

ESTUDIO MULTIDISCIPLINAR DE SEGUIMIENTO DEL PESO CORPORAL EN UNA COHORTE DE PACIENTES EN TRATAMIENTO INICIAL CON ANTIPSICÓTICOS
MULTIDISCIPLINARY FOLLOW-UP STUDY OF BODY WEIGHT IN A COHORT OF PATIENTS WITH ONSET OF ANTIPSYCHOTIC TREATMENT

Natalia Jimeno Bulnes¹, Verónica Velasco González², Antonio Escudero García², Delio Guerra Prado³, Rocío Gómez Martínez⁴, Roberto Prieto Sanz⁵, Alfonso Carvajal García-Pando⁷

¹ Académico Correspondiente, Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid.

¹ Profesora Titular de Psiquiatría. ² Centro de Estudios sobre la Seguridad de los Medicamentos. ³ Psiquiatría, Hospital Provincial de Ávila. ⁴ Hospital de día de Psiquiatría, Complejo Hospitalario de León. ⁵ Residencia de personas mayores "Puente de Hierro", Palencia. ⁶ Centro de Estudios sobre la Seguridad de los Medicamentos. ⁷ Catedrático de Farmacología. Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid.

Correspondencia: Dra. Natalia Jimeno Bulnes. Area de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid. Avda. Ramón y Cajal 7, 47005 Valladolid.

Email: najimeno@med.uva.es

Comunicación presentada el 13 de Diciembre de 2012.

An Real Acad Med Cir Vall 2013; 50: 113-132

RESUMEN

Introduction. El aumento de peso es una de las reacciones adversas más preocupantes de los antipsicóticos atípicos por el riesgo cardiovascular que entraña, entre otros aspectos. El *objetivo principal* es conocer la evolución del peso e índice de masa corporal a los 6 meses asociada al tratamiento inicial con antipsicóticos en condiciones reales de uso. *Métodos.* Estudio de cohortes, multicéntrico y prospectivo. *Resultados.* Se ha reclutado una cohorte de 71 pacientes tratados con antipsicóticos (mediana=54 años). Un 60% de pacientes muestra un incremento de peso al finalizar el periodo de seguimiento. En los hombres (32%, mediana=37 años), se obtuvo que el peso corporal medio inicial fue 74, 9 kg (DE=15,4) y final 81,1 kg (DE=16,7); el índice masa corporal medio inicial 25, 1 kg/m² (DE=4,2) y final 27,1 kg/m² (DE=4,6). En las mujeres (68%, mediana=61,5 años), se obtuvo que el peso corporal medio inicial fue 61, 4 kg (DE=10,0) y final 63, 0 kg (DE=11,2); el índice masa corporal medio inicial 26, 6 kg/m² (DE=4,9) y final 27,0 kg/m² (DE=4,6). El aumento de 2 o más kg de peso es significativamente mayor en menores de 55 años, así como en hombres. *Conclusiones.* El inicio de tratamiento con un antipsicótico en condiciones reales de uso se asocia a incremento de peso e índice de masa corporal de los pacientes a los 6 meses, tanto en hombres como mujeres. Se ha

constituído un grupo de investigación multidisciplinar centrado en el estudio del uso de antipsicóticos.

Palabras clave: Antipsicótico, aumento de peso, cohorte, grupo de investigación, multidisciplinar.

SUMMARY

Introduction. Weight gain is one of the most troubling adverse effects of atypical antipsychotics due to their cardiovascular risk and other factors. The main *objective* is to assess possible changes of body weight and body mass index at 6 months associated with onset of antipsychotic treatment in ordinary clinical use. *Methods.* It's a cohort, multicentre, prospective study. *Results.* A cohort of 71 patients treated with antipsychotics was recruited (median=54 years). A total of 60% of patients showed an increase of body weight at the end of the follow-up period. In males (32%, median=37 years), it was obtained that mean body weight at baseline was 74, 9 kg (DE=15,4) and at 6 months 81,1 kg (DE=16,7); mean body mass index at baseline was 25,1 kg/m² (DE=4,2) and at 6 months 27,1 kg/m² (DE=4,6). In women (68%, median=61,5 years), it was obtained that mean body weight at baseline was 61,4 kg (DE=10,0) and at 6 months 63, 0 kg (DE=11,2); mean body mass index at baseline 26,6 kg/m² (DE=4,9) and at 6 months 27,0 kg/m² (DE=4,6). Increase of body weight over 2 kg was significantly higher in patients under 55 years and males. *Conclusions.* Onset of antipsychotic treatment in ordinary clinical use is associated with an increase of patients' body weight and body mass index at 6 months, both for men and women. A multidisciplinary research team focused on the study of antipsychotic use of has been established.

Key words: antipsychotic, cohort, multidisciplinary, research group, weight gain.C

INTRODUCCIÓN

Los antipsicóticos atípicos constituyen en la actualidad la base del tratamiento no sólo de la esquizofrenia, sino también de otros trastornos psiquiátricos y neurológicos. El uso de esta medicación, aunque produce numerosos y graves efectos adversos, está muy extendido en nuestro medio, lo que da lugar a un considerable gasto sanitario (1).

Durante los últimos años se han publicado numerosos e importantes estudios en pacientes tratados con antipsicóticos, tanto estudios de carácter experimental como observacional. Entre los primeros destacan el estudio CATIE (2), el estudio TEOSS (3), el estudio CUtLASS (4, 5) y el estudio SCoP (6). Entre los estudios observacionales sobresalen el estudio RODOS-UK (7-10), el SOHO (8, 9) y el estudio ECOL (11). En España, cabe destacar el PAFIP en Santander (12), el SPHERE en Burgos (13), el EFESO en Madrid (14), y el CLAMORS en Oviedo (10), los dos últimos de carácter multicéntrico.

En un metaanálisis sobre el particular, el cambio de peso tras 10 semanas de tratamiento a dosis estándar fue de 4, 45 Kg para clozapina, 4, 15 para olanzapina, 2, 92 para sertindol, 2, 10 para risperidona y 0, 04 Kg para ziprasidona (15). Otro estu-

dio llevado a cabo en 1493 pacientes con esquizofrenia crónica muestra que el porcentaje de aumento de peso superior al 7% fue del 30% en los tratados con olanzapina, del 16% con quetiapina, del 14% con risperidona y del 7% con ziprasidona (2). En España, un estudio en 164 pacientes que recibían antipsicóticos por primera vez mostró un aumento de peso a los 3 meses de 3, 8 Kg con haloperidol, 5, 9 Kg con risperidona y 8.4 Kg con olanzapina; al año el incremento medio de peso osciló entre 8, 9 Kg en pacientes con risperidona y 10, 9 Kg en aquellos con olanzapina (16).

Se acepta que el perfil de toxicidad de los antipsicóticos atípicos, los más utilizados actualmente, es diferente al de los antipsicóticos clásicos o típicos; entre las reacciones adversas que presentan destaca el aumento de peso y la obesidad (17). De este modo, en estos y otros estudios se pone de manifiesto el elevado porcentaje de pacientes que abandonan la medicación, así como la posible asociación a graves alteraciones metabólicas, que explicarían en gran medida estos abandonos. Por ejemplo, en el mencionado estudio CATIE, un 74% de pacientes interrumpió el tratamiento antes de los 18 meses previstos (1061 de 1432 pacientes); aunque la duración del tratamiento fue mayor en los pacientes tratados con olanzapina, esta se asoció con más abandonos por aumento de peso o efectos metabólicos graves.

Se hace pues necesario identificar los pacientes tratados con antipsicóticos susceptibles de desarrollar estas alteraciones, en particular una de las más preocupantes tanto para el médico como el paciente, el aumento de peso.

Sin embargo, el estudio de estos aspectos requiere un considerable tamaño muestral difícilmente alcanzable en instituciones aisladas al menos en un espacio de tiempo limitado. Por este motivo, se ha emprendido una investigación multidisciplinar y colaborativa cuyos resultados iniciales se exponen en el presente estudio. Se puede definir un equipo multidisciplinar como un conjunto de personas con diferentes formaciones académicas y experiencias profesionales, que operan en conjunto, durante un tiempo determinado, abocados a resolver un problema complejo, es decir tienen un objetivo común.

Pasemos a continuación a establecer las hipótesis y objetivos de la investigación.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis:

- El inicio del tratamiento con antipsicóticos se asocia a aumento de peso significativo, a los 6 meses.

Objetivo principal:

- Conocer la variación del peso e índice de masa corporal a los 6 meses asociada al tratamiento inicial con antipsicóticos en condiciones reales de uso.

Otros objetivos:

- Conocer la proporción de pacientes en tratamiento con antipsicóticos que desarrollan aumento de peso en condiciones reales de uso.
- Identificar los factores sociodemográficos y clínicos que influyen en el aumento de peso asociado a antipsicóticos.
- Constituir un grupo de investigación multidisciplinar y colaborativa que permita conocer las pautas de prescripción de antipsicóticos en Castilla y León.

SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS

El presente proyecto constituye un subproyecto de un estudio más amplio titulado: “Estudio de la influencia de ciertos polimorfismos genéticos en el aumento de peso asociado a los antipsicóticos atípicos”, financiado por la Consejería de Educación de la Junta de Castilla y León en el marco de las ayudas a los Grupos de Exce-lencia. Esta investigación de mayor alcance comprende el estudio de variables socio-demográficas y clínicas, antropométricas y genéticas, estas últimas a partir de una muestra de sangre obtenida en la entrevista basal. El estudio ha sido coordinado por el el Centro de Estudios para la Seguridad de los Medicamentos (CESME), ubicado en la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid.

El protocolo del estudio ha sido autorizado por: Comité de Ética e Investiga-ción Clínica de la Universidad de Valladolid (CEIC), Agencia Española de Medica-mentos y Productos Sanitarios, Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León y los comités correspondientes de los centros participantes en el estudio. El estudio respeta la normativa ética y legal referente a confidencialidad y respeto a la autono-mía y la dignidad que puedan ser aplicables a los pacientes; se disociará la informa-ción que pudiera identificar a los pacientes del resto de los datos (anonimización).

1. Diseño

Se llevará a cabo un seguimiento a los 6 meses de pacientes en tratamiento con antipsicóticos. Se trata de un estudio de cohortes, multicéntrico y prospectivo. La variable independiente es el antipsicótico que recibe el paciente. La variable depen-diente (o desenlace) de interés es la variación de peso.

2. Sujetos del estudio

Se *incluirán* pacientes que cumplen los siguientes criterios de inclusión:

- Ambos sexos mayores de 18 años.
- Prescripción de un antipsicótico típico o atípico.
- Tratamiento antipsicótico único que se ajusta a una de las siguientes opcio-nes: inicial, haber estado sin él los 6 meses anteriores, o bien llevar 2 meses

(como mínimo) sin tomar ningún antipsicótico después de haber tenido un tratamiento puntual durante un máximo de 7 días.

- Haber pasado menos de 1 mes desde el inicio del tratamiento actual.
- Consentimiento informado para participar en el proyecto.

Se *excluirán* todos los pacientes que presenten alguna de las siguientes condiciones:

- Obesidad premórbida ($IMC > 35$).
- Tratamiento simultáneo con más de un antipsicótico ($IMC > 40$).
- Antecedentes personales o familiares de diabetes o trastornos de la alimentación.
- Presencia de otras causas importantes de obesidad.

3. Captación, reclutamiento y consentimiento informado de los pacientes

- La captación y seguimiento de los pacientes se realiza a partir de una red de investigadores colaboradores en el ámbito de Castilla y León.
- Ante la identificación de un paciente que reúna los criterios para ser incluido en el estudio, el investigador colaborador le invitará a participar, para lo cual procederá a exponer las principales características del estudio; en cualquier caso, se deberá obtener el consentimiento informado del paciente o, en su caso, de su tutor legal. Los pacientes podrán ser captados en consultas ambulatorias o en el hospital si este fuera el ámbito en donde se produjera la consulta.
- Se proporcionará a los médicos colaboradores del estudio el siguiente material: protocolo de sus actividades en el proyecto en los que se incluirán los criterios establecidos para la selección de casos, ejemplares de información para el paciente., ejemplares de consentimiento informado.

Dado el carácter preliminar del presente estudio y su integración en uno de mayor alcance, se ha optado por no realizar en este momento el cálculo de tamaño muestral.

4. Recogida de información y seguimiento

Inmediatamente después del reclutamiento del paciente, el investigador colaborador notificará al centro coordinador del estudio –por medio de llamada telefónica, mensaje de texto o correo electrónico– los datos necesarios para la identificación y posterior contacto con el paciente. La monitora responsable de recoger la información concertará una cita con el paciente, dentro de un periodo de tres días subsiguientes al reclutamiento del paciente, a fin de realizar una encuesta y obtener los datos antropométricos y una muestra de sangre. En el presente estudio, el tiempo inicial ($t=0$) es

aquel en el que se capta al paciente y se realiza la entrevista basal, el tiempo final ($t=1$) es 6 meses después.

La encuesta incluirá los siguientes apartados que se explorarán minuciosamente:

- Datos generales: especialista de contacto, nombre y apellidos, fecha de nacimiento, edad, sexo, dirección, teléfono, fecha de recogida, etnia, nivel educativo, profesión actual, situación laboral.
- Datos clínicos somáticos, nutricionales y de actividad física: historia clínica, cuestionario de actividad física, estudio dietético.
- Datos clínicos psiquiátricos: diagnóstico psiquiátrico (según criterios DSM-IV), enfermedades somáticas actuales y anteriores (según códigos CIE 10), consumo de tabaco, alcohol y otras sustancias (presencia, duración, frecuencia e intensidad de consumo), observaciones.
- Anamnesis farmacológica: fecha de inicio del tratamiento neuroléptico, nombre del mismo, forma farmacológica, duración, frecuencia y dosis del tratamiento, otros tratamientos. Se recogerán también en las tres visitas realizadas.
- Antecedentes familiares: obesidad, hipertensión arterial, diabetes, dislipemias.
- En caso de modificación en el diagnóstico inicial del paciente, el psiquiatra responsable lo comunicará al centro en la ficha correspondiente, convenientemente firmada. Ello es particularmente relevante para la confirmación del diagnóstico de esquizofrenia, que requiere una evolución mínima de 6 meses.

Adicionalmente se determinarán las siguientes variables antropométricas: peso, talla, índice de masa corporal, perímetros braquial y cintura/cadera. Se emplearán los siguientes materiales: estadiómetro portátil, báscula portátil y cinta métrica inextensible.

5. Análisis estadístico

Para contrastar la diferencia de medias en el peso e índice de masa corporal en la entrevista basal entre hombres y mujeres se empleará el test t de Student, para muestras independientes. Por otra parte, se utilizará el test t de Student para muestras dependientes para contrastar la diferencia de medias en el peso y el índice de masa corporal entre la entrevista basal y la entrevista a los 6 meses.

Se considerará variable dependiente el peso corporal. Se considerará aumento de peso un incremento igual o superior a 2 kg en un periodo de 6 meses. Se considerarán variables independientes el sexo, edad, estado civil, lugar de residencia, provincia, lugar de captación, diagnóstico, tratamiento (tipo de antipsicótico y número de medicamentos) e índice de masa corporal.

Se utilizará el test de la chi-cuadrado de Pearson para contrastar la igualdad de proporciones entre diversos factores de riesgo frente al aumento de peso. Se rechaza

la hipótesis nula (igualdad de proporciones) cuando el p-valor obtenido es menor que 0,05. El análisis se llevará a cabo usando el software estadístico R, versión 2.13.0.

RESULTADOS

1. Cohorte de pacientes

Se han reclutado un total de 71 pacientes (Figura 1). De ellos, 50 (70,4%) han concluido el periodo de seguimiento del estudio (6 meses). Las causas de abandono han sido: éxitus (n=3, 4, 2%), retirada o abandono del tratamiento (n=7, 9, 9%) y revocación del consentimiento (n=11, 15, 5%).

De los 50 pacientes, se presentan en la Tabla 1 y Figura 2 las principales características sociodemográficas y clínicas de la muestra. El 68% de los pacientes eran mujeres. Respecto a la edad, la mediana de la muestra total fue 54 años (rango 19 a 100 años), de los hombres 37 años y de las mujeres 61, 50 años. Los hombres tenían preferentemente 25 a 39 años y las mujeres 40 a 54 o 70 a 84 años. La media del número de medicamentos administrados para los hombres fue 3,5 al inicio y 3,4 al final; para las mujeres 6,3 al inicio y 6,4 al final; y para la muestra total 5,5 en ambos casos. El paciente tipo es una mujer, con edad media o avanzada, viuda o soltera, con residencia urbana en la provincia de Palencia, procedente de una residencia sociosanitaria o de una unidad de hospitalización breve, con diagnóstico de trastorno psicótico o de síntomas aislados como agitación o alucinaciones, tratada con risperidona.

En las Tablas 2 a 4 se presentan diferenciados por sexo los datos de peso, modificación de peso, e índice de masa corporal obtenidos en la entrevista basal (t=0) y a la finalización del periodo de seguimiento de 6 meses (t=1). Un 60% de pacientes muestra un incremento de peso al finalizar el periodo de seguimiento, y solo un 2% lo mantiene. La mayor parte de los pacientes aumenta de 2 a 5 kg de peso, o bien disminuye de peso (24% en ambos casos). El incremento de peso es de 0 a 2 kg en el 20% de los casos, de 5,1 a 10 kg en el 18%, y superior a 10 kg en el 8%.

Datos sociodemográficos y clínicos iniciales			
		n= 50	%
<i>Sexo</i>	Mujer	16	32
	Hombre	34	68
<i>Edad</i>	<25	5	10
	25-39	11	22
	40-54	10	20
	55-69	7	14
	70-84	11	22
	≥85	6	12
	Mediana (años)	54	
<i>Estado civil</i>	Casado	11	22
	Divorciado	2	4
	Separado	2	4
	Soltero	15	30
	Viudo	16	32
	Sin datos	4	8
<i>Residencia</i>	Urbana	33	66
	Rural	10	20
	Sin datos	7	14
<i>Provincia</i>	Ávila	5	10
	Burgos	1	2
	León	2	4
	Palencia	19	38
	Salamanca	5	10
	Segovia	5	10
	Soria	2	4
	Valladolid	8	16
	Zamora	3	6
<i>Procedencia de captación</i>	Residencia sociosanitaria	15	30
	Unidad de hospitalización breve	10	20
	Centro de Salud Mental	8	16
	Consultas externas Hospital	8	16
	Atención primaria	4	8
	Consulta privada	2	4
	Hospital de Día	1	2
	Farmacia	1	2
	Unidad de discapacitados	1	2

<i>Diagnósticos</i>	Trastorno psicótico	17	34
	Síntomas aislados (agitación, alucinaciones)	11	22
	Trastorno depresivo	9	18
	Trastorno obsesivo-compulsivo	6	12
	Trastorno bipolar episodio maniaco	3	6
	Otros	2	4
	Sin datos	2	4
<i>Tratamiento inicial</i>	Aripiprazol	6	12
	Olanzapina	6	12
	Paliperidona	1	2
	Quetiapina	7	14
	Risperidona	30	60
<i>Nº total de medicamentos</i>	<5	23	46
	≥5	26	52
	Sin datos	1	2

Tabla 1. Datos sociodemográficos y clínicos iniciales (n= 50).

	Peso inicial (t=0 meses)						Peso final (t=6 meses)					
	n (%)						n (%)					
	Hombres		Mujeres		Total		Hombres		Mujeres		Total	
<50	1	(6,25)	5	(14,71)	6	(12)	0	(0)	4	(11,76)	4	(8)
50-64	2	(12,5)	16	(47,06)	18	(36)	2	(12,5)	15	(44,12)	17	(34)
65-79	5	(31,25)	13	(38,24)	18	(36)	4	(25)	13	(38,24)	17	(34)
80-94	5	(31,25)	0	(0)	5	(10)	7	(43,75)	2	(5,88)	9	(18)
≥95	1	(6,25)	0	(0)	1	(2)	3	(18,75)	0	(0)	3	(6)
Sin datos	2	(12,5)	0	(0)	2	(4)	0	(0)	0	(0)	0	(0)

Tabla 2. Peso inicial y final diferenciado por sexo (n=50).

	Modificación del peso a los 6 meses				
	n (%)				
	Hombres		Mujeres		Total
< Peso	0	(0)	12	(35, 29)	12 (24)
Mismo peso	0	(0)	1	(2, 94)	1 (2)
0-1, 9	2	(12, 5)	8	(23, 53)	10 (20)
2-5	5	(31, 25)	7	(20, 59)	12 (24)
5, 1-10	4	(25)	5	(14, 71)	9 (18)
≥10	3	(18, 75)	1	(2, 94)	4 (8)
Sin datos	2	(12, 5)	0	(0)	2 (4)

Tabla 3. Modificación de peso diferenciado por sexo (n=50).

	IMC inicial (t=0 meses) (7kg/m²)				
	n (%)				
	Hombres		Mujeres	Total	
<18,5	0	(0)	0	(0)	0 (0)
18,5-24, 9	7	(43, 75)	16	(47, 06)	23 (46)
25-29,9	6	(37, 5)	10	(29, 41)	16 (32)
≥30	1	(6, 25)	8	(23, 53)	9 (18)
Sin datos	2	(12, 5)	0	(0)	2 (4)
	IMC final (t=6 meses) (Kg/m²)				
	n (%)				
	Hombres		Mujeres	Total	
<18,5	0	(0)	0	(0)	0 (0)
18,5-24, 9	3	(18, 75)	12	(35, 29)	15 (30)
25-29,9	9	(56, 25)	15	(44, 12)	24 (48)
≥30	2	(12, 5)	7	(20, 59)	9 (18)
Sin datos	2	(12, 5)	0	(0)	2 (4)

Tabla 4. Índice de masa corporal inicial y final diferenciado por sexo (n=50).

En los hombres, el peso corporal medio inicial fue $74,9 \pm 15,4$ kg, y final $81,1 \pm 16,7$ kg; el índice masa corporal inicial fue $25,1 \pm 4,2$ kg/m², y final $27,1 \pm 4,6$ kg/m². El hombre tipo tiene un peso inicial comprendido entre 65 y 94 kg, y un peso final de 80 a 94 kg, con un aumento de peso de 2 a 5 kg, y un índice de masa corporal inicial de 18,5 a 24,9 kg/m² y final de 25 a 29,9 kg/m². En las mujeres, el peso corporal medio inicial fue $61,4 \pm 10,0$ kg, y final $63,0 \pm 11,2$ kg; el índice masa corporal inicial fue $26,6 \pm 4,9$ kg/m², y final $27,0 \pm 4,6$ kg/m². De este modo, la mujer tipo tiene unos pesos inicial y final comprendidos entre 50 y 64 kg, y un índice de masa corporal inicial de 18,5 a 24,9 kg/m² y final de 25 a 29,9 kg/m².

En conjunto, el paciente tipo (hombre o mujer) tiene unos pesos inicial y final comprendidos entre 50 y 79 kg, con dos posibilidades de modificación de peso corporal: o bien disminuyen de peso o bien aumentan de 2 a 5 kg, con un incremento de índice de masa corporal desde el intervalo 18,5 a 24,9 kg/m² (t=0) hasta 25 a 29,9 kg/m² (t=1).

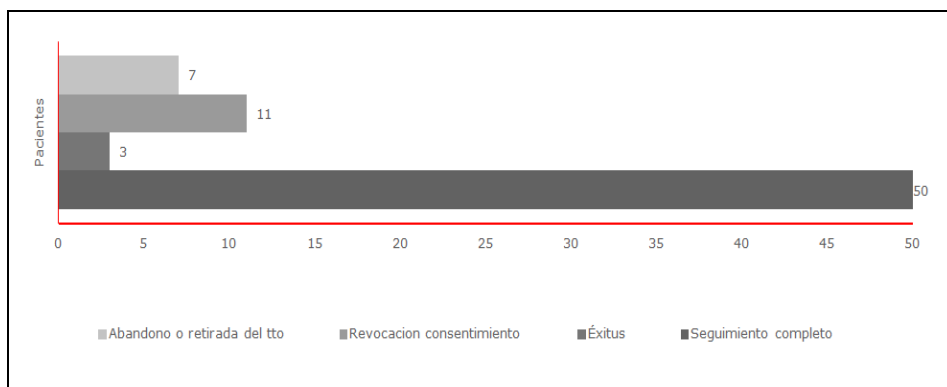


Figura 1. Evolución de la captación y seguimiento de pacientes (n=71).

Respecto al tratamiento antipsicótico, se presentan en las Figuras 3 y 4 la distribución del tratamiento antipsicótico en la entrevista basal, y la evolución del tratamiento antipsicótico durante el periodo de seguimiento. El 58% de los pacientes fue tratado con risperidona, y el 100% recibió un antipsicótico atípico. Se mantuvo el mismo principio activo durante el periodo de seguimiento en el 90% de los casos, si bien se realizó un cambio de dosis en el 50% de la muestra total.

En cuanto al análisis estadístico realizado, respecto a la entrevista basal el contraste de la diferencia de medias en el peso corporal entre hombres y mujeres, por medio del test t de Student para muestras independientes, indica que existen diferencias significativas entre ambos (p-valor = 0.007463), con un peso mayor para los hombres; en cambio, no se obtienen diferencias significativas entre hombres y mujeres en el índice de masa corporal basal (p-valor = 0.2819).

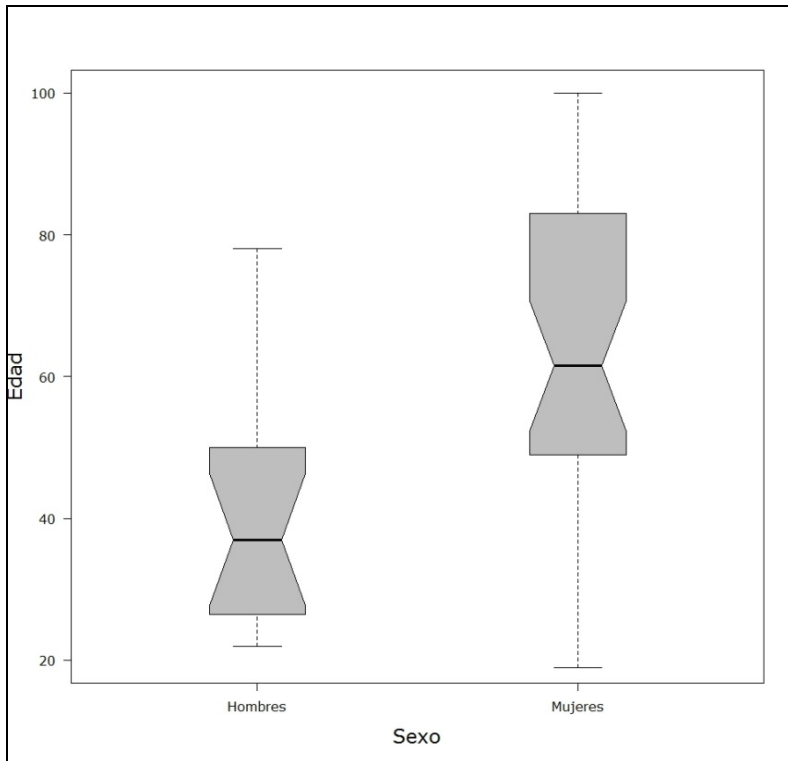


Figura 2. Distribución por sexo y edad de los pacientes (n=50).

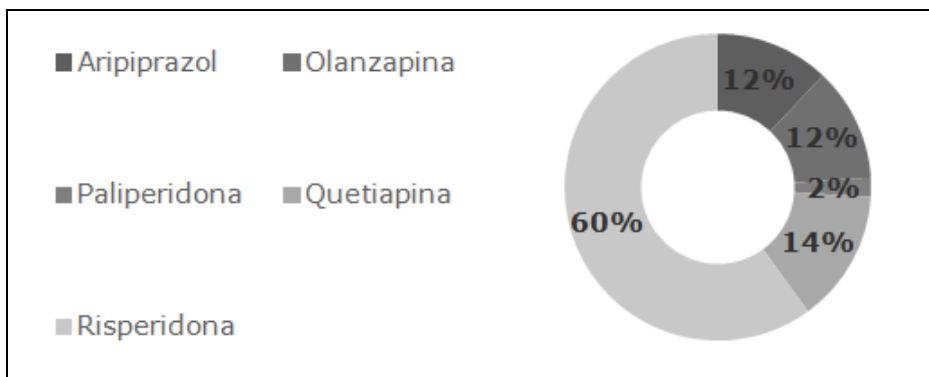


Figura 3. Distribución del tratamiento antipsicótico en la entrevista basal (n=50).

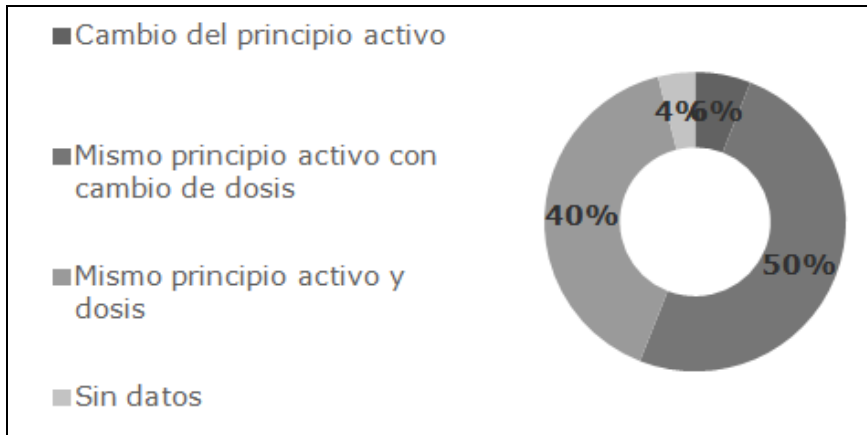


Figura 4. Evolución del tratamiento antipsicótico durante el periodo de seguimiento (n=50).

Respecto al seguimiento, se ha utilizado el test t de Student para muestras dependientes para contrastar la diferencia de medias en el peso y el índice de masa corporal entre la entrevista basal y la entrevista a los 6 meses. En ambos casos se obtienen diferencias significativas para un nivel de confianza del 95% (p-valor para peso corporal = $2.157e-05$, para índice de masa corporal p-valor = $5.857e-05$). Por sexo, los hombres muestran un cambio significativo en el peso corporal y en el índice de masa corporal (p-valores = $1.429e-05$ y $1.032e-05$ respectivamente), así como las mujeres (p-valores = 0.0259 y 0.03996 respectivamente).

Para el test de la chi-cuadrado de Pearson, se han obtenido diferencias significativas entre proporciones al contrastar la edad (p-valor = $0,02137$) y el sexo (p-valor = $0,002763$) frente al aumento de peso; el aumento de 2 o más kg de peso es significativamente mayor en menores de 55 años, así como en hombres. Las mujeres con edad igual o mayor de 55 años, por el contrario, tienden a mostrar una disminución o mantenimiento del peso inicial. También se observan diferencias al contrastar el tipo de residencia (p-valor = $0,008232$), con mayor aumento de peso en la población urbana, o al comparar el uso de olanzapina frente al de quetiapina (p-valor = $0,01279$), con mayor aumento en los pacientes tratados con olanzapina; sin embargo, en estos casos el test no se puede considerar fiable debido a que solo se tiene un paciente en alguna de las categorías de la tabla de contingencia. No se han obtenido diferencias significativas para el resto de variables analizadas.

2. Red de investigadores colaboradores

Actualmente la red está formada por 55 investigadores colaboradores pertenecientes a la totalidad de provincias de Castilla y León: Ávila, Burgos, León, Palencia, Segovia, Salamanca, Soria, Valladolid y Zamora. La red está formada por diferentes

profesionales: psiquiatras, médicos atención primaria, médicos geriatras, farmacéuticos, enfermeras, y responsables de asociaciones de pacientes. Respecto a la captación de pacientes, un total de 18 investigadores colaboradores han captado al menos un paciente.

Se han emprendido diversas iniciativas con el objeto de constituir y ampliar la red de investigadores colaboradores, así como para informar del desarrollo del proyecto y ofrecer un recurso innovador de formación continua en el tema de la investigación. Dichas iniciativas son: presentaciones en centros, actos científico-sociales en la institución coordinadora (Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid), visitas periódicas a profesionales y centros, recordatorios periódicos del proyecto por vía electrónica, publicación de boletines informativos a través de emails y la web, y finalmente creación de una página web del estudio <http://www.uva.es/estudioicaro>. Este recurso utiliza las nuevas tecnologías de información y comunicación, y facilita sin duda la difusión del desarrollo del proyecto entre los distintos profesionales del grupo multidisciplinar de investigación. La página web cuenta con una información general en abierto y, mediante el correspondiente sistema de control, el acceso a información específica y documentación del estudio. Los contenidos se estructuran en los siguientes apartados: Noticias (Avisos, Boletines, Captación, Eventos); Estudio; Equipo (Investigadores y Conexiones con otros grupos); Documentos (Información, Participación, Presentaciones, Artículos, Boletines); Enlaces y Contacto.

DISCUSIÓN

De forma global, cabe afirmar que los resultados principales de la investigación son el establecimiento de una cohorte de pacientes tratados con antipsicóticos para el estudio de la evolución del peso corporal durante un periodo de 6 meses, y la constitución de un grupo multidisciplinar de investigación. Respecto al primer punto, se ha reclutado una muestra de 71 pacientes de diversas procedencias y diagnósticos, 50 (70,4%) de los cuales ha completado el periodo de seguimiento. El 68% de los pacientes son mujeres, los hombres tienen preferentemente 25-39 años y las mujeres 40-54 o 70-84 años. Un 60% de pacientes muestra un incremento de peso al finalizar el periodo de seguimiento, y solo un 2% lo mantiene. En los hombres, el peso corporal medio inicial fue 74,9 kg (DE=15,4) y final 81,1 kg (DE=16,7); el índice masa corporal inicial fue 25,1 kg/m² (DE=4,2) y final 27,1 kg/m² (DE=4,6). En las mujeres, el peso corporal medio inicial fue 61,4 kg (DE=10,0) y final 63,0 kg (DE=11,2); el índice masa corporal inicial fue 26,6 kg/m² (DE=4,9) y final 27,0 kg/m² (DE=4,6).

En la entrevista basal, si bien los hombres tienen un peso significativamente mayor que las mujeres, no se obtienen diferencias significativas entre hombres y mujeres en el índice de masa corporal. Al cabo de 6 meses, se obtienen incrementos significativos de peso e índice de masa corporal para la muestra total, que se mantienen en hombres y mujeres cuando la muestra es diferenciada por sexo; el aumento de

2 o más kg de peso es significativamente mayor en menores de 55 años, así como en hombres.

Existe una gran cantidad de estudios acerca de las modificaciones de peso y otras alteraciones metabólicas asociadas al tratamiento con antipsicóticos, entre las que se encuentran diversas revisiones (18-23). Así, una revisión indica que la frecuencia y cantidad de aumento de peso es elevada en pacientes tratados con olanzapina (ganancia media de 2, 3 kg/mes), clozapina (1, 7 kg/mes), quetiapina (1, 8 kg/mes) y posiblemente zotepina (2, 3 kg/mes); según el autor los cambios son moderados con risperidona (incremento medio de 1 kg/mes) y mínimos con ziprasidona (24). Por otra parte, un estudio comparativo multicéntrico en 8400 pacientes ambulatorios diagnosticados de esquizofrenia mostró aumentos significativos de peso a los 6 meses en aquellos tratados con olanzapina y clozapina frente a amisulpride, quetiapina, risperidona y típicos (25). En nuestra muestra se han producido incrementos significativos de peso e índice de masa corporal tanto en hombres como mujeres al cabo de 6 meses, cabe destacar que la mayoría de ellos (58%) recibió inicialmente en monoterapia risperidona, y sólo el 15% y 13% respectivamente fue tratado con quetiapina u olanzapina. En todo caso, la evolución del peso e índice de masa corporal, al igual que otras alteraciones metabólicas, ha sido estudiada no sólo en trastornos psicóticos como la esquizofrenia (26), sino también en las enfermedades de Parkinson y Alzheimer (27), o en el autismo (28).

Ningún paciente de nuestra muestra fue tratado con un antipsicótico típico, con independencia del diagnóstico de trastorno psicótico o del estado de ánimo con síntomas psicóticos, su uso para síntomas aislados como agresividad o alucinaciones, o de la edad del paciente. Ello nos permite reflexionar sobre el uso y posible abuso de los fármacos antipsicóticos atípicos en la actualidad, y los costes sanitarios y de otro tipo que puede conllevar. El aumento de peso asociado al tratamiento con antipsicóticos aparece habitualmente de forma precoz, y puede ya detectarse en los primeros 3 meses de tratamiento (24). El mencionado estudio español en 164 pacientes que recibían antipsicóticos por primera vez mostró un aumento de peso a los 3 meses de 3,8 Kg con haloperidol, 5,9 Kg con risperidona y 8,4 Kg con olanzapina; al año el incremento medio de peso osciló entre 8,9 Kg en pacientes con risperidona y 10,9 Kg en aquellos con olanzapina (16). De ahí el interés de mantener el seguimiento de los pacientes reclutados en el presente estudio. Lo mismo puede decirse respecto a los rangos de edad, por ejemplo en un estudio doble ciego en un grupo de 19 pacientes con retraso mental o autismo a los que se prescribía risperidona por conducta agresiva o destructiva (29). Al cabo de un año, los niños presentaron un incremento medio de 8,2 kg (n=5, rango 2,7-17,7 kg), los adolescentes de 8,4 kg (n=6, rango 3,6-15,5 kg) y los adultos de 5,4 kg (n=8, rango 0-9,5 kg).

Para una mejor comprensión de la fisiopatología de este aumento de peso, se han estudiado los efectos de los antipsicóticos en los péptidos involucrados en la regulación del equilibrio energético (insulina, grelina y leptina) (30). Se observó, en una muestra de pacientes que no habían sido tratados previamente con antipsicóticos

(n=70), un incremento notable del peso (10,16 Kg) que se correlacionaba con un aumento de los niveles de insulina en ayunas (3,93 mU/mL), de leptina (6,76 ng/mL) y de grelina (15,47 fmol/mL); esto es interpretado como consecuencia de un mayor almacenamiento de grasas.

En cuanto a la importancia clínica del aumento de peso en estos pacientes, se ha comprobado que en pacientes con psicosis, este aumento da lugar con frecuencia a incumplimiento terapéutico, lo cual a su vez puede expresarse en una mayor probabilidad de recaídas (31-33). Los antipsicóticos pueden inducir además, entre otros efectos metabólicos, hiperglucemia y diabetes (34); estas alteraciones metabólicas se asocian a una peor calidad de vida (4, 35, 36) y aumentan de manera considerable el riesgo de patología cardiovascular (10, 37-40) y la mortalidad de estos pacientes (41). Todo ello ha dado lugar en los últimos años a la publicación de guías y recomendaciones para el seguimiento y promoción de la salud física en pacientes tratados con antipsicóticos (42-44).

El segundo aspecto de los resultados es la constitución de un grupo multidisciplinar de investigación. En efecto, se cuenta con un centro coordinador del estudio y una red de 55 investigadores colaboradores, 18 de los cuales han captado al menos un paciente. Estos profesionales son psiquiatras, médicos atención primaria, médicos geriatras, farmacéuticos, enfermeras, y responsables de asociaciones de pacientes. Además de ello, el grupo de investigación cuenta con dos farmacólogos clínicos y otros profesionales: psiquiatra, enfermera, farmacóloga, farmacóloga y bioquímica, bioquímica molecular y nutricionista. Consideramos que para el profesional el interés en la colaboración radica en la posibilidad de desarrollar una actividad investigadora facilitada por el centro coordinador, la posibilidad de recibir formación continua sobre el tema objeto de estudio, y la probable mejoría de su propia calidad asistencial mediante por ejemplo la identificación precoz de pacientes que desarrollan aumento de peso asociado al uso de antipsicóticos. Por otra parte, el centro coordinador se enriquece con las aportaciones y observaciones del profesional respecto a su práctica clínica diaria y puede planificar e implementar futuras investigaciones como la que se presenta en este trabajo.

Han de tenerse en cuenta las limitaciones del estudio, siendo a nuestro juicio las principales: el escaso tamaño muestral (n=71, de los cuales el 70, 4% finaliza el seguimiento), el desequilibrio en la proporción entre hombres y mujeres en el grupo de pacientes analizado (68% mujeres), el amplio rango de edad de los pacientes (19 a 100 años), y su diversidad de procedencias y diagnósticos. Por el contrario, como puntos fuertes cabe citar la de reflejar las condiciones reales de los pacientes y la práctica clínica habitual, así como la constitución de un grupo de investigación multidisciplinar.

En cuanto a las perspectivas de la presente investigación, cabe citar las siguientes:

- a. La continuación del estudio. Se han presentado algunas solicitudes (o desarrollado diversas iniciativas) para continuar y ampliar la muestra de pacientes.
- b. El estudio de factores genéticos, nutricionales y de actividad física asociados al aumento de peso, para lo cual se recogen, como se ha indicado, una muestra de sangre y diversas variables nutricionales y conductuales.
- c. El establecimiento de nuevas líneas y proyectos de investigación, por ejemplo con el estudio de otros efectos adversos de la medicación o de grupos diagnósticos específicos.
- d. La contribución a programas de diagnóstico precoz / primeros episodios de psicosis.

CONCLUSIONES

1. El tratamiento inicial con un antipsicótico en condiciones reales de uso se asocia a incremento de peso e índice de masa corporal del paciente a los 6 meses, tanto en hombres como mujeres.
2. Los hombres y los pacientes más jóvenes tienen mayor riesgo de presentar aumento de peso asociado al uso de antipsicóticos.
3. Se ha constituido un grupo de investigación multidisciplinar centrado en el estudio del uso de antipsicóticos en el ámbito de Castilla y León. Se ha establecido una cohorte estable de pacientes para su seguimiento.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean expresar su agradecimiento a la totalidad de pacientes incluidos en el estudio por su participación desinteresada, a los investigadores colaboradores en el estudio por la actividad realizada y su interés en este innovador proyecto, así como al resto de profesionales y asociaciones de usuarios que lo han apoyado.

Proyecto financiado por la Consejería de Educación de la Junta de Castilla y León en el marco de los Grupos de Investigación de Excelencia (GR 129).

BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Utilización de antipsicóticos en España (1992-2006). 2011.
2. Lieberman, J. A., T. S. Stroup, et al. "Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia." *N Engl J Med* 2005; 353 (12): 1209-23.
3. Findling, R. L., J. L. Johnson, et al. "Double-blind maintenance safety and effectiveness findings from the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum (TEOSS) study." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010; 49(6): 583-94; quiz 632.
4. Jones, P. B., T. R. Barnes, et al. "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)." *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63(10): 1079-87.
5. Bernardo M, V. E., Saiz Ruiz J, Rico-Villademoros F, Álamo C y Bobes J. Grupo RECAP. "Recomendaciones para el cambio de antipsicóticos. Posicionamiento de la Sociedad Española de Psiquiatría y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica." *Psiquiatr Salud Ment (Barc.)* 2011; 4(3): 150-168.
 6. Thomas, S. H., M. D. Drici, et al. "Safety of sertindole versus risperidone in schizophrenia: principal results of the sertindole cohort prospective study (SCoP)." *Acta Psychiatr Scand* 2010; 122(5): 345-55.
 7. Taylor, D. M., T. Wright, et al. "Risperidone compared with olanzapine in a naturalistic clinical study: a cost analysis." *J Clin Psychiatry* 2003; 64(5): 589-97
 8. Bitter, I., P. Czobor, et al. "Effectiveness of clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidone, and haloperidol monotherapy in reducing hostile and aggressive behavior in outpatients treated for schizophrenia: a prospective naturalistic study (IC-SOHO)." *Eur Psychiatry* 2005; 20(5-6): 403-8.
 9. Haro, J. M., D. Novick, et al. "Remission and relapse in the outpatient care of schizophrenia: three-year results from the Schizophrenia Outpatient Health Outcomes study." *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26(6): 571-8.
 10. Bobes, J., C. Arango, et al. "Cardiovascular and metabolic risk in outpatients with schizophrenia treated with antipsychotics: results of the CLAMORS Study." *Schizophr Res* 2007; 90(1-3): 162-73.
 11. Gasquet, I., P. Flandre, et al. "[Pattern and evolution of the prescription of olanzapine during one year: Results of the cohort study ECOL] Modalités et évolution de la prescription d'olanzapine : résultats de l'étude de cohorte ECOL." *Encephale* 2009; 35(1): 25-31.
 12. Perez-Iglesias, R., B. Crespo-Facorro, et al. "A 12-week randomized clinical trial to evaluate metabolic changes in drug-naïve, first-episode psychosis patients treated with haloperidol, olanzapine, or risperidone." *J Clin Psychiatry* 2007; 68(11): 1733-40.
 13. De la Gandara, J., L. San Molina, et al. "Experience with injectable long-acting risperidone in long-term therapy after an acute episode of schizophrenia: the SPHERE Study." *Expert Rev Neurother* 2009; 9(10): 1463-74.
 14. Gomez, J. C., J. A. Sacristan, et al. "The safety of olanzapine compared with other antipsychotic drugs: results of an observational prospective study in patients with schizophrenia (EFESO Study). Pharmacoeconomic Study of Olanzapine in Schizophrenia." *J Clin Psychiatry* 2000; 61(5): 335-43.
 15. Allison, D. B., J. L. Mentore, et al. "Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis." *Am J Psychiatry* 1999; 156(11): 1686-96
 16. Perez-Iglesias, R., B. Crespo-Facorro, et al. "Weight gain induced by haloperidol, risperidone and olanzapine after 1 year: findings of a randomized clinical trial in a drug-naïve population." *Schizophr Res* 2008; 99(1-3): 13-22.

17. Carvajal, A. and L. H. Martín Arias. Antipsychotic drugs. In: Aronson, J. K. Side effects of drugs 2003; 26: 53-69. Amsterdam, Elsevier Science B.V
18. Allison, D. B. and D. E. Casey "Antipsychotic-induced weight gain: a review of the literature." *J Clin Psychiatry* 2001; 62 Suppl 7: 22-31.
19. Koponen, H., K. Saari, et al. "Weight gain and glucose and lipid metabolism disturbances during antipsychotic medication: a review." *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2002; 252(6): 294-8.
20. Nasrallah, H. "A review of the effect of atypical antipsychotics on weight." *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28 Suppl 1: 83-96.
21. Virk, S., T. L. Schwartz, et al. "Psychiatric medication induced obesity: an aetiologic review." *Obes Rev* 2004; 5(3): 167-70.
22. Alvarez-Jimenez, M., C. González-Blanch, et al. "Antipsychotic-induced weight gain in chronic and first-episode psychotic disorders: a systematic critical reappraisal." *CNS Drugs* 2008; 22(7): 547-62.
23. Tarricone, I., B. Ferrari Gozzi, et al. "Weight gain in antipsychotic-naive patients: a review and meta-analysis. *Psychological Medicine* 2010; 40(02): 187-200.
24. Wetterling, T. "Bodyweight gain with atypical antipsychotics. A comparative review." *Drug Saf* 2001; 24(1): 59-73
25. Lambert, M., J. M. Haro, et al. "Olanzapine vs. other antipsychotics in actual out-patient settings: six months tolerability results from the European Schizophrenia Out-patient Health Outcomes study." *Acta Psychiatr Scand* 2005; 111(3): 232-43
26. Simpson, G. M., P. Weiden, et al. "Six-month, blinded, multicenter continuation study of ziprasidone versus olanzapine in schizophrenia." *Am J Psychiatry* 2005; 162(8): 1535-8.
27. Sitburana, O., S. Rountree, et al. "Weight change in Parkinson and Alzheimer patients taking atypical antipsychotic drugs." *J Neurol Sci* 2008; 272(1-2): 77-82
28. Martin, A., L. Scahill, et al. "Weight and leptin changes among risperidone-treated youths with autism: 6-month prospective data." *Am J Psychiatry* 2004; 161(6): 1125-7.
29. Hellings, J. A., J. R. Zarcone, et al. "Weight gain in a controlled study of risperidone in children, adolescents and adults with mental retardation and autism." *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001; 11(3): 229-38.
30. Perez-Iglesias, R., J. L. Vazquez-Barquero, et al. "Effect of antipsychotics on peptides involved in energy balance in drug-naive psychotic patients after 1 year of treatment." *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28(3): 289-95.
31. Wirshing, D. A. "Adverse effects of atypical antipsychotics." *J Clin Psychiatry* 2001; 62 Suppl 21: 7-10.
32. Correll, C. U. and A. K. Malhotra "Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain." *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 174(4): 477-89.
33. Muller, D. J., P. Muglia, et al. "Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain." *Pharmacol Res* 2004; 49(4): 309-29.

34. Buse, J. B. "Metabolic side effects of antipsychotics: focus on hyperglycemia and diabetes." *J Clin Psychiatry* 2002; 63 Suppl 4: 37-41.
35. Russell, J. M. and J. A. Mackell "Bodyweight gain associated with atypical antipsychotics: epidemiology and therapeutic implications." *CNS Drugs* 2001; 15(7): 537-51.
36. Allison, D. B., J. A. Mackell, et al. "The impact of weight gain on quality of life among persons with schizophrenia." *Psychiatr Serv* 2003; 54(4): 565-7.
37. Casey, D. E. "Metabolic issues and cardiovascular disease in patients with psychiatric disorders." *Am J Med* 2005; 118 Suppl 2: 15S-22S.
38. Newcomer, J. W. "Antipsychotic medications: metabolic and cardiovascular risk." *J Clin Psychiatry* 2007; 68 Suppl 4: 8-13.
39. Graham, K. A., H. Cho, et al. "Early treatment-related changes in diabetes and cardiovascular disease risk markers in first episode psychosis subjects." *Schizophr Res* 2008; 101(1-3): 287-94.
40. De Hert, M., J. M. Dekker, et al. "Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC)." *Eur Psychiatry* 2009; 24(6): 412-24.
41. Casey, D. E., D. W. Haupt, et al. "Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia." *J Clin Psychiatry* 2004; 65 Suppl 7: 4-18; quiz 19-20.
42. Gothefors, D., R. Adolfsson, et al. "Swedish clinical guidelines--prevention and management of metabolic risk in patients with severe psychiatric disorders." *Nord J Psychiatry* 2010; 64(5): 294-302.
43. De Hert, M., D. Cohen, et al. "Physical illness in patients with severe mental disorders. II. Barriers to care, monitoring and treatment guidelines, plus recommendations at the system and individual level." *World Psychiatry* 2011; 10(2): 138-51.
44. De Hert, M., D. Vancampfort, et al. "Guidelines for screening and monitoring of cardiometabolic risk in schizophrenia: systematic evaluation." *Br J Psychiatry* 2011; 199(2): 99-105.