

Universitat de Barcelona

Departament de Salut Pública

Programa de Doctorat en Salut Pública

Bienni 2005-2007

**Efectivitat del tractament antipsicòtic en pacients  
amb esquizofrènia: Diferents aproximacions  
metodològiques**

Tesi doctoral presentada per David Suarez Lamas per optar al grau  
de Doctor per la Universitat de Barcelona.

Director: Dr. Josep Maria Haro Abad

Co-directora: Dra. Begoña Campos Bonilla

Barcelona, febrer de 2008



## **Agraïments**

Al Dr. Haro, director d'aquesta tesi, sense cap mena de dubte aquesta tesi no hauria estat possible sense la seva ajuda. Josep Maria, moltes gràcies per tot el que he après durant aquests anys.

A la Begoña Campos, co-directora d'aquesta tesi. Gràcies per la teva disposició i col·laboració.

A la Dra. Judith Usall, psiquiatra investigadora de Sant Joan de Déu, gràcies per tot el que he après de les diferències de sexe en l'esquizofrènia.

Al Diego Novick, coordinador del projecte europeu SOHO, projecte origen d'aquesta tesi, gràcies per la teva ajuda i per la teva cordialitat.

A tots i cadascun dels companys i les companyes de la Unitat de Recerca i Docència de Sant Joan de Déu- Serveis de Salut Mental i també als de la Fundació Sant Joan de Déu. Gràcies per la vostra ajuda, per tractar-me tan bé i per ser tan macos.

David Suarez Lamas, febrer de 2008

# Índex general

1	Introducció.....	8
1.1	L'esquizofrènia.....	8
1.2	El tractament de l'esquizofrènia.....	10
1.3	Les diferències de sexe en l'esquizofrènia.....	11
1.4	Eficàcia, efectivitat i eficiència en el context de l'avaluació de tractaments farmacològics.....	12
1.5	El manteniment del tractament com a mesura d'efectivitat del tractament antipsicòtic en l'esquizofrènia.....	13
1.6	La remissió en l'esquizofrènia.....	15
1.7	Estudis aleatoritzats vs. observacionals.....	16
1.8	Els Marginal Structural Models.....	18
2	Objectius.....	19
3	Mètodes.....	20
3.1	L'estudi SOHO.....	20
3.2	Avaluació de l'efectivitat en termes de resposta al tractament antipsicòtic i de les possibles diferències de sexe associades.....	24
3.3	Els models GEE.....	26
3.3.1	Les mesures repetides.....	26
3.3.2	Dels models lineals generalitzats als models GEE.....	26
3.3.3	Notació.....	27
3.3.4	Dedució del model GEE.....	28
3.3.5	La matriu 'working' de correlacions.....	29
3.3.6	Avaluació de la qualitat de l'ajust per models GEE.....	30

3.4	Avaluació de l'efectivitat en termes de manteniment del tractament antipsicòtic i descripció dels efectes secundaris.....	31
3.5	Avaluació de l'efectivitat del tractament antipsicòtic en termes de remissió simptomàtica.....	33
3.6	Metodologia per comparar múltiples tractaments amb Marginal Structural Models: aplicació a l'avaluació de l'efectivitat del tractament antipsicòtic en termes de remissió simptomàtica .....	35
3.6.1	Marginal Structural Models (MSMs) .....	35
3.6.2	Els pesos de probabilitat inversa al tractament (IPT) .....	36
3.6.3	Estimació dels pesos IPT "estabilitzats" per a la comparació de múltiples tractaments.....	38
3.6.4	Estimació del MSM.....	39
3.6.5	Estimació dels pesos IPT "estabilitzats" per dades censurades.....	39
4	Resultats .....	40
4.1	Avaluació de l'efectivitat en termes de resposta al tractament antipsicòtic i de les possibles diferències de sexe associades.....	40
4.2	Avaluació de l'efectivitat en termes de manteniment del tractament antipsicòtic i descripció dels efectes secundaris.....	47
4.3	Avaluació de l'efectivitat del tractament antipsicòtic en termes de remissió simptomàtica.....	61
5	Discussió.....	66
5.1	Avaluació de l'efectivitat en termes de resposta al tractament antipsicòtic i de les possibles diferències de sexe associades.....	66
5.2	Avaluació de l'efectivitat en termes de manteniment del tractament antipsicòtic i descripció dels efectes secundaris.....	69

5.3	Avaluació de l'efectivitat del tractament antipsicòtic en termes de remissió simptomàtica i comparació de múltiples tractaments amb un MSM.....	73
6	Conclusions generals .....	76
7	Índex de taules.....	77
8	Índex de figures .....	78
9	Glossari d'abreviacions .....	79
10	Fonts de finançament.....	80
11	Bibliografia conjunta .....	81
12	Annex: Publicacions de la tesi.....	97



# 1 Introducció

## 1.1 L'esquizofrènia

*En aquest apartat es fa una breu descripció de la malaltia.*

L'esquizofrènia és una malaltia mental complexa i heterogènia que afecta negativament en la manera de pensar i sentir de les persones que la pateixen (Andreasen 1995). Es tracta d'una malaltia amb una prevalença d'aproximadament un 1%, i, tot i que el consens no és unànim entre els investigadors, sembla que és present de manera homogènia arreu de tot el món (Kessler 1994). En la majoria dels casos esdevé crònica i té un impacte negatiu en la qualitat de vida dels pacients que la pateixen, així com en la dels familiars dels pacients. Els pacients que pateixen esquizofrènia tenen un funcionament social pitjor que la resta de la població, tenint per exemple greus problemes per trobar feina. A més, la seva esperança de vida es veu reduïda considerablement degut especialment a morts violentes, com per exemple el suïcidi (Wiersma 2000).

Tradicionalment els símptomes de la malaltia s'han agrupat en diferents dimensions. La simptomatologia positiva inclou la presència d'idees delirants i/o al·lucinacions sensorials per part del pacient. El terme símptomes positius fa referència al fet que aquests són els símptomes que la malaltia afegeix a l'estat previ a la malaltia del pacient. La simptomatologia negativa inclou la falta o inadequació d'expressivitat de les emocions així com el retraïment social. El terme negatiu fa referència al fet que aquests símptomes fan perdre habilitats emocionals que abans de l'aparició de la malaltia el pacient gaudia.

Les altres dues simptomatologies són la depressiva i la cognitiva. La simptomatologia depressiva està associada als processos depressius que el pacient pot patir especialment



pel fet d'adonar-se que està malalt. La simptomatologia cognitiva inclou les pèrdues cognitives que pateix el pacient i que poden afectar a la seva capacitat de concentració, memòria, i atenció.

## ***1.2 El tractament de l'esquizofrènia***

*En aquest apartat es presenten les principals característiques de la medicació pròpia de l'esquizofrènia.*

El principal tractament per l'esquizofrènia és el tractament antipsicòtic (Emsley 2004). El tractament antipsicòtic no cura la malaltia però redueix considerablement les recaigudes. En l'actualitat existeixen dues grans famílies d'antipsicòtics, els típics i els atípics. Els antipsicòtics típics es van introduir ja fa quasi mig segle i s'han mostrat molt eficaços per combatre els símptomes de l'esquizofrènia, especialment els positius. Malauradament no estan exempts d'efectes secundaris sent un dels més habituals els símptomes extrapiramidals (SEP). La via d'administració dels fàrmacs típics pot ser oral, mitjançant comprimits o bé depot, via una injecció intravenosa. La segona opció té l'avantatge de que els efectes del fàrmac perduren més temps i se solen prescriure a pacients que mostren poc compliment amb el tractament oral.

Els antipsicòtics atípics o de segona generació es van introduir als anys noranta del segle passat. Dintre d'aquesta família es troben els fàrmacs següents: clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina i amisulpride entre d'altres. Des del punt de vista de la seva efectivitat no hi ha encara consens sobre si realment són més efectius que els antipsicòtics típics (Geddes 2000, Davis 2003, Jones 2006), però sí que sembla que tenen un millor perfil de tolerància en termes de SEP (Voruganti 2000), tot i que poden presentar efectes secundaris metabòlics com increments de pes o diabetis (Melkersson 2004). Actualment, només per la clozapina hi ha un consens general de que es tracta del antipsicòtic més efectiu de tots els disponibles però el fet de que pugui presentar un efecte secundari molt greu que danya al sistema immunitari limita el seu ús en la practica clínica habitual (Wahlbeck 1999).

### ***1.3 Les diferències de sexe en l'esquizofrènia***

*En aquest apartat es fa una breu introducció a les diferències de sexe en l'esquizofrènia donat que un dels objectius de la tesi és avaluar possibles diferències de sexe en la resposta al tractament antipsicòtic.*

L'existència de diferències de sexe en l'esquizofrènia ha rebut poc suport empíric. Les troballes més contrastades són un inici anterior i un pitjor pronòstic de la malaltia en els homes respecte a les dones (Leung 2000).

En relació a les diferències de sexe en la resposta al tractament antipsicòtic, la majoria d'estudis ha trobat que les dones amb esquizofrènia mostren una més ràpida i millor resposta al tractament amb antipsicòtics típics que els homes (Seeman 1989, Szymanski 1995). Aquestes troballes són compatibles amb estudis amb animals que suggereixen un efecte antidopaminèrgic dels estrògens. (Hafner 1991, Di Paolo 1994). El fet que les diferències de sexe desapareguin amb l'edat també suggereix un possible efecte protector dels estrògens, el qual es perdria després de la menopausa (Seeman 1996).

Molt més limitada és la literatura que tracti diferències de sexe en la resposta al tractament amb antipsicòtics atípics (Labelle 2001, Goldstein 2002). Donat que l'acció terapèutica dels nous antipsicòtics permet una major capacitat per bloquejar els receptors de dopamina comparant-los amb els antipsicòtics típics podria ser que les diferències de sexe en resposta al tractament antipsicòtic fos diferent entre els antipsicòtics típics i atípics. (Schatzberg 2005).

## *1.4 Eficàcia, efectivitat i eficiència en el context de l'avaluació de tractaments farmacològics*

*En aquest apartat s'introdueixen les definicions d'eficàcia, efectivitat i eficiència per tal d'emmarcar el concepte d'efectivitat d'un tractament en el marc de l'avaluació de fàrmacs.*

Un tractament farmacològic és eficaç si, sota condicions ideals, produeix l'efecte beneficiós esperat. Normalment, es consideren com condicions ideals les que es donen en els assaigs clínics controlats (veure secció 1.7). En canvi, un tractament es considera efectiu si, sota condicions d'ús de pràctica clínica habitual, produeix l'efecte beneficiós esperat. Per últim un tractament és eficient si és el millor dintre d'un grup de fàrmacs en termes de costos, efectes secundaris o rapidesa en produir l'efecte esperat.

Aquesta tesi se centra en estudiar l'efectivitat dels tractaments antipsicòtics en l'esquizofrènia i es fa a partir de tres mesures d'efectivitat: resposta, manteniment del tractament i remissió. En el context dels tractaments psicofarmacològics la primera mesura és la més habitual donat que és la que es fa servir habitualment en estudis de durada curta. En canvi, les altres dues mesures no són tan habituals perquè calen temps de seguiment més llargs. Per aquest motiu es presenten aquestes dues mesures d'efectivitat en les seccions 1.5 i 1.6.

## ***1.5 El manteniment del tractament com a mesura d'efectivitat del tractament antipsicòtic en l'esquizofrènia***

*En aquest apartat s'explica per què el manteniment del tractament antipsicòtic pot servir com a mesura d'efectivitat del propi tractament en l'esquizofrènia, donat que no és un fet habitual fer servir aquest resultat com a mesura d'efectivitat d'un tractament en altres malalties. També introduïm l'estudi CATIE, un important estudi aleatoritzat que ens servirà per comparar els seus resultats amb els de l'estudi SOHO, estudi objecte d'aquesta tesi.*

L'ús de mesures pragmàtiques en estudis d'efectivitat de tractaments facilita la traducció dels resultats dels estudis en interpretacions clíniques de fàcil comprensió. En l'esquizofrènia, donat que el tractament antipsicòtic necessita ser mantingut per períodes de temps llargs (sovint durant anys quan hi ha hagut repetides recaigudes), la continuació de la medicació o el seu canvi és un bon indicador de la utilitat de la medicació. El fet que un psiquiatra o un pacient decideixi canviar de medicació, indica que el tractament no respon a les expectatives del psiquiatra o a les del pacient, normalment a causa d'una manca d'efectivitat, de problemes de tolerància o a una combinació dels dos fets (Swartz 2003).

El recent estudi CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness), estudi aleatoritzat i doble cec que comparava els antipsicòtics atípics i típics, utilitzava la discontinuació de la medicació com la mesura principal d'eficàcia del tractament (Lieberman 2005). Els resultats de l'estudi donaven unes tasses altes de discontinuació del tractament a 18 mesos, que oscil·laven entre un 64% i un 82% depenent de la medicació. Comparat amb estudis aleatoritzats previs, el disseny de l'estudi CATIE incloïa unes quantes millores que augmentaven la validesa externa dels resultats:

possibilitat d'ús de medicació concomitant, la dosi podia canviar durant el tractament, a més de criteris d'inclusió menys restrictius (Stroup 2003). Tanmateix, les proporcions de discontinuació dels antipsicòtics van ser sorprenentment grans, especialment quan es comparen a les comunicades en la pràctica clínica habitual (Covell 2002). Alguns dels aspectes del disseny de l'estudi CATIE podrien estar provocant aquesta diferència en les proporcions de discontinuació. En la pràctica clínica habitual, els pacients i els psiquiatres coneixen la medicació que es prescriu. Tot i que els beneficis de cegar el tractament per tal d'evitar biaixos en estudis sobre l'efectivitat dels tractaments són ben coneguts (Sacket 1985), l'assignació d'una medicació desconeguda podria disminuir la confiança en la pròpia medicació i per tant podria augmentar les possibilitats de canvi de la medicació (Lieberman 2005). A més, un aspecte particular de CATIE era que els pacients es canviaven a un altre antipsicòtic quan el pacient o el psiquiatra no estaven satisfets amb l'eficàcia o amb la tolerància. Donat que la discontinuació del tractament no significava el final de l'estudi sinó el final de la primera medicació i el començament d'una altra, que també era gratuïta, els pacients i els psiquiatres podrien haver estat més propensos a fer canvis de medicació.

## **1.6 La remissió en l'esquizofrènia**

*En aquest apartat s'introdueix breument el concepte de remissió en l'esquizofrènia.*

Tot i que l'avaluació de la disminució de símptomes és útil per comparar l'efectivitat de diferents tractaments, sovint, és difícil traduir un percentatge o un nombre absolut de disminució de símptomes a un resultat clínic que sigui fàcilment comprensible pels pacients. És per això que últimament hi ha hagut un interès creixent en fer servir la remissió com a mesura de resultat en l'esquizofrènia.

La remissió, en malalties per les quals el tractament pot ser curatiu, es pot definir com l'absència de símptomes. Tanmateix, en el cas dels trastorns mentals, els símptomes poden existir entre episodis malgrat que el tractament sigui eficaç. Per l'ansietat i la depressió, s'han proposat mesures de remissió i s'ha avaluat la seva aplicabilitat (Nierenberg 1999, Thase 1999, Doyle 2003).

Tanmateix, pocs estudis han analitzat la remissió pel cas de l'esquizofrènia. Una recent revisió publicada per Andreasen (Andreasen 2005) presenta el consens d'un grup d'experts sobre criteris per definir la remissió en l'esquizofrènia. Els autors proposen que la remissió de símptomes s'hauria de basar en el manteniment d'un baix nivell de símptomes en les tres dimensions principals de l'esquizofrènia: símptomes positius, desorganització, i símptomes negatius, durant com a mínim sis mesos.

Així, de la mateixa manera que el manteniment del tractament, la remissió intenta ser una mesura pragmàtica per a avaluar l'efectivitat dels tractaments antipsicòtics.

## 1.7 *Estudis aleatoritzats vs. observacionals*

*En aquest apartat es descriu breument les avantatges i els inconvenients dels estudis aleatoritzats i dels estudis observacionals donat que les anàlisis se centren en un estudi amb un disseny observacional però es voldrà comparar els seus resultats amb estudis semblants però aleatoritzats.*

Els assaigs clínics aleatoritzats (ACAs), o en anglès, Randomized Clinical Trials (RCTs), són els dissenys de referència per a avaluar l'eficàcia dels tractaments mèdics (Friedman 1996). Tanmateix, les circumstàncies controlades en les quals es porten a terme limiten la possible generalització dels resultats obtinguts a la pràctica clínica habitual (Linde 2007). Es considera que els estudis observacionals complementen els ACAs perquè representen la pràctica clínica "real" (Rubin 1997). El seu disseny maximitza la validesa externa, però això és normalment a canvi d'alguna pèrdua del grau de validesa interna. Tot i que s'han desenvolupat moltes tècniques per analitzar la relació entre tractaments i resultats en estudis observacionals (Haro 2006, Klungel 2004), els resultats efectes dels tractaments habitualment només es poden considerar efectes associats més que efectes causals.

En els ACAs, les influències dels tractaments sobre els resultats es consideren normalment com causals perquè se suposa que els pacients que prenen tractaments diferents són "intercanviables", és a dir, s'espera que les seves característiques, excepte la intervenció que s'avalua, siguin les mateixes (Hernan 2004a). Tanmateix, en estudis observacionals, la suposició de que els pacients són "intercanviables" no és vàlida perquè, sovint, als pacients se'ls prescriuen medicacions diferents precisament perquè difereixen en factors pronòstics (Hernan 2006). Així, els mètodes estadístics a emprar



han de tenir en compte aquestes diferències entre pacients a més de la incertesa aleatòria.

Tot i que en epidemiologia la terminologia de biaix de selecció es fa servir per diferents conceptes (Hernan 2004b), en aquesta tesi, el concepte de biaix de selecció fa referència al fet que diferents grups de tractament no siguin comparables en termes de característiques basals i que aquestes diferències puguin confondre l'associació entre els tractaments i els “outcomes” objectes d'estudi.

## 1.8 Els Marginal Structural Models

*En aquest apartat s'introdueixen breument els “Models Estructurals Marginals” donat que un dels objectius de la tesi serà expandir aquesta metodologia per comparar múltiples tractaments en estudis observacionals. En particular, es faran servir per comparar l'efectivitat de diferents tractaments antipsicòtics en termes de remissió simptomàtica.*

Els Marginal Structural Models (MSMs) són una classe de models causals desenvolupats per Robins i d'altres, (Robins 1999, Robins 2000, Hernan 2000, Hernan 2001, Hernan 2002). Són útils per estimar efectes de tractaments controlant per possibles biaixos de selecció en estudis observacionals longitudinals (Cole 2003, Cole 2005). Un tret principal del MSM és l'ús de la probabilitat inversa al tractament, o en anglès, inverse probability to treatment (IPT), com a pesos en un model que d'alguna manera creen una població artificial on, eliminant desequilibris entre els diferents grups de tractament, les suposicions d' “intercanviabilitat” són certes, fent possible així, l'estimació d'efectes causals (Joffe 2004).

L'estimació dels MSMs és un procés de dues etapes. En una primera etapa s'han d'estimar els pesos IPT i, en una segona etapa, es fan servir els pesos en un model per dades longitudinals com, per exemple, un model GEE (veure apartat específic per més detalls dels models GEE).

Tot i que encara no és una metodologia que es faci servir habitualment, els MSMs han estat implementats amb èxit per avaluar l'efectivitat d'intervencions en diferents disciplines biomèdiques com, per exemple: cardiologia (Cook 2002), oncologia (Yamaguchi 2004), estudis sobre la SIDA (Wang 2005), al·lèrgia (Kim 2005) o nefrologia (Teng 2005).

## 2 Objectius

L'objectiu principal d'aquesta tesi és comparar l'efectivitat de diferents tractaments antipsicòtics en pacients amb esquizofrènia dintre de la pràctica clínica habitual (és a dir, en condicions no experimentals) amb diferents aproximacions metodològiques. Les diferents aproximacions metodològiques vindran motivades per: 1) Les diferents aproximacions que es consideraran per avaluar l'efectivitat dels tractaments (resposta, manteniments del tractament i remissió simptomàtica) i 2) Per analitzar diferents estratègies de modelització estadística per avaluar els efectes de diferents tractaments farmacològics fent servir dades d'estudis observacionals. En particular, s'expandirà la metodologia dels "marginal structural models" per estimar els efectes de més de dos tractaments en estudis observacionals.

Per altra banda, també són objectius d'aquesta tesi: avaluar possibles diferències de sexe en la resposta al tractament antipsicòtic i descriure els efectes secundaris més habituals dels tractaments antipsicòtics.

## 3 Mètodes

### 3.1 L'estudi SOHO

*Donat que tots els resultats d'aquesta tesi provenen d'un mateix estudi, l'estudi SOHO, es dedica aquest apartat a fer una descripció detallada del mateix.*

L'estudi SOHO (Schizophrenia Outpatient Health Outcomes) es va portar a terme en deu països europeus (Alemanya, Itàlia, Espanya, França, Grècia, Holanda, Portugal, Irlanda, Dinamarca i el Regne Unit). Més de mil psiquiatres van incloure a un total de 10.972 pacients. Els països que van incloure un major nombre de pacients van ser Alemanya, Itàlia i Espanya superant cadascun la xifra de dos mil pacients. L'estudi va ser aprovat en tots els països, a nivell regional o nacional, depenent de les regulacions pròpies de cadascun dels països. El consentiment informat dels pacients va seguir les regulacions pròpies de cada país.

Els psiquiatres que participaven a l'estudi van oferir participar a l'estudi als adults que començaven o canviaven de medicació antipsicòtica pel tractament de l'esquizofrènia dintre del curs natural de l'atenció dels pacients. El període de reclutament va durar des de l'1 de setembre de 2000 fins al 31 de desembre de 2001.

L'estudi es va dissenyar originalment per comparar el tractament amb l'antipsicòtic atípic olanzapina amb la resta d'antipsicòtics en termes de costos (Haro 2003a) i va ser planejat per incloure dues cohorts amb aproximadament el mateix nombre de pacients: pacients que iniciarien tractament amb olanzapina i pacients que iniciarien tractament amb un antipsicòtic diferent de l'olanzapina. Això va resultar en un disseny estratificat essent el grup de pacients prenent olanzapina el grup "sobremostrejat", donat que l'ús d'aquest fàrmac en la pràctica clínica no és tan habitual. Es van fer servir diferents estratègies per aconseguir un nombre semblant de pacients en els dos grups. En la

majoria de països, el reclutament es va portar a terme d'una manera alternada, el primer pacient es va reclutar per la cohort d'olanzapina i el segon per la cohort de no-olanzapina, etc.

Tot i que el disseny inicial es va plantejar per la comparació de les cohorts d'olanzapina i no-olanzapina, la mida mostral de l'estudi va permetre desagregar la cohort de no-olanzapina en diferents cohorts segons el fàrmac d'inici. Es va fer un esforç per evitar cap tipus d'interferència amb la pràctica clínica habitual. Es van donar instruccions als psiquiatres participants en l'estudi perquè les decisions sobre el tractament fossin independents de l'estudi, i una vegada la decisió sobre el tractament fos presa valorar si el pacient podria ser inclòs a l'estudi tenint en compte els criteris d'inclusió de l'estudi i l'estructura alternant del reclutament. És a dir, el pacient iniciava tractament perquè a judici del seu psiquiatre un canvi de medicació era necessari, i una vegada això passava si el pacient complia amb els criteris d'inclusió a l'estudi se li oferia la possibilitat de formar part de l'estudi. De manera intencionada es va permetre un període de reclutament molt llarg i no es va demanar un nombre mínim de pacients a incloure per psiquiatra participant.

Tota l'atenció dels pacients inclosos a l'estudi va ser la decidida pels psiquiatres participants a l'estudi. No es va donar cap instrucció als psiquiatres participants sobre l'atenció i/o tractament dels pacients inclosos a l'estudi.

El protocol de l'estudi no tenia cap recomanació sobre quan s'havien de produir les visites posteriors a l'inici de l'estudi. La recollida de dades per l'estudi va ocórrer dintre dels curs normal de la teràpia. Després de l'inici de l'estudi es van fixar com a dates per recollir dades, als 3 mesos, 6 mesos i des de llavors cada 6 mesos fins als 36 mesos des de l'inici de l'estudi. Mentre avaluaven als pacients els psiquiatres tenien accés als resultats de les avaluacions anteriors. Per a cada avaluació programada per recollir

dades per l'estudi, als psiquiatres se'ls permetia recollir dades fins a un mes abans o després de la data programada. Aquestes visites no es van programar expressament per l'estudi sinó que havien de coincidir amb les visites rutinàries dintre del tractament de la malaltia. Els pacients que no es visitaven durant el curs normal del tractament de la malaltia dins d'un interval d'avaluació no s'excloïen d'avaluacions posteriors.

La gravetat clínica i la qualitat de vida percebuda pels pacients va ser avaluada. La gravetat clínica va ser avaluada mitjançant una nova versió de l'escala ICG (Impressió Clínica Global) (Guy 1976). Aquesta escala va ser expandida i validada específicament per l'esquizofrènia (ICG-ESQ) (Haro 2003b), la qual avalua la simptomatologia positiva, negativa, cognitiva i depressiva del pacient durant la setmana prèvia al dia de l'avaluació. Les dues escales, ICG i ICG-ESQ, son escales avaluades pels psiquiatres amb un rang de puntuació de 1 (absència de malaltia) fins a 7 (entre els pacients més greus). Les mesures de tolerància de l'estudi van incloure el pes, SEP, la discinèsia tardana (DT), i efectes secundaris sexuals (pèrdua de líbido, impotència, amenorrea, galactorrea i ginecomastia) . La qualitat de vida relacionada amb la salut va ser avaluada mitjançant l'EuroQol-5 dimensions (EQ-5D), un qüestionari autoadministrat, genèric, concebut com un instrument per mesurar la qualitat de vida des del punt de vista de la salut. L'escala inclou una escala visual anàloga (EQ-5D VAS) (Williams 1990), en la qual els pacients puntuen la seva pròpia qualitat de vida en una escala de 0 a 100, on 0 representen el pitjor estat possible de salut i 100 el millor. Les anàlisis sobre qualitat de vida presentades en aquesta tesi se centren en EQ-5D VAS. També es van recollir a l'estudi variables sociodemogràfiques com l'edat, el sexe, l'estat civil, si el pacient tenia activitats socials i el tipus de feina. Altres mesures clíniques que es van registrar van ser l'edat d'inici de la malaltia, el compliment terapèutic, la presència de comportaments

hostils, si era el primer cop que prenia antipsicòtics i les raons per iniciar el nou tractament antipsicòtic.

### ***3.2 Avaluació de l'efectivitat en termes de resposta al tractament antipsicòtic i de les possibles diferències de sexe associades***

*En aquest apartat es descriuen els pacients inclosos i les definicions emprades, així com les anàlisis estadístiques triades, per avaluar la resposta al tractament i les possibles diferències de sexe associades.*

Per tal d'avaluar la resposta al tractament i les possibles diferències de sexe associades els resultats es limiten fins als 6 mesos des de l'inici de l'estudi SOHO, donat que d'aquesta manera es poden associar aquests resultats als antipsicòtics iniciats en la primera visita de l'estudi, ja que al tractar-se d'un estudi observacional els pacients podien canviar el tractament en qualsevol moment.

La definició de resposta en termes de gravetat clínica va ser definida com a un decrement de com a mínim dos punts en l'escala ICG des de la visita basal, quan la visita basal tenia una avaluació d'entre 5 i 7 punts, o un decrement de com a mínim un punt des de la visita basal quan la visita basal tenia una avaluació d'entre 2 i 4 punts. Aquesta definició de resposta va ser acordada prèviament al coneixement de cap resultat de l'estudi.

Per tal d'avaluar els resultats associats a les diferents medicacions, tant en la resposta mesurada amb l'escala ICG com en la millora de la qualitat de vida percebuda mitjançant el canvi en l'escala EQ-VAS, diferents cohorts van ser definides d'acord amb l'antipsicòtic iniciat a la visita basal de l'estudi. Només els pacients que van rebre un únic antipsicòtic a l'inici de l'estudi van ser inclosos per aquestes anàlisis. Les cohorts amb més de cent pacients van ser olanzapina, risperidona, quetiapina, amisulpride, clozapina, típics orals i típics depot. Aquestes últimes cohorts provenen de la disgregació de la cohort original formada pels pacients que van començar el



tractament amb un antipsicòtic diferent de l'olanzapina. Les anàlisis es van portar a terme en base a l'antipsicòtic iniciat a la visita basal independentment de si el fàrmac es prenia o no als sis mesos.

Per tal d'avaluar si la resposta en l'escala ICG total variava amb el sexe es va emprar, un model GEE amb link logístic i amb matriu de correlacions sense estructura (veure l'apartat següent per més detalls dels models GEE). Tant la resposta als tres com als sis mesos va ser inclosa al model. A més del sexe, també es van incloure com a covariables al model: cohort, país, visita, edat, edat a l'inici de la malaltia, índex de massa corporal, ICG total a la visita basal i efectes extrapiramidals a la visita basal. Les mateixes anàlisis es van fer per les altres subescales de l'ICG, és a dir, per resposta en ICG positiu, en ICG negatiu, en ICG cognitiu i en ICG depressiu però controlant per la respectiva subescala d'ICG en la visita basal.

A més, diferents models van ser ajustats per diferents cohort. Les cohortes seleccionades van ser: olanzapina, risperidona, clozapina, i típics (oral i depot). Els quatre models van ser ajustats per sexe i per la llista de covariables anteriors, tret de cohort.

Anàlisis similars es van fer per estudiar l'escala EQ-VAS mitjançant un model lineal GEE.

Donat que aproximadament un 15% dels pacients van canviar el tractament antipsicòtic iniciat en la visita basal als sis mesos d'iniciar-se l'estudi, es va fer una anàlisi de sensibilitat ajustant els models anteriors però només incloent els pacients que van mantenir el tractament iniciat en la visita basal durant els sis primers mesos de l'estudi.

Totes les anàlisis es van dur a terme amb el paquet estadístic SAS v9. Els models GEE es van ajustar fent servir el procediment GENMOD amb l'opció REPEATED. Els intervals de confiança per les estimacions dels paràmetres dels models es van obtenir amb el mètode de Wald fent servir estimacions robustes de les variàncies.

### **3.3 Els models GEE**

*En aquest apartat es presenten els models GEE (acrònim de Generalized Estimating Equations) i les seves principals característiques. Aquests models són adients per analitzar diferents tipus de dades longitudinals, ja siguin dades contínues o binàries, com és el cas de les dades d'aquesta tesi.*

#### **3.3.1 Les mesures repetides**

En estudis longitudinals és habitual mesurar un mateix resultat o característica d'un mateix pacient diversos cops en diferents temps. Aquests tipus de dades són conegudes a la literatura com mesures repetides, dades longitudinals o dades correlacionades, donat que difícilment les mesures d'un mateix pacient seran independents unes de les altres. Els models GEE, conjuntament amb els models d'efectes aleatoris (Laird 1982) són els models de regressió més emprats per analitzar mesures repetides .

#### **3.3.2 Dels models lineals generalitzats als models GEE**

Els models lineals generalitzats són una extensió dels models lineals tradicionals que permeten modelar l'esperança poblacional a partir d'un predictor lineal mitjançant una funció de link. Els models lineals generalitzats permeten que la distribució de probabilitat de la variable a modelar sigui qualsevol membre dintre de la família exponencial de distribucions. Dintre d'aquesta classe general de models s'inclouen els models lineals normals, els models logístic i probit per dades binàries i els models log-linels per modelar taules de contingència.

L'anàlisi de dades correlacionades provinents de mesures repetides quan se suposa que les dades mesurades segueixen una distribució normal multivariant ha estat estudiat extensament. Tot i així, la hipòtesi de normalitat no pot ser sempre assumida, per exemple, quan les dades a modelar són discretes i correlacionades. A més en aquest cas el fet de suposar que les respostes per cada temps per a un mateix subjecte són independents és una suposició clarament errònia. Els models GEE proporcionen una manera pràctica i eficient d'analitzar aquest tipus de dades.

Liang i Zeger van introduir a finals de la dècada dels 80 del segle passat un mètode per modelar dades correlacionades quan, tret del fet que les respostes per a un mateix subjecte estan correlacionades, les dades es poden modelar com un model lineal generalitzat (Liang 1986, Zeger 1986).

### 3.3.3 Notació

Per tal d'introduir els models GEE s'introduirà una mica de notació. Sigui  $Y_{ij}$ , el conjunt de les dades a modelar, on  $i$  és l'indicador de l'individu  $i$ -èssim de l'estudi i on assumirem que tenim  $K$  pacients, per altra banda  $j$  és l'indicador de la  $j$ -èssima mesura per a un pacient donat i per tant variarà de  $j = 1, \dots, n_i$ , és a dir, no necessàriament el nombre de mesures ha de ser el mateix per a tots els pacients de l'estudi.

Les dades correlacionades són modelades fent servir una funció link i un predictor lineal de la mateixa manera que pel cas de dades independents. La novetat respecte als models per dades independents prové del fet que s'ha de modelar l'estructura de correlació de les respostes corresponents a un mateix individu. Es denotarà per  $Y_i = (Y_{i1}, \dots, Y_{in_i})'$  el vector de respostes corresponent a l'individu  $i$ -èssim, per  $\mu_i = (\mu_{i1}, \dots, \mu_{in_i})'$  el corresponent vector de mitjanes i  $X_{ij} = [x_{ij1}, \dots, x_{ijp}]'$  el vector de variables explicatives

per la j-èsima mesura del i-èssim pacient. Per les variables explicatives que no varien amb el temps l'índex j pot ser suprimit.

### 3.3.4 Deducció del model GEE

En el cas dels models lineals generalitzats, s'assumeix que la variable a modelar, Y, segueix una distribució de la família exponencial, per tant la seva distribució de probabilitat ha de ser de la forma:

$$f(y) = \exp\left(\frac{y\theta - b(\theta)}{a(\phi)} + c(y, \phi)\right)$$

on les funcions a, b i c determinen de manera unívoca la distribució de la variable Y i on  $\phi$  és el paràmetre de dispersió i  $\theta$  és el paràmetre de posició. A partir d'aquí es pot demostrar que  $E(Y)=b'(\theta)$  i  $\text{Var}(Y)=\phi b''(\theta)$ .

Si  $\mu$  representa la mitjana de Y, llavors la variància expressada com a funció de la mitjana és,  $\text{Var}(Y)=V(\mu)\phi$  on V és la funció variància.

Per altra banda, en els models lineals generalitzats, tal i com ja s'ha dit, la mitjana de la resposta es relaciona mitjançant una funció monòtona i diferenciable que s'anomena funció link o g amb el predictor lineal, és a dir,  $g(\mu_i)=X_i'\beta$

A partir d'aquí si es deriva el logaritme de la funció de versemblança:

$$L(y, \mu, \phi) = \sum_i \log(f(y_i, \mu_i, \phi))$$

respecte als vector de paràmetres  $\beta$  i s'igualen a zero s'obtenen les equacions "score":

$$S(\beta) = \sum_i \frac{\partial \mu_i}{\partial \beta} v_i^{-1} (y_i - \mu_i) = 0$$

Ara bé, si estem en el cas anterior però amb unes respostes independents es pot substituir a l'expressió anterior els escalars  $\mu$  i  $y$  per les seves expressions vectorials i les variàncies  $v$  per una matriu diagonal contenint els seus elements, obtenint d'aquesta manera l'equació:

$$S(\beta) = \sum_{i=1}^K \frac{\partial \mu'_i}{\partial \beta} V_i^{-1} (Y_i - \mu_i(\beta)) = 0$$

La idea dels models GEE prové del fet de permetre que la matriu  $V$  adopti elements diferents de zero fora de la diagonal els quals serviran per modelar les correlacions entre observacions del mateix individu. S'ha de dir que parlant estrictament aquestes equacions no provenen de la derivació d'una funció de versemblança d'un model paramètric i per tant es pot dir que els models GEE pertanyen a la família dels models semi-paramètrics.

### 3.3.5 La matriu 'working' de correlacions

La matriu de covariàncies de l'individu  $i$ -èssim es modela com:  $V_i = \phi A_i^{1/2} R(\alpha) A_i^{1/2}$ .

On  $A_i$  és una matriu diagonal  $n_i \times n_i$  amb  $v$  sent l'element  $j$ -èssim de la diagonal.  $R(\alpha)$  és la matriu "working" de correlacions de dimensions  $n_i \times n_i$  que queda totalment determinada pel vector de paràmetres  $\alpha$  i  $\phi$  és el paràmetre de dispersió, per tant si  $R(\alpha)$  és la vertadera matriu de correlacions de  $Y$ , llavors  $V$  és la vertadera matriu de covariàncies de  $Y$ .

La matriu "working" de correlacions és, normalment, desconeguda i ha de ser estimada. La manera usual d'estimar-la és mitjançant un procés iteratiu a partir del vector de paràmetres  $\beta$  i els residus de Pearson:

$$e_{ij} = \frac{y_{ij} - \mu_{ij}}{\sqrt{v(\mu_{ij})}}$$

Si la matriu “working” de correlacions  $R$  s’especifica com la matriu identitat, el model GEE es redueix a l’estimació del cas independent i per tant s’ajusta el model clàssic lineal generalitzat. El paràmetre de dispersió és estimat mitjançant:

$$\hat{\phi} = \frac{1}{N - p} \sum_{i=1}^K \sum_{j=1}^{n_i} e_{ij}^2$$

on  $N$  és el nombre total de mesures i  $p$  és el nombre de paràmetres dels regressors.

Hi ha diverses possibilitats per modelar l’estructura de correlacions:  $m$ -dependent, intercanviable, sense estructura, AR(1), etc. En el cas de només dues mesures repetides aquestes estructures són totes coincidents.

### 3.3.6 Avaluació de la qualitat de l’ajust per models GEE

La recerca en mètodes per avaluar la qualitat de l’ajust per models GEE s’ha centrat principalment en el cas dels models GEE logístics (Horton 1999, Evans 2005). Els diferents mètodes proposats es poden classificar en tres grans grups: 1) Mètodes basats en la partició de l’espai de covariables, 2) Mètodes que fan servir grups basats en rankings de les probabilitats estimades i 3) Mètodes basats en la comparació dels valors observats i dels predits, és a dir, basats en residus. Pel cas dels models GEE logístics que inclouen tant covariables contínues com categòriques Evans i Li (Evans 2005) recomanen l’ús del mètode proposat per Horton (Horton 1999). Aquest mètode que s’inclou dins del grup 2) és una extensió del mètode clàssic de calibració de models logístics ordinaris proposat per Hosmer i Lemeshow (Hosmer 1980).

### ***3.4 Avaluació de l'efectivitat en termes de manteniment del***

#### ***tractament antipsicòtic i descripció dels efectes secundaris***

*En aquest apartat es descriuen els pacients inclosos i les definicions emprades, així com les anàlisis estadístiques triades, per a avaluar l'efectivitat del tractament en termes de manteniment del tractament antipsicòtic i per descriure els efectes secundaris de la medicació.*

Per tal d'avaluar l'efectivitat del tractament en termes de manteniment del tractament antipsicòtic i per descriure els efectes secundaris de la medicació es va fer servir la base de dades completa de l'estudi SOHO, és a dir, les dades fins als tres anys.

Els pacients inclosos en aquestes anàlisis van ser els que iniciaven tractament en la visita basal amb només un antipsicòtic (monoteràpia). Els pacients es van classificar en set cohorts de tractament segons la medicació antipsicòtica començada en la visita basal: olanzapina, risperidona, amisulpride, quetiapina, clozapina, típics orals i típics depot.

La discontinuació del tractament es va definir com l'abandonament de la medicació antipsicòtica començada en la visita basal i/o l'inici d'un nou antipsicòtic.

Les corbes de supervivència de Kaplan-Meier es van utilitzar per calcular el temps de discontinuació dels tractaments. Pels canvis de medicació que van ocórrer a les visites del seguiment (p. ex. 3, 6, o 12 mesos), el temps de discontinuació de la medicació utilitzats a l'anàlisi de supervivència va ser el mes de la visita (p. ex. 3, 6 o 12 mesos).

Pels canvis de medicació que van ocórrer entre visites del seguiment, el temps del canvi de medicació va ser la mitjana dels temps entre les dues visites (p. ex. 4.5 mesos per a un canvi de medicació que va ocórrer entre la visita dels 3 i dels 6 mesos).

Els models de regressió de riscos proporcionals de Cox es van utilitzar per comparar els temps de discontinuació de medicació entre els grups de tractament. Donat que podrien existir diferències entre els grups de medicació en la visita basal, els models van incloure les característiques dels pacients a l'avaluació de la visita basal per evitar que aquelles variacions afectessin a les diferències entre els grups de tractament. Només aquelles variables que romanien després de realitzar una reducció de model "stepwise" van ser incloses en el model final. Diferents models van ser ajustats tant per l'anàlisi global com per les anàlisis estratificades per raó de discontinuació de la medicació.

Les dades categòriques (nombres i percentatges) per als efectes secundaris presents en la visita basal i en qualsevol moment durant el seguiment fins a la discontinuació de la medicació es van presentar per a cada cohort de tractament.

Les anàlisis es van dur a terme amb el paquet estadístic SAS v9. Els models de regressió de riscos proporcionals de Cox es van ajustar fent servir el procediment PHREG i les estimacions de Kaplan-Meier amb el procediment LIFETEST.

Les tècniques estadístiques emprades per avaluar el manteniment dels tractaments són les habituals de l'anàlisi de la supervivència i és per això que no hi ha una secció específica per tractar aquests mètodes.



### ***3.5 Avaluació de l'efectivitat del tractament antipsicòtic en termes de remissió simptomàtica***

*En aquest apartat es descriuen els pacients inclosos i les definicions emprades, així com les anàlisis estadístiques triades, per avaluar l'efectivitat del tractament antipsicòtic en termes de remissió simptomàtica.*

La remissió simptomàtica es va definir com unes puntuacions de 3 (gravetat lleu) o menys en l'escala de gravetat global ICG, en l'escala ICG que mesura els símptomes positius, en l'escala ICG que mesura els símptomes negatius i en l'escala ICG que mesura els símptomes cognitius, mantingudes per un període de 6 mesos o més. A més a més, el pacient no havia d'haver estat hospitalitzat a causa de l'esquizofrènia durant aquest període. La definició de remissió es basa en la proposada per Andreasen i altres (Andreasen 2005), i es va validar en un estudi paral·lel (Haro 2007).

Els pacients seleccionats per aquestes anàlisis van ser els pacients de l'estudi SOHO que van completar els tres anys de seguiment de l'estudi, o que com o molt es van perdre una visita del seguiment (N=6516). Pels pacients que van faltar a només una visita els valors de la visita prèvia van ser imputats a la visita perduda.

Un model de regressió logístic múltiple es va utilitzar per a analitzar els factors associats amb els períodes en remissió durant el seguiment. Com la remissió es va definir com tenir una gravetat de malaltia baixa per un període de com a mínim 6 mesos, les observacions de seguiment es van dividir en períodes de 6 mesos (6-12 mesos, 12-18 mesos, 18-24 mesos, 24-30 mesos i 30-36 mesos). Cada període de 6 mesos era una observació en el model estadístic. Per tenir en compte la possible correlació entre observacions es va fer servir un model GEE amb link logístic i una matriu de correlacions sense estructura. Les variables de predicció incloses en el model

van ser les variables sociodemogràfiques i clíniques avaluades en la visita basal (sociodemogràfiques: país, sexe; clíniques: edat d'inici de la malaltia, temps des del primer contacte amb la malaltia, dependència d'alcohol, abús de substàncies, intents de suïcidi, ICG total, ICG positiu, ICG negatiu, ICG depressiu, ICG cognitiu, hostilitat, compliment, índex de massa corporal [IMC]; sent socialment actiu; SEP; DT; pèrdua de líbido, impotència, amenorrea, galactorrea i ginecomastia; i visita) i la medicació presa al començament de cada un dels períodes, definida com la medicació que el pacient estava prenent abans de que la primera visita del període ocorregués. La reducció del model es va fer traient les variables estadísticament no significatives al nivell 0.05.

L'anàlisi es va dur a terme amb el paquet estadístic SAS v9. El model GEE es va ajustar fent servir el procediment GENMOD amb l'opció REPEATED.

### **3.6 Metodologia per comparar múltiples tractaments amb**

#### ***Marginal Structural Models: aplicació a l'avaluació de***

#### ***l'efectivitat del tractament antipsicòtic en termes de remissió simptomàtica***

*En aquest apartat es descriu la metodologia per comparar múltiples tractaments amb Marginal Structural Models en estudis observacionals. Fins ara aquests models només s'havien emprat per comparar dos tractaments. L'extensió d'aquesta metodologia va ser motivada pel fet de voler avaluar l'efectivitat en termes de remissió simptomàtica de múltiples tractaments antipsicòtics.*

#### **3.6.1 Marginal Structural Models (MSMs)**

Als estudis observacionals, els factors que influeixen en les exposicions que varien amb el temps o en l'assignació a diferents tractaments també poden influir als resultats que es volen estudiar i, per això, poden confondre l'associació d'interès. En aquestes circumstàncies, les diferències observades no es poden atribuir directament a les exposicions. Les estimacions no esbiaixades d'efectes causals han de tenir en compte aquests confusors que varien amb el temps.

Els MSMs són models causals que pretenen eliminar els biaixos de selecció dels mètodes estàndards. L'aproximació estàndard per calcular l'efecte de tractaments que varien amb el temps en "outcomes" binaris (com els efectes dels tractaments antipsicòtics en remissió a l'estudi SOHO) és modelar el logit de la probabilitat de l'"outcome" binari en cada visita en funció del tractament anterior. Tanmateix, l'aproximació estàndard pot estar esbiaixada, tot i que s'ajusti pels tractaments i els "outcomes" previs en l'anàlisi. El biaix pot ocórrer quan: (1) condicionalment a la

història dels tractaments previs, una variable dependent del temps és un predictor del subsegüent resultat i també un predictor del subsegüent tractament; i (2) el tractament anterior és un predictor independent de la variable dependent del temps. Les variables que satisfan la condició (1) són conegudes com a confusors que varien amb el temps. Per exemple, en l'estudi SOHO, els valors previs d'ICG (o dels efectes secundaris) són confusors dependents del temps de l'efecte del tractament antipsicòtic en la remissió donat que no solament pronostiquen resultats d'ICG futurs, sinó també subsegüents canvis de tractament antipsicòtic (Kane 2003). A més, el tractament antipsicòtic passat és un predictor independent de subsegüents resultats d'ICG (Haro 2005). Així, els mètodes estàndards per mesures repetides, com les regressions logístiques GEE que modelen la probabilitat de remissió en cada visita i que utilitzen els tractaments antipsicòtics previs, podrien produir estimacions esbiaixades dels efectes dels tractaments antipsicòtics sense tenir en compte si s'ajusten o no per ICG previs (o per efectes secundaris) en les anàlisis. Els MSMs poden eliminar aquests tipus de biaixos.

### **3.6.2 Els pesos de probabilitat inversa al tractament (IPT)**

Un pas clau per construir un MSM és la derivació dels pesos IPT. Existeixen diferents tipus de pesos per als MSMs (inestabilitzats, estabilitzats, augmentats), però aquí ens centrem en els pesos "estabilitzats", que tenen bones propietats de convergència, són eficients i fàcils de calcular (Robins 2000).

Per tal d'introduir la fórmula per als pesos IPT "estabilitzats" és necessari una mica de notació. Sigui  $i$ , indicador de la visita, amb valors,  $i=0$  per a la visita de 3 mesos,  $i=1$  per a la visita de 6 mesos etcètera, fins a  $i=5$  per a la visita de 30 mesos. Sigui  $T(i)$  el tractament antipsicòtic prescrit abans de la visita  $i$ . Els tractaments possibles són olanzapina, risperidona, quetiapina, amisulpride, clozapina, típics orals, típics depot, o una combinació de tractaments antipsicòtics.

Sigui  $C(i)$  el vector de confusors que varien amb el temps a la visita  $i$  : l'ICG global, ICG positiu, ICG negatiu, ICG depressiu, ICG cognitiu, SEP, DT; pèrdua de líbido, impotència, amenorrea, galactorrea, ginecomàstia i l'IMC guanyat respecte la visita basal (i.e. les mesures d'efectivitat i els efectes secundaris mesurats en SOHO). Sigui  $B$  les variables de predicció de la visita basal: país, sexe, edat al primer contacte amb l'esquizofrènia, temps des del primer contacte, dependència d'alcohol, abús de substàncies, intents de suïcidi, ICG global, ICG positiu, ICG negatiu, ICG depressiu, ICG cognitiu, hostilitat, compliment, IMC, estat civil, viure o no independentment, tenir feina, ser socialment actiu, SEP, DT, pèrdua de líbido, impotència, amenorrea, galactorrea, ginecomastia, i el tractament antipsicòtic a la visita basal.

Sigui  $\bar{T}(i)$  el conjunt de tractaments antipsicòtics prescrits des de la visita de 3 mesos fins a la visita  $i$ , i finalment sigui  $\bar{C}(i)$  el conjunt de confusors que varien amb el temps des de la visita de 3 mesos fins a la visita  $i$ .

Així, la fórmula que es proposa per calcular els pesos IPT "estabilitzats" (SW per abreujar) a la visita  $t$ , des de  $t=1$  (visita de 6 mesos) fins a  $t=5$  (visita de 36 mesos), és:

$$SW(t) = \prod_{k=1}^t \frac{f(T(k) | \bar{T}(k-1), B)}{f(T(k) | \bar{T}(k-1), \bar{C}(k-1), B)}$$

on  $f$  és la densitat. L'expressió es basa en la metodologia proposada per Robins (Robins 2000). Informalment, el numerador de l'expressió és la probabilitat que un pacient rebi el tractament observat condicionat als tractaments anteriors i a les característiques basals del pacient. El denominador de l'expressió és la probabilitat que un pacient rebi el tractament observat condicionat als tractaments anteriors, a les característiques basals del pacient, però també condicionada a la seva pròpia "història" de variables confusores que varien amb el temps.

### **3.6.3 Estimació dels pesos IPT "estabilitzats" per a la comparació de múltiples tractaments**

Fins ara pel càlcul dels pesos IPT "estabilitzats" es feien servir models de regressió logística donat que només s'analitzaven dos tractaments. En aquesta tesi es proposa que, quan múltiples tractaments siguin possibles, per calcular els pesos IPT "estabilitzats" es faci servir un model de regressió multinomial (Agresti 2002) que tracti cada visita de cada individu com a una observació en el model.

Per les anàlisis de remissió, el numerador de l'expressió de l'apartat anterior va ser estimat ajustant un model de regressió multinomial on la variable dependent era tractament (olanzapina, risperidona, quetiapina, amisulpride, clozapina, típics orals, típics depot, o una combinació de tractaments antipsicòtics) i les variables predictores són el conjunt B de variables de la visita basal (vegis secció anterior). També va ser inclosa com a variable de predicció, visita. Anàlogament, per calcular el denominador de l'expressió de l'apartat anterior, va ser ajustat un model de regressió multinomial on la variable dependent era una altra vegada el tractament antipsicòtic i les variables predictores eren aquelles incloses en el numerador més el conjunt C de confusors que varien amb el temps (vegis secció anterior) a l'avaluació més pròxima al tractament antipsicòtic prescrit.

S'ha de fer notar que els tractaments antipsicòtics previs no van ser inclosos com a variables de predicció en els models de regressió perquè això seria d'alguna manera "sobre-ajustar" els models donat que la proporció de canvis de tractament entre visites consecutives va ser petita en l'estudi SOHO. En altres paraules, si incloem els tractaments antipsicòtics previs en els models de regressió multinomial com gairebé un 90% dels tractaments previs són coincidents amb els tractaments dels 6 mesos posteriors, els models no convergrien perquè es produiria una separació quasi completa

de les dades. No obstant això, fixem-nos que el tractament antipsicòtic de la visita basal sí que es va incloure com a variable de predicció en els models.

L'anàlisi es va dur a terme amb el paquet estadístic SAS v9. El model multinomial es va ajustar fent servir el procediment LOGISTIC amb el link GLOGIT.

### 3.6.4 Estimació del MSM

Una vegada que els pesos IPT "estabilitzats" s'han obtingut, el MSM s'ajusta fent servir els pesos en el model "convencional". En el cas de les anàlisis de remissió, ajustem el model de regressió de GEE logístic explicat a la secció 3.5, però utilitzant els pesos IPT "estabilitzats".

L'anàlisi es va dur a terme amb el paquet estadístic SAS v9. El model GEE es va ajustar fent servir el procediment GENMOD amb les opcions REPEATED i WEIGHT.

### 3.6.5 Estimació dels pesos IPT "estabilitzats" per dades censurades

Per tenir en compte les pèrdues per seguiment com censures per la dreta només és necessari modificar els pesos IPT a  $SW(t) \times SW'(t)$  on  $SW'(t)$  és:

$$SW'(t) = \prod_{k=1}^t \frac{\Pr(R(k+1) = 0 \mid R(k) = 0, \bar{T}(k), B)}{\Pr(R(k+1) = 0 \mid R(k) = 0, \bar{T}(k), \bar{C}(k), B)}$$

En l'expressió anterior,  $R(t)=0$  significa que un pacient continuï en l'estudi més enllà de la visita  $t$  i les altres variables es defineixin com en la secció 3.6.2. Per estimar tant el numerador com el denominador de l'expressió de  $SW'(t)$  es poden ajustar regressions logístiques múltiples.

## 4 Resultats

*En aquesta secció es presenten els resultats de la tesi segons els diferents objectius establerts.*

### *4.1 Avaluació de l'efectivitat en termes de resposta al tractament antipsicòtic i de les possibles diferències de sexe associades*

La mostra inclosa per aquestes anàlisis es va compondre de 4529 homes (56,7%) i 3461 dones (43,3%). La distribució per cohort i sexe d'edat, edat d'inici del tractament, ICG total i dosis dels antipsicòtics es troba a la Taula 1. Les dones eren més velles que els homes (edat mitjana de 42,7 i 37,5 anys respectivament). L'edat d'inici del tractament va ser anterior en els homes (27,9) que en les dones (31,0).

Com era d'esperar donat el disseny de l'estudi, la cohort dels pacients que van començar tractament amb olanzapina va ser la més gran amb 2528 homes i 1861 dones. L'edat d'inici del tractament va ser inferior en la cohort de clozapina que en la resta de la mostra, tant per homes com per dones. També la gravetat a l'entrada de l'estudi va ser més gran pels pacients de la cohort de clozapina. En general, les dosis prescrites pels homes van ser més grans que per les dones.

La Taula 2 mostra les estimacions dels models de regressió múltiple que van incloure la resposta a l'ICG total i el canvi en l'EQ-VAS com a variables dependents. El sexe va ser un predictor estadísticament significatiu, mostrant que les dones van respondre millor al tractament, fins i tot, després d'ajustar per la resta de variables. També és pot observar que olanzapina i clozapina tenen millors resultats, tant en termes de resposta com de millora de qualitat de vida, que la resta d'antipsicòtics. Per tal d'avaluar la



qualitat de l'ajust del model logístic per la resposta a l'ICG es va fer servir el test proposat per Horton per models GEE amb resposta binomial donat que el model inclou tant covariables contínues com categòriques (Horton 1999, Evans 2005) obtenint un p-valor de 0,7786 indicant que no hi ha evidència de falta d'ajust del model. Pel model lineal de canvi en EQ-VAS es va fer un gràfic dels residus del model vs. els valors predits i no es va observar cap patró en els residus.

La Taula 3 mostra els resultats de les estimacions dels quatre models logístics de regressió múltiple per les respostes al tractament de les subescales de l'ICG. Per les quatre subescales, les dones van mostrar una millor resposta.

La Taula 4 mostra els resultats de les estimacions dels quatre models que van ser ajustats per les quatre cohorts de pacients basats en l'antipsicòtic que va ser iniciat en la primera visita de l'estudi. Els pacients que van començar clozapina i antipsicòtics típics van tenir les diferències de sexe més grans respecte a resposta al tractament.

En la cohort d'olanzapina, les dones van tenir una millor resposta en ICG total i una diferència estadísticament significativa en la millora d'EQ-VAS. Tot i així, en l'anàlisi de sensibilitat portat a terme amb els pacients que van mantenir olanzapina durant els sis primers mesos de seguiment la diferència favorable a les dones en la resposta al tractament va perdre la significació estadística (OR=0,89 , 95% IC 0,78 ; 1,01). En canvi, la diferència en EQ-VAS va continuar sent significativa, sent aquesta també favorable a les dones (-1,35 , 95% IC -2,41 ; -0,30). No es van trobar diferències de sexe en la resposta en la cohort de risperidona, ni en el cas de resposta en ICG total ni en el cas de EQ-VAS (p-valors 0,2969 i 0,7300 respectivament).

**Taula 1** Característiques basals per cohort i sexe dels pacients

	Tots els pacients		Cohort		Cohort		Cohort		Cohort	
	Homes	Dones	Homes	Dones	Homes	Dones	Homes	Dones	Homes	Dones
N (%)	4529 (56,7)	3461 (43,3)	2528 (57,6)	1861 (42,4)	932 (58,0)	675 (42,0)	174 (63,5)	100 (36,5)	441 (51,8)	411 (48,2)
Edat*	37,5 (12,1)	42,7 (14,3)	37,2 (12,3)	43,0 (14,7)	37,5 (12,0)	42,6 (14,6)	35,4 (9,5)	38,2 (11,6)	39,6 (11,9)	43,4 (13,0)
Edat primer tractament*	27,9 (9,8)	31,0 (12,0)	28,1 (9,9)	31,8 (12,6)	27,8 (9,6)	30,3 (11,3)	24,5 (7,1)	24,2 (7,9)	28,5 (10,2)	30,8 (10,5)
ICG Total*	4,41 (0,97)	4,34 (1,03)	4,40 (0,97)	4,36 (1,03)	4,38 (0,94)	4,29 (0,99)	4,78 (1,03)	4,76 (1,02)	4,40 (1,02)	4,29 (1,09)
Dosis#	-	-	11,08 (5,37, 10)	10,19 (4,99, 10)	4,67 (2,57, 4)	4,09 (2,24, 4)	159,68 (125,03, 112,5)	148,0 (125,63, 100)	-	-

\*Mitjana (DE), # Mitjana (DE, Mediana)

**Taula 2** Estimacions dels models multivariables de predictors de la resposta al tractament amb l'escala ICG i canvi en la Qualitat de Vida amb l'escala EQ-VAS

		Resposta en ICG total			Canvi en EQ-VAS (*)				
		Odds							
		Ratio	IC 95%		p-valor	Paràmetre	IC 95%		p-valor
Variable	Categoria								
Edat (anys)	>47	0,63	0,55	0,73	<,0001	-2,74	-3,88	-1,61	<,0001
	30-47	0,85	0,76	0,95	0,0032	-1,50	-2,41	-0,60	0,0011
	<30 (ref.)	1							
Sexe	Home	0,83	0,76	0,91	<,0001	-1,17	-1,91	-0,43	0,002
	Dona (ref.)	1				0			
Edat al primer tractament (anys)	>45	1,31	1,01	1,69	0,0407	0,08	-2,04	2,21	0,9377
	18-45	1,12	0,92	1,36	0,2743	-0,11	-1,74	1,51	0,893
	<18 (ref.)	1				0			
Índex de massa corporal		0,98	0,97	0,99	<,0001	-0,14	-0,22	-0,06	0,0006
ICG total basal		0,96	0,92	1,01	0,0881	0,48	0,46	0,50	<,0001
Efectes extrapiramidals a basal									
basal	Present	0,83	0,75	0,91	<,0001	-1,05	-1,80	-0,29	0,0068
	No Pres.(ref.)	1				0			
Cohort	Amisulpride	0,75	0,58	0,98	0,0323	-3,49	-5,70	-1,28	0,0019
	Clozapina	0,91	0,72	1,16	0,4518	-0,49	-2,52	1,53	0,6334

Típics depot	0,53	0,43	0,66	<,0001	-5,49	-7,22	-3,75	<,0001
Típics orals	0,63	0,53	0,76	<,0001	-4,57	-6,13	-3,00	<,0001
Quetiapina	0,51	0,43	0,61	<,0001	-3,98	-5,38	-2,58	<,0001
Risperidona	0,73	0,66	0,82	<,0001	-2,52	-3,43	-1,60	<,0001
Olanzapina (ref.)	1				0			

(\*) Pel model per l'EQ-VAS el predictor ICG basal va ser substituït per EQ-VAS basal

**Taula 3** Estimacions dels Odds Ratis per les diferències de sexe en la resposta al tractament en les diferents escales d'ICG (Positiva, Negativa, Cognitiva i Depressiva) ajustant per les diferències basals

	<b>Odds Ratio</b>			<b>p-valor</b>
	<b>Per Sexe(*)</b>	<b>IC 95%</b>		
Resposta en ICG- Símtomes				
positius	0,83	0,76	0,92	0,0001
Resposta en ICG - Símtomes				
negatius	0,84	0,76	0,92	0,0001
Resposta en ICG - Símtomes				
cognitius	0,89	0,81	0,97	0,0114
Resposta en ICG - Símtomes				
depressius	0,89	0,81	0,98	0,0146

(\*) Dona és la categoria de referència

**Taula 4** Estimacions de les diferències de sexe en la resposta en ICG total i el canvi en EQ-VAS per cohort ajustant per característiques basals

	<b>Resposta ICG total</b>				<b>Canvi en EQ-VAS des de basal</b>			
	Odds Ratio		p-valor		Canvi mitjà per		p-valor	
	per Sexe(*)	IC 95%			Sexe(*)	IC 95%		
Cohort Olanzapina	0,88	0,78	1,00	0,046	-1,52	-2,53	-0,50	0,0033
Cohort Risperidona	0,90	0,74	1,10	0,2969	0,27	-1,28	1,83	0,7300
Cohort Clozapina	0,56	0,34	0,93	0,0252	-2,03	-6,06	2,00	0,3243
Cohort Típics	0,62	0,48	0,82	0,0006	-2,16	-4,33	0,01	0,0505

(\*) Dona és la categoria de referència

## ***4.2 Avaluació de l'efectivitat en termes de manteniment del tractament antipsicòtic i descripció dels efectes secundaris***

Les dades sociodemogràfiques i les característiques clíniques basals dels 7728 pacients inclosos en l'anàlisi es resumeixen a la Taula 5. A causa del disseny de l'estudi, aproximadament la meitat dels pacients van començar l'estudi prenent olanzapina (n = 4247, un 55%) en la visita basal. Del total de la mostra, un 43,3% eren dones i l'edat mitjana (desviació estàndard, DE) va ser de 39,8 (13,3) anys. Tot i que un 12,1% dels pacients estaven rebent medicació antipsicòtica per primer cop, la majoria dels pacients tenien un curs crònic de la malaltia i el temps mitjà (DE) des del primer contacte amb l'esquizofrènia va ser de 10,7 (10,8) anys. Hi havia poques diferències en les característiques basals entre les diferents cohorts de tractament. Els pacients en la cohort de clozapina tendien a tenir una puntuació de gravetat d'ICG basal més alta i un pitjor funcionament social. Les dosis mitjanes de les medicacions van experimentar només petits augments des de la visita basal als 36 mesos o a la discontinuació de la medicació en les cohorts d'olanzapina, risperidona i amisulpride (Taula 6), però augments més grans es van donar en les cohorts de quetiapina i clozapina.

Les diferències entre les cohorts de tractament en el percentatge de pacients que discontinuaven la medicació per qualsevol raó van ser importants: mentre un 64% dels pacients que començaven olanzapina en la visita basal mantenien la medicació als 36 mesos, només un 34% dels que van començar quetiapina continuaven prenent la medicació als 36 mesos (Figura 1). Els Hazards Ratios (HR) de la regressió de riscos proporcionals de Cox de discontinuació del tractament per qualsevol raó van ser estadísticament significativament més grans que 1 per quetiapina, típics orals i

depot, amisulpride, i risperidona quan es comparen amb olanzapina, en canvi no hi havia diferències entre clozapina i olanzapina (Taula 6). Aquests resultats són consistents amb les conclusions del Kaplan Meier i s'ajusten per diferències en la visita basal entre les cohorts.

L'anàlisi de discontinuació de la medicació a causa de la manca d'efectivitat va ser en gran part compatible amb l'anàlisi de discontinuació per qualsevol causa (Figura 2 i Taula 6). Les estimacions de Kaplan-Meier dels percentatges de pacients que van discontinuar la medicació abans dels 36 mesos a causa d'intolerància (Figura 3, Taula 6), a causa de la manca de compliment amb el tractament (Figura 4, Taula 6) o a causa de la petició del propi pacient (Figura 5, Taula 6) van ser més baixes que les trobades per la manca d'efectivitat, però les comparacions entre tractaments seguien un patró similar als descrits per la discontinuació per qualsevol causa (Taula 6).

El model de regressió de riscos proporcionals de Cox també va permetre analitzar factors associats amb la discontinuació de la medicació per qualsevol raó. Els pacients que rebien tractament per l'esquizofrènia per primera vegada en les seves vides van tenir una proporció més baixa de discontinuació de medicació (HR 0,81 , IC 95% 0,69; 0,94) comparat amb els pacients que havien estat rebent tractament abans de la visita basal. També, sent socialment actiu (HR 0,87 , IC 95% 0,80; 0,95) i un temps més gran des del primer contacte amb l'esquizofrènia (HR 0,995 per cada any addicional, IC 95% 0,991; 0,999) van estar associats amb un manteniment del tractament més llarg. Al contrari, una gravetat d'ICG més alta en la visita basal (HR 1,11 per cada punt addicional, IC 95% 1,05; 1,14), l'abús de substàncies (HR 1,26 , IC 95% 1,01; 1,57), haver tingut comportaments hostils durant els sis mesos abans de l'avaluació de la visita basal (HR 1,11 , IC 95% 1,02; 1,21), i l'efectivitat com a raó



per al canvi a la visita basal (HR 1,15 , IC 95% 1,06; 1,24) van estar associats amb un manteniment de la medicació menor.

La Taula 7 mostra les mesures de resultat de tolerància de la medicació i de seguretat per cohort de tractament. La proporció d'hospitalitzacions abans de la discontinuació de la medicació va ser més baixa per als pacients que van començar olanzapina i risperidona comparativament amb les altres medicacions (Figura 6). Els antipsicòtics típics i risperidona van mostrar una freqüència més alta de símptomes extrapiramidals (SEP) abans de la discontinuació de la medicació comparativament amb la resta de les altres medicacions. Similarment, els pacients que van prendre risperidona, amisulpride i antipsicòtics típics van tenir una freqüència més alta de DT abans de la discontinuació de la medicació. La pèrdua de libido i la impotència van ser freqüents entre els pacients en totes les cohorts de tractament en la visita basal i van ser presents durant el seguiment fins al canvi de medicació en un 39,8% dels pacients en la cohort de quetiapina, en un 50,7% dels pacients en la cohort de típics orals i en un 52,2% dels pacients en la cohort de risperidona (Taula 7). L'increment de pes va ser més alt entre els pacients que van prendre olanzapina, comparativament amb la resta de medicacions, amb un canvi mitjà de pes de 3,6 kg des de la visita basal fins als 36 mesos o la discontinuació de la medicació en la cohort d'olanzapina, en canvi per a les altres medicacions els valors van estar entre 0,5 kg fins als 3,0 kg (Taula 7).

Els resultats sobre efectes secundaris són exploratoris i cap anàlisi estadística inferencial es va portar a terme.

**Taula 5** Característiques sociodemogràfiques i clíniques basals per tractament i pel total la mostra

	Olanzapina (n=4247)	Risperidona (n=1549)	Quetiapina (n=583)	Amisulpride (n=256)	Clozapina (n=274)	Típics orals (n=471)	Típics depot (n=348)	Total (n=7728)
Edat (anys, mitjana ± DE)	39,7 ± 13,6	39,6 ± 13,4	40,5 ± 13,0	38,9 ± 12,9	36,5 ± 10,2	41,2 ± 12,9	42,1 ± 12,2	39,8 ± 13,3
Sexe (% dones)	42,2	42,3	48,4	45,9	37,7	52,0	43,8	43,3
Temps des del primer contacte amb la malaltia (anys, mitjana ± DE)	10,2 ± 10,7	10,9 ± 11,3	11,9 ± 11,3	8,7 ± 9,2	12,0 ± 9,2	11,6 ± 10,7	12,3 ± 10,4	10,7 ± 10,8
Primer tractament (%)	14,3	13,6	4,1	10,2	1,8	9,2	6,0	12,1
Dependència de l'alcohol (%)	2,6	3,3	3,1	3,9	2,6	2,6	5,2	2,9
Abús de substàncies (%)	2,7	2,7	1,9	3,9	1,5	1,5	4,9	2,7
Relació amb parella (%)	31,2	31,2	29,2	33,3	17,4	33,9	32,2	30,8
Sense activitats socials (%)	67,2	70,1	69,2	72,7	66,2	70,5	66,8	68,3
Feina remunerada (%)	21,9	21,6	15,4	24,8	14,7	20,0	15,9	20,8
Raó del discontinuament (%)								
Falta d'efectivitat	42,0	39,6	46,1	43,7	66,4	40,6	32,8	42,2
Intolerància	26,3	26,1	37,4	33,5	18,6	20,4	14,1	26,1
Falta de compliment	9,4	8,1	11,0	11,8	9,1	9,1	41,1	10,7
Requeriment del pacient	18,7	19,8	29,4	33,1	16,4	24,8	19,5	20,6
ICG (mitjana ± DE)	4,39 ± 0,99	4,34 ± 0,97	4,33 ± 1,02	4,29 ± 0,95	4,77 ± 1,00	4,3 ± 1,09	4,39 ± 1,01	4,38 ± 1

ICG = Impressió Clínica Global; DE = Desviació Estàndard

**Taula 6** Resultats de discontinuació del tractament per cohort

	<b>Olanzapina</b> (n=4247)	<b>Risperidona</b> (n=1549)	<b>Quetiapina</b> (n=583)	<b>Amisulpride</b> (n=256)	<b>Clozapina</b> (n=274)	<b>Típics orals</b> (n=471)	<b>Típics depot</b> (n=348)
Pacients que mantenen la medicació inicial als 36 mesos (n)	1851	619	126	85	123	141	121
Dosis a la visita basal (mitjana ± DE, mediana)	10,6 ± 5,2, 10	4,4 ± 2,4, 4	249 ± 174, 200	362 ± 247, 400	149 ± 122, 100	-	-
Dosis a l'última visita amb la medicació basal (mitjana ± DE, mediana)	11,8 ± 6,2, 10	4,8 ± 2,8, 4	377 ± 222, 400	407 ± 271, 400	239 ± 149, 200	-	-
Discontinuació per qualsevol causa							
Pacients que canvien la medicació abans dels 36 mesos (%) <sup>a</sup>	36,4	42,7	66,1	50,4	33,8	53,1	50,2
Temps de Kaplan-Meier fins a la discontinuació , percentil 25% (mesos)	15	9	4,5	4,5	15	5	9
Hazard ratio (IC 95%) <sup>b</sup>	1	1,28 (1,16 1,42)	2,22 (2,00, 2,51)	1,63 (1,33, 2,00)	0,82 (0,66, 1,02)	1,70 (1,46, 1,97)	1,43 (1,19, 1,70)
Discontinuació per manca d'efectivitat							
Pacients que canvien la medicació abans dels 36 mesos (%) <sup>a</sup>	18,4	22,7	48,3	28,7	17,8	33,8	31,4
Hazard ratio (IC 95%) <sup>b</sup>	1	1,32 (1,14, 1,53)	2,85 (2,41, 3,36)	1,92 (1,44, 2,56)	0,74 (0,54, 1,02)	2,08 (1,71, 2,53)	1,83 (1,45, 2,31)
Discontinuació per intolerància							

Pacients que canvien la medicació abans dels 36 mesos	6,4	10,1	14,2	13,7	7,2	13,3	9,2
(%) <sup>a</sup>							
Hazard ratio (IC 95%) <sup>b</sup>	1	1,67 (1,32, 2,10)	2,33 (1,73, 3,15)	2,55 (1,66, 3,91)	1,16 (0,69, 1,94)	2,15 (1,54, 3,01)	1,47 (0,95, 2,29)
Discontinuació per manca de compliment							
Pacients que canvien la medicació abans dels 36 mesos	9,0	12,4	17,8	15,6	8,9	12,8	9,9
(%) <sup>a</sup>							
Hazard ratio (IC 95%) <sup>b</sup>	1	1,31 (1,06, 1,63)	2,08 (1,56, 2,78)	1,59 (1,03, 2,45)	0,92 (0,58, 1,46)	1,58 (1,14, 2,20)	0,89 (0,57, 1,38)
Discontinuació per petició del pacient							
Pacients que canvien la medicació abans dels 36 mesos	11,4	12,3	17,6	13,2	6,2	17,0	15,3
(%) <sup>a</sup>							
Hazard ratio (IC 95%) <sup>b</sup>	1	1,12 (0,91, 1,37)	1,55 (1,17, 2,06)	1,14 (0,75, 1,75)	0,59 (0,34, 1,01)	1,49 (1,11, 2,01)	1,37 (0,97, 1,94)

<sup>a</sup> Estimació de Kaplan-Meier

<sup>c</sup> Comparació de tractament del model de riscos proporcionals de Cox

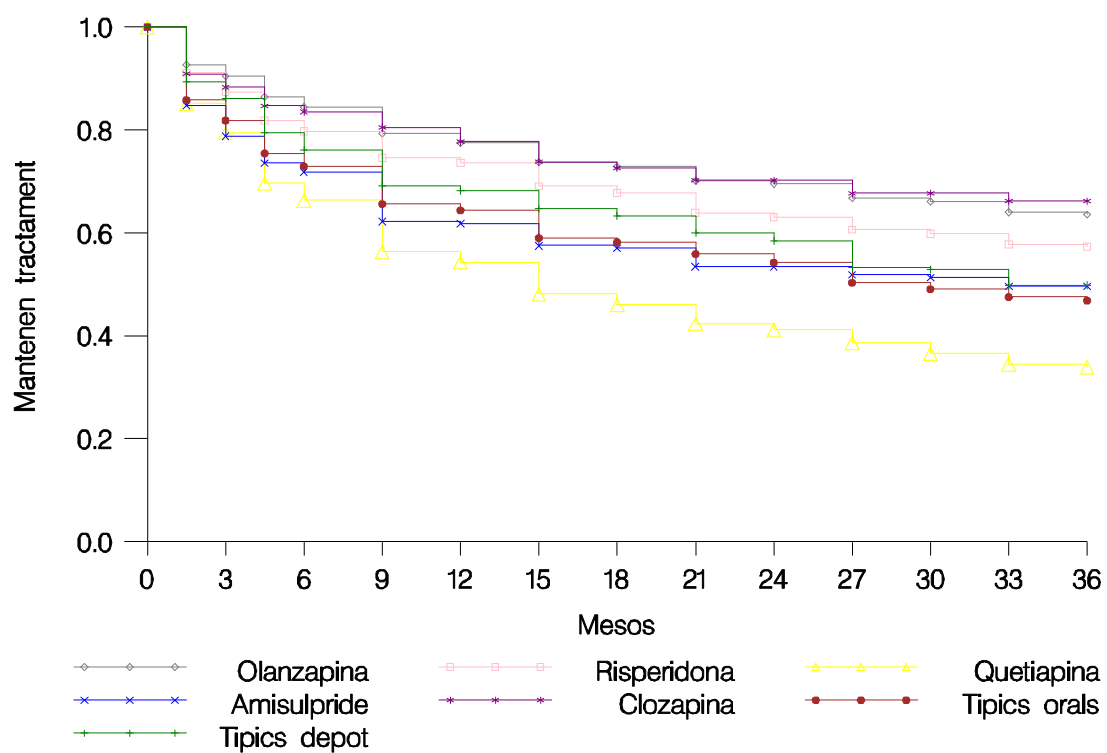
**Taula 7** Resultats de seguretat i tolerància per cohort.

	Olanzapina	Risperidona	Quetiapina	Amisulpride	Clozapina	Típics orals	Típics depot
Hospitalitzacions per esquizofrènia							
Hospitalitzacions abans de la discontinuació de la medicació (n)	1103	375	171	92	92	152	153
Risk ratio d'hospitalitzacion abans de la discontinuació de la medicació (hospitalitzacions/persones anys)	0,14	0,14	0,23	0,25	0,17	0,21	0,26
Hazard ratio (IC 95%) <sup>a</sup>	1	1,04 (0,88, 1,23)	1,64 (1,31, 2,05)	1,39 (1,01, 1,92)	1,13 (0,83, 1,53)	1,39 (1,08, 1,79)	1,44 (1,10, 1,88)
SEP							
Visita basal (n)	1551	541	204	89	105	142	129
Visita basal (%)	36,5	34,9	35,0	34,8	38,3	30,2	37,1
Present durant el seguiment fins a la discontinuació (n)	622	499	78	43	47	148	149
Present durant el seguiment fins a la discontinuació (%)	14,7	32,2	13,4	16,8	17,2	31,4	42,8
DT							
Visita basal (n)	368	124	61	31	29	39	31
Visita basal (%)	8,7	8,0	10,5	12,1	10,6	8,3	8,9
Present durant el seguiment fins a la discontinuació (n)	249	121	35	25	17	41	45
Present durant el seguiment fins a la discontinuació (%)	5,9	7,8	6,0	9,8	6,2	8,7	12,9
Pèrdua de libido / impotència							
Visita basal (n)	2008	740	295	130	140	234	155

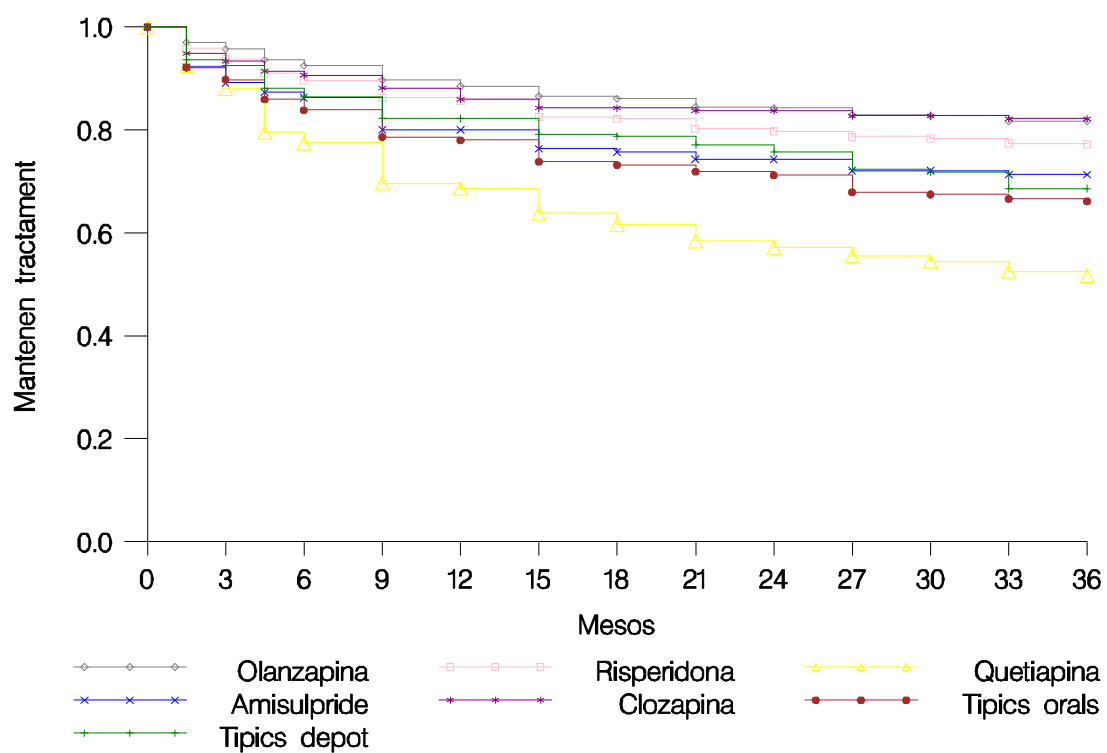
Visita basal (%)	47,3	47,8	50,6	50,8	51,1	49,7	44,5
Present durant el seguiment fins a la discontinuació (n)	1990	808	232	126	133	239	173
Present durant el seguiment fins a la discontinuació (%)	46,9	52,2	39,8	49,2	48,5	50,7	49,7
Ginecomastia, galactorrea, amenorrea							
Visita basal (n)	508	211	120	38	46	65	43
Visita basal (%)	12,0	13,6	20,6	14,8	16,8	13,8	12,4
Present durant el seguiment fins a la discontinuació (n)	489	259	72	46	45	70	48
Present durant el seguiment fins a la discontinuació (%)	11,5	16,7	12,4	18,0	16,4	14,9	13,8
Increment de pes des de la visita basal fins als 36 mesos o fins a la discontinuació de la medicació							
Increment de pes >7% (n)	1280	341	68	40	66	74	76
Increment de pes >7% (%)	30,1	22,0	11,7	15,6	24,1	15,7	21,8
Mitjana (DE) Increment de pes (kg)	3,6 (8,9)	2,5 (8,8)	0,6 (7,9)	0,5 (10,8)	3,0 (11,5)	1,5 (6,3)	2,6 (10,3)

<sup>a</sup> Comparació de tractament del model de riscos proporcionals de Cox

**Figura 1** Corba de Kaplan-Meier de temps fins a la discontinuació del tractament per qualsevol causa per cohort

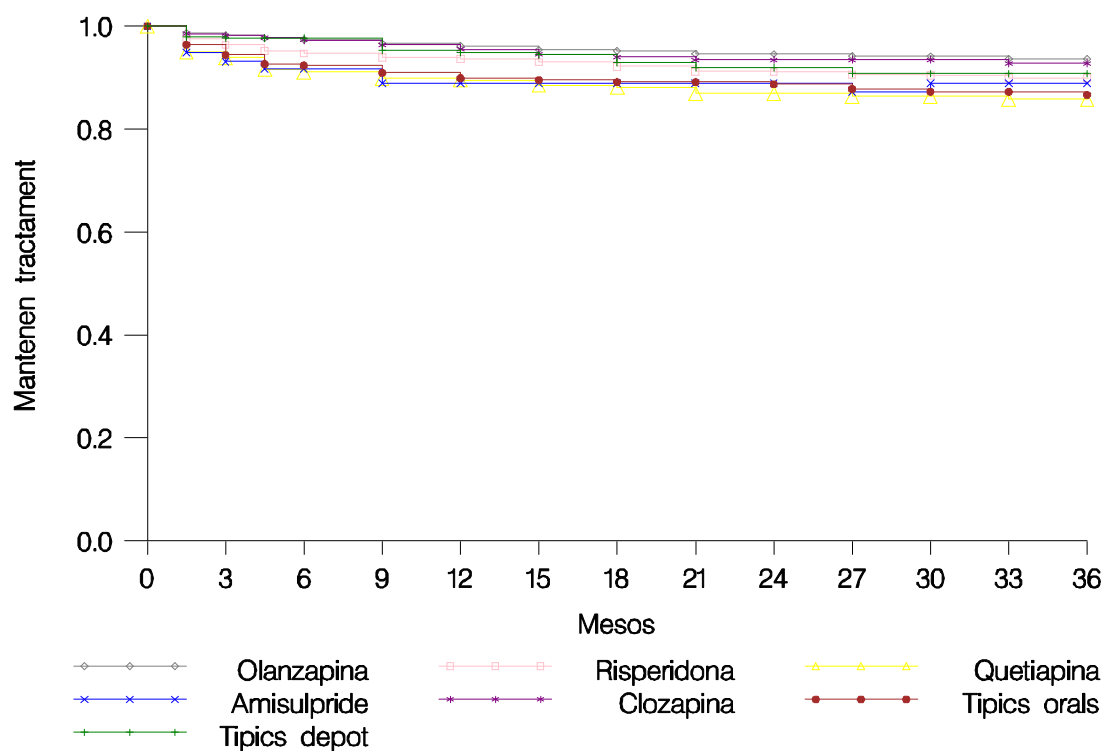


**Figura 2** Corba de Kaplan-Meier de temps fins a la discontinuació del tractament per falta d'efectivitat per cohort

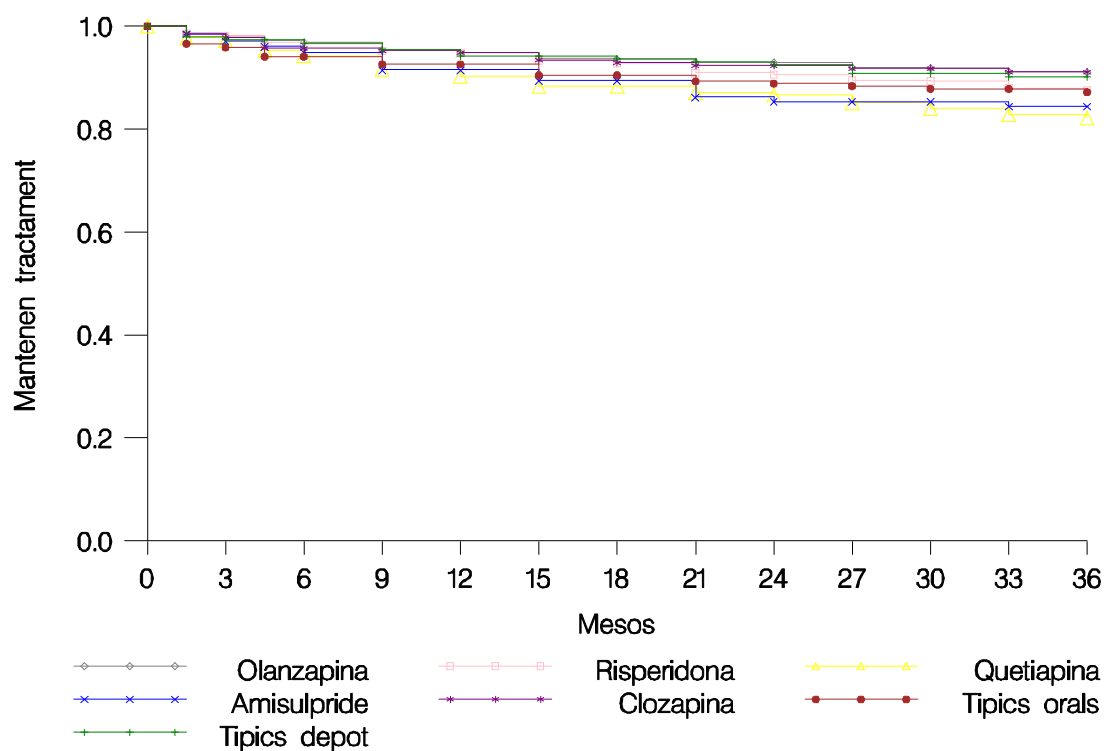




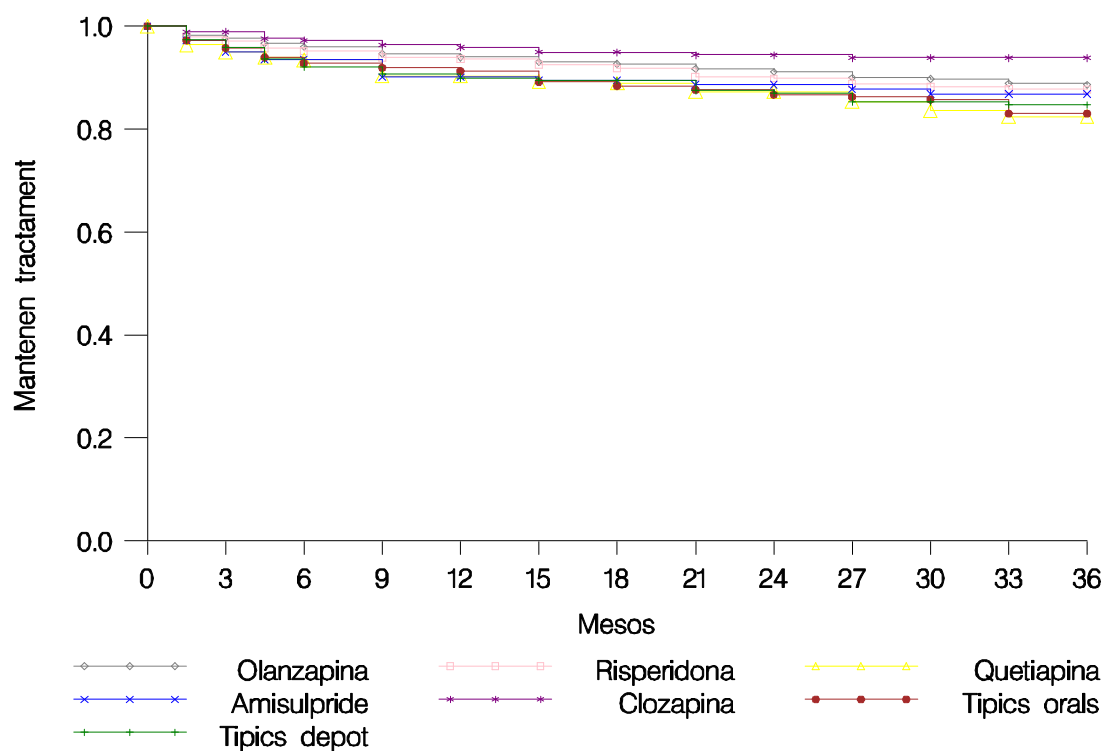
**Figura 3** Corba de Kaplan-Meier de temps fins a la discontinuació del tractament per intolerància per cohort



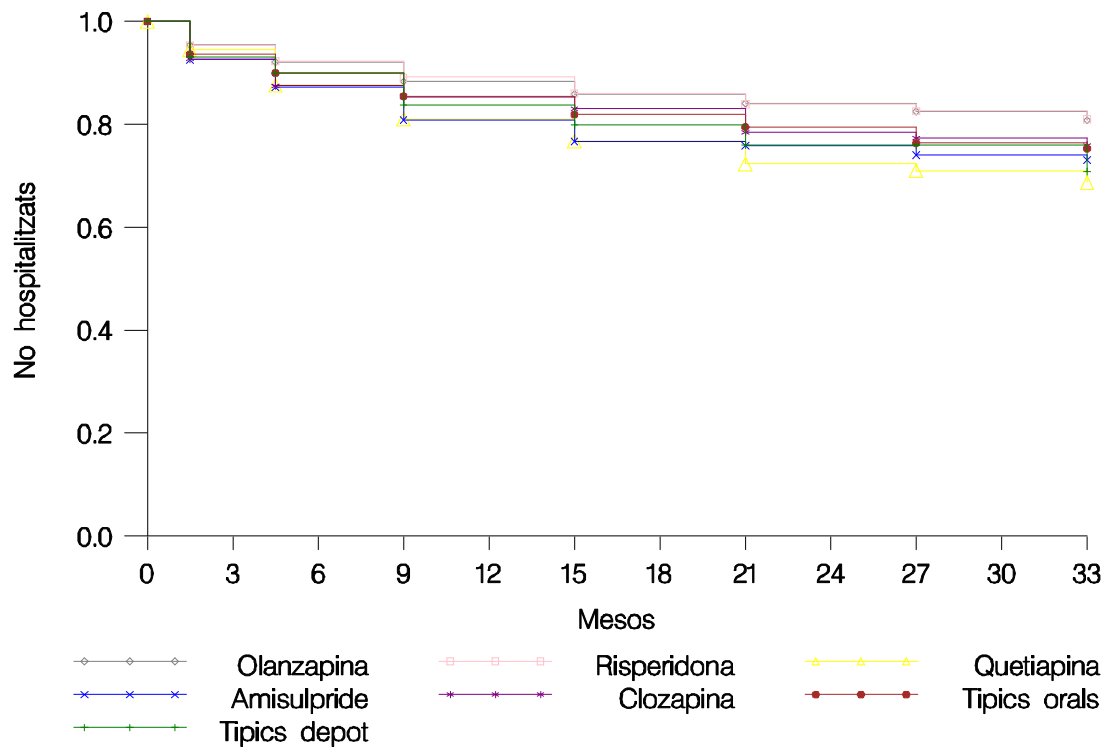
**Figura 4** Corba de Kaplan-Meier de temps fins a la discontinuació del tractament per falta de compliment per cohort



**Figura 5** Corba de Kaplan-Meier de temps fins a la discontinuació del tractament per requeriment del pacient per cohort



**Figura 6** Corba de Kaplan-Meier de temps fins a la hospitalització per cohort



### ***4.3 Avaluació de l'efectivitat del tractament antipsicòtic en termes de remissió simptomàtica***

Un total de 6516 pacients amb esquizofrènia es van incloure en aquestes anàlisis. La majoria dels pacients eren homes (un 58%) i l'edat mitjana dels pacients era de 40,2 anys. Tot i que un 10% dels pacients mai s'havien tractat amb antipsicòtics abans del començament de l'estudi, la majoria tenien la malaltia des de temps enrera (11,8 anys). Aproximadament un de cada cinc pacients tenia feina remunerada, i un 29% tenien parella en la visita basal. Tal i com era d'esperar donat el disseny de l'estudi SOHO, un 52% dels pacients van començar el tractament amb olanzapina a la visita basal.

La Taula 8 presenta les estimacions dels efectes dels tractaments sobre la remissió simptomàtica tant amb un model de regressió de GEE logístic (la metodologia "convencional"), com utilitzant les estimacions amb un MSM. A partir de la Taula 8, es pot comprovar que les estimacions amb el MSM són menys estadísticament significatives que les trobades amb el model "convencional". Tanmateix, en les estimacions dels dos models, el tractament amb olanzapina va estar més associat, de manera estadísticament significativa ( $p < 0,05$ ), a la remissió simptomàtica que els tractaments amb risperidona, quetiapina, o antipsicòtics típics. La diferència més sorprenent entre els dos models és el fet que la comparació entre clozapina i olanzapina no va ser estadísticament significativa amb el MSM ( $P = 0,8209$ ).

Per entendre el per què la comparació entre clozapina i olanzapina no va ser estadísticament significativa amb el MSM, mostrem la distribució (diagrames de caixa) del logaritme dels pesos IPT "estabilitzats" per ICG global previ al tractament tant per a olanzapina com per a clozapina (Figures 7 i 8, respectivament). A la Figura 7 corresponent a olanzapina, podem veure que els pesos són més grans per als valors

d'ICG més alts (més gravetat) que no pas pels valors d'ICG més baixos (menys gravetat). En canvi, per la clozapina (Figura 8) s'observa una tendència oposada, donant pesos més grans als pacients menys greus que, d'alguna manera, podrien estar poc representats a la mostra original.

La mitjana aritmètica (desviació estàndard; mínim; màxim) dels pesos IPT "estabilitzats" va ser de 1,079 (0,972; 0,004; 31,867) valor molt proper al valor esperat d'1. No obstant això, com una anàlisi de sensibilitat es va ajustar el MSM traient les observacions corresponents als pesos IPT "estabilitzats" més baixos que el percentil 1 (0,152) i més grans que el percentil 99 (4,331). Els resultats de l'anàlisi de sensibilitat van ser consistents amb els resultats anteriors.

En els resultats previs, tant en el cas del model "convencional" com del MSM, incloïen a les anàlisis només els pacients que completaven el seguiment de 3 anys o que com a molt faltaven només a una visita. Tanmateix, la metodologia del MSM es pot adaptar per tenir en compte pèrdues de seguiment no-intermitents, o dit en altres paraules, dades censurades per la dreta. Per això, com a anàlisi de sensibilitat per tenir en compte les diferències entre els pacients perduts durant el seguiment abans del final de l'estudi i els pacients en l'estudi durant tot el seguiment de 3 anys, es va ajustar un MSM incloent-hi totes les observacions disponibles fins a la primera visita faltant. Els resultats d'aquesta anàlisi de sensibilitat van ser consistents amb els resultats anteriors.

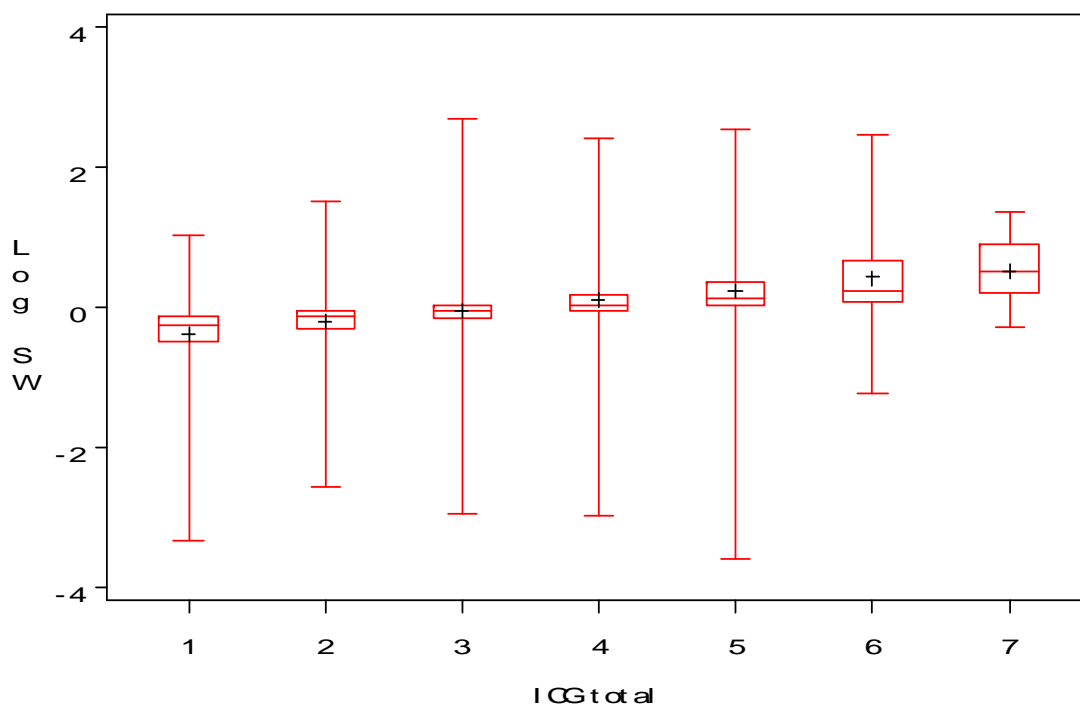
**Taula 8** Comparació de les estimacions “convencionals” (model GEE logístic) i de les estimacions de MSM per comparar l’efectivitat de múltiples tractaments per aconseguir la remissió (olanzapina és el tractament de referència)

Tractament	Estimacions "convencionals"			Estimacions MSM		
	OR	IC 95%		OR	IC 95%	
Amisulpride	0,726*	0,561	0,938	0,835	0,574	1,216
Clozapina	0,784*	0,649	0,946	1,038	0,753	1,430
Típics depot	0,592**	0,505	0,693	0,771*	0,622	0,956
Típics orals	0,636**	0,548	0,738	0,724*	0,527	0,995
Quetiapina	0,657**	0,563	0,766	0,729**	0,578	0,919
Risperidona	0,740**	0,661	0,829	0,764**	0,647	0,902
Combinació	0,637**	0,577	0,703	1,012	0,853	1,200

OR = odds ratio; IC = interval de confiança; GEE = Generalized Estimating Equations; MSM = Marginal Structural Model. Un OR <1 indica una versemblança menor de remissió simptomàtica comparativament amb el tractament amb olanzapina.

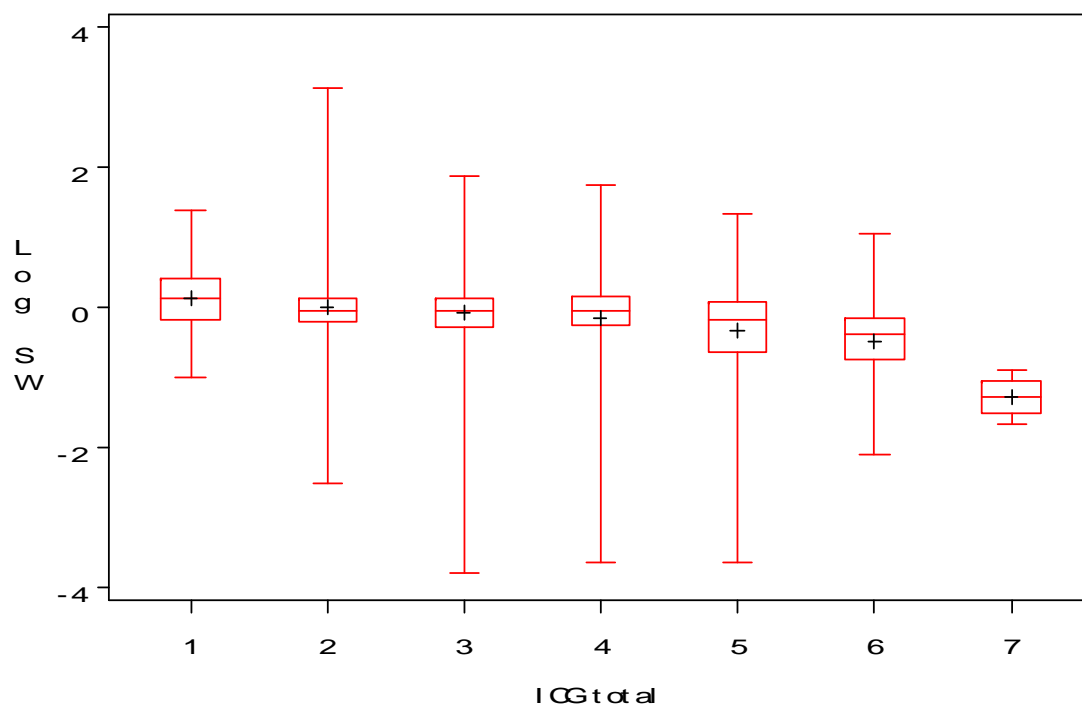
\* $0.05 > p > 0.01$ ; \*\* $p < 0.01$

**Figura 7** Diagrames de caixa dels logaritmes dels pesos "estabilitzats" inversos a la probabilitat del tractament (SW) per olanzapina per l'ICG total previ





**Figura 8** Diagrames de caixa dels logaritmes dels pesos "estabilitzats" inversos a la probabilitat del tractament (SW) per clozapina per l'ICG total previ



## 5 Discussió

*En aquesta secció es discuteixen els resultats de la tesi segons els diferents objectius establerts.*

### *5.1 Avaluació de l'efectivitat en termes de resposta al tractament antipsicòtic i de les possibles diferències de sexe associades*

Les troballes d'aquesta tesi semblen indicar que les dones amb esquizofrènia tractades amb antipsicòtics mostren una millor resposta al tractament comparades amb els homes. Aquests resultats són consistents per diferents antipsicòtics i són independents d'altres variables predictorres com l'edat i l'edat d'inici del tractament.

Les anàlisis de les diferències en resposta al tractament en símptomes positius, negatius, cognitius i depressius han mostrat que les dones responen millor que els homes en totes quatre dimensions. En aquesta tesi s'han investigat les possibles diferències de sexe entre els diferents grups de símptomes perquè existeix una controvèrsia al voltant de les possibles diferències de sexe en les diferents simptomatologies (Shtasel 1992, Usall 2000). En les anàlisis específiques de diferències de sexe en resposta al tractament antipsicòtic amb típics, s'ha trobat que les dones responen millor que els homes, i aquest resultat coincideix amb la majoria d'estudis que han explorat aquesta qüestió (Seeman 1989, Szymanski 1995, Robinson 1999), tot i que hi ha un estudi que no va trobar influència del sexe en la resposta al tractament (Pinals 1996).

En el cas dels antipsicòtics atípics, els resultats no van ser iguals per tots els antipsicòtics. La resposta a la clozapina va ser millor en les dones, mesurada en ICG total. Com era d'esperar per les característiques de la clozapina, els pacients tractats

amb aquesta medicació eren diferents de la resta de la mostra, mostraven una més gran gravetat en la primera visita i no mostraven diferències de sexe respecte a l'edat d'inici del tractament. Aquests resultats contrasten amb els resultats d'altres estudis els quals no van trobar diferències de sexe en la resposta de la clozapina (Perry 1991, Ciapparelli 2004), i fins i tot, d'altres estudis han trobat que les dones tenen una pitjor resposta al tractament amb clozapina (Lieberman 1994, Szymanski 1996).

El resultat trobat sobre diferències de sexe en resposta al tractament amb risperidona coincideixen amb els d'un estudi de Labelle (2001). En aquest estudi, que va incloure 330 pacients, els autors no van trobar diferències en la resposta al tractament amb risperidona entre homes i dones. Tant en el present treball com en el de Labelle, l'efectivitat del tractament va ser mesurada mitjançant l'escala ICG.

Els resultats trobats sobre les diferències de sexe en resposta al tractament amb olanzapina semblen indicar que les dones responen millor que els homes, tot i que els resultats no són conclouents. Tot i així, els resultats estan en la línia d'un treball de Goldsteien (2002) que va estudiar la resposta al tractament amb olanzapina amb una mostra de 1337 pacients (467 dones i 870 homes) i que va trobar que les dones tenien una significativament millor resposta al tractament que els homes.

Una de les fortaleces de les troballes d'aquesta tesi és el fet de que fins ara no s'ha portat a terme cap estudi amb una mostra tan gran com la que es presenta aquí. A més, el fet d'incloure resultats sobre la qualitat de vida percebuda pels pacients ens dona una perspectiva de la millora experimentada pels pacients.

Donat que l'estudi SOHO és un estudi observacional hi ha diversos aspectes del seu disseny que val la pena que es comentin. Primer, l'assignació del tractament no va ser aleatòria: els psiquiatres van decidir quin antipsicòtic i quina dosi havia d'iniciar el pacient. Això repercuteix en el fet que existeixen diferències basals entre les diferents

cohorts. Les anàlisis de regressió múltiple han estat ajustades per aquestes diferències basals per intentar disminuir els possibles biaixos de selecció. Estudis previs han trobat que quan els estudis observacionals han estat ben dissenyats i han aplicat metodologies d'anàlisis adients, les comparacions de les troballes entre els estudis aleatoritzats i els estudis observacionals no han mostrat diferències importants en l'estimació dels efectes dels tractaments (Benson 2000), tot i que d'altres estudis sí que han trobat discrepàncies (Kunz 2000, Deeks 2003). Segon, aproximadament la meitat dels pacients van començar tractament amb olanzapina degut al disseny de l'estudi (sobremostrejament de la cohort d'olanzapina). Això fa que les estimacions per l'olanzapina son més precises que per la resta antipsicòtics. Una altra limitació d'aquest estudi és que les avaluacions no es van fer cegues respecte al sexe. És a dir, si els psiquiatres participants en l'estudi van tendir a avaluar més positivament a les dones respecte als homes, els resultats de l'estudi es podrien veure afectats. Per últim, una altra limitació de l'estudi és que no es va controlar pel consum de tabac dels pacients, aquest consum pot afectar les concentracions plasmàtiques dels antipsicòtics i podria ser que fossin diferents entre homes i dones.

Per concloure, els resultats d'aquesta tesi suggereixen que el sexe és un predictor de la resposta al tractament antipsicòtic, tot i que la seva influència no és igual dintre de l'espectre dels diferents antipsicòtics. Més estudis amb un disseny controlat són necessaris per clarificar aquestes diferències entre fàrmacs.

## *5.2 Avaluació de l'efectivitat en termes de manteniment del*

### *tractament antipsicòtic i descripció dels efectes secundaris*

Les proporcions de manteniment de tractament antipsicòtic trobades a l'estudi SOHO van ser molt més altes que les trobades a l'estudi CATIE (Lieberman 2005). Mentre que d'un 64% a un 82% dels pacients a l'estudi CATIE discontinuaven la seva medicació abans dels 18 mesos de tractament, a l'estudi SOHO, les xifres als 18 mesos eren entre un 28% i un 55%, depenent de la medicació prescrita en la visita basal. Les troballes dels dos estudis van ser consistents en el fet que clozapina i olanzapina van mostrar les proporcions més altes de manteniment de medicació, comparativament amb la resta de medicacions. A SOHO quetiapina va presentar la proporció més petita de manteniment de la medicació.

El manteniment del tractament antipsicòtic s'ha considerat una bona mesura d'efectivitat del tractament ja que resumeix l'efectivitat sobre els símptomes de la malaltia, la tolerància i el compliment terapèutic (Swartz 2003). Les baixes proporcions de manteniment del tractament a l'estudi CATIE es van interpretar com una limitació important dels tractaments antipsicòtics en termes de la seva eficàcia (Lieberman 2005). Tot i que les medicacions antipsicòtiques tenen limitacions importants, les proporcions de manteniment de la medicació trobades a SOHO i en estudis basats en l'anàlisi de bases de dades grans (Covell 2002, Williams 1999) van ser molt més altes que les trobades a CATIE. Les proporcions de discontinuació dels tractaments a l'estudi CATIE estan molt més a prop de les trobades en assaigs clínics (Wahlbeck 2001) que a les trobades en la pràctica clínica rutinària.

El fet que a CATIE les medicacions s'assignessin de manera "cega" tant pel pacient com pel psiquiatra i el fet que la discontinuació no fos el final de l'estudi sinó el

començament d'una segona fase pot ajudar a explicar la diferència de les nostres troballes amb les de l'estudi CATIE. A més, els pacients inclosos a CATIE eren menys greus i van millorar menys, mesurats en termes d'ICG, que els pacients inclosos a SOHO.

Les comparacions entre les medicacions incloses a SOHO van mostrar que olanzapina i clozapina van ser els antipsicòtics més eficaços en termes de discontinuació del tractament, però també van mostrar que risperidona i els antipsicòtics típics estaven associats amb més SEP, i que l'olanzapina estava associada amb un increment de pes més gran.

Les dosis dels antipsicòtics atípics utilitzats a l'estudi SOHO van estar dintre dels rangs recomanats i van ser similars a les dosis emprades en assaigs clínics per a olanzapina, clozapina i risperidona (Tollefson 1997, McGorry 2003, Conley 2001). Tanmateix, les dosis de quetiapina i amisulpride per a molts pacients van estar per sota de les dosis recomanades, que estan per damunt dels 400 mg per dia per les dues medicacions (Curran 2002, Cutler 2002). Aquestes medicacions feia poc que havien estat introduïdes a Europa i podria ser que els psiquiatres que van participar a SOHO estiguessin menys familiaritzats amb el seu ús, fet que podria haver influït negativament als resultats d'aquestes medicacions en SOHO.

Els factors clínics associats a una menor discontinuació de la medicació van ser: ser socialment actiu, tenir un curs de més anys de la malaltia, no patir d'abús de substàncies i no presentar comportaments hostils, troballes que són consistents amb la majoria dels descobriments previs (Janssen 2006, Weiss 2002, Ascher-Svanum 2006). Sorprenentment, els pacients que rebien tractament per l'esquizofrènia per primera vegada en les seves vides van tenir una proporció més baixa de discontinuació de la medicació, fet que no coincideix amb resultats previs (Valenstein 2004).

Les troballes de tolerància de la medicació (proporcions més altes de SEP i dels símptomes relacionats amb la prolactina entre els pacients que prenen antipsicòtics típics i risperidona, proporcions més baixes d'efectes secundaris sexuals en els pacients que prenen quetiapina, i augments de pes més grans en els pacients que prenen olanzapina) són consistents amb estudis previs (Whitworth 1995, Peuskens 1998, Nasrallah 2003, Leucht 1999, Tarsy 2002). L'increment de pes va ser més gran en la cohort d'olanzapina en l'estudi SOHO, però va ser més baix que l'increment de pes registrat a l'estudi CATIE. Els resultats de tolerància de l'estudi SOHO són limitats donat que no es va realitzar cap prova de laboratori com part del procés de recollida de dades a causa de la natura observacional de l'estudi. A més, els resultats que s'han presentat sobre efectes secundaris són purament descriptius. Les comparacions amb l'estudi CATIE també haurien de tenir en compte que l'estudi CATIE no incloïa pacients de primer episodi o pacients resistents al tractament.

Unes quantes limitacions s'haurien de considerar per valorar aquests resultats. Primer, només els pacients que prenen monoteràpia antipsicòtica es van analitzar, la qual cosa pot implicar que els pacients més greus no van ser inclosos en les anàlisis. Tanmateix, la freqüència de teràpia de combinació de l'estudi SOHO va ser similar a la comunicada en d'altres estudis observacionals (Covell 2002). Segon, l'estudi SOHO és un estudi observacional i els pacients no es van aleatoritzar a l'hora de rebre el tractament. Tot i que això és també una de les virtuts de l'estudi ja que reflexa millor la pràctica clínica habitual, hi podria haver diferències no avaluades entre les cohorts de medicació que no s'haurien ajustat en els models de regressió i que, per tant, podrien confondre els resultats de l'estudi.

Tercer, a diferència de l'estudi CATIE, no podem identificar cap efecte secundari individual com a causa de la discontinuació del tractament, donat que els psiquiatres que

van participar a SOHO podien atribuir més d'una raó per la discontinuació de la medicació. Quart, tot i que la tasa de retenció de l'estudi va ser alta, no tots els pacients es van avaluar durant totes les visites de seguiment programades i és possible que això estigués influint els resultats. Finalment, donat que l'estudi es va centrar en l'olanzapina, només s'ha pogut comparar l'olanzapina amb la resta d'antipsicòtics.

En conclusió, els resultats de l'estudi SOHO en termes de manteniment del tractament antipsicòtic són consistents amb les diferències en l'eficàcia trobades a l'estudi CATIE, però també mostren que l'eficàcia dels antipsicòtics obtinguda en ACAs, doble cecs podrien ser una estimació inferior de l'efectivitat de la medicació en la pràctica clínica habitual degut a les restriccions del disseny d'aquests tipus d'estudis. Estudis aleatoritzats, però no cecs, podrien ser una millor aproximació per avaluar l'efectivitat dels antipsicòtics en termes de manteniment del tractament.



### *5.3 Avaluació de l'efectivitat del tractament antipsicòtic en termes de remissió simptomàtica i comparació de múltiples tractaments amb un MSM*

En aquesta tesi s'ha presentat una manera de comparar múltiples tractaments amb un MSM, i s'ha aplicat aquesta metodologia per analitzar els efectes de diversos tractaments antipsicòtics en la remissió simptomàtica en pacients amb esquizofrènia.

A més del MSM existeixen més models causals, com el propensity scoring (D'Agostino 1998, Rosenbaum 1983) i els “structural nested models” estimats pel mètode de “g-estimation” (Robins 2000). Tanmateix, el propensity scoring no té una generalització directa a estudis amb tractaments que varien amb el temps (Robins 2000) (com és el cas de l'estudi SOHO), i els “structural nested models” no poden ser usats per estimar els efectes de tractaments sobre resultats dicotòmics (Hernan 2001) (com els de remissió). Per això, es va triar un MSM per estimar els efectes causals dels tractaments antipsicòtics en la remissió simptomàtica de l'esquizofrènia.

Les anàlisis “convencionals” mostren una efectivitat superior de l'olanzapina vs. la clozapina. Tanmateix, aquesta troballa resultat sorprenent perquè estudis previs mostren de manera consistent que la clozapina és més efectiva que la resta d'antipsicòtics en el tractament de pacients resistents (Mauri 2003, McEvoy 2006). Una possible explicació d'aquest resultat seria que els pacients tractats amb clozapina fossin pacients més greus, resistents al tractament, que poden millorar amb tractament, però no prou per aconseguir la remissió simptomàtica.

D'acord amb les troballes del mètode “convencional”, les anàlisis amb MSM dels efectes dels tractaments antipsicòtics en la remissió pels pacients amb esquizofrènia van mostrar que els pacients que prenen olanzapina tenien més possibilitats de remissió que

els pacients que prenen risperidona, quetiapina, o antipsicòtics típics. En canvi les anàlisis amb MSM, no van trobar cap diferència significativa entre els tractaments amb clozapina i olanzapina.

Com s'ha vist a la secció de resultats, l'ús dels pesos IPT ha permès equilibrar les diferències de gravetat entre pacients a qui es va prescriure olanzapina i aquells a qui es va prescriure clozapina. Aquests resultats semblen ser consistents amb aquells de ACAs previs (Naber 2005).

Una limitació dels resultats presentats és que s'han inclòs en les anàlisis només aquells pacients que van completar el seguiment de 3 anys (o que van faltar com a màxim a una visita) i en una anàlisi de sensibilitat, les observacions dels pacients fins a la primera visita faltant. Per tant, la impossibilitat d'incloure observacions de visites posteriors a la primera visita faltant podria esbiaixar els resultats (Donders 2006, Gorelick 2006). Més recerca és necessària per aplicar MSMs en estudis observacionals amb patrons de "missings" intermitents, com el de l'estudi SOHO.

Una altra limitació de les anàlisis presentades és que per assegurar estimacions causals amb MSMs, no s'ha d'obviar cap variable de predicció que pugui influir en els resultats i no es pot excloure aquesta possibilitat. Tanmateix, això és també veritat per a totes les anàlisis estàndards.

Finalment, una limitació per tal d'utilitzar els mètodes que s'han presentat és el número de pacients inclosos en l'anàlisi, que ha de ser prou gran per poder ajustar tots els models que conformen el MSM. L'estudi SOHO és un base de dades gran però l'estimació dels pesos IPT per a tractaments múltiples amb bases de dades petites podria ser problemàtica.

En conclusió, els MSMs es poden utilitzar per comparar els efectes de múltiples tractaments i, sota algunes suposicions (informació acurada, no omissió de cap

confusor, censura no informativa i especificació correcta del model), els resultats es podrien considerar causals, independentment de la presència de variables confusores que varien amb el temps. A més, els MSMs poden millorar els resultats dels estudis observacionals, proporcionant un millor control dels biaixos de selecció respecte als mètodes convencionals, fent que els resultats obtinguts siguin consistents amb els dels ACAs.

## 6 Conclusions generals

1. Existeixen diferències d'efectivitat entre els diferents antipsicòtics en la pràctica clínica habitual de l'esquizofrènia mesurades tant en termes de resposta al tractament, temps de manteniment del tractament, com en termes de remissió clínica.
2. Les diferències són consistents entre les diferents mesures.
3. Les pacients dones que pateixen esquizofrènia en l'àmbit ambulatori tenen una millor resposta al tractament antipsicòtic que els homes.
4. Les diferències de sexe en la resposta al tractament antipsicòtic no són iguals per tots els antipsicòtics.
5. És possible comparar múltiples tractaments fent servir “marginal structural models” en estudis observacionals.
6. Fent servir tècniques adients com els “marginal structural models”, els resultats trobats en aquest estudi observacional són consistents amb els trobats prèviament en assaigs clínics aleatoritzats.

## 7 Índex de taules

**Taula 1** Característiques basals per cohort i sexe dels pacients

**Taula 2** Estimacions dels models multivariables de predictors de la resposta al tractament amb l'escala ICG i canvi en la Qualitat de Vida amb l'escala EQ-VAS

**Taula 3** Estimacions dels Odds Ratis per les diferències de sexe en la resposta al tractament en les diferents escales d'ICG (Positiva, Negativa, Cognitiva i Depressiva) ajustant per les diferències basals

**Taula 4** Estimacions de les diferències de sexe en la resposta en ICG total i el canvi en EQ-VAS per cohort ajustant per característiques basals

**Taula 5** Característiques sociodemogràfiques i clíniques basals per tractament i pel total la mostra

**Taula 6** Resultats de discontinuació del tractament per cohort

**Taula 7** Resultats de seguretat i tolerància per cohort

**Taula 8** Comparació de les estimacions “convencionals” (models GEE logístic) i de les estimacions de MSM per comparar l'efectivitat de múltiples tractaments per aconseguir la remissió (olanzapina és el tractament de referència)

## 8 Índex de figures

**Figura 1** Corba de Kaplan-Meier de temps fins a la discontinuació del tractament per qualsevol causa per cohort

**Figura 2** Corba de Kaplan-Meier de temps fins a la discontinuació del tractament per falta d'efectivitat per cohort

**Figura 3** Corba de Kaplan-Meier de temps fins a la discontinuació del tractament per intolerància per cohort

**Figura 4** Corba de Kaplan-Meier de temps fins a la discontinuació del tractament per falta de compliment per cohort

**Figura 5** Corba de Kaplan-Meier de temps fins a la discontinuació del tractament per requeriment del pacient per cohort

**Figura 6** Corba de Kaplan-Meier de temps fins a la hospitalització per cohort

**Figura 7** Diagrames de caixa dels logaritmes dels pesos "estabilitzats" inversos de la probabilitat del tractament (SW) per olanzapina per l'ICG total previ

**Figura 8** Diagrames de caixa dels logaritmes dels pesos "estabilitzats" inversos de la probabilitat del tractament (SW) per clozapina per l'ICG total previ

## 9 Glossari d'abreviacions

IMC	Índex de Massa Corporal
CATIE	Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness
ICG	Impressió Clínica Global
ICG-ESQ	Impressió Clínica Global - ESQizofrènia
DE	Desviació Estàndard
SEP	Símptomes ExtraPiramidals
EQ-5D	Euro Quality of Life - 5 dimensions
HR	Hazard Ratio
IC	Interval de Confiança
IPT	Inverse Probability to Treatment
MSM	Marginal Structural Model
OR	Odds Ratio
ACA	Assaigs Clínic Aleatoritzat
SOHO	Schizophrenia Outpatient Health Outcomes
SW	Pesos IPT "estabilitzats" (de l'anglès Stabilized Weight)
DT	Discinèsia Tardana
VAS	Escala Visual Anàloga

## **10 Fonts de finançament**

El doctorand, David Suarez Lamas, va rebre el suport econòmic del “Instituto de Salud Carlos III” del Ministeri de Sanitat i Consum (FIS CA05/0177).

L'estudi SOHO va ser finançat per Eli Lilly.



## 11 Bibliografía conjunta

Agresti A. *Categorical Data Analysis* (Second edition). Hoboken New Jersey: Wiley. 2002.

Andreasen NC. Symptoms, signs and diagnosis of schizophrenia. *Lancet* 1995; 346, 477-481.

Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *American Journal of Psychiatry* 2005;162:441–9.

Ascher-Svanum H, Faries DE, Zhu B, Ernst FR, Swartz MS, Swanson JW. Medication adherence and long-term functional outcomes in the Treatment of schizophrenia in usual care. *Journal of Clinical Psychiatry* 2006. 67:453-60.

Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *New England Journal Medicine* 2000; 34, 1878–1886.

Ciapparelli A, Ducci F, Carmassi C, Carlini M, Paggini R, Catena M, Bottai M, Dell’Osso M. Predictors of response in a sample of treatment-resistant psychotic patients on clozapine. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2004; 254, 343-346.

Cole SR, Hernan MA, Robins JM, Anastos K, Chmiel J, Detels R, Ervin C, Feldman J, Greenblatt R, Kingsley L, Lai S, Young M, Cohen M, Munoz A. Effect of highly active antiretroviral therapy on time to acquired immunodeficiency syndrome or death using marginal structural models. *American Journal of Epidemiology* 2003; 158:687–94.

Cole SR, Hernan MA, Margolick JB, Cohen MH, Robins JM. Marginal structural models for estimating the effect of highly active antiretroviral therapy initiation on CD4 cell count. *American Journal of Epidemiology* 2005; 162:471–8.

Conley RR, Mahmoud R. A randomized double-blind study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder. *American Journal of Psychiatry* 2001; 158:765–774.

Cook NR, Cole SR, Hennekens CH. Use of a marginal structural model to determine the effect of aspirin on cardiovascular mortality in the Physicians' Health Study. *American Journal of Epidemiology*. 2002;155(11):1045-53.

Covell NH, Jackson CT, Evans AC, Essock SM. Antipsychotic prescribing practices in Connecticut's Public Mental Health System: rates of changing medications and prescribing styles. *Schizophrenia Bulletin* 2002; 28: 17–29.

Curran MP, Perry CM. Spotlight on amisulpride in schizophrenia. *CNS Drugs* 2002; 16(3):207–211.

Cutler AJ, Goldstein JM, Tumas JA. Dosing and switching strategies for quetiapine fumarate. *Clinical Therapeutics* 2002; 24:209–222.

D'Agostino RB. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Statistics in Medicine* 1998; 17:2265–81.

Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Archives of General Psychiatry*. 2003; 60:553-564.

Deeks JJ, Dinnes J, D'Amico R, Sowden AJ, Sakarovitch C, Song F, Petticrew M, Altman DG. Evaluating non-randomised intervention studies. *Health Technology Assessments*. 2003;7(27):iii-x, 1-173.

Di Paolo T. Modulation of brain dopamine transmission by gender steroids. *Review of Neuroscience* 1994; 5(1), 27-42

Donders AR, van der Heijden GJ, Stijnen T, Moons KG. Review: A gentle introduction to imputation of missing values. *Journal of Clinical Epidemiology* 2006; 59:1087–91.

Doyle AC, Pollack MH. Establishment of remission criteria for anxiety disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2003;64(suppl 15):40–45.

Emsley R, Oosthuizen P. Evidence-based pharmacotherapy of schizophrenia. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2004; 7(2), 219-238.

Evans S, Li L. A comparison of goodness of fit tests for the logistic GEE model. *Statistics in Medicine*. 2005; 24:1245–1261.

Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. *Fundamentals of clinical trials*. St Louis: Mosby-Year Book; 1996.

Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *British Medical Journal*. 2000; 321:1371-1376.

Goldstein JM, Cohen LS, Horton NJ, Lee H, Andersen S, Tohen M, Crawford A, Tollefson G. Gender differences in clinical response to olanzapine compared with haloperidol. *Psychiatry Research* 2002; 110(1), 27-37

Gorelick MH. Bias arising from missing data in predictive models. *Journal of Clinical Epidemiology* 2006; 59:1115–23.

Guy, G., *Clinical Global Impression*. In: *ECDEU assessment manual for psychopharmacology*, revised. Rockville, MD: National Institute of Mental Health. 1976.

Hafner H, Behrens S, De Vry J, Gattaz WF. An animal model for the effects of estradiol on dopamine-mediated behavior: implications for gender differences in schizophrenia. *Psychiatry Research* 1991; 38, 125-134.

Haro JM, Edgell ET, Jones PB, Alonso J, Gavart S, Gregor KJ, Wright P, Knapp M; SOHO Study Group. The European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) study: rationale, methods and recruitment. *Acta Psychiatr Scand*. 2003a;107(3):222-32.

Haro JM, Kamath SA, Ochoa S, Novick D, Rele K, Fargas A, Rodríguez MJ, Rele R, Orta J, Kharveng A, Araya S, Gervin M, Alonso J, Mavreas V, Lavrentzou E, Lontos N, Gregor K, Jones PB, SOHO Study Group. The Clinical Global Impression - Schizophrenia scale: a simple instrument to measure the diversity of symptoms present in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2003b; 107 (Suppl 416), 16-23.

Haro JM, Edgell E, Novick D, Alonso J, Kennedy L, Jones P, et al. Effectiveness of antipsychotic treatment for schizophrenia: 6-month results of the pan-European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2005; 111:220–231.

Haro JM, Kontodimas S, Negrin MA, Ratcliffe M, Suarez D, Windmeijer F. Methodological aspects in the assessment of treatment effects in observational health outcomes studies. *Applied Health Economics and Health Policy* 2006; 5:11–25.

Haro JM, Ochoa S, Gervin M, Mavreas V, Jones P. Assessment of remission in schizophrenia with the CGI and CGI-SCH scales. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2007; 115:163–4.

Hernan MA, Brumback B, Robins JM. Marginal structural models to estimate the causal effect of Zidovudine on the survival of HIV-positive men. *Epidemiology* 2000; 11:561–70.

Hernan MA, Brumback B, Robins JM. Marginal structural models to estimate the joint causal effect of nonrandomized treatments. *Journal of the American Statistical Association* 2001; 96:440–8.

Hernan MA, Brumback B, Robins JM. Estimating the causal effect of Zidovudine on CD4 count with a marginal structural model for repeated measures. *Statistics in Medicine* 2002; 21:1689–709.

Hernan MA. A definition of causal effect for epidemiological research. *Journal of Epidemiology and Community Health* 2004a; 58:265–71.

Hernan MA, Hernández-Díaz S, Robins JM. A structural approach to selection bias. *Epidemiology*. 2004b;15(5):615-25.

Hernan MA, Robins JM. Estimating causal effects from epidemiological data. *Journal of Epidemiology and Community Health* 2006; 60:578–86.

Horton NJ, Bebhuk JD, Jones CL, Lipsitz SR, Catalano PJ, Zahner GE, Fitzmaurice GM. Goodness-of-fit for GEE: an example with mental health service utilization. *Statistics in Medicine* 1999; 18(2):213-22.

Hosmer DW, Lemeshow S. A goodness of fit test for the multiple logistic regression model. *Communications in Statistics, Part A: Theory and Methods* 1980; 10:1043 – 1069.

Janssen B, Gaebel W, Haerter M, Komaharadi F, Lindel B, Weinmann S. Evaluation of factors influencing medication compliance in inpatient treatment of psychotic disorders. *Psychopharmacology* 2006; 187(2):229-36

Joffe MM, Ten Have TR, Feldman HI, Kimmell SE. Model selection, confounder control, and marginal structural models: Review and new applications. *American Statistician* 2004; 58:272–9.

Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, Murray RM, Markwick A, Lewis SW. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Archives of General Psychiatry*. 2006; 63(10):1079-87.

Kane JM, Leucht S, Carpenter D, Docherty JP. Expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary. *Journal of Clinical Psychiatry* 2003; 64(Suppl 12):5–19.

Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric

disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry* 1994; 52, 8-19.

Kim C, Feldman HI, Joffe M, Tenhave T, Boston R, Apter AJ. Influences of earlier adherence and symptoms on current symptoms: a marginal structural models analysis. *J Allergy and Clinical Immunology*. 2005;115(4):810-4.

Klungel OH, Martens EP, Psaty BM, Grobbee DE, Sullivan SD, Stricker BH, Leufkens H, de Boer A. Methods to assess intended effects of drug treatment in observational studies are reviewed. *Journal of Clinical Epidemiology* 2004; 57:1223–31.

Kunz R, Oxman AD. The unpredictability paradox: review of empirical comparisons of randomised and non-randomised clinical trials. *British Medical Journal*. 1998;317(7167):1185-90.

Labelle A, Light M, Dunbar F. Risperidone treatment of outpatients with schizophrenia: no evidence of gender differences in treatment response. *Canadian Journal of Psychiatry* 2001; 46(6): 534-541.

Laird NM, Ware JH. Random effects models for longitudinal data. *Biometrics* 1982; 38, 963–974.

Leung A, Chue P. Gender differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2000; 101, 3-38.



Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, Kissling W. 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. *Schizophrenia Research* 1999; 35:51–68.

Liang KY, Zeger SL. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika* 1986; 73:13–22.

Lieberman JA, Safferman AZ, Pollack S, Szymanski S, Johns C, Howard A, Kronig M, Bookstein P, Kane JM. Clinical effects of clozapine in chronic schizophrenia: Response to treatment and predictors of outcome. *American Journal of Psychiatry* 1994; 151, 1744-1752.

Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. for the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. *New England Journal of Medicine* 2005; 353:1209–1223.

Linde K, Streng A, Hoppe A, Weidenhammer W, Wagenpfeil S, Melchart D. Randomized trial vs. observational study of acupuncture for migraine found that patient characteristics differed but outcomes were similar. *Journal of Clinical Epidemiology* 2007; 60:280–7.

Mauri MC, Volonteri LS, Dell'Osso B, Regispani F, Papa P, Baldi M, Bareggi SR. Predictors of clinical outcome in schizophrenic patients responding to clozapine. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2003; 23:660–4.

McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA, Swartz MS, Perkins DO, Keefe RS, Davis CE, Severe J, Hsiao JK; CATIE Investigators. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *American Journal of Psychiatry* 2006; 163:600–10.

McGorry PD, Killackey E, Lambert M, Elkins K, Lambert T. Summary Australian and New Zealand Clinical Practice Guidelines for the treatment of schizophrenia. *Australasian Psychiatry* 2003; 11(2):1–13.

Melkersson K, Dahl ML. Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics: literature review and clinical implications. *Drugs* 2004; 64(7):701-23.

Naber D, Riedel M, Klimke A, Vorbach EU, Lambert M, Kuhn KU, Bender S, Bandelow B, Lemmer W, Moritz S, Dittmann RW. Randomized double blind comparison of olanzapine vs. clozapine on subjective well-being and clinical outcome in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2005;111:106–15.

Nasrallah H. A review of the effect of atypical antipsychotics on weight. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28:83–96.

Nierenberg AA, Wright EC. Evolution of remission as the new standard in the treatment of depression. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1999;60(suppl 22):7–11.

Perry PJ, Miller DD, Arnott SV, Cadoret RJ. Clozapine and norclozapine plasma concentrations and clinical response of treatment refractory schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry* 1991; 148, 231-235.

Peuskens J, Sienaert P, De Hert M. Sexual dysfunction: the unspoken side-effect of antipsychotics. *European Psychiatry* 1998; 13(Suppl 1):23–30.

Pinals DA, Malhotra AK, Missar CD, Picar D, Breier A. Lack of gender differences in neuroleptic response in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 1996; 22(3), 215-222.

Robins JM. Association, causation, and marginal structural models. *Synthese* 1999; 121:151–79.

Robins JM, Hernan MA, Brumback B. Marginal structural models and causal inference in epidemiology. *Epidemiology* 2000; 11:550–60.

Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM, Geisler S, Koreen A, Sheitman B, Chakos M, Mayerhoff B, Bilder R, Goldman R, Lieberman JA. Predictors of treatment response from a first-episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *American Journal of Psychiatry* 1999; 156 (4), 544-549.

Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 1983; 70:41–55.

Rubin DB. Estimating causal effects from large data sets using propensity scores. *Annals of Internal Medicine* 1997; 127(8 Pt 2):757–63.

Sackett DL, Haynes RB, Tugwell P. *Clinical Epidemiology. A Basic Science for Clinical Medicine*. Boston: Little, Brown and Company, pp 159–169. 1985.

SAS Institute Inc. SAS software, version 9.1. Cary, NC: SAS Institute, Inc. 2003.

Schatzberg AF, Cole JO, DeBattista C. *Manual of Clinical Psychopharmacology*. Washington. American Psychiatric Publishing 2005.

Seeman MV. Neuroleptic prescriptions for men and women. *Social Pharmacology* 1989; 3, 219-236.

Seeman MV. The role of estrogen in schizophrenia. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 1996; 21, 123-127.

Shtasel DL, Gur RE, Gallacher F, Heimberg C, Gur RC. Gender differences in the clinical expression of schizophrenia. *Schizophrenia Research* 1992; 7, 225-231.

Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Byerly MJ, Glick ID, Canive JM, McGee MF, Simpson GM, Stevens MC, Lieberman JA. The National Institute of Mental Health

Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Project: Schizophrenia trial design and protocol development. *Schizophrenia Bulletin* 2003; 29: 15–31.

Swartz MS, Perkins DO, Stroup TS, McEvoy JP, Nieri JM, Haak DC. Assessing clinical and functional outcomes in the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Project Schizophrenia Trial. *Schizophrenia Bulletin* 2003; 29: 33–43.

Szymanski S, Lieberman JA, Alvir JM, Mayerhoff D, Loebel A, Geisler S, Chakos M, Koreen A, Jody D, Kane J, Woerner M, Cooper T. Gender differences in onset of illness, treatment response, course and biological indexes in first episode schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry* 1995; 152, 698-703.

Szymanski S, Lieberman JA, Pollack S, Kane JM, Safferman AZ, Munne R, Umbricht D, Woerner M, Masiar S, Kronig M. Gender differences in neuroleptic nonresponsive clozapine-treated schizophrenics. *Biological Psychiatry* 1996; 39, 249-254.

Tarsy D, Baldessarini RJ, Tarazi FI. Effects of newer antipsychotics on extrapyramidal function. *CNS Drugs* 2002; 16:23–45.

Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, Lazarus JM, Hernán MA, Camargo CA Jr, Thadhani R. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *Journal of the American Society of Nephrology* 2005;16(4):1115-25.

Thase ME. Redefining antidepressant efficacy toward long-term recovery. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1999;60(suppl 6):15–19.

Tollefson GD, Beasley CM Jr, Tran PV, Street JS, Krueger JA, Tamura RN, Graffeo KA, Thieme ME. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia, schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaboration study. *American Journal of Psychiatry* 1997; 154:457–465.

Usall J, Ochoa S, Araya S, Gost A, Busquets E y Grupo NEDES. Sintomatología y género en la esquizofrenia. *Actas Españolas de Psiquiatría* 2000; 28 (4), 219-223.

Valenstein M, Blow FC, Copeland LA, McCarthy JF, Zeber JE, Gillon L, Bigham CR, Stavanger T. Poor antipsychotic adherence among patients with schizophrenia: medication and patient factors. *Schizophrenia Bulletin* 2004; 30, 255–264.

Voruganti L, Cortese L, Oyewumi L, Cernovsky Z, Awad A. Comparative evaluation of conventional and novel antipsychotic drugs with reference to their subjective tolerability, side-effect profile and impact on quality of life. *Schizophrenia Research*. 2000; 43:135-145.

Wahlbeck K, Cheine M, Essali A, Adam C. Evidence for clozapine's effectiveness in schizophrenia: a systematic review and metanalysis of randomized clinical trials. *American Journal of Psychiatry* 1999; 156, 990-999.

Wahlbeck K, Tuunainen A, Ahokas A, Leucht S. Dropout rates in randomised antipsychotic drug trials. *Psychopharmacology* 2001; 155:230–233.

Wang C, Vlahov D, Galai N, Cole SR, Baretta J, Pollini R, Mehta SH, Nelson KE, Galea S. The effect of HIV infection on overdose mortality. *AIDS*. 2005;19(9):935-42.

Weiss KA, Smith TE, Hull JW, Piper AC, Huppert JD. Predictors of risk of nonadherence in outpatients with schizophrenia and other psychotic disorders. *Schizophrenia Bulletin* 2002; 28:341-9.

Whitworth AB, Fleischhacker W. Adverse effects of antipsychotic drugs. *International Clinical Psychopharmacology* 1995; 9(Suppl 5):21–27.

Wiersma D, Wanderling J, Dragomirecka E, Ganey K, Harrison G, An Der Heiden W, Nienhuis FJ, Walsh D. Social disability in schizophrenia: its development and prediction over 15 years in incidence cohorts in six European centres. *Psychological Medicine* 2000; 30(5), 1155-67.

Williams A. EuroQoL – a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990; 16, 199–208.

Williams CL, Johnstone BM, Kesterson JG, Javor KA, Schmetzer AD. Evaluation of antipsychotic and concomitant medication use patterns in patients with schizophrenia. *Medical Care* 1999; 37: AS81–AS86.

Yamaguchi T, Ohashi Y. Adjusting for differential proportions of second-line treatment in cancer clinical trials. Part I: structural nested models and marginal structural models to test and estimate treatment arm effects. *Statistics in Medicine*. 2004;23(13):1991-2003.

Zeger SL, Liang KY. Longitudinal data analysis for discrete and continuous outcomes. *Biometrics* 1986;42:121–30.



## 12 Annex: Publicacions de la tesi

### Article 1

**Autors (per ordre de signatura):** Judith Usall, David Suarez, Josep Maria Haro.

**Títol:** Sex differences in response to antipsychotic treatment in outpatients with schizophrenia.

**Revista, any i número:** Psychiatry Research, 2007;153(3):225-231.

**Factor d'impacte de la revista:** 2'310 segons ISI Journal Citation Reports 2006.

### Article 2

**Autors (per ordre de signatura):** Josep Maria Haro, David Suarez, Diego Novick, Jacqueline Brown, Judith Usall, Dieter Naber.

**Títol:** Three year antipsychotic effectiveness in the outpatient care of schizophrenia: observational versus randomized studies results.

**Revista, any i número:** European Neuropsychopharmacology, 2007;17(4):235-244.

**Factor d'impacte de la revista:** 3'794 segons ISI Journal Citation Reports 2006.

### Article 3

**Autors (per ordre de signatura):** David Suarez, Josep Maria Haro, Diego Novick, Susana Ochoa.

**Títol:** Marginal structural models might overcome confounding when analyzing multiple treatment effects in observational studies.

**Revista, any i número:** Journal of Clinical Epidemiology, 2008; 61(6):525-530.

**Factor d'impacte de la revista:** 2'440 segons ISI Journal Citation Reports 2006.