



Universidad de Valladolid. Facultad de Medicina

Dpto. Biología Celular, Histología y Farmacología

GRADO EN NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA

Curso 2014-2015

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**DETERMINANTES DEL AUMENTO DE
PESO EN PACIENTES TRATADOS CON
ANTIPSICÓTICOS. ESTUDIO DE
CASOS Y CONTROLES**

Autora: Silvia Martín Novoa

Tutor: Alfonso Carvajal García-Pando

Índice

ÍNDICE

- Resumen.....3
- Introducción
 - Mecanismo de acción.....4
 - Farmacocinética.....4-5
 - Usos terapéuticos.....5
 - Clasificación.....5-10
- Material y métodos
 - Diseño.....11
 - Población.....11
 - Captación de pacientes.....11-12
 - Período de estudio.....13
 - Casos y controles.....13
 - Variables independientes.....13-14
 - Análisis estadístico.....14
- Resultados
 - Peso corporal.....17
 - Factores de riesgo.....18-19
- Discusión
 - Hallazgos principales.....19-20
 - Limitaciones del estudio y líneas futuras.....20
 - Enfoque nutricional.....21
- Conclusiones.....22
- Bibliografía.....23-25

Resumen

RESUMEN

Cuando se pauta un tratamiento con fármacos antipsicóticos, sobre todo los de segunda generación, hay que tener en cuenta su efecto sobre el metabolismo, ya que una de las consecuencias más destacadas es la ganancia de peso. El presente estudio busca conocer los determinantes del aumento de peso en pacientes tratados con antipsicóticos. Se ha utilizado un diseño de casos y controles, disponiendo de una muestra de 158 sujetos, donde 53 componían los casos y 105 los controles. Se consideraron variables de estudio, el IMC inicial, la edad, el lugar de residencia y la enfermedad cardiovascular.

A través de un análisis de regresión logística binaria se estudia la asociación entre las variables anteriormente dichas, con el aumento de peso en los pacientes tratados.

La variable IMC inicial, OR 2,47 (1,19 - 5,13), y la variable edad, OR 4,79 (1,7 - 13,4), se han asociado de manera notable con el aumento de peso. A pesar de que las variables lugar de residencia y enfermedad cardiovascular resultaron en un principio relevantes, no guardaron una asociación estadísticamente significativa.

Palabras clave: Antipsicóticos, aumento de peso, estudio de casos y controles.

Introducción

INTRODUCCIÓN

Hasta mediados de la década de los cincuenta no se disponía de fármacos activos para el tratamiento de las enfermedades psiquiátricas graves. Fue en 1952 cuando aparecieron las fenotiazinas para el tratamiento de las psicosis graves, como la esquizofrenia o el síndrome maníaco-depresivo; de esta forma se inauguró la era de la psicofarmacología¹.

Con posterioridad, se han sintetizado nuevos derivados como la prometazina, la piritiazina, la dietazina, la etopropazina, finalizando con la clorpromazina introducida por los psiquiatras franceses Jean Delay y Pierre Deniker², dando lugar así a lo que hoy conocemos como antipsicóticos o neurolepticos.

Mecanismo de acción

Dentro del grupo de los antipsicóticos hay numerosas moléculas, con estructura química muy heterogénea pero con una característica común, su actividad antidopaminérgica, bloqueando los receptores dopaminérgicos cerebrales D₂³. Las diferencias entre ellos se deben a su afinidad por los distintos receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos y por otros subtipos de receptores noradrenérgicos, colinérgicos e histaminérgicos. Por tanto, además de la acción antipsicótica, poseen otras acciones farmacológicas¹.

Farmacocinética

La absorción de los antipsicóticos administrados por boca es variable, y generalmente se alcanzan concentraciones plasmáticas pico en 1 a 4 horas. Existen preparados intramusculares de varios antipsicóticos, y se producen efectos 15 minutos después a la administración. Los antipsicóticos inyectables tienen una biodisponibilidad mucho mayor que los orales. La metabolización se produce fundamentalmente en el hígado, por subfamilias de el enzima citocromo P450 (CYP) como el 2D6, el 1A2 y el 3A4, en gran parte por oxidación, de modo que estos agentes muy liposolubles son convertidos en metabolitos hidrosolubles y excretados en orina y heces. La excreción de los antipsicóticos suele ser lenta debido a su acumulación en el tejido adiposo. La mayoría

Introducción

de los antipsicóticos convencionales, suelen estar ligados a proteínas (85-90%). Suelen tener una vida media de 24 horas o más².

Usos terapéuticos

Los medicamentos antipsicóticos se crearon para ayudar a las personas que tienen psicosis, un síntoma de las enfermedades mentales graves, ayudando a aliviar los síntomas y a mejorar su calidad de vida. Actualmente son un grupo de fármacos utilizados frecuentemente para el tratamiento de procesos psiquiátricos (demencia, esquizofrenia o trastorno bipolar) así como en otros procesos de diversas etiologías (vértigo, privación alcohólica, etc.)^{1,4}.

Estos fármacos, se emplean también para el tratamiento de trastornos asociados a conductas agresivas y perturbadoras en los trastornos del desarrollo persistentes (trastorno autista, síndrome de Rett, trastorno desintegrativo infantil, trastorno de Asperger, trastorno generalizado del desarrollo no especificado), trastornos de comportamiento perturbador (p. ej., trastorno disocial, trastorno negativista desafiante), trastornos de la conducta alimentaria, retraso mental, trastornos por déficit de atención/hiperactividad graves y trastornos de tics como el trastorno de La Tourette⁵.

Son muy eficaces en la esquizofrenia, que es una enfermedad mental grave, siendo el principal tratamiento farmacológico para esta enfermedad desde los últimos 60 años, con más del 90% de respuesta en los brotes agudos³. Son utilizados para prevenir futuros episodios y para la mejoría de los síntomas entre episodios⁶. La esquizofrenia tiene una prevalencia en España entre el 0,2% y 0,7% de la población⁷.

Actualmente la optimización del tratamiento antipsicótico se ve limitada por la elevada variedad interindividual en respuesta y tolerancia de estos fármacos, dependiendo así de factores genéticos, clínicos, ambientales y sociales⁸.

Clasificación

La elección de un tipo u otro de antipsicótico depende de las características personales y yatrogenia en posibles ocasiones anteriores.

Por sus características, efectos sobre los síntomas psicóticos y por sus posibles efectos adversos, se los ha clasificado en dos grandes grupos:

Introducción

- Antipsicóticos típicos o de primera generación:

Estos antipsicóticos son llamados también clásicos, antagonistas dopaminérgicos, neurolépticos y antipsicóticos clásicos⁹, dependiendo del enfoque y punto histórico donde los situemos, siendo introducido el primer antipsicótico clorpromazina en 1952¹⁰.

Dichos antipsicóticos tienen una absorción muy buena tanto por vía oral como parenteral, siendo la vía oral la más impredecible. Cuando está disponible la vía intramuscular alcanza picos plasmáticos más eficaces que por vía oral. El metabolismo suele ser hepático y tienen una semivida de eliminación entre 10 y 30 horas, pero esta eliminación es parcial, debido a su alta liposolubilidad, una gran parte se acumula en tejido adiposo, pulmón o cerebro¹¹.

Los que están autorizados por el Estado español son la clorpromazina, haloperidol, levomepromazina, perfenazina, periciazina, pimozida, sulpirida, tioproperazina, trifluoperazina, y zuclopentixol, clasificándose a su vez en tres grandes grupos según su potencia antipsicótica: alta potencia (como haloperidol), potencia intermedia (como perfenazina) y baja potencia (como clorpromazina)⁶.

Son eficaces para reducir la mayor parte de los síntomas positivos (alucinaciones, delirios, conductas extrañas) debido al antagonismo de los receptores dopaminérgicos D2 en la vía mesolímbica^{6, 9, 11}.

Estos antipsicóticos son prácticamente ineficaces sobre los síntomas negativos y los efectos adversos incluso en algún caso empeoran los síntomas de la enfermedad. Debido a esto, no son los fármacos de primera elección en algunas enfermedades con por ejemplo la esquizofrenia^{11, 12}.

Pueden ocurrir los siguientes efectos adversos^{3, 6, 9, 10, 11}:

- ✓ Síntomas extrapiramidales: incluyen distonías agudas, síndrome neuroléptico maligno, acatisia, parkinsonismo y disquinesia tardía. El bloqueo de los receptores dopaminérgicos D2 en vía nigroestriada produce estos efectos. Producen su efecto terapéutico en un 60-80% de ocupación D2, mientras que el 75-80% de la ocupación del receptor D2 conduce a síntomas extrapiramidales agudos.
- ✓ Hipotensión ortostática: efecto bloqueante alfa-adrenérgico central y periférico.

Introducción

- ✓ Efectos anticolinérgicos y antiadrenérgicos: se manifiestan con sequedad de boca, visión borrosa, taquicardia y estreñimiento entre otros. Aparecen el 10-15% de los pacientes.
 - ✓ Sedación: efectos antagonistas sobre los receptores histaminérgicos, adrenérgicos y dopaminérgicos. Suele ocurrir en las fases iniciales del tratamiento.
 - ✓ Otros efectos: convulsiones, efectos alérgicos y dermatológicos, efectos hepáticos, efectos oftalmológicos, efectos cardiovasculares, aumento de peso, efectos sobre la función sexual y efectos hematológicos.
- Antipsicóticos atípicos o de segunda generación:

A partir de los años 80, comenzaron a desarrollarse los antipsicóticos atípicos, caracterizados por una baja afinidad por receptores dopaminérgicos D2 y una alta afinidad por otros neuroreceptores, en particular 5-HT_{2A}. Parecían tener importantes ventajas con respecto a los predecesores, incluyendo una mayor eficacia para la sintomatología positiva, negativa (debido al bloqueo serotoninérgico) y afectiva, así como una mejor tolerabilidad^{3, 10, 13}.

Los que están autorizados por el Estado Español son la clozapina, risperidona, olanzapina, paliperidona, sertinol, quetiapina, ziprasidona, amisulpride y aripiprazol⁶.

La esquizofrenia y otras enfermedades mentales graves a menudo comienzan en la adolescencia y el tratamiento de los adolescentes con psicosis generalmente incluye la administración de fármacos antipsicóticos, siendo los nuevos los más aceptados¹⁴.

Este tipo de antipsicóticos, son un grupo de fármacos introducidos sucesivamente para el tratamiento de enfermedades psiquiátricas crónicas, en consideración a una menor frecuencia de efectos adversos extrapiramidales, debido al bloqueo dopaminérgico selectivo de estos, respecto a los antipsicóticos clásicos, siendo esta la diferencia principal entre los dos tipos de antipsicóticos. La prescripción de estos fármacos ha aumentado en los últimos años, tanto en población pediátrica como en la adulta, aunque a pesar de mejorar la calidad de vida de los pacientes, se les asocia con algunos efectos adversos, observándose sobre todo en pacientes con esquizofrenia^{3, 8,}

¹⁵.

Introducción

La hiperprolactinemia es uno de los efectos adversos de estos fármacos, debido a la falta de inhibición tónica dopaminérgica de la secreción de prolactina por vía hipotalámica en el tracto tuberoinfundibular, dando a su vez lugar a hipogonadismo, galactorrea y amenorrea entre otros. Estos hallazgos en que el aumento de los niveles de prolactina origina una pérdida de los efectos protectores de los estrógenos, incrementa el riesgo de padecer una patología cardíaca y en las mujeres osteoporosis, sin embargo esto no ha podido ser comprobado todavía¹⁶.

Actualmente existe una controversia entre el posible incremento del riesgo cardiovascular que puedan producir estos fármacos, sobre todo en tratamientos prolongados, con diversas investigaciones y comentarios científicos¹⁷. Se dice que producen síncope o problemas de conducción cardíaca, siendo mayores los casos donde se administran de forma concomitante bloqueadores de los canales de calcio, antiuréticos (hipokalemia) o β -bloqueadores (bradicardia), y en los casos de alcoholismo (hipomagnesemia)¹⁶.

Únicamente existen datos sobre el efecto de quetiapina sobre la función tiroidea. En algunos estudios se ha observado que este fármaco reduce los niveles de tiroxina (T4) total en suero, aunque no se conoce el mecanismo de este efecto, pero posiblemente puede estar relacionado con el metabolismo de la competencia de las hormonas tiroideas y la quetiapina por la UDP-glucuronosiltransferasa^{5, 18}.

La intolerancia a los hidratos de carbono y la diabetes mellitus 2 en pacientes que toman estos fármacos, tienen una prevalencia 2-3 veces superior al de la población general de similar edad^{17, 19}. Estos fármacos actúan inhibiendo las células beta del páncreas y disminuyendo la acción periférica de la insulina²⁰. Surge como consecuencia del aumento de peso e insulinoresistencia. Se ha propuesto que la serotonina desempeña un papel importante en la regulación de la homeostasis de la glucosa y, por lo tanto, como factor causante de diabetes mellitus y, tal vez, de hiperlipidemia^{16, 21}.

La dislipemia en estos pacientes, en ocasiones se manifiesta de manera mixta con el incremento de triglicéridos, elevación del LDL colesterol y la reducción del HDL colesterol^{17, 21, 22}.

En relación al peso, el sobrepeso y la obesidad constituyen un riesgo de 2 y 3 veces mayor en la población psiquiátrica, siendo los fármacos antipsicóticos un importante

Introducción

factor de predisposición a ello, observándose desde las primeras semanas de tratamiento siendo progresivo y continuo, y se ha visto que es el efecto adverso más común con el uso de antipsicóticos atípicos, condicionando así un menor cumplimiento terapéutico y un mayor riesgo de recaídas. Los mecanismos responsables de la ganancia de peso continúan en investigación, pero según el modo de acción de estos fármacos, que presentan una alta afinidad por algunos receptores implicados en el control del peso como los receptores de serotonina, noradrenalina, dopamina y principalmente histamina H1, donde el tratamiento con estos antipsicóticos podría alterar en el sistema nervioso central la sensación de hambre y saciedad, lo que dificulta el control del apetito. Allison publica un metaanálisis con más de 80 estudios, donde se incluyeron antipsicóticos de primera y segunda generación, concluyendo que la ganancia de peso era mayor en pacientes con fármacos que tienen mayor potencia, es decir, los de segunda generación^{16, 17, 19, 20, 21}.

La clozapina y la olanzapina son los que inducen a un mayor incremento de peso e incremento del índice de masa corporal (IMC)^{17, 19, 23}, y un aumento en los niveles de colesterol y triglicéridos o bien un mayor riesgo de padecer diabetes mellitus 2²⁴. La olanzapina puede ser un fármaco algo más eficaz que algunos otros antipsicóticos de segunda generación, donde esta pequeña superioridad en eficacia debe sopesarse frente a un aumento de peso mayor y problemas metabólicos asociados a la mayoría de los otros antipsicóticos de segunda generación, excepto clozapina²⁵.

Conocido también como Síndrome de Resistencia a la insulina o Síndrome X, el Síndrome metabólico fue descrito en 1923 por el médico sueco Eskil Kylin, siendo muy frecuente en enfermedades mentales de forma 2-4 veces superior en esta población, aunque es una entidad que se está convirtiendo en uno de los principales problemas de salud pública del siglo XXI, pues ha demostrado aumentar en 3 veces la prevalencia de la enfermedad cardiovascular en población general²⁶. La obesidad central es un componente del síndrome metabólico, un conjunto de factores de riesgo cardiovascular ligados a una mayor mortalidad²³, constituyendo como criterios diagnósticos la intolerancia a la glucosa, la obesidad, la hipertensión arterial y la dislipidemia. La clozapina y la olanzapina se asocian con mayor riesgo de Síndrome metabólico.^{5, 27, 28, 29, 30}

La clozapina fue el primer antipsicótico atípico eficaz¹⁰, y es la droga antipsicótica más efectiva disponible actualmente³¹, pero el aumento de peso y la resistencia a insulina en niños y adolescentes se desconoce pero se suponen más vulnerables que en adultos^{5,32}.

Introducción

La olanzapina es la que produce un mayor aumento del apetito y del peso, y por ello desarrolla Síndrome metabólico²⁰.

Los efectos adversos de los antipsicóticos atípicos varían en función del sexo de los pacientes. Las mujeres tienen un peso medio inferior al de los hombres, y además, a nivel farmacocinético tienen un menor aclaramiento de algunos antipsicóticos como la clozapina y olanzapina. En el futuro es necesario tener en cuenta la variable género al hacer el cálculo de la dosis y valoración de efectos secundarios tras el tratamiento antipsicótico, ya que se ha visto que en algunos estudios presentan 5 veces más posibilidades de aumentar el peso tras un tratamiento prolongado con antipsicóticos³³. En los estudios CATIE y CLAMORS entre otros, se ha encontrado una asociación entre el Síndrome metabólico y el género, donde las mujeres presentaban mayor prevalencia²⁹.

Entre todos los efectos adversos descritos anteriormente causados por los antipsicóticos, los efectos endocrinos y metabólicos se sitúan entre los más preocupantes, por lo que esto ha promulgado el interés por estudiar algunas de las posibles causas que hacen posible la ganancia de peso en pacientes que toman este tipo de fármacos.

Por lo tanto, el objetivo de este trabajo es, determinar los posibles factores de riesgo interindividuales que hacen posible el aumento de peso en pacientes que inician el tratamiento con fármacos antipsicóticos.

Material y Métodos

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Se ha llevado a cabo un estudio observacional, longitudinal, analítico, prospectivo, de casos y controles anidados en una cohorte, donde la variable dependiente será el aumento de peso, tomando los datos de los sujetos recogidos en el estudio ICARO.

El estudio ICARO se está llevando a cabo en la actualidad; se trata de un estudio de cohortes, multicéntrico y prospectivo. En dicho estudio, se lleva a cabo el seguimiento de pacientes en tratamiento con uno o varios antipsicóticos en el ámbito de Castilla y León; el objetivo principal es conocer la influencia de las interacciones entre factores genéticos y ambientales en el aumento de peso, elaborando un modelo predictivo que recoja esos factores, y de esa manera poder optimizar el uso de antipsicóticos con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes. En este estudio participan investigadores del Centro de Estudios sobre la Seguridad de los Medicamentos (CESME), genetistas vinculados al Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM) de la Universidad de Valladolid y distintos profesionales sanitarios relacionados en particular con la Psiquiatría, entre otros investigadores.

Población

Para la realización del presente estudio, se obtuvieron datos de pacientes tratados con antipsicóticos durante al menos 3 meses. La muestra de estudio comprende todos aquellos pacientes que están diagnosticados o no con algún trastorno descrito en el DSM IV (Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales), y que van a comenzar el tratamiento con uno o varios antipsicóticos.

Captación de pacientes

La captación de los pacientes se ha llevado a cabo en unidades hospitalarias, centros de día, consultas ambulatorias, consultas de atención primaria, consultas privadas, farmacias, residencias sociosanitarias y asociaciones de pacientes, a través de los miembros del equipo que desempeña la actividad asistencial, así como por medio de la red de investigadores colaboradores formada por psiquiatras, médicos,

Material y Métodos

farmacéuticos, psicólogos o enfermeros de Castilla y León, estimándose reclutar 15 pacientes cada uno por tres años. Cuando se identifica un paciente de interés, que reúne los criterios para ser incluido en el estudio, el investigador colaborador es el que le invita a participar, exponiendo las principales características del estudio. Después, cuando se obtiene el consentimiento del paciente para participar en el estudio, este deberá firmar el formulario de consentimiento informado, atendiendo así al cumplimiento de las condiciones éticas, recogido en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, Básica Reguladora de la Autonomía del paciente y de Derechos y Obligaciones en Materia de Información y documentación clínica. Los colaboradores que acceden o conocen datos proporcionados por los pacientes para el desarrollo del estudio, deberán mantener la confidencialidad de los mismos, de acuerdo a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

Cuando el paciente se presta a participar en el estudio después de haberle proporcionado toda la información anterior, se recogerá un conjunto de datos a través de una encuesta, antes de comenzar el tratamiento con antipsicóticos. La recogida de datos corre a cargo del monitor del estudio:

- ✓ Datos generales: especialista de contacto, nombre y apellidos, fecha de nacimiento, edad, sexo, dirección, teléfono, fecha de recogida, nivel educativo, profesión actual y situación laboral.
- ✓ Datos clínicos somáticos, nutricionales y de actividad física: historia clínica (incluyendo antecedentes personales y familiares), cuestionario de actividad física y estudio dietético (registro de 24h).
- ✓ Determinación de variables antropométricas: peso, talla, índice de masa corporal, perímetro braquial y cintura/cadera. Para dichas variables, se emplearon los siguientes materiales: estadiómetro móvil, báscula y cinta métrica inextensible.

Inmediatamente después del reclutamiento del paciente, el investigador colaborador notificará al centro de coordinación del estudio (CESME) los datos necesarios para la identificación y posterior contacto con el paciente.

En posesión de los datos anteriores, es cuando el paciente podrá iniciar el tratamiento con antipsicóticos, y de esta manera poder seguir la evolución del paciente, en especial en este caso en su evolución en el ámbito nutricional.

Material y Métodos

Período de estudio

Durante el periodo de estudio, a lo largo de los doce meses siguientes al día de la captación, se llevan a cabo 4 entrevistas con el paciente (basal, a los 3 meses, a los 6 meses y al final, a los 12 meses). Las entrevistas deberán programarse y serán llevadas a cabo en el centro coordinador, sala del hospital, centro de salud, etc. También se obtiene una muestra de sangre de los pacientes para estudios genéticos. El presente estudio se centrará únicamente en lo ocurrido en los 3 primeros meses del tratamiento.

Casos y controles

Para el presente análisis es importante la repetición del estudio antropométrico en la entrevista a los 3 meses, de manera que se podrá comparar el peso al iniciar el estudio sin tratamiento antipsicótico y a los 3 meses posteriores, donde ya se ha iniciado y seguido el tratamiento. Atendiendo a la evolución del peso a los 3 meses, quedará dividida la muestra en dos grupos, los casos y los controles. Se ha definido como casos, aquellos pacientes en los que se observa que a los 3 meses de iniciado el tratamiento antipsicótico, han aumentado su peso en un 5% sobre el peso inicial, cuando aún no habían comenzado el tratamiento. De igual modo, se consideran controles, aquellos pacientes que habiendo recibido tratamiento antipsicótico, no han aumentado su peso inicial más de un 5%.

Variables independientes

A partir de los datos que poseemos, plantearemos algunos como posibles determinantes del aumento de peso de dichos pacientes tratados. Serían los siguientes:

- ✓ Índice de masa corporal (IMC) inicial: es una medida de asociación entre la masa (kg) y la talla (m²) de un individuo. Dichos datos podemos obtenerlos a través del estudio antropométrico realizado, para así decretar si los pacientes se encuentran en el rango de peso normal o por el contrario, identificar pacientes con exceso de peso (sobrepeso u obesidad) (Tabla 1). De esta manera obtenemos dos grupos, los que se encuentran en normalidad

Material y Métodos

nutricional (IMC <25) y los que no se encuentran en normalidad nutricional (IMC >25)

Tabla 1. Criterios SEEDO para identificar la normalidad y exceso de peso según el IMC

Categoría	IMC (kg/m ²)
Peso insuficiente	<18,5
Peso normal	18,5 - 24,9
Sobrepeso grado I	25 - 26,9
Sobrepeso grado II (preobesidad)	27 - 29,9
Obesidad tipo I	30 - 34,9
Obesidad tipo II	35 - 39,9
Obesidad tipo III (mórbida)	40 - 49,9
Obesidad tipo IV (extrema)	≥50

- ✓ Edad: debido al amplio rango de edad de la muestra, la dividiremos en dos grupos, los pacientes menores de 60 años, y los pacientes mayores de 60 años.
- ✓ Lugar de residencia: ya que el estudio se lleva a cabo en Castilla y León, la procedencia de nuestros pacientes es muy variada. Para uniformar dicha muestra, haremos dos grupos, uno con los individuos que viven en el medio urbano, y otro con los individuos que viven en el medio rural.
- ✓ Enfermedad cardiovascular: puesto que los fármacos antipsicóticos se ha visto que causan algunas enfermedades cardiovasculares, se ha dividido la muestra en pacientes que presentan enfermedad cardiovascular y en aquellos que no presentan enfermedad cardiovascular antes de iniciar el tratamiento.

Análisis estadístico

Para analizar los datos recogidos en el estudio, se ha utilizado un análisis multivariante a través de un modelo de regresión logística binaria, para así poder medir la asociación de las variables independientes y el aumento de peso. Al tratarse de un estudio de casos y controles, mediremos dicha asociación mediante la *Odds Ratio* (OR), con un intervalo de confianza (IC) al 95%, siendo el nivel de significación estadística determinado a $p < 0,05$.

El programa estadístico SPSS v.20, fue empleado para el análisis de datos.

Resultados

RESULTADOS

La muestra inicial de 192 pacientes se vio reducida en 34 (17,7%); de los 34 abandonos, 22 eran hombres y 12 mujeres. El abandono, fue motivado por diversas causas, de tal manera, que la muestra final utilizada ha sido de 158 individuos. En nuestra muestra, se han identificado dos grupos para su comparación tal y como puede observarse en la Figura 1, el grupo de casos, con 53 pacientes (33,5%), y el de controles, con 105 pacientes (66,5%).

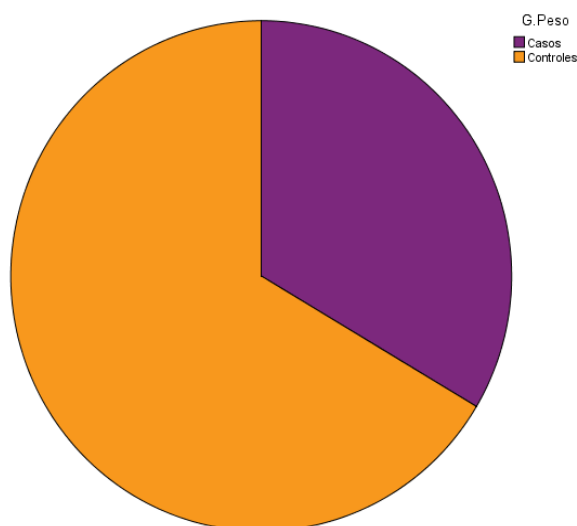


Figura 1. Distribución de la muestra en casos y controles

Peso corporal

El peso basal en los casos fue de promedio 66,6 Kg y a los 3 meses de 71,1 Kg; el peso aumentó un 7% de promedio. Sin embargo, los controles inicialmente tenían un peso de 66,6 Kg y a los tres meses presentaban un peso de 66,5 Kg, sufriendo así una variación de peso insignificante con respecto a la diferencia significativa que han sufrido los casos.

Resultados

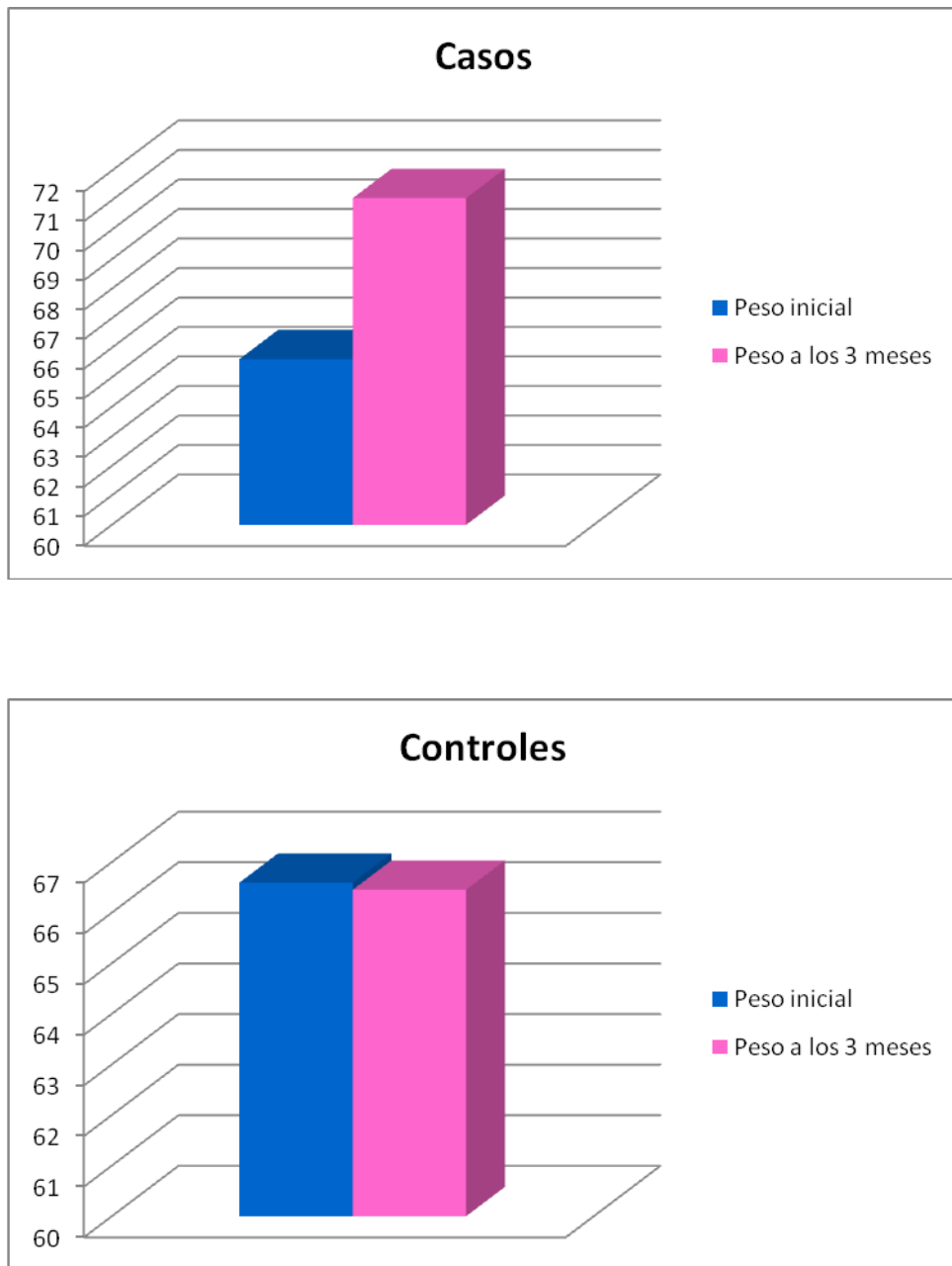


Figura 2. Variación del peso en casos y controles a los tres meses

Factores de riesgo

Se ha analizado la distribución de las características de la muestra de los casos y de los controles (tabla 2), donde están presentes el IMC inicial, la edad, el sexo, la gravedad (definiendo aquel paciente como grave cuando presenta al menos dos diagnósticos más a parte del diagnóstico psiquiátrico), el lugar de residencia, hábito

Resultados

tabáquico, algunas co-morbilidades, intervención quirúrgica, diagnósticos psiquiátricos anteriores, el perímetro de la cintura o el índice cintura-cadera.

		Número (%)	
		Casos (n= 53)	Controles (n= 105)
IMC inicial			
<25 (<i>Normopeso o bajo peso</i>)	33 (62,3)	40 (38,1)	
>25 (<i>Sobrepeso u obesidad</i>)	20 (37,7)	65 (61,9)	
Edad			
<60 años	45 (84,9)	51 (48,6)	
>60 años	8 (15,1)	54 (51,4)	
Sexo			
<i>Hombre</i>	23 (43,4)	36 (34,3)	
<i>Mujer</i>	30 (56,6)	69 (65,7)	
Gravedad			
<i>No grave</i>	38 (71,7)	54 (51,4)	
<i>Grave</i>	15 (28,3)	51 (48,6)	
Lugar de residencia			
<i>Medio urbano</i>	37 (69,8)	90 (85,7)	
<i>Medio rural</i>	16 (30,2)	15 (14,3)	
Hábito tabáquico			
<i>No fumador</i>	25 (47,2)	77 (73,3)	
<i>Fumador</i>	28 (52,8)	28 (26,7)	
Co-Morbilidades			
<i>Enfermedad Cardíaca</i>	11 (20,8)	43 (41)	
<i>Enfermedad Tumoral</i>	4 (7,5)	14 (13,3)	
<i>Enfermedad Metabólica</i>	11 (20,8)	32 (30,5)	
Intervención quirúrgica			
<i>Sí</i>	34 (64,2)	74 (70,5)	
<i>No</i>	19 (35,8)	31 (29,5)	
Diagnósticos psiquiátricos anteriores			
<i>Sí</i>	34 (64,2)	69 (65,7)	
<i>No</i>	19 (35,8)	36 (34,3)	
Perímetro de la cintura			
<i>Normal</i>	41 (77,4)	62 (60,8)	
<i>Riesgo cardiovascular</i>	12 (22,6)	40 (39,2)	
Índice cintura -cadera			
<i>Normal</i>	30 (56,6)	45 (44,1)	
<i>Riesgo cardiovascular</i>	23 (43,4)	57 (55,9)	

Resultados

Al evaluar el IMC inicial, podemos comprobar que el 37,7% de los casos tiene sobrepeso u obesidad, mientras que en los controles el 61,9% tiene un peso mayor a la normalidad. En cuanto a la edad, observamos que solamente el 15,1% de los casos tiene más de 60 años; sin embargo, el 51,4% de los controles supera los 60 años. Respecto al lugar de residencia de los controles el 85,7% viven en el medio urbano, frente al 14,3% que vive en el medio rural. Al referirnos a las co-morbilidades, destacamos que el 79,2% de los casos no posee enfermedad cardiaca, a pesar de que el 20,8% si la padece.

La tabla 3 nos muestra las OR con sus intervalos de confianza para cada una de las variables independientes consideradas previamente como posibles determinantes de la ganancia de peso en estos pacientes. Así mismo, comprobaremos la asociación entre las variables y el aumento de peso.

Tabla 3. Asociación entre el aumento de peso y distintos factores de riesgo

Factores de riesgo	Número (%)			
	Casos (n=53)	Controles (n=105)	OR Cruda (IC 95%)	OR Ajustada (IC 95%) ¹
IMC inicial <25	33 (62,3)	40 (38,1)	2,2 (1,2 – 5,1)	2,5 (1,2 – 5,2)
<60 años	45 (84,9)	51 (48,6)	4,8 (1,7 – 13,4)	5,9 (1,9 – 8,3)
Medio Rural	16 (30,2)	15 (14,3)	1,7 (0,7 – 4,2)	1,8 (0,7 – 4,3)
Sin enfermedad cardiaca	42 (79,2)	62 (59)	1,0 (0,4 – 2,7)	1,3 (0,4 – 4,3)

¹Para el cálculo del OR ajustada se ha incluido la gravedad como factor de ajuste para así obtener unos valores más precisos.

Discusión

DISCUSIÓN

Desde la aparición de los antipsicóticos atípicos, en numerosos estudios se ha relacionado el aumento de peso y el uso de antipsicóticos.

En este estudio, se ha analizado de igual manera la relación existente entre el uso de estos fármacos y la ganancia de peso, ya que dicha relación es notablemente más acentuada en el tratamiento de antipsicóticos que en el de otros fármacos. A parte de este efecto, también se ha visto la relación con otras dolencias como es el caso del síndrome metabólico, las enfermedades cardiovasculares o la mayor morbimortalidad con respecto a la población general^{8, 17}. Susce y cols. reportaron, en un estudio transversal, que el riesgo de obesidad y diabetes mellitus en pacientes con enfermedades mentales crónicas, principalmente esquizofrenia, duplicaba al de la población general¹⁵.

Así mismo, se quiere comprobar en qué estado se tiene que encontrar el paciente para desarrollar dicho aumento de peso con mayor predisposición, lo que llamamos los determinantes que condicionan al sujeto antes de iniciar el tratamiento con antipsicóticos que aumente de peso.

Hallazgos principales

Respecto al IMC inicial, comprobamos que aquellos sujetos que comienzan el tratamiento con un IMC normal (≤ 25), tienen una mayor tendencia a la ganancia de peso frente a aquellos que lo comienzan con sobrepeso u obesidad. Los valores de los riesgos ajustados son significativos, por lo que se podría afirmar que tener un peso normal o bajo al comienzo del tratamiento, es un factor de riesgo para el aumento de peso durante el mismo. Esto podría explicarse en parte por el efecto de la llamada regresión a la media: ganarían más lo que más pueden ganar.

Si nos centramos en la edad de los pacientes en el comienzo del estudio, se ha observado en este análisis que cuanto más joven sea el paciente, mayor será su disposición al aumento de peso, ya que de los 53 casos, 45 eran menores de 60 años y 8 eran mayores. Los estimadores también son significativos en este caso; el ser más joven se asocia pues con un mayor riesgo de aumento de peso. La explicación no es clara, podría deberse a que las personas mayores con demencia medicadas con

Discusión

antipsicóticos los toman en dosis más bajas. Otra explicación incluiría los hábitos de comer que serían distintos en jóvenes y en mayores.

El lugar de residencia también es destacable aunque no tan significativo, ya que la gran mayoría de casos y controles vive en el medio urbano, lo cual puede ser un sesgo por el tipo de hábitos que se lleva en un medio y en otro. Por este motivo, no podemos afirmar con claridad que sea un determinante del aumento de peso.

En cuanto a la enfermedad cardiovascular, podemos decir que el padecerla al inicio del tratamiento evita el aumento de peso. Tal vez el mayor control de los pacientes con cardiopatías sea el responsable de este hecho.

Limitaciones del estudio y líneas futuras

A pesar de que el actual estudio haya demostrado que ciertos factores resultan ser un riesgo a la hora de ganar peso cuando comienzan un tratamiento con antipsicóticos, hay cuestiones que podrían ser mejoradas en el futuro. La prescripción de antipsicóticos atípicos o de segunda generación ha aumentado notablemente en los últimos tiempos⁸. Sabiendo que los pacientes estudiados estaban tratados en su mayoría con dichos fármacos, no se consideró oportuno incluir dicha variable ya que no habría comparación válida al no tener un mínimo razonable de pacientes tratados con antipsicóticos típicos. No obstante, sería apropiado que en análisis posteriores, se especificara el tipo de antipsicótico con un número de pacientes similares, de manera que por cada caso hubiera un control, consiguiendo así unos resultados más precisos.

En los resultados obtenidos, las variables presentan unos intervalos de confianza muy amplios, por lo que sería bueno en futuras investigaciones ampliar la muestra y de esa manera reducir los intervalos y obtener resultados más precisos. A pesar de que en estudios anteriores se ha demostrado que existía predominio del sexo femenino en el aumento de peso^{24, 33}, en este estudio no se han obtenido resultados significativos sobre dicha variable, por lo que en próximos análisis se podría seguir observando si existe dicha relación.

Discusión

Enfoque nutricional

Centrándonos en el ámbito nutricional, sería interesante poder incluir en el futuro, el número de comidas que realizan de forma diaria los pacientes, el lugar donde lo realizan y si realizan o no actividad física, ya que todos ellos son factores que influyen en el peso de los sujetos.

En el tratamiento con fármacos antipsicóticos se relaciona con el aumento de peso, la dislipemia, la diabetes mellitus, problemas cardiovasculares y el síndrome metabólico, cuestiones que también están estrechamente relacionadas con la nutrición de las personas. Conociendo los determinantes que condicionan una mayor probabilidad de ganancia de peso, sería ideal poner a punto una guía alimentaria para pacientes tratados con antipsicóticos, con el fin de reducir el aumento de peso y otros factores de riesgo cardiovascular asociados al tratamiento con antipsicóticos, difundiendo en asociaciones de pacientes y familiares.

Para realizar dicho plan dietético, sería conveniente contar con un equipo integrado por dietistas-nutricionistas, médicos de atención primaria y psiquiatras. Los pacientes tendrían que ser controlados cada cierto tiempo por el dietista-nutricionista para ver si la guía se adecua a sus necesidades y ver si no aumentan de peso.

De esta manera, se podría seguir llevando a cabo la detección de factores de riesgo asociados al aumento de peso puesto que los pacientes estarían en continua revisión de salud.

Conclusiones

CONCLUSIONES

1. Un IMC inferior a 25 antes de iniciar el tratamiento con antipsicóticos, es un factor de riesgo para el aumento de peso.
2. La edad menor a 60 años, supone uno de los factores de riesgo más destacados de aumento de peso en pacientes que comienzan con medicación antipsicótica.
3. El desarrollo de aumento de peso en estos pacientes supone un riesgo para la salud, ya que a consecuencia de ello pueden desarrollar otros problemas, como es el caso del síndrome metabólico, la diabetes mellitus o la dislipemia.
4. La identificación de factores que predisponen al aumento de peso en estos pacientes permite llevar a cabo una intervención nutricional por personal cualificado, desarrollando guías y planes dietéticos que ayuden a paliar dicho problema.
5. Un estudio de seguimiento en las condiciones reales de uso de la medicación aporta datos muy valiosos sobre utilización de la medicación, factores de riesgo, marcadores de buen pronóstico y sobre posibles intervenciones de salud. Este sería el caso del estudio Ícaro.

Bibliografía

BIBLIOGRAFÍA

1. Ceruelo Bermejo J, García Rodicio S. Antipsicóticos típicos y Antipsicóticos atípicos. FMC. 2007;14(10):637-47
2. Black D, Andreasen N. Introducción a la Psiquiatría. 5ª ed. Madrid: Panamericana; 2012
3. Mestres, Durán. Farmacología en nutrición. 1ª ed. Madrid: Panamericana; 2012
4. Medicamentos para tratar condiciones de salud mental. AHRQ. 2012 Nov;13(11)
5. De Herta M, Dobbelaere M, Sheridan EM, Cohen D, Correll CU. Efectos adversos metabólicos y endocrinos de los antipsicóticos de segunda generación en niños y adolescentes: una revisión sistemática de ensayos aleatorizados, controlados con placebo y guías de práctica clínica. Psiq Biol. 2011;18(3):89–104
6. Ministerio de Sanidad y Consumo. Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente. 1ª ed. 2009 May
7. López Muñoz F, Rubio G, Molina JD, Shen WW, Pérez Nieto MA, Moreno R, et al. La investigación sobre fármacos antipsicóticos atípicos en España: una evaluación bibliométrica. Actas Esp Psiquiatr. 2013; 41(6):349-60
8. Pina Camacho L, Díaz Caneja CM, Sáiz PA, Bobes J, Corripio I, Grasa E, et al. Estudio farmacogenético del tratamiento a largo plazo con antipsicóticos de segunda generación y sus efectos adversos metabólicos (Estudio SLiM): justificación, objetivos, diseño y descripción de la muestra. Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.). 2014;7(4):166-178
9. Guzmán F. Antipsicóticos de primera generación (típicos, neurolépticos, convencionales): una introducción. Instituto de Psicofarmacología.
10. Divac N, Prostran M, Jakovcevski I, Cerovac N. Second-Generation Antipsychotics and Extrapiramidal Adverse Effects. BioMed Research International; 2014
11. Leza Cerro JC, Moreno González A, Lizasoain Hernández I. Manual de Farmacología Básica y Clínica. Madrid: Panamericana; 2012

Bibliografía

12. Barceló Caldas M. Nuevas aportaciones en la búsqueda de antipsicóticos atípicos de estructura referible a butirofenona [tesis doctoral]. Santiago de Compostela: Facultad de Farmacia, Universidad de Santiago de Compostela; 2009
13. Moreno Izco L. Tratamiento antipsicótico ante el fracaso de la primera línea de tratamiento: ¿Subir dosis, cambio de fármaco, asociar antipsicóticos?. Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra. 2012 Oct-Dic; 20(5)
14. Antipsicóticos atípicos para la psicosis en adolescentes (Revision Cochrane traducida). Cochrane Database of Systematic Reviews, 2013 Issue 10. Art. No.: CD009582. DOI: 10.1002/14651858.CD009582
15. Sapunar J, Muñoz S, Vásquez T. Comparación del efecto de la terapia prolongada con antipsicóticos atípicos o convencionales en la incidencia de diabetes mellitus 2. Revisión sistemática y metaanálisis. Rev Méd Chile. 2009;137: 1417-1426
16. García Anaya M, Apiquian R, Fresán A. Los antipsicóticos atípicos: una revisión. Salud Mental. 2001 Oct; 24(5):37-43
17. Amboage Paz MT, Díaz Peromingo JA. Metabolic Effects Associated to Atypical Antipsychotics. Norte de Salud Mental. 2008;32:37–40
18. Kelly DL, Conley RR. Thyroid function in treatment-resistant schizophrenia patients treated with quetiapine, risperidone, or fluphenazine. J Clin Psychiatry. 2005
19. Flores Meneses L, Sanmartí Sala A. Antipsicóticos atípicos: una nueva etiología en la diabetes mellitus tipo 2. Med Clin (Barc). 2005;124(9):341-3
20. Argente Villaplana CR, Civera Andrés M, Real Collado JT, Martínez Hervás S, Ascaso Gimilio JF, Carmena Rodríguez R. Hiperglucemia secundaria a consumo de cocaína y antipsicóticos atípicos. Endocrinol Nutr. 2008;55(8):372-5
21. Roja P, Poblete C, Orellana X, Rouliez K, Liberman C. Alteraciones metabólicas asociadas al uso de terapia antipsicótica. Rev Méd Chile. 2009;137:106-114
22. Leitão Azevedo CL, Rejane Guimarães L, Guerra Belmonte de Abreu M, Severino Gama C, Lobato MI, Silva Belmonte-de-Abreu P. Dislipidemia aumentada em pacientes esquizofrénicos

Bibliografía

- ambulatoriais em uso de antipsicóticos de nova geração. Rev Bras Psiquiatr. 2006;28(4):301-4
23. Pons i Villanueva A, Romero A, Gotia J, Fernandez Egea E, Undurraga J, Carne X, Bernardo M. ¿Debería considerarse la obesidad un factor limitante para el tratamiento con clozapina?. Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.). 2013;6(2):75-79
24. Sicras Mainar A, Rejas Gutiérrez J, Navarro Artieda R, Blanca Tamayo M. Impacto de la obesidad en la utilización de fármacos antipsicóticos en población adulta atendida en varios centros de atención primaria. Actas Esp Psiquiatr. 2008;36(2):90-93
25. Komossa K, Rummel Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Duggan L, et al. Olanzapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Schizophrenia Group. 2013
26. Cortés Morales B. Síndrome metabólico y antipsicóticos de segunda generación. Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq. 2011;31(110):303-320.
27. Chadda RK, Ramshankar P, Deb KS, Sood M. Riesgo de Síndrome Metabólico en Pacientes con Esquizofrenia en Tratamiento Antipsicótico. Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics. 2013 Jul;4(3):176-186
28. Albornoz López R, Pérez Rodrigo I. Nutrición y síndrome metabólico. Nutr. clín. diet. hosp. 2012; 32(3):92-97
29. Medeiros Ferreira L, Obiols JE, Navarro-Pastor JB, Zúñiga Lagares A. Síndrome metabólico y calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con esquizofrenia. Actas Esp Psiquiatr. 2013;41(1):17-26
30. Montes de Oca MB, Saviñón Tirado JA. Olanzapina vs. risperidona en el tratamiento de la esquizofrenia. Revisión de estudios. Neurol Neurocir Psiquiat. 2005 Jul-Sep;38(3):107-110
31. Nieto R, Silva H. Prescripción de antipsicóticos atípicos en pacientes hospitalizados de la Clínica Psiquiátrica Universitaria. Rev Chil Neuro-Psiquiat. 2008; 46 (1): 16-24
32. Boehme V, Durán E. Clinical experience in Chile with clozapine in child and adolescents under 18 years. Rev Chil Neuro-Psiquiat. 2012; 50 (2): 85-99
33. Sáez de Adana García de Acilu E, Cano AI, Eizaguirre García A, López Zurbano S, Francos Ajona A, Gaviña Arenaza J, et al. Efectos adversos de antipsicóticos atípicos, diferencias según sexo. Psiq Biol. 2014;21(3):95-101