agentes antipsicóticos para obtener respuesta clínica en comparación con los pacientes de raza blanca^{51,52}. Aunque no se consignó de manera sistemática la raza de los pacientes incluidos y no se realizaron pruebas estadísticas, encontramos que la dosis media de olanzapina prescrita en la línea basal en la región latinoamericana fue similar a la dosis media prescrita en la muestra intercontinental; sin embargo, se prescribió una dosis media más alta de risperidona en comparación con la muestra intercontinental. La presencia de SEP fue similar en el tratamiento con olanzapina, tanto en la región intercontinental como en la latinoamericana, mientras que la presencia de SEP fue comparativamente más alta durante el tratamiento con risperidona en Latinoamérica en comparación con la muestra intercontinental, lo cual puede explicarse por la mayor dosis media prescrita. La eficacia y la seguridad de la olanzapina se han demostrado previamente en los pacientes latinoamericanos^{19,53}, y se ha demostrado que la olanzapina reduce exitosamente los SEP inducidos por el haloperidol en estos pacientes⁵³.

Conclusión

Nuestras observaciones confirman los hallazgos de que los ANG confieren beneficios no siempre alcanzables con los antipsicóticos convencionales, particularmente en términos de control de los síntomas de la esquizofrenia y menor incidencia de efectos adversos. Con base en nuestros resultados a la fecha, concluimos que la olanzapina es más efectiva que los antipsicóticos convencionales o la risperidona en esta población latinoamericana. Además se encontró que la olanzapina es significativamente superior a los antipsicóticos convencionales o la risperidona en términos de la proporción de pacientes que responden al tratamiento y en algunas mediciones de tolerabilidad tales como los SEP. Nuestros hallazgos brindan apoyo sostenido al papel de la olanzapina en la reducción de muchos de los déficit asociados con la esquizofrenia, estableciendo un argumento claro para su uso como tratamiento de primera línea en Latinoamérica.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio fue apoyado mediante una subvención de Eli Lilly and Company para la investigación. El equipo del estudio IC-SOHO desea expresar su reconocimiento a los si-

guientes investigadores de la región Ilatinoamericana. *Argentina*: J. C. Abad, H. Battaglia, A. Cortijo, G. Dorado, M. Gagliardi, R. Galeno, G. G. Bonetto, A. Godino, E. Guzzo, F. M. Riera, G. A. Panelo, W. Perinot, G. Petracca, O. R. Rech, A. Rotbart, E. Suárez, J. Travella, R. Velasco, J. Zarra, M. Halberg, E. O. Frágola, M. Holzer, J. J. H. Vilapriño, M. Vilapriño, E. Gris. *Chile*: A. Cuevas, G. Gabler, A. Gazmuri, C. Medina, R. Hormilla, C. Mourges, R. Nachar, S. Zamora, D. Holmgren, P. Arancibia, P. Rioseco, A. Etcheberrigaray, A. Armijo, W. Torres. *Colombia*: D. Toledo, M. Garzón, R. Alarcón, C. González, C. Arango, G. J. López, L. A. Valencia, H. Molinillo, R. Haydar, F. Navarro, S. Conde, R. de la Espriella, C. Chain, D. Quintero, J. Palacios. *Costa Rica*: R. Ramírez, E. Abarca, C. L. P. Desanti. *El Salvador*: C. Padilla, C. Escalante, R. Cornejo, M. M. Peña, J. M. Fortín, J. M. Fortín. *Guatemala*: I. Salazar, N. Ortiz, J. Corrales, A. Saravia T., F. Javier R., M. C. Ruiz. *Honduras*: A. Reyes, D. Herrera. *México*: F. R. Ponce, J. A. Valdez, M. de los A. S. Valis, P. J. V. Fragoso, L. D. Castro, A. R. Castillo, S. G. Valadez, F. G. Rodríguez, E. G. G. Guzmán, J. A. Gasca, S. S. Casares, H. L. Tapia, R. V. Valenzuela, A. M. Salazar, J. B. C. García, M. H. Estrella, A. I. Gómez, L. R. Gutiérrez, V. G. Aranda, B. de G. Gómez, C. B. Arzac, G. Pruneda, G. A. D. de Medina, J. N. Ramos, M. M. Serratos, B. Fernández, L. D. P. Beltrán, M. L. Gómez, E. F. Greenhouse, E. M. Minor, F. P. Beltrán, M. A. M. Duarte, L. M. Zamora, C. C. Caballero, M. F. Moncayo, J. A. Orueta, L. V. Canto, R. Briones, F. de J. T. Peniche, M. A. V. Erosa, A. Rosado, U. Solís, A. Lugo, E. L. Pineda, J. B. Méndez, R. I. Mares, A. L. Rentería, G. C. Garza, G. Cuevas, R. G. Jaramillo, J. J. Flores, J. G. Garza, R. Mahuad, R. M. Villarreal, J. Sordia, R. R. I. Álvarez, R. A. Velázquez, H. R. Hernández, S. J. F. González, O. A. Pardo, A. F. Hernández, L. G. A. Montes, J. F. Torres, D. A. S. Anguiano, J. A. R. Aldape, J. C. M. Turcios, E. H. Malpica, G. T. Paniagua, B. M. Castellanos, D. H. Guzmán, F. G. Sandoval, A. del P. R. López, V. M. R. Barrios, L. T. Rivero, P. T. Tlaxaco, J. G. del Valle, G. L. Cerón, O. C. Ceja, E. E. Carrera, J. G. M. García, C. E. V. Flores, A. N. Caraveo, G. A. Espinoza, M. A. Galindo, M. C. Herrera, Pérez, C. A. Rivera, J. Lomelí, G. C. Valencia, J. N. A. Hernández, J. L. Camacho, A. N. Serrano, R. M. Gaxiola, E. L. Fournais, C. R. del Alba, S. N. Leal, M. C. A. Medina, H. G. Rábago, M. C. Torres, A. H. Soto, J. Q. Cardiel, R. M. Dávalos, J. N. A. Hernández, J. L. Camacho, A. N. Serrano, R. M. Gaxiola. *Perú*: P. Adán, R. Gastaiburu, H. Zavalaga, I. Aspilcueta, J. Cabrejos. *Puerto Rico*: M. Vargas, L. Principe, P. Oyola, J. Agosto, L. Escabí, M. Woodburry, C. Sanz, I. Franceschi, R. Báez, L. Chahin, M. Sánchez, J. León, M. Brignoni, C. Padilla, D. Vega, S. Johnson, G. Tejedor, J. Valentín, R. Coira, F. Entenza, J. Ramos, G. Acevedo, M. Santos, A. Fortuño, C. de Jesús, E. del Valle, M. Pujols, R. Brignoni. *Venezuela*: D. Martínez, G. Rodríguez, J. A. Jiménez, L. la Font, H. L. Borges, C. Carrillo, N. Pacheco, M. Sánchez, A. Zambrano, N. Andrade, M. M. Fuenmayor, L. López, A. Pérez, C. González, R. E. Hernández, A. Mobilli, B. Canabal, L. Madrid, F. Rivero, G. Rodríguez.

BIBLIOGRAFÍA

- Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 1997;154:1-63.
- Tarsy D, Baldessarini RJ, Tarazi FI. Effects of newer antipsychotics on extrapyramidal function. *CNS Drugs* 2002;16:23-45.
- Tandon R, Jibson MD. Efficacy of newer generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28 Suppl. 1:9-26.
- Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D. 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.
- Balestrieri M, Vampini C, Bellantuono C. Efficacy and safety of novel antipsychotics: a critical review. *Hum Psychopharmacol* 2000;15:499-512.
- Kennedy A, Jain S, Vinogradov S. Atypical antipsychotics for schizophrenia: their collective role and comparative profiles. *Formulary* 2001;36:500-17.
- Meltzer HY, McGurk SR. The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Bulletin* 1999;25:233-55.
- Schillevoort I, de Boer A, Herings RM, et al. Risk of extrapyramidal syndromes with haloperidol, risperidone, or olanzapine. *Ann Pharmacother* 2001;35:1517-22.
- Thornley B, Adams C. Content and quality of 2000 controlled trials in schizophrenia over 50 years. *BMJ* 1998;317:1181-4.
- Concato J, Shah N, Horwitz RJ. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 2000;342:1887-92.
- Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 2000;342:1878-86.
- Emsley RA, Roberts MC, Rataemane S. Ethnicity and treatment response in schizophrenia: a comparison of 3 ethnic groups. *J Clin Psychiatry* 2002;63:9-14.
- Sacristán JA, Soto J, Galende I. A review of methodologies for assessing drug effectiveness and a new proposal: randomized database studies. *Clin Ther* 1997;19:1510-7.
- Black N. Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *BMJ* 1996;312:1215-8.
- Kasper S, Rosillon D, Duchesne I. Risperidone olanzapine drug outcomes studies in schizophrenia (RODOS): efficacy and tolerability results of an international naturalistic study. *Int Clin Psychopharmacol* 2001;16:179-87.
- Haro JM, Kamath SA, Ochoa S. The Clinical Global Impression-Schizophrenia scale: a simple instrument to measure the diversity of symptoms present in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2003;16-23.
- 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.
- 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.
- Palmer CS, Brunner E, Ruiz-Flores LG. A cost-effectiveness clinical decision analysis model for treatment of schizophrenia. *Arch Med Res* 2002;33:572-80.

20. Gureje O, Miles W, Keks N. Olanzapine vs risperidone in the management of schizophrenia: a randomized double-blind trial in Australia and New Zealand. *Schizophr Res* 2003;61:303-14.
21. Beasley CM Jr, 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. *European Neuropsychopharmacology* 1997;7:125-37.
22. Gómez JC, Crawford AMK. Superior efficacy of olanzapine over haloperidol: Analysis of patients with schizophrenia from a multicenter international trial. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl. 2): 6-11.
23. 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.
24. Tollefson GD, Sanger TM, Lu Y, Thieme ME. Depressive signs and symptoms in schizophrenia: a prospective blinded trial of olanzapine and haloperidol. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:250-8.
25. Purdon SE, Jones BDW, Stip E. Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol. The Canadian Collaborative Group for research in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:249-58.
26. 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.
27. García-Cabeza I, Gómez JC, Sacristán JA. Subjective response to antipsychotic treatment and compliance in schizophrenia. A naturalistic study comparing olanzapine, risperidone and haloperidol (EFESO Study). *BMC Psychiatry* 2001;1:7.
28. Hamilton SH, Edgell ET, Revicki DA. Functional outcomes in schizophrenia: a comparison of olanzapine and haloperidol in a European sample. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15:245-55.
29. Keck PE Jr, Strakowski SM, McElroy SL. The efficacy of atypical antipsychotics in the treatment of depressive symptoms, hostility, and suicidality in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2000;61 Suppl. 3: 4-9
30. Tollefson GD, Andersen SW, Tran PV. The course of depressive symptoms in predicting relapse in schizophrenia: a double-blind, randomized comparison of olanzapine and risperidone. *Biol Psychiatry* 1999;46:365-73.
31. Conley RR, Mahmoud RA. Randomized double-blind study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158:765-74.
32. Williams R. Optimal dosing with risperidone: Updated recommendations. *J Clin Psychiatry* 2001;62:282-9.
33. Schillevoort I, de Boer A, Herings RM. Risk of extrapyramidal syndromes with haloperidol, risperidone, or olanzapine. *Ann Pharmacother* 2001;35:1517-22.
34. Tran PV, Dellva MA, Tollefson GD. Extrapyramidal symptoms and tolerability of olanzapine versus haloperidol in the acute treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1997;58: 205-11.
35. Tollefson GD, Beasley CM Jr, Tran PV. 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.
36. Gómez JC, Sacristán JA, Hernández J. The safety of olanzapine compared with other antipsychotic drugs: results of an observational prospective study in patients with schizophrenia (EFESO Study). *Pharmacoepidemiologic Study of Olanzapine in Schizophrenia. J Clin Psychiatry* 2000;61:335-343.
37. Bhana N, Foster RH, Olney R, Plosker GL. Olanzapine: an updated review of its use in the management of schizophrenia. *Drugs* 2001;61:111-61.
38. Tarsy D, Baldessarini RJ, Tarazi FI. Effects of newer antipsychotics on extrapyramidal function. *CNS Drugs* 2002;16:23-45.
39. Balestrieri M, Vampini C, Bellantuono C. Efficacy and safety of novel antipsychotics: a critical review. *Hum Psychopharmacol* 2000;15:499-512.
40. Stip E. Novel antipsychotics: issues and controversies. Typicality of atypical antipsychotics. *J Psychiatry Neurosci* 2000;25:137-53.
41. Sacristán JA, Gómez JC, Montejó AL. Doses of olanzapine, risperidone, and haloperidol used in clinical practice: results of a prospective pharmacoepidemiologic study. EFESO Study Group. *Estudio Farmacoepidemiológico en la esquizofrenia con Olanzapina. Clin Ther* 2000;22:583-99.
42. Kinon BJ, Liu HC, Ahl J. A prospective randomized trial of olanzapine in reduction of neuroleptic-induced hyperprolactinemia in schizophrenia. October 5-9. Poster. European College on Schizophrenia Research (ECNP). Barcelona, Spain, 2002.
43. Cutler AJ. Sexual dysfunction and antipsychotic treatment. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28(Suppl. 1):69-82.
44. Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic medications or risperidone. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28(Suppl. 2):55-68.
45. Huang ML, van Peer A, Woestenborghs R. Pharmacokinetics of the novel antipsychotic agent risperidone and the prolactin response in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1993;54:257-68.
46. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 1997; 154:1-63.
47. Casey DE, Zorn SH. The pharmacology of weight gain with antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl. 7):4-10.
48. Kinon BJ, Basson BR, Gilmore JA. Long-term olanzapine treatment: weight change and weight-related health factors in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2001;62:92-100.
49. Czobor P, Volavka J, Sheitman B. Antipsychotic-induced weight gain and therapeutic response: a differential association. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:244-51.
50. Nasrallah H. A review of the effect of atypical antipsychotics on weight. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28(Suppl. 1):83-96.
51. Ruiz P, Varner RV, Small DR. Ethnic differences in the neuroleptic treatment of schizophrenia. *Psychiatr Q* 1999;70:163-72.
52. Collazo Y, Tam R, Sramek J. Neuroleptic dosing in Hispanic and Asian Inpatients with schizophrenia. *Mt Sinai J Med* 1996; 63:310-3.
53. Costa e Silva JA, Álvarez N, Mazzotti G. Olanzapine as alternative therapy for patients with haloperidol-induced extrapyramidal symptoms: results of a multicenter, collaborative trial in Latin America. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:375-81.