



Efectos Metabólicos de los Antipsicóticos Atípicos

Metabolic Effects Associated to Atypical Antipsychotics

M.T.Amboage Paz, *J.A. Díaz Peromingo

Institución: Servicio de Psiquiatría. Complejo Hospitalario Juan Canalejo. A Coruña;

*Servicio de Medicina Interna. Hospital da Barbanza. Riveira

Resumen

Se ha relacionado el uso de antipsicóticos atípicos con un incremento del riesgo cardiovascular de los pacientes que los reciben de forma habitual. Un aspecto importante a tener en cuenta es la mayor prevalencia de algunos factores de riesgo cardiovascular en la población psiquiátrica. Sin embargo, varios estudios apuntan a un papel importante en la génesis o empeoramiento de dicho riesgo por parte de los fármacos antipsicóticos atípicos. También parece claro que no todos estos fármacos son iguales en términos de aumento del riesgo tanto desde el punto de vista del metabolismo hidrocárbónico como del lipídico. Así, olanzapina y clozapina tienen un perfil de riesgo mayor que quetiapina y risperidona y en el lado opuesto se encuentran aripiprazol, sertindol y ziprasidona.

Palabras clave

Síndrome metabólico, antipsicóticos atípicos, esquizofrenia, metabolismo glucídico.

Summary

The use of atypical antipsychotics has been related to an increase in cardiovascular risk in patients taking such medications. An important issue is the greater prevalence of some cardiovascular risk factors in the psychiatric population. Nevertheless, some reports point to atypical antipsychotics as causative agents in the developing and worsening of cardiovascular risk. It seems that not all antipsychotics play the same role in terms of lipid or glucose disturbances. In this sense, olanzapine and clozapine show a worse metabolic profile as compared to quetiapine and risperidone whereas aripiprazole, sertindole or ziprasidone show the best profile.

key words

Metabolic syndrome, atypical antipsychotics, schizophrenia, glucose metabolism.

Introducción

En la actualidad, existe controversia sobre el posible incremento del riesgo cardiovascular que pueden producir los llamados fármacos antipsicóticos atípicos y ha generado una gran cantidad de trabajos científicos y comentarios editoriales en los últimos años. Además, en este sentido, Agencias Reguladoras de distintos países han hecho recomendaciones sobre su uso y las precauciones que se debían seguir en

pacientes que iban a recibir dichos fármacos, en especial en tratamientos prolongados (1-3).

Por otro lado, es bien conocido que los pacientes diagnosticados de ciertas enfermedades mentales como la esquizofrenia, tienen una expectativa de vida más reducida que la de la población general. Para tratar de explicar esta situación, se han involucrado varias causas



siendo las más importantes la mayor prevalencia y peor pronóstico de enfermedades cardiovasculares, enfermedades infecciosas y del aparato respiratorio (4). Dada la enorme prevalencia de las enfermedades cardiovasculares en la población general de los países industrializados, las variables metabólicas asociadas, que pueden influir en el peor pronóstico de los pacientes psiquiátricos cobran un elevado interés. En el presente trabajo vamos a referirnos pues a los componentes metabólicos que componen el cluster de los factores de riesgo cardiovascular en relación con el uso de fármacos antipsicóticos atípicos tratando de dilucidar las diferencias existentes entre los distintos fármacos en términos de riesgo cardiovascular.

Riesgo metabólico y enfermedad mental

En el campo metabólico, estrechamente ligado a las enfermedades cardiovasculares, se ha visto que existen tanto en la población general como en los enfermos psiquiátricos, factores de riesgo modificables. En este sentido, la población psiquiátrica tiende a tener una mayor prevalencia de consumo de tabaco, sedentarismo o falta de ejercicio físico y una dieta más rica en grasas saturadas que son las más aterogénicas (5). Del mismo modo se ha visto también que otros factores de riesgo cardiovasculares, algunos auténticas entidades nosológicas de por sí, como son la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 y la hiperlipemia son más habituales en los pacientes esquizofrénicos que en la población general (6). Todos estos factores unidos han llevado a una elevada prevalencia de un cluster de anomalías metabólicas en los pacientes con ciertas patologías psiquiátricas que llevan a que cumplan los criterios diagnósticos del síndrome metabólico (7) tanto si se usan los criterios diagnósticos del National Cholesterol Education Program, 3rd Adult Panel Treatment (NCEP-ATP III) (8) como de la International Diabetes Federation (IDF) (9).

En lo que se refiere al peso, los pacientes con enfermedades mentales tienen una prevalen-

cia de sobrepeso y obesidad de 2 a 3 veces mayor que la de la población general (10). Las causas de esta mayor prevalencia no están totalmente claras y se han involucrado desde la mayor presencia de un estatus socioeconómico más bajo a un estilo de vida menos saludable pasando por el uso de fármacos antipsicóticos (11).

Antipsicóticos atípicos y síndrome metabólico

Los desórdenes esquizofreniformes son muy complejos y suelen precisar en ocasiones la instauración de tratamientos a largo plazo. Por ello, monitorizar frecuentemente el riesgo cardiovascular puede ser particularmente importante en estos pacientes si existen fármacos potencialmente lesivos a dicho nivel. Habitualmente, los pacientes con esquizofrenia presentan un patrón de dislipemia denominado mixto con un incremento en los niveles de triglicéridos por un lado y una reducción en los de colesterol HDL o ligado a lipoproteínas de alta densidad (12). Además, estos pacientes presentan con mayor frecuencia alteraciones en el metabolismo glucídico que la población general tales como glucemia basal alterada, intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2 con una prevalencia estimada de dichas alteraciones del 15–18% representando un incremento aproximado de 3 veces lo esperado para la población general (13).

En común, estos desórdenes metabólicos llevan a una prevalencia estimada del síndrome metabólico del 37% en pacientes con esquizofrenia en comparación con el 24% de la población general suponiendo un incremento de 4 veces el riesgo de padecer síndrome metabólico tras ajustar por edad y sexo, siendo los componentes aislados del síndrome más frecuentes la obesidad abdominal y la hipertrigliceridemia (14).

Efectos concretos de los antipsicóticos atípicos

El incremento del peso corporal es el efecto adverso más común relacionado con el uso



de antipsicóticos atípicos. Este incremento se observa ya tras las primeras semanas de tratamiento con una progresión posterior durante varios años (15). Diferentes estudios han mostrado que la clozapina y la olanzapina inducen un mayor incremento del peso corporal que la risperidona (16), quetiapina (17) o ziprasidona (18). A nivel del metabolismo hidrocarbonado, se ha comunicado que la olanzapina incrementa los parámetros de resistencia a la insulina tales como el HOMA (HOMeostasis Model Assessment) (18). En el estudio CATIE, el que ha incluido hasta la fecha el mayor número de pacientes con esquizofrenia (19) los pacientes que recibían antipsicóticos atípicos mostraron un incremento del peso corporal medio del 7% tras 18 meses, presentando los mayores incrementos los pacientes que recibían olanzapina. Olanzapina también presentó el mayor aumento en cifras de glucemia basal y hemoglobina glicosilada A1c. La ziprasidona es el antipsicótico atípico que muestra el perfil glucémico menos negativo. El colesterol total y los triglicéridos también aumentan en pacientes que reciben olanzapina y quetiapina y en algunos estudios disminuyeron ligeramente en aquellos pacientes a tratamiento con risperidona y sobre todo con ziprasidona (20).

Probablemente, la mayor parte de estos cambios en el perfil lipídico se puedan explicar por el incremento en el peso corporal. Con aripiprazol esto es diferente posiblemente porque produce menor incremento ponderal (21). Reversibilidad de cuadros de diabetes mellitus de reciente comienzo en pacientes recibiendo antipsicóticos y detectada tempranamente, ha sido observada tras cambiar el tratamiento previo con otro antipsicótico atípico por aripiprazol (22). Amisulpride produce probablemente también escaso incremento de peso corporal y baja incidencia de hiperlipemia si lo com-

paramos con otros antipsicóticos atípicos como clozapina y olanzapina (23). Un perfil similar en términos de un moderado incremento de peso se ha asociado también a uso de sertindol (24).

CONCLUSIÓN

El uso de fármacos antipsicóticos atípicos se ha extendido en los últimos años a la par que la aparición del un mayor riesgo cardiovascular en los pacientes afectos de determinadas patologías psiquiátricas. Si bien el estilo de vida juega un papel fundamental, existe controversia sobre el impacto de dichos fármacos en pacientes con tratamientos prolongados y sobre su papel en términos de incremento de los niveles de colesterol y alteración del metabolismo glucídico. Si bien no existe suficiente evidencia hasta la fecha se puede afirmar que, en términos de alteraciones metabólicas e incremento de peso, olanzapina y clozapina son los fármacos que más producen estas alteraciones seguidos por risperidona y quetiapina. Si bien hay menos estudios, parece que ziprasidona, aripiprazol y sertindol tienen un papel mucho menos importante en la génesis de estas alteraciones.

Los médicos responsables del cuidado de estos enfermos deberían estar atentos a la aparición de estas anomalías para cambiar de tratamiento cuando es posible o tratar estas alteraciones si el paciente está controlado con el antipsicótico atípico pautado.

Correspondencia:

María Teresa Amboage Paz.
Servicio de Psiquiatría,
Complejo Hospitalario Juan Canalejo.
I 5000 A Coruña.
e-mail: maampaz@hotmail.com





BIBLIOGRAFÍA

1. Medwatch. The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program. 2003 Safety–Alert Risperdal (risperidone). Dear healthcare professional letter. 2003. Web address: <http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/risperdal.htm>. Acceso: 13/01/2008.
2. Committee on Safety of Medicine, London, DoH. Atypical antipsychotic drugs and stroke. 2004. Web access: <http://www.mhra.gov.uk>. Acceso: 13/01/2008.
3. Bullock R. Treatment of behavioural and psychiatric symptoms in dementia: implications of recent safety warnings. *Curr Med Res Opin.* 2005; 21: 1–10.
4. Casey D. Metabolic issues and cardiovascular disease in patients with psychiatric disorders. *Am J Med* 2005; 118: Suppl 2: 15S–22S.
5. Goff DC, Cather C, Evins AE, Henderson DC, Freudenreich O, Copeland PM, Bierer M, Duckworth K, Sacks FM. Medical morbidity and mortality in schizophrenia: guidelines for psychiatrists. *J Clin Psychiatry.* 2005; 66: 183–194.
6. Hennekens CH. Increasing global burden of cardiovascular disease in general populations and patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2007; 68 (suppl 4): 4–7.
7. Newcomer JW. Antipsychotic medications: metabolic and cardiovascular risks. *J Clin Psychiatry.* 2007; 68 (suppl 4): 8–13.
8. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U. S. *Diabetes Care.* 2005; 28: 2745–2749.
9. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. www.idf.org
10. Holt R. Obesity, an epidemic of the 21 first century: an update for psychiatrists. *J Psychopharmacol.* 2005; 19 Suppl: 6–15.
11. Susce MT, Villanueva N, Díaz F, De León J. Obesity and associated complications in patients with severe mental illnesses. A cross sectional survey. *J Clin Psychiatry.* 2005; 66: 167–173.
12. Kato M, Currier M, Villaverde O, González Blanco M. The relation between body fat distribution and cardiovascular risk factors in patients with schizophrenia. A cross sectional pilot study. *J Clin Psychiatry.* 2005; 7: 115–118.
13. Bushe C, Paton C. The potential impact of antipsychotics on lipids in schizophrenia: is there enough evidence to confirm a link? *J Psychopharmacol.* 2005; 19 Suppl 6: 76–83.
14. Taylor D, Young C, Mohamed R, Paton C, Walwyn R. Undiagnosed impaired fasting glucose and diabetes mellitus amongst inpatients receiving antipsychotic drugs. *J Psychopharmacol.* 2005; 19 Suppl 6: 182–186.
15. Allison DB, Casey DE. Antipsychotic–induced weight gain: a review of the literature. *J Clin Psychiatry.* 2001; 62 Suppl 7: 22–31.
16. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, Weiden PJ. Antipsychotic–induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry.* 1999; 156: 1686–1696.
17. Bobes J, Rejas J, García–García M, Rico–Villademoros F, García–Portilla MP, Fernández I, Hernández G; EIRE Study Group. Weight gain in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine or haloperidol: results of the EIRE study. *Schizophr Res.* 2003; 62: 77–88.
18. Simpson GM, Glick ID, Weiden PJ, Romano SJ, Siu CO. Randomized, controlled, double–blind multicenter comparison of the efficacy and tolerability of ziprasidone and olanzapine in acutely ill inpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry.* 2004; 161: 1837–47.
19. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med.* 2005; 353: 1209–23.
20. Newcomer JW, Haupt DW. The metabolic effects of antipsychotic medications. *Can J Psychiatry.* 2006; 51: 480–91.
21. McQuade RD, Stock E, Marcus R, Jody D, Gharbia NA, Vanveggel S, Archibald D, Carson WH. A comparison of weight change during treatment with olanzapine or aripiprazole: results from a randomized, double–blind study. *J Clin Psychiatry.* 2004; 65 Suppl 18: 47–56.
22. De Hert M, Hanssens L, van Winkel R, Wampers M, Van Eyck D, Scheen A, Peuskens J. A Case Series: Evaluation of the Metabolic Safety of Aripiprazole. *Schizophr Bull.* 2007; 33: 823–830.
23. Rettenbacher MA, Ebenbichler C, Hofer A, Kemmler G, Baumgartner S, Edlinger M, Hummer M, Lechleitner M, Fleischhacker WW. Early changes of plasma lipids during treatment with atypical antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol.* 2006; 21: 369–72.
24. Baptista T, Kin NM, Beaulieu S, de Baptista EA. Obesity and related metabolic abnormalities during antipsychotic drug administration: mechanisms, management and research perspectives. *Pharmacopsychiatry.* 2002; 35: 205–19.