

**MÁSTER EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD:
FARMACOLOGÍA, NEUROBIOLOGÍA Y NUTRICIÓN**

**ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR E
INCREMENTO DE PESO POR
ANTIPSIKÓTICOS. ESTUDIO ÍCARO**

María Isabel García Nieto

Universidad de Valladolid

TUTORES

Alfonso Carvajal García-Pando

José Luis García Roldán

Área de Farmacología. Facultad de Medicina.

Universidad de Valladolid

Resumen

Introducción Los pacientes con trastornos psiquiátricos presentan una alta prevalencia de enfermedades. Entre estas enfermedades se encuentran las distintas enfermedades cardiovasculares, desde la hipertensión a la enfermedad coronaria y la insuficiencia cardíaca. Por otra parte es conocido que algunos antipsicóticos producen alteraciones metabólicas que pueden precipitar o agravar las enfermedades cardiovasculares. El Estudio ICARO pretende conocer en las circunstancias reales del uso de los antipsicóticos, la forma en que se utilizan, la efectividad y sobre todo las reacciones adversas que producen con especial atención a las reacciones metabólicas y sus determinantes. Se pretende conocer la influencia de la enfermedad cardiovascular preexistente en el aumento de peso asociado al uso de antipsicóticos.

Método El estudio Ícaro es un estudio observacional de seguimiento de pacientes tratados con antipsicóticos. Se consideran pacientes expuestos a aquellos pacientes que son tratados con antipsicóticos y a los que les ha sido diagnosticada cualquier enfermedad cardiovascular. El desenlace es el aumento de peso. Se ha llevado a cabo un análisis descriptivo de la evolución del peso con la utilización de fármacos antipsicóticos y un análisis de asociación mediante la estimación de riesgos relativos con sus intervalos de confianza; la estimación se ha realizado también por ciertos estratos. Se ha utilizado programa estadístico SPSS 18.0.

Resultados La muestra disponible fue de 73 pacientes (24 hombres y 49 mujeres) con una edad media de 55,3 años (la edad osciló entre 19 y 100 años; el 67,1 % eran mujeres). El peso medio basal fue 65,1 Kg; a los tres meses fue de 67,1 Kg. El 45,2% de los pacientes fue diagnosticado con alguna patología cardiovascular. El 67,1% del total de los pacientes aumentó de peso; en el grupo que presentaba patología cardiovascular el aumento fue del 60,6% (aumento medio, 1,5 kg) y en el que no presentaba esta patología, el aumento fue del 72,5% (aumento medio, 2,5 kg). Un 47% que toman tres o más fármacos.

Conclusión La enfermedad cardiovascular disminuye la probabilidad de aumento de peso asociada con los antipsicóticos

Palabras clave **Universidad de Valladolid**

Antipsicóticos, enfermedad cardiovascular, aumento de peso

Indice

Resumen.....	2
Palabras clave	3
Indice.....	4
Introducción	5
Obesidad en la enfermedad mental.....	8
Enfermedad cardiovascular en enfermedad mental.....	9
Objetivos	13
Método	14
Resultados	17
Tabla 1. Características principales de la muestra	18
Tratamiento antipsicótico y aumento de peso	19
Enfermedad cardiovascular y aumento de peso.....	23
Tabla 2. Asociación entre enfermedad cardiovascular y aumento de peso	26
Discusión	27
Conclusiones.....	41
Agradecimientos.....	42
Bibliografía.....	43
Anexos.....	52
Figura 1 Patología CV vs. Aumento de peso	52
Figura 2 Patología CV vs. Aumento de peso y Edad.....	53
Figura 3 Patología CV vs. Aumento de peso y Número de fármacos/Gravedad.....	54
Figura 4 Criterios de inclusión/Exclusión Estudio ICARO	55

Universidad de Valladolid

Introducción

Los antipsicóticos se dividen en antipsicóticos convencionales o típicos y antipsicóticos atípicos. Los típicos, por lo general más antiguos, tienen una mayor propensión a causar signos y síntomas extrapiramidales y disquinesia tardía; los atípicos estarían más relacionados con la aparición de alteraciones metabólicas como obesidad y diabetes. Aunque no parece haber diferencias significativas en el uso de unos frente a otros, en cuanto a eficacia y/o presencia de efectos secundarios, lo cierto es que los atípicos, de más reciente introducción en terapéutica, presentan un coste económico significativamente mayor. Todos los antipsicóticos actúan a través de los receptores de dopamina D2 pero los antipsicóticos atípicos afectan una gama más amplia de receptores entre los que estarían los receptores de serotonina. Algunos atribuyen la diferencia en el perfil de efectos secundarios entre los antipsicóticos típicos y atípicos al efecto modificador de la serotonina mientras que otros postulan que es el tiempo que el receptor D2 está ocupado y la velocidad de disociación.

En la Estrategia en Salud Mental del Sistema Nacional de Salud 2007 se considera la salud mental como una prioridad sanitaria, económica y social y, en consecuencia, insta a los sistemas sanitarios europeos a formular estrategias en salud mental que integren la promoción y prevención de los factores determinantes y de riesgo asociados a los trastornos mentales,

las intervenciones terapéuticas, la rehabilitación, los cuidados y el apoyo social, potenciando la atención comunitaria y las redes integrales de cuidados y trabajando eficazmente para reducir el estigma asociado a la enfermedad, el enfermo y su entorno familiar.

Se ha observado una elevada prevalencia de todo tipo de enfermedades en los pacientes que padecen trastornos psiquiátricos, siendo particularmente frecuentes las patologías ligadas a factores de riesgo cardiovascular: obesidad, diabetes, hipertensión, etc. Henry Maudsley, observó en 1879 que la diabetes parecía aparecer con mayor frecuencia en las familias de los enfermos mentales. En la primera mitad del siglo XX, varios estudios señalaron que la presencia de la diabetes en los enfermos de esquizofrenia y con enfermedad bipolar, era de dos a cuatro veces mayor que en sujetos normales (Maudsley H. The Pathology of the Mind. London).

Universidad de Valladolid

Existen distintas causas posibles para la existencia de una salud peor y de una muerte prematura de los enfermos mentales: Infradiagnóstico e infratratamiento de factores de riesgo; menor acceso a cuidados médicos; estilo de vida sedentario; malos hábitos dietéticos y, por último, la potencial contribución de los efectos metabólicos adversos que producen los fármacos antipsicóticos, tales como el aumento de peso, la hiperglucemia y la dislipemia (Jonathan M et al. 2008).

Del total de trabajos de investigación realizados en los últimos veinte años en España, la salud mental ocupa la cuarta posición de los temas investigados, con un 8,7% del total de la producción científica. Si consideramos los trabajos publicados según patologías, la suma de las investigaciones en atención primaria en adicciones (alcohol, tabaco y otras) y ansiedad y depresión representa un 9,6%, así, la investigación en salud mental ocuparía el primer lugar, por encima de la hipertensión (7,0%) o la diabetes (6,3%) (De Hert M et al. 2009).

Aumento de mortalidad en la enfermedad mental

En 2005, tras el análisis de 17 ensayos controlados con placebo, se observó que había mayor tasa de mortalidad, entre ancianos tratados con antipsicóticos atípicos en casos de demencia. Sin embargo, no está claro si este efecto se puede hacer extensivo a los antipsicóticos típicos (faltan ensayos clínicos controlados aleatorios cuando se desarrollaron, en 1950) (Tiihonen J et al. 2009). (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa sobre Comunicación de Riesgos para Profesionales Sanitarios. Notas Informativas 2008-19. Disponibles en: www.agemed.es).

En el Consenso sobre la salud física de los pacientes con esquizofrenia de las Sociedades Españolas de Psiquiatría y de Psiquiatría Biológica de 2008,

los pacientes con esquizofrenia comparados con la población general presentan mayores tasas de infecciones (VHB, VHC, VIH), enfermedades endocrino-metabólicas, enfermedades cardíacas y respiratorias (sobremorbilidad) y un mayor riesgo de muerte tanto global como por causas naturales, enfermedades respiratorias, cardiovasculares y oncológicas fundamentalmente (sobremortalidad) (Sáiz Ruiz J et al. 2008). En un reciente artículo de revisión de la literatura al respecto en MEDLINE, desde 1996 a 2006, se encontraron 44.202 referencias sobre comorbilidad en pacientes psiquiátricos (Leucht S et al. 2007).

Obesidad en la enfermedad mental

Existen referencias históricas, señalando que algunos pacientes esquizofrénicos, antes de la aparición de los psicofármacos, presentaban hábitos alimentarios extraños y que no era excepcional que presentaran exceso de peso (Oliver K et al. 2010). El uso generalizado de fármacos antipsicóticos ha empeorado el problema, observándose incrementos de peso superiores con algunos antipsicóticos. Algunos medicamentos antipsicóticos de segunda generación se asocian no solamente con aumentos de peso, sino también con un mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 y trastornos lipídicos. La prevalencia de obesidad en la población esquizofrénica parece ser de 1,5 a 2 veces superior a la estimada para la población general (Allison DB et al. 1999). En un estudio se identificó que el 72,7 % de los tratados con antipsicóticos tenían

sobrepeso y el 33,3 % obesidad (González Pablos E et al. 2006). En el estudio CLAMORS13 el 27,9 % tenían obesidad (Bobes, J. 2007).

Como consecuencia a este aumento de peso y obesidad, se observa con frecuencia incumplimiento terapéutico y por tanto, una mayor morbimortalidad, una mayor probabilidad de recaídas y a una peor calidad de vida (Wirshing, 2001; Correll y Malhotra, 2004; Müller et al. 2004); a este respecto, se admite que los antipsicóticos pueden inducir, además, entre otros efectos metabólicos, hiperglucemia y diabetes (Buse, 2002).

Los pacientes con enfermedades mentales graves están en mayor riesgo de desarrollar obesidad, diabetes, dislipemias e hipertensión respecto a la población en general por lo que son más propensos a sufrir el llamado síndrome metabólico (Leucht S et al. 2007). Esto es debido a que en general, tienen hábitos de vida menos saludables (mayor consumo de tabaco, dietas ricas en grasa saturada y azúcares, elevada ingesta energética, mayor ingesta de alcohol, menor actividad física, etc.) (Amboage Paz M. T. Et al. 2008)

Enfermedad cardiovascular en enfermedad mental

En la literatura existe evidencia que en esquizofrenia los factores más importantes que aumentan la frecuencia de problemas cardiovasculares están ligados al tabaquismo, la obesidad, la diabetes, la dislipemia y la falta de ejercicio. La presencia de otras enfermedades médicas concurrentes y sus características de gravedad también reproducen otros

hallazgos en este sentido en numerosos artículos y trabajos de revisión y metaanálisis.

Se ha relacionado el uso de antipsicóticos atípicos con un incremento del riesgo cardiovascular de los pacientes que los reciben de forma habitual. Varios estudios apuntan a un papel importante en la génesis o empeoramiento de dicho riesgo por parte de los fármacos antipsicóticos atípicos. No todos estos fármacos son iguales en términos de aumento del riesgo. Olanzapina y clozapina tienen, un perfil de riesgo mayor que quetiapina y risperidona; en el lado opuesto se encontrarían aripiprazol (Carvajal et al. 2007).

Se ha demostrado que las enfermedades mentales graves se asocian con una disminución importante de la expectativa de vida, no sólo atribuida a la mayor incidencia de suicidios sino también a causas cardiovasculares y pulmonares. Asimismo, los antipsicóticos de segunda generación, parecen vincularse con mayor mortalidad de origen cardiovascular en los sujetos esquizofrénicos. Se estima que pueden transcurrir períodos prolongados hasta que estos fármacos desencadenen un aumento ponderal, con posterior aparición de un síndrome metabólico y mayores índices de mortalidad precoz. Los factores de riesgo de enfermedad coronaria (hipertensión, tabaquismo, diabetes mellitus, e hiperlipemia) son más frecuentes en pacientes con esquizofrenia que en la población general (González Pablos E et al. 2007). Se estima, que el riesgo relativo de

presentar estas enfermedades es de 1 a 5 veces superior en pacientes con esquizofrenia que en la población general, aunque no existen indicios de que la enfermedad cardiovascular de estos pacientes esté genéticamente determinada. Se comentan a continuación con más detalle algunos de los factores de riesgo cardiovascular y la influencia en ellos de la medicación antipsicótica.

Hiperlipemia Existen algunos estudios que indican tasas elevadas de colesterol y triglicéridos (Davidson et al. 2001).

Hipertensión arterial En algunos trabajos también se encuentran cifras elevadas. Incluido alguno con un 27,3 % de los pacientes con cifras elevadas. El estudio CATIE: 20 % y cifras más elevadas en el estudio CLAMORS.

Tabaquismo La nicotina es el agente del que se abusa con mayor frecuencia, estimándose su prevalencia en la esquizofrenia entre un 70 y un 90 %, cifra 3 veces superior a la estimada en la población general (25 %) (Davidson S et al. 2001 y George TP et al. 2004). Estas variaciones se explican por factores tales como la cronicidad del trastorno, la accesibilidad del tabaco y las prohibiciones sociales relacionadas con el hábito de fumar. Esta elevada prevalencia probablemente se relacione con el incremento de vulnerabilidad al consumo de tabaco y con la dificultad para abandonarlo (González Pablos E et al. 2007).

El Estudio ICARO (www.uva.es/estudioicaro) que está llevando a cabo el Centro de Estudios sobre la Seguridad de los Medicamentos de la Universidad de Valladolid se centra en la influencia de los tratamientos antipsicóticos en el aumento de peso.

Pueden facilitar el establecimiento de nuevas líneas, proyectos y programas en el uso clínico de los antipsicóticos en Castilla y León. El Estudio ICARO plantea el seguimiento de una cohorte amplia de pacientes en tratamiento con antipsicóticos. Este seguimiento pretende conocer la forma en que se utilizan estos fármacos y los efectos que producen; en particular, los efectos metabólicos. Tiene una clara vertiente de salud pública al tratar de llevar a cabo intervenciones sanitarias para optimizar el uso de los antipsicóticos (Boletín nº 17 ICARO. Disponible en: <https://www5.uva.es/estudioicaro/documentos/boletines/>).

Universidad de Valladolid

Objetivos

Como **objetivo principal** se pretende conocer la influencia de la enfermedad cardiovascular en el incremento de peso producido por el inicio en el consumo de antipsicóticos

Otros objetivos

Conocer la proporción de pacientes en tratamiento con antipsicóticos que desarrollan aumento de peso en condiciones reales de uso.

Conocer la influencia que suponen algunos de los modificadores del efecto, como son la edad y la gravedad de la enfermedad, en el aumento de peso que se produce tras la toma de antipsicóticos.

Conocer el grado de aumento de peso que producen los distintos antipsicóticos y si es posible, relacionarlo con la presencia de patología cardiovascular y/o gravedad de los pacientes (evaluado por el número de fármacos consumido por cada paciente)

Método

El estudio que se propone plantea un análisis parcial de los datos recogidos por el estudio ICARO. Se trata de un estudio observacional, de seguimiento de pacientes en tratamiento con antipsicóticos, en donde el carácter de expuesto o no expuesto está condicionado por la presencia o ausencia de enfermedad cardiovascular. Se entiende por enfermedad cardiovascular para el caso la existencia de cualquier diagnóstico que afecte al sistema cardiovascular. El desenlace es el aumento de peso. Evaluaremos el aumento de peso y su posible relación con la presencia o no de enfermedad cardiovascular. Así mismo, usamos la evaluación de la severidad de la enfermedad en función del número total de medicamentos por pacientes; para considerar la gravedad de los pacientes se establece una separación entre aquellos que toman menos de tres medicamentos y los que toman más de tres, que obviamente serían los más graves relativamente.

En el estudio ICARO se recogen numerosas variables; para el presente análisis parcial se dispone de las siguientes: número de cuestionario, sexo, tratamiento antipsicótico, número total de medicamentos, presencia de patología cardiovascular, talla basal al inicio del estudio, peso basal y peso a los tres meses de inicio del estudio. El Estudio ICARO también recoge: consumo de alcohol y tabaco, ejercicio, dieta y otras enfermedades. Las

encuestas las realiza el personal contratado para tales efectos en el Estudio ICARO

Criterios de selección (inclusión/exclusión) Pacientes mayores de 18 años y en tratamiento con antipsicótico (típico o atípico) por primera vez. Deberá existir en cualquier caso un "periodo ventana" de tratamientos psiquiátricos anteriores de 6 meses ó 2 meses desde un tratamiento aislado de una semana como máximo.

El tiempo permitido desde el inicio del tratamiento hasta la captación es de 1 mes como máximo. Se necesitará siempre el consentimiento informado para participar en el proyecto. [Figura 4](#)

Criterios de exclusión Presentar obesidad mórbida o premórbida. Haber tenido tratamiento psiquiátrico anterior con menos de 6 meses de periodo ventana. Llevar más de un mes con tratamiento psiquiátrico antes del momento de captación; Antecedentes de tratamiento con antipsicóticos (típicos o atípicos) 6 meses antes de la captación. Se considerará su inclusión en el estudio, si recibió tratamiento de 7 días como máximo y a fecha de captación han pasado 2 meses; su inclusión definitiva en el análisis dependerá de pruebas previas de sensibilidad.

Seguimiento El periodo de seguimiento para el presente estudio es de 3 meses desde la inclusión en el Estudio ICARO. Se realiza este trabajo con

los datos de tres meses, pero la duración real del Estudio ICARO es de un año.

Análisis estadístico Se presentarán los datos de manera descriptiva, en forma de medias y porcentajes. Para analizar la asociación entre enfermedad cardiovascular y aumento de peso, se realizarán estimaciones del riesgo relativo con sus intervalos de confianza. Se harán ajustes para evitar la influencia de la edad o de la gravedad (número de fármacos que toma el paciente) mediante el método de Mantel-Haenzsel.



Universidad de Valladolid

Resultados

De los 99 pacientes captados en el ámbito del estudio Ícaro (actualizado 17/11/2011), se dispone de datos de de 73 con fecha 20/02/2012. Todos los pacientes habían recibido un tratamiento con algún antipsicótico lo que motivó su inclusión en el estudio. De ellos, 24 eran hombres (32,9%) y 49 mujeres (67,1%). Las características de la muestra se presentan en la [Tabla 1](#). La edad media de los pacientes fue de 55,3 años, con un intervalo entre 19 y 100 años. La edad media de los hombres fue de 40 años y de 63 años en las mujeres. La edad más frecuente fue de 83 años. La talla media fue de 1,59 m; con un intervalo entre 1,36 m y 1,82 m (coincidiendo la media y la moda).

Universidad de Valladolid

Tabla 1. Características principales de la muestra (n=73) Distribución de los factores pronósticos en los grupos en comparación

	Con patología cardiovascular n=40	Sin patología cardiovascular n=33
Edad	44,33	68,55
=< 54 años (%)	29 (74,4)	10 (25,6)
>55 años (%)	11 (32,4)	23 (67,6)
Sexo		
Mujeres (%)	19 (38,8)	30 (61,2)
Número de fármacos		
>=3 fármacos (%)	19 (40,4)	28 (84,8)
Antipsicótico (%)		
<i>Risperidona</i>	18 (47,4)	20 (52,6)
<i>Olanzapina</i>	11 (84,60)	2 (15,4)
<i>Quetiapina</i>	3 (30,0)	7 (70,0)
<i>Aripiprazol</i>	5 (62,5)	3 (37,5)
<i>Paliperidona</i>	1 (50,0)	1 (50,0)
<i>Asociaciones</i>	2 (100,0)	0 (0,0)

El número medio de fármacos con los que fueron tratados los pacientes incluidos en la muestra, fue de 5 (el máximo fue de 15 fármacos y el mínimo uno). La media de fármacos en hombres fue de 4 y de 6 en las mujeres. El 6,8% fueron tratados con un sólo fármaco, el 16,4% con dos fármacos, el 12,3% con tres fármacos, el 13,7% con cuatro fármacos y el 12,3% fueron tratados con cinco fármacos; el 38,9% fue tratado con más de 5 fármacos

Tratamiento antipsicótico y aumento de peso

Todos los pacientes recibieron algún antipsicótico (n=73). El 52,1% recibió tratamiento con risperidona (hombres, 31,6%; mujeres 68,4%). Con olanzapina, el 17,8% de la muestra (hombres, 69,2%; mujeres, 30,8%). Con quetiapina, el 13,7% de la muestra, todas mujeres. Recibieron tratamiento con aripiprazol el 11 % de la muestra, del que 1 (12,5%) fueron hombres y 7 mujeres (87,5%). Recibieron tratamiento con paliperidona el 2,7 % de la muestra. Habiendo sido un hombre y una mujer. Recibieron tratamiento con una mezcla de sulpiride, diazepam y piridoxina (Tepazepan®) el 2,7 % de la muestra. Habiendo sido un hombre y una mujer.

El peso medio de los pacientes al inicio del estudio fue 65,1 Kg, con un intervalo entre 38 Kg y 105,6 Kg. A los tres meses, el peso medio fue de

67,1 Kg, con un intervalo de entre 39,7 Kg y 112 Kg. Al inicio del estudio los hombres tenían un peso medio de 73,7 Kg; a los tres meses, el peso fue de 76,5 Kg. En las mujeres, el peso fue de 60,9Kg y a los tres meses de 62,5 Kg. El aumento de peso medio de la muestra estudiada, a los tres meses, fue de 2,0 Kg con un intervalo de entre un descenso de 3,1 Kg y un aumento de 10 Kg. Los hombres incrementaron 2,8 Kg. de media con un intervalo de entre un descenso de 2,2 Kg y un aumento de 9,2 Kg y las mujeres incrementaron 1,6 Kg de media con un intervalo de entre un descenso de 3,1 Kg y un aumento de 10,0 Kg .

El índice de masa corporal (IMC) al inicio del estudio fue 25,9 de media, con un intervalo entre 16,2 y 39,8. A los tres meses el índice de masa corporal medio fue de 26,6, con un intervalo de entre 16,9 y 42,7. El aumento de Índice de masa corporal medio de la muestra estudiada, a los tres meses fue de 0,8, con un intervalo de -1,1 y 4,3. Al inicio del estudio la presencia de pacientes con un peso normal fue de 35 pacientes; la presencia de pacientes con sobrepeso fue de 38 pacientes (IMC \geq 25) (34,2%). Y a los tres meses la presencia de pacientes con un peso normal fue de 29 pacientes; la presencia de pacientes con sobrepeso fue de 44 pacientes (37,0%). Al inicio del estudio la presencia de pacientes con obesidad fue de un 17,8 %. Y a los tres meses la presencia de obesidad fue de un 23,3%. Al inicio del estudio la presencia de pacientes con exceso de peso fue de un 52,0%. Y a los tres meses la presencia de exceso de

peso fue de un 60,3%. A los tres meses el 67,1% de toda la muestra aumentó de peso y el 32,9% no aumentó de peso.

En el grupo de pacientes con tratamiento de risperidona había 38 pacientes, de los cuales 12 (31,6%) eran hombres y 26 (64,4%) eran mujeres. En el grupo de pacientes con tratamiento de risperidona había 28 (73,7%) pacientes que incrementan su IMC, de los cuales 10 (35,7%) son hombres y 18 (64,3%) mujeres. En el grupo de pacientes con tratamiento de risperidona había 1,95 Kg de incremento de peso con un intervalo de entre un descenso de 2,2Kg y un aumento de 7,5 Kg. En el grupo de hombres con tratamiento de risperidona había 3,08 Kg de incremento de peso con un intervalo de entre un descenso de 1,8 Kg y un aumento de 7,5 Kg. En el grupo de mujeres con tratamiento de risperidona había 1,43 Kg de incremento de peso con un intervalo de entre un descenso de 2,2 Kg y un aumento de 6,6 Kg. En el grupo de pacientes con tratamiento de olanzapina había 13 pacientes, de los cuales 9 (69,2%) eran hombres y 4(30,8%) eran mujeres. En el grupo de pacientes con tratamiento de olanzapina había 10 (76,9%) pacientes que incrementan su IMC, de los cuales 7 (70,0%) son hombres y 3 (30,0%) mujeres. En el grupo de pacientes con tratamiento de olanzapina había 2,6 Kg de incremento de peso con un intervalo de entre un descenso de 2,5 Kg y un aumento de 9,2 Kg. En el grupo de hombres con tratamiento de olanzapina había 1,45 Kg de incremento de peso con un intervalo de entre un descenso de 2,5 Kg y un aumento de 9,2 Kg. En el grupo de mujeres

con tratamiento de olanzapina había 5,9 Kg de incremento de peso con un intervalo de entre un descenso de 3,1 Kg y un aumento de 10,0 Kg. En el grupo de pacientes con tratamiento de quetiapina había 10 pacientes, de los cuales todos eran mujeres. En el grupo de pacientes con tratamiento de quetiapina había 2 pacientes que incrementan su IMC. En el grupo de pacientes todas mujeres con tratamiento de quetiapina había 200g de incremento de peso con un intervalo de entre un descenso de 3,1 Kg y un aumento de 10,0 Kg. En el grupo de pacientes con tratamiento de aripiprazol había 8 pacientes, de los cuales 1 (12,5%) era hombre y 7 (87,5%) eran mujeres. En el grupo de pacientes con tratamiento de aripiprazol había 7 (87,5%) pacientes que incrementan su IMC, de los cuales 1 (14,3%) era un hombre y 6 (85,7%) eran mujeres. En el grupo de pacientes con tratamiento de aripiprazol había 3,3 Kg de incremento de peso con un intervalo de entre un mantenimiento de peso (era una mujer) y un aumento de 6,9 Kg. En el grupo del hombre con tratamiento de aripiprazol había 1,1 Kg de incremento de peso. En el grupo de mujeres con tratamiento de aripiprazol había 3,6 Kg de incremento de peso con un intervalo de entre un mantenimiento de peso y un aumento de 6,9 Kg. En el grupo de pacientes con tratamiento de paliperidona había 2 pacientes, de los cuales 1(50,0%) era hombre y 1(50,0%) era mujer. En el grupo de pacientes con tratamiento de paliperidona había 1(50,0%) pacientes que incrementan su IMC y era mujer. En el grupo de pacientes con tratamiento de paliperidona había 3,2 Kg de incremento de peso con un intervalo de entre un descenso de 1,82Kg en el hombre y un aumento de

8,25 Kg en la mujer. En el grupo de pacientes con tratamiento de sulpiride, diazepam y piridoxina había un paciente que era mujer, que no incrementó su IMC y que perdió -0,7 Kg. En el grupo de pacientes con tratamiento de olanzapina y haloperidol había un paciente que era hombre, que incrementó su peso en 4 Kg.

Enfermedad cardiovascular y aumento de peso

Con enfermedad cardiovascular El grupo con alguna enfermedad cardiovascular estaba compuesto por 33 pacientes, que representa al 45,2% del total de la muestra, de los que 3 (9,1%) eran hombres y 30 (90,9%) mujeres. En la distribución por edades, 10 (30,3%) eran pacientes menores de 55 años, y 23 (69,7) mayores de 55 años. Del total del grupo con enfermedad cardiovascular (n=33), 20 pacientes aumentaron de peso a los tres meses (60,6%) y 13 (39,4%) o no aumentaron o disminuyeron su peso. El peso medio del grupo con enfermedad cardiovascular al inicio del estudio fue de 61,7 Kg (41,5 Kg- 104,5 Kg) y de 63,2 (41,5 Kg - 112 Kg) a los tres meses; el aumento de peso medio fue por tanto de 1,5 Kg. (0,5 Kg - 2,4 Kg).

Del total del grupo con enfermedad cardiovascular, los pacientes tratados con risperidona fueron 20 (60,6%); olanzapina 2 (6,1 %); quetiapina 7 (21,2 %); aripiprazol 3 (9,1%); paliperidona 1 (3,0%) y ningún paciente con asociaciones de antipsicóticos. Del total del grupo con enfermedad

cardiovascular, los pacientes tratados con tres o más fármacos de cualquier tipo, incluidos los antipsicóticos, fueron 28 (84,8%) y con menos de tres fármacos fueron 5 (15,2%).

Sin enfermedad cardiovascular El grupo sin enfermedad cardiovascular, estaba compuesto por 40 pacientes, que representa al 54,8% del total de la muestra, de los que 21 (52,5%) son hombres y 19 (47,5%) son mujeres. En la distribución por edades 29 (72,5%) son pacientes hasta de 55 años y 11 (27,5%) mayores de 55 años. Del total del grupo sin enfermedad cardiovascular, 29 (72,5%) aumentaron de peso y 11 (27,5%) o no aumentaron o disminuyeron su peso. El peso medio del grupo sin enfermedad cardiovascular al inicio del estudio fue de 67,9 Kg. (38 Kg-105,6 Kg) y de 70,4 (39,7 kg-106,4 Kg) a los tres meses. El aumento de peso medio fue de de 2,5 Kg (1,6 Kg. y 3,6 Kg.).

En la [Tabla 2](#) se presentan los riesgos de aumento de peso que presentan los pacientes que tienen enfermedad cardiovascular. Se presenta para toda la muestra y estratificado por grupos de edad y de gravedad (el número de medicamentos se considera como un indicador de la gravedad); para los estratos – edad y gravedad- se ha calculado un valor conjunto de los riesgos.

Del total del grupo sin enfermedad cardiovascular, los pacientes tratados con risperidona fueron 18 (45,0%); olanzapina 11 (27,5 %); quetiapina 3

(7,5 %); aripiprazol 5 (12,5%); paliperidona 1 y 2 (5,0%) pacientes con una asociación. Del total del grupo sin enfermedad cardiovascular, los pacientes tratados con tres o más fármacos de cualquier tipo fueron 19 (47,5%) y con menos de tres fármacos fueron 21 (52,5%)

Obesidad en los grupos en comparación En el grupo de de pacientes con patología cardiovascular, había 9 (27,3) pacientes con obesidad; a los tres meses, la cifra era de 10 pacientes con obesidad (30,3%). En el grupo de pacientes sin patología cardiovascular, había 4 (10%) de pacientes con obesidad; a los tres meses, eran 7 (17,5%).

Número de fármacos y aumento de peso El grupo que toma tres o más medicamentos está formado por 10 hombres y 37 mujeres (n=47). El grupo que toma menos de tres medicamentos está formado por 14 hombres y 12 mujeres (n=26). En el grupo que toma tres o más medicamentos, 28 pacientes presentan patología cardiovascular y 19 pacientes no tienen patología cardiovascular. El grupo que toma menos de tres medicamentos está formado por 5 pacientes que presentan patología cardiovascular y 21 pacientes sin patología cardiovascular. En el grupo que tomaba tres o más medicamentos (n=47), 27 (57,4%) pacientes aumentaron de peso a los tres meses de iniciar el tratamiento con antipsicóticos. En el grupo que tomaba menos de tres medicamentos (n=26), 22 (84,6%) aumentaron de peso a los tres meses de iniciar el tratamiento con antipsicóticos.

Tabla 2. Asociación entre enfermedad cardiovascular y aumento de peso

	RR cruda (IC95%)	RR ajustada (M-H)
Enfermedad cardiovascular	0,84 (0,60-1,17)	
Adultos jóvenes (< 54 años)	0,92 (0,59-1,45)	
Adultos mayores (>55 años)	0,89 (0,50-1,57)	0,91 (0,63-1,30)
Menos grave (< 3 fármacos)	1,24 (1,00-1,52)	
Más grave (> 3 fármacos)	0,85 (0,52-1,38)	0,97 (0,70-1,34)

Universidad de Valladolid

Discusión

Como Trabajo Fin de Master, se ha llevado a cabo un estudio de seguimiento con el objeto de conocer la influencia de la enfermedad cardiovascular en el incremento de peso inducido por antipsicóticos. Se pretende conocer lo que ocurre a este respecto en los pacientes que tienen una enfermedad cardiovascular y son sometidos por alguna razón a un tratamiento con antipsicóticos. Un porcentaje elevado de la muestra aumentó de peso (67,1%); en el grupo que presentaba patología cardiovascular el aumento fue notablemente menor, del 60,6% (aumento medio, 1,5 Kg), y en el que no presentaba esta patología, el aumento fue mayor, del 72,5% (aumento medio, 2,5 Kg). La presencia de enfermedad cardiovascular ejerce un efecto protector (RR=0,84; IC95%=0,60-1,17), medido por el estimador crudo, aunque este no es significativo debido probablemente al escaso tamaño de la muestra. Este efecto se mantiene cuando se estratifica por edad (RR ajustada=0,91; IC95%=0,63-1,30), sin llegar –de la misma manera– a ser significativo; sin embargo, cuando se estratifica por gravedad, en el grupo de los menos graves aparece un mayor riesgo de aumento de peso (RR=1,24; IC95%=1,00-1,52), en este caso, estadísticamente significativo. No aparece este riesgo en el grupo de los más graves. La explicaciones deberían estar pues más relacionadas con la gravedad de los individuos que con la propia enfermedad cardiovascular que presentan; en efecto, cuando se ajusta por gravedad,

el riesgo desaparece (RR ajustado=0,97; IC95%=0,70-1,34). Parece razonable pensar que en los individuos que presentan más gravedad, bien sea por el cuidado que reciben de sus médicos o por su propio cuidado, los efectos metabólicos, como el aumento de peso, son evitados o contrarrestados. No cabe excluir que en estos pacientes, más medicados, los efectos de la medicación o de la propia enfermedad contribuyan a eludir el aumento de peso asociado a los antipsicóticos. Hay algunas causas, que en la enfermedad podrían explicar el mantenimiento del peso, una de ellas sería sin duda la mayor adherencia a dietas más estrictas; por otra parte, en la enfermedad cabe suponer una menor movilidad – que aumentaría con la gravedad- que se correlacionaría con un aumento del peso. Si esto fuera así, y en este balance predominase en estos pacientes el efecto de la dieta sobre el del ejercicio, el aumento de peso asociado a los antipsicóticos podría interpretarse como más relacionado con la ingesta que con el gasto calórico producido por el ejercicio. Habría que conocer y ajustar por el ejercicio y por la ingesta de estos pacientes para conocer con mayor exactitud estos extremos. En el estudio Ícaro se dispone de información detallada sobre estas variables. El consumo de tabaco y hábitos de estilo de vida y/o modificaciones de estos podrían resultar de interés para poder relacionarlo con estos resultados. Ambas son variables que se recogen en el estudio Ícaro.

Comparación con otros datos de la literatura 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

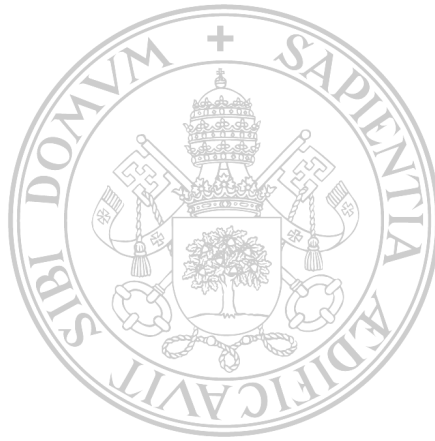
determinadas patologías psiquiátricas. Se acepta que su perfil de toxicidad es diferente al de los antipsicóticos clásicos; entre las reacciones adversas que presentan, destaca el aumento de peso y la obesidad (para una revisión en profundidad, ver Carvajal et al. 2003). Si bien el estilo de vida juega 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 de los hidratos de carbono. Los antipsicóticos de segunda generación están asociados a ganancia de peso y empeoramiento de parámetros metabólicos, con respecto a los de primera generación, pueden aumentar por tanto el riesgo cardiovascular (Lieberman et al., 2005; Kahn et al., 2008). Parece 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 (Amboage Paz M. T. et al. 2008); si bien hay menos estudios, parece que ziprasidona, aripiprazol y sertindol tienen un papel mucho menos importante en la génesis de estas alteraciones. En España, un reciente 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 (Pérez-Iglesias et al., 2007).

En la población psiquiátrica, especialmente en pacientes con psicosis, la prevalencia de síndrome metabólico se encuentra aumentada. (Saari et al. 2005 (Finlandia)), en una cohorte de 5.613 personas encuentra síndrome metabólico en 19% de los pacientes esquizofrénicos comparado con 6% de la población general (Robert I et al 2005). En estos pacientes la presencia de obesidad abdominal fue de 42% y la elevación de triglicéridos de 39%. Mc Envoy (estudio CATIE, US 2005) reporta una prevalencia global de síndrome metabólico (según criterio ATPIII) de 40,9% en esquizofrenia siendo mayor la incidencia en mujeres (51% vs. 36%). Clozapina y olanzapina tienen los efectos metabólicos más marcados en cuanto a incremento de peso y riesgo de diabetes mellitus, risperidona y quetiapina intermedio, en tanto que los menores efectos metabólicos los tienen ziprasidona y aripiprazol (Rodríguez Artalejoa F. et al 2006). Clozapina, olanzapina y quetiapina son los de peor perfil metabólico (Hennekens et al., 2005).

En algunos trabajos anteriores encontramos que el 72,7 % tenían sobrepeso y el 33,3 % obesidad (González Pablos E et al. 2006).

En la literatura aparece que aripiprazol no provoca aumento de peso, ni incrementa el riesgo de diabetes, pero nosotros encontramos que los pacientes tratados con aripiprazol, bien mantenían o bien subían de peso (suben peso 7 de los 9 tratados con aripiprazol, es decir, el 87,5%). Con una subida media de 3,3 Kg, y las mujeres llegaron a incrementar su peso en 3,6 Kg. Este es un hallazgo muy importante que debe ser contrastado

con más datos al respecto. En la literatura aparece que olanzapina es el antipsicótico atípico que provoca mayor aumento de peso, nosotros encontramos algo similar, ya que aumentan 2,6 Kg, sobre todo en el grupo de mujeres, donde incrementan una subida de peso de 5,9 Kg que llega a ser de 10 Kg.



Universidad de Valladolid

Hasta el año 2006 ha habido varias revisiones y meta-análisis sobre mortalidad en esquizofrenia comparada con la de la población general. Aunque algunos se referían a un número pequeño de estudios, como el meta-análisis Brown (1997), el estudio Laureen (2007) incluyó 3942 muertes en esquizofrenia. En 2007 Saha et al concluyeron que la tasa de muerte en la esquizofrenia era significativamente mayor que en la población general y la mortalidad siguió aumentando en los años 80 y 90. Un reciente estudio finlandés sobre un primer episodio de esquizofrenia concluye que el mayor riesgo para la mortalidad por enfermedad cardiovascular se encontró en la cohorte de edad de entre 20 y 24 años (Kiviniemi et al, 2010), sin embargo el número de muertes atribuible a la enfermedad cardiovascular es muy variable, dependiendo de factores similares a aquellos que también afectan a la tasa de mortalidad por suicidio (entre un 12-46%). La mayoría de los efectos que ocurren después de la ingesta de antipsicóticos atípicos es la taquicardia, hipotensión y prolongación del intervalo QT (Hock Heck Tan et al. 2008).

Algunos estudios indican que se incrementa la morbilidad y mortalidad por causa cardiovascular en los de primera generación (Dean y Thuras, 2009(RR 2.00, 95% CI 1.13–3.53)- Enger et al., 2004; Osborn et al., 2007) y en otros, no lo modifican (Tiihonen et al., 2009). Donde se asocia incremento de tasa de mortalidad por enfermedad cardiovascular, se observa que suelen ser estudios con antipsicóticos de primera generación únicamente (De Hert et al., 2010; Weinmann et al., 2009; Joukamaa et

al., 2006). Los hallazgos actuales de que los antipsicóticos de segunda generación tienen un perfil similar a los de primera generación en cuanto a mortalidad por enfermedad cardiovascular requieren más estudios y seguimientos más largos.

Los datos sugieren que la tasa de mortalidad en la esquizofrenia se ha estabilizado e incluso puede estar disminuyendo desde el pico de 1995, aunque no está aún confirmado. La evidencia de los tres grandes estudios, de menor duración de seguimiento (Enger et al. 2004; Dean y Turras. 2009; Osborn et al. 2007), sobre una tasa menor de mortalidad asociada a enfermedad cardiovascular para los antipsicóticos atípicos no ha sido confirmada por un estudio de 11 años de seguimiento (Tiihonen et al., 2009).

Universidad de Valladolid

Limitaciones del estudio Al tratarse de un estudio observacional no se pueden descartar sesgos por confusión por indicación (si los pacientes que reciben antipsicóticos son aquellos más frágiles y con mayor riesgo de muerte) o por mala clasificación de los pacientes respecto a su estatus de exposición a los fármacos o a la causa de la muerte, ni al tamaño muestral insuficiente. El tiempo de seguimiento de los pacientes es bastante escaso (tres meses) y requiere seguir consignando datos. Recordemos además, que los estudios de cohortes tienen unas limitaciones propias, como que no prueban necesariamente causalidad (la exposición no es asignada aleatoriamente en la cohorte estudiadas). Tienen utilidad limitada en el estudio de enfermedades de baja prevalencia o de prolongado período de incubación pues el seguimiento debe ser más prolongado. Pueden ser negativamente afectados por la pérdida de sujetos en el seguimiento. Además de la reducción en la potencia del estudio, si la pérdida de sujetos afecta heterogéneamente a las cohortes, puede generarse sesgo de selección. Pueden ser afectados por otras exposiciones, eventualmente no consideradas en el diseño que puedan influir en un mayor o menor riesgo de presentación del desenlace.

Algunas propuestas La prescripción de antipsicóticos, conlleva la responsabilidad del seguimiento de fármacos inductores de alteraciones metabólicas y exige el uso de tratamientos específicos y la coordinación de psiquiatras, médicos de atención primaria, endocrinos, cardiólogos, enfermeras, nutricionistas y de la familia, para conseguir el cuidado óptimo de estos pacientes. Cuando se selecciona un antipsicótico para un

paciente individual deben sopesarse estas reacciones adversas y la posibilidad de causar enfermedades secundarias, frente a la eficacia del fármaco y las características de cada paciente individual. Los pacientes con antipsicóticos deberían seguir controles rutinarios de glucosa sanguínea, perfil lipídico, así como medida del índice de masa corporal, perímetro de cintura, presión sanguínea en varios intervalos de tiempo. Los médicos deberían informar a los pacientes y familiares y así intentar prevenir o limitar los posibles efectos adversos sobre riesgos metabólicos y cardiovasculares de este tipo de tratamientos. El coste-efectividad de implementar estas recomendaciones es considerable mientras que el coste de las pruebas de laboratorio y el coste adicional del equipamiento son modestos.

Según una revisión de la información sobre comorbilidad y mortalidad entre pacientes con enfermedad mental severa de varios hospitales franceses, existe un riesgo con los tratamientos antipsicóticos de desarrollar desórdenes metabólicos y finalmente enfermedad cardiovascular. También vieron que existe una elevada presencia de factores de riesgo prevenibles tales como fumar, adicciones, dieta inadecuada, falta de ejercicio y que el reconocimiento y manejo de morbilidad tenía más dificultades por parte de las barreras propias de este tipo de pacientes. La mayoría de los enfermos mentales presentan una esperanza de vida entre 15 y 30 años menor que el resto de la población, debido a enfermedad cardiovascular prematura (infarto de miocardio,...)

Los efectos cardiovasculares estaban fuertemente relacionados con factores no modificables (edad, historia personal o familiar) pero también con factores modificables como sobrepeso, obesidad, dislipemia, diabetes, hipertensión y hábitos tabáquicos, que aunque también existen en la población general, tiene mayor prevalencia entre pacientes con enfermedad mental severa. Estudios epidemiológicos sugieren que la causa del aumento de riesgo metabólico y cardiovascular en esta población está fuertemente relacionada con la pobreza y un acceso limitado a cuidados médicos, pero también con el uso de psicotropos y sugiere monitorizar el estado metabólico y factores de riesgo cardiovascular en pacientes que reciben fármacos antipsicóticos (Saravane D et al. 2009). Entre las distintas guías de práctica clínica, existen discordancias claras, pero coinciden en hacer un seguimiento durante los primeros tres o cuatro meses y después re-evaluar. Existe acuerdo en la utilidad de las siguientes pruebas y medidas: peso y altura, circunferencia de cintura, presión sanguínea, niveles sanguíneos de glucosa y perfil lipídico en ayunas. Además, los expertos franceses sugieren una segunda parte con una historia médica personal y familiar con el peso inicial y el índice de masa corporal (IMC) y perímetro de cintura, también presión arterial y perfil lipídico y de glucosa en ayunas, junto con un electrocardiograma inicial (ya que algunos fármacos antipsicóticos alargan el intervalo QTc, lo que se relaciona con un potencial riesgo de arritmias si es mayor de 500ms ese alargamiento, especialmente peligrosa resulta la arritmia ventricular)para identificar factores de riesgo de desarrollar

desordenes metabólicos y cardiovasculares cuando inician y mantienen terapia antipsicótica y factores de riesgo no modificables como el incremento de edad (se observa un aumento de presencia de obesidad, diabetes, síndrome metabólico en mujeres)., también la existencia de patología cardíaca, el grupo étnico (se sabe que se incrementa el riesgo de diabetes, síndrome metabólico y patología coronaria y cardíaca en pacientes no europeos, especialmente entre sudasiáticos, hispanos y nativos americanos). Los factores de riesgo modificables incluyen obesidad, obesidad visceral, fumar, sedentarismo y malos hábitos dietéticos.

Los antipsicóticos atípicos pueden causar efectos adversos cardiovasculares con existencia de hipotensión ortoestática. Los factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular con antipsicóticos incluyen enfermedad cardiovascular conocida, desordenes electrolíticos (hipopotasemia, hipomagnesemia), características genéticas, incremento de la edad, sexo femenino, falta de autonomía, dosis altas de antipsicóticos, interacción con fármacos y enfermedad psiquiátrica. En los pacientes con enfermedad cardíaca preexistente se recomienda un electrocardiograma previo y un seguimiento rutinario.

Las organizaciones *American Diabetes Association*, *American Psychiatry Association*, *American Association of Clinical Endocrinologist* y *North American Association for the Study of Obesity*, en su consenso

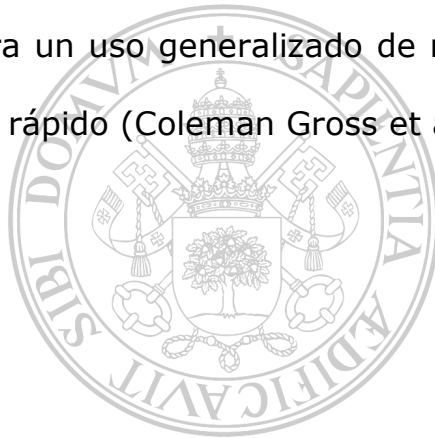
recomiendan que todo paciente que reciba terapia con antipsicóticos atípicos debe ser monitorizado en relación a aumento de peso, hiperglicemia y dislipidemia. Y se sugiere una derivación precoz para educación y motivación en relación a hábitos nutricionales y aumento de actividad física. Conclusiones semejantes se presentaron en la reunión de consenso de Melbourne. Existe en el equipo de salud, una visión predeterminada negativa en relación a la capacidad que estos pacientes tienen de adoptar estilos de alimentación saludable y actividad física regular, sin embargo hay publicaciones que muestran que sujetos esquizofrénicos son capaces de modificar estos hábitos, logrando resultados positivos en cuanto a bajar de peso y corrección de parámetros metabólicos, como insulinemia, glicemia e hipertrigliceridemia. En cuanto al manejo farmacológico se propone que, en aquellos pacientes que desarrollen sobrepeso y obesidad, se evalúe el cambio de antipsicóticos como clozapina y olanzapina a otros con menor efecto sobre el peso y alteraciones metabólicas, siempre que las condiciones psiquiátricas del paciente lo permitan, recomendándose preferentemente el uso de ziprasidona y aripiprazol.

Las tasas de mortalidad cardiovascular podrían disminuir con el uso de programas eficaces de salud y la utilización de medicamentos y procedimientos como estatinas, antihipertensivos y fármacos hipoglucemiantes que actualmente son manifiestamente infrautilizados en pacientes con esquizofrenia, aunque esto no obstante es discutible. La

mortalidad por cáncer se puede reducir haciendo los seguimientos con la misma frecuencia que en la población general, porque al parecer hay mayor incidencia de cáncer de mama y pulmón en pacientes de esquizofrenia, pero el impacto de factores de confusión como el hábito tabáquico y la prolactina no está claro y las tasas ajustadas en ausencia de estos factores son desconocidas (Chris J Bushe et al 2010). El equilibrio entre la eficacia, tolerabilidad y seguridad de los tratamientos prescritos es fundamental para optimizar los resultados de los tratamientos con antipsicóticos en los enfermos mentales (Christoph U et al. 2007). Los efectos secundarios neuroendocrinos y metabólicos de los antipsicóticos sobre morbilidad cardiovascular deben abordarse proactiva y agresivamente.

Es esencial educar a los enfermos acerca de la nutrición adecuada, el ejercicio físico y la vigilancia del peso corporal. El médico debe además considerar los factores de riesgo de diabetes y obesidad en cada paciente mental sometido a tratamiento con estos agentes psicotrópicos. Debe además medir y pesar al enfermo para calcular su índice de masa corporal, y obtener los exámenes de laboratorio indispensables, tales como la glucosa en ayunas, el colesterol y las lipoproteínas de alta densidad.

Según un reciente estudio, mifepristona atenúa el incremento de peso y reduce los cambios metabólicos inducidos por risperidona y por olanzapina. Lo que sugiere que hay una relación entre el aumento de peso y los efectos cardiometabólicos de los antipsicóticos y el hipotálamo, la pituitaria y el sistema adrenal. En el futuro se podrá ver si es real este potencial efecto de los antagonistas de glucocorticoides, para evitar los efectos secundarios derivados del uso de medicación antipsicótica. Faulkner and Cohn en 2010, concluyeron con su metaanálisis que no hay suficiente evidencia para un uso generalizado de mifepristona, a pesar de su efecto relativamente rápido (Coleman Gross et al. 2010).



Universidad de Valladolid

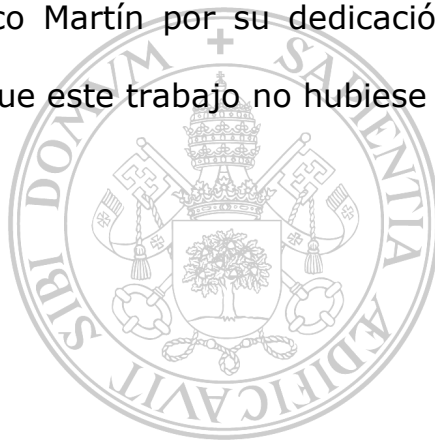
Conclusiones

1. Una gran proporción de los pacientes que reciben un antipsicóticos está polimedicado.
2. Alrededor de dos tercios de los en tratamiento con antipsicóticos aumenta de peso. Las diferencias, no obstante, varían dependiendo del tipo de antipsicótico.
3. Los pacientes con enfermedad cardiovascular aumentarían menos de peso que los que no presentan esta enfermedad; tanto la proporción de los que aumentan, como el aumento medio por paciente, serían menores.
4. El menor aumento de peso en el grupo que presenta enfermedad cardiovascular se explicaría por la mayor gravedad. Así, la mayor gravedad sería en realidad la explicación del menor aumento de peso de los pacientes.
5. En el caso de que la gravedad se correlacione con una dieta más estricta; la ingesta de alimentos, y no la movilidad, estaría más relacionada con el aumento de peso inducido por antipsicóticos.

Agradecimientos

Este trabajo no podría haberse realizado sin los conocimientos adquiridos en el presente Máster; aportándome todas sus asignaturas las nociones necesarias para llevar a cabo este estudio.

Quisiera agradecer en primer lugar la ayuda prestada por mis dos tutores, Alfonso Carvajal y José Luis García Roldán. Y muy especialmente, al profesor Alfonso Velasco Martín por su dedicación a los alumnos y a la tarea docente y sin el que este trabajo no hubiese sido posible.



Universidad de Valladolid

Bibliografía

1. Reglamento sobre la elaboración y evaluación del Trabajo de Fin de Master. BOCYL núm.35 de 20/02/2012.Página 12.752-12.761.Disponible en: <http://bocyl.jcyl.es> DL.: BU 10-1979 - ISSN 1989-8959
2. Tiihonen J, Lönnqvist J, Haukka J y colaboradores. SIIC [Lancet 374\(9690\):620-627, Ago 2009](#)
3. Jonathan M. Amiel, Christina V. Mangurian, Rohan Ganguli, y John W. Newcomer. Addressing cardiometabolic risk during treatment with antipsychotic medications. *Curr Opin Psychiatry*. 2008; 21(6): 613–618. doi:10.1097/YCO.0b013e328314b74b
4. Huybrechts KF, Gerhard T, Crystal S, Olfson M, Avorn J, Levin R et al. Differential risk of death in older residents in nursing homes prescribed specific antipsychotic drugs: population based cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2012 Feb 23; 344:e977.
5. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Estrategia en Salud Mental del Sistema Nacional de Salud Estrategia. NIPO: 351-07-002-9 Depósito Legal: M-6065-2007. 2006.
6. López de Castro F, Fernández Rodríguez O, Medina Chozas ME, Rubio Hidalgo E, Alejandro Lázaro G. Investigación en atención primaria 1994-2003. *Aten Primaria* 2005; 36 (8): 415-423.

7. De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl JG, Möller HJ. Enfermedad cardiovascular y diabetes en personas con enfermedad mental. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.)* 2009; 2(1): 49-59.
8. Sociedades Españolas de Psiquiatría y de Psiquiatría Biológica. Grupo de Trabajo sobre la Salud Física del Paciente con Esquizofrenia. Consenso sobre la salud física del paciente con esquizofrenia de las *Actas Esp Psiquiatr* 2008;36(5):251-264
9. Leucht S, Burkard T, Henderson J, Maj M, Sartorius N. Physical illness and schizophrenia: a review of the literature. *Act Psychiatry Scand* 2007; 116:317-333.
10. Sebastian Schneeweiss, Soko Setoguchi, Alan Brookhart, Colin Dormuth, Philip S. Wang Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients *CMAJ February 27, 2007 vol. 176 no. 5 627-632 doi: 10.1503/cmaj.061250*
- Disponible en: <http://www.cmaj.ca/content/176/5/627.full.pdf+html>
- 11 Kraepelin E. *Dementia Praecox and Paraphrenia*. Edinburgh, E & S Livingstone; 1919.
12. Robert I. Berkowitz y Anthony N. Fabricatore. Obesidad, estado psiquiátrico y medicamentos psiquiátricos *Psychiatr Clin N Am* 28 (2005) 39 – 54).
13. Oliver K, Suzana U and Miro J. Metabolic Syndrome in patients with psychotic disorders: diagnostic issues, comorbidity and side effects of antipsychotics. *Psychiatr Danub* 2010; 22:76-86.

14. Fernando RA, Enrique B, Enrique E, Juan Francisco M-T, Susana M, Basilio Moreno et al. Valoración y control del riesgo metabólico y cardiovascular en los pacientes con esquizofrenia. Med Clin (Barc.) 2006; 127:542-8.
15. M. T. Amboage Paz, J. A. Díaz Peromingo. Metabolic Effects Associated to Atypical Antipsychotics NORTE DE SALUD MENTAL nº 32 • 2008 • PAG 37-40
16. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Utilización de antipsicóticos en España (1992-2006) Madrid AEMPS.
17. Meyer JM, Nasra Ilah HA. Enfermedad cardiovascular e hiperlipemia en pacientes con esquizofrenia. Enfermedades médicas y esquizofrenia. Barcelona, Ars Médica; 2004: 55-85.
18. González Pablos E, Sanguino Andrés R, Alonso del Teso F, González Hortigüela E. Factores de riesgo cardiovascular en pacientes con esquizofrenia. XI Congreso Nacional de Psiquiatría. Santiago de Compostela, España. 24-29 de septiembre 2007. Póster.
19. Meyer JM. A retrospective comparison of lipid, glucose and weight changes at one year between olanzapine and risperidone treated inpatients. J Clin Psychiatry 2002;63: 425-433.
20. Davidson S, Judd F, Jolley D et al. Cardiovascular risk factors for people with mental illness. Aust N Z J Psychiatry 2001; 35:196-202.
21. George TP, Vessicchio JC, Termine A. Nicotina y consumo de tabaco en la esquizofrenia. Barcelona, Ars Médica; 2004: 87-105.

22. González Pablos E, Sanguino Andrés R, Alonso del Teso F, González Hortigüela E. Consumo de tabaco en pacientes con esquizofrenia. XI Congreso Nacional de Psiquiatría. Santiago de Compostela, España. 24-29 de septiembre 2007. Póster
23. Huybrechts KF, Gerhard T, Crystal S, Olfson M, Avorn J, Levin R et al. Differential risk of death in older residents in nursing homes prescribed specific antipsychotic drugs: population based cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2012 Feb 23; 344 :e977.
24. Hock Heck Tan, Jason Hoppe, and Kennon Heard A systematic review of cardiovascular effects following atypical antipsychotic medication overdose *Am J Emerg Med*. 2009 June ; 27(5): 607–616. doi:10.1016/j.ajem.2008.04.020
25. Archivo Nov 28 2008 Antipsicóticos clásicos y aumento de la mortalidad en pacientes ancianos con demencia. <http://www.hemosleido.es/2008/11/>
26. Dixon L, Postrado L, Delahanty J, Fischer PJ, Lehman A. The association of medical comorbidity in schizophrenia with poor physical and mental health. *J Nerv Ment Dis* 1999; 187:496-502.
27. Felker B, Yazel JJ, Short D. Mortality and medical comorbidity among psychiatric patients: a review. *Psychiatric Services* 1996; 46:1356-1363.
28. Miller BJ, Paschall CB, Svendsen DP. Mortalidad y comorbilidad médica en los pacientes con enfermedades mentales graves. *Esquizofrenia II. Focus, APA. Medical Trends*; 2009

29. Marder SR, Essock SM, Miller AI et al. Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161: 1334-1349.
30. Sartorius N. Enfermedades físicas en personas que sufren trastornos mentales. *World Psychiatry (Ed. Esp)* abril 2007;5:1.
31. Leucht S, Bujard T, Hederson JH, Maj M, Sartorius N. *Physical Illness and Schizophrenia*. Cambridge University Press; 2007.
33. Gilmore JH, Jarskog LF, Stroup TS. Enfermedades médicas y quirúrgicas en pacientes con esquizofrenia. En: Hwang MY, Bermanzohn PC. *Esquizofrenia y patologías comórbidas*. Barcelona, Masson; 2003: 89-105.
34. Sáiz Ruiz J, Bobes García J, Vallejo Ruiloba J, Giner Ubago J, García-Portilla González MP. Consenso sobre la salud física del paciente con esquizofrenia de las Sociedades Españolas de Psiquiatría y de Psiquiatría Biológica. *Actas Esp Psiquiatr* 2008; 36(5):251-264.
35. Carvajal, A.; Martín Arias L.H. Antipsychotic drugs. In: Aronson, J.K. (ed.). "Side effects of drugs, Annual 27". Elsevier Science B. V. Amsterdam, 2003.
36. Fernando Rodríguez-Artalejoa, Enrique Bacab, Enrique Esmatjesc et al. Valoración y control del riesgo metabólico y cardiovascular en los pacientes con esquizofrenia. *Med Clin (Barc)*. 2006; 127(14):542-8
37. Jeste DV, Gladsjo JA, Lindamer LA, et al. Medical comorbidity in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1996;22: 413-430.

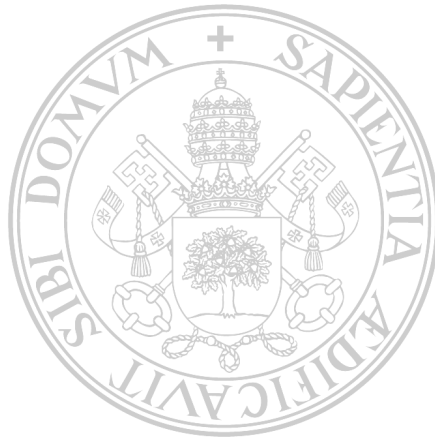
38. González Pablos E, Alonso del Teso F, Blanco Calle I, Sanguino Andrés R. Estado de salud de un grupo de pacientes esquizofrénicas crónicas internadas. *An Psiquiatría* 2006; 22 (3):102-110.
39. González Pablos E, Alonso del Teso F, Sanguino Andrés R. Enfermedades médicas en esquizofrenia y comparación con la población normal. *An Psiquiatría* 2007;23 (1):12-19.
40. Allison DB, Fontaine Kr, Heo M et al. The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 215-22.
41. Bobes J, Arango C, Aranda P, Carmena R, García-García M, Rejas J. Riesgo cardiovascular y metabólico en pacientes ambulatorios con esquizofrenia tratados con antipsicóticos: resultados del estudio CLAMORS. *Schizophrenia Research* 2007; 90: 162-173.
42. Dixon L, Postrado L, Delahanty J et al. Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples. *Schizophr Bull* 2000;26:903-912.
43. Lieberman JA et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1209-1223.
44. Davidson S, Judd F, Jolley D et al. Cardiovascular risk factors for people with mental illness. *Aust N Z J Psychiatry* 2001; 35:196-202.
45. Gilmore JH, Jarskog LF, Stroup TS. Enfermedades médicas y quirúrgicas en pacientes con esquizofrenia. *Esquizofrenia y patologías comórbidas*. Barcelona, Masson; 2003: 89-105.

46. Bobes J, G-Portilla MP, Bascarán MT, Sáiz PA, Bousoño M. Banco de instrumentos básicos para la práctica de la psiquiatría clínica. Barcelona, Ars Médica; 2004.
47. Riesgo de Enfermedad Cardiovascular en Castilla y León. Junta de Castilla y León. Valladolid, Consejería de Salud; 2005.
48. Encuesta Nacional de Salud 2006. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, Instituto Nacional de Estadística; 2008.
49. Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. CNS Drugs 2005; 19(1): 1-93.
50. Zorrilla Martínez I, Uribe Guinea F, Yoller Elburgo AB, Ezcurra Sánchez,J, Hernández Palacios R. Comorbilidad en unidad de larga estancia del Hospital Psiquiátrico. En: Ezcurra J, González-Pinto A, Gutiérrez Fraile (editores). La salud física en el enfermo psiquiátrico. Madrid, Aula Médica; 2008: 171-193.
51. Sánchez-Arana Moreno T, Touriño González R, Hernández Fleta JL, León Pérez P. Prevalencia del síndrome metabólico en pacientes esquizofrénicos hospitalizados en Gran Canaria. Actas Esp Psiquiatr 2007; 35(6):359-367.
52. Dixon L, Postrado L, Delahanty J, Fischer PJ, Lehman A. The association of medical comorbidity in schizophrenia with poor physical and mental health. J Nerv Ment Dis 1999; 187:496-502.
53. Marder SR, Essock SM, Miller AI et al. Physical health monitoring of patients with schizophrenia. Am J Psychiatry 2004; 161:1334-1349.

54. World federation for mental health. La relación entre la salud física y la salud mental. Alexandria; 2004.
55. European Medicines Agency 2013 priorities for drug safety research .Long term safety effects of antipsychotics in patients with dementia. 17 May 2012 EMA/281408/2012 Patient Health Protection. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/05/news_detail_001513.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
56. M. T. Amboage Paz, J. A. Díaz Peromingo Efectos Metabólicos de los Antipsicóticos Atípicos Metabolic Effects Associated to Atypical Antipsychotics. NORTE DE SALUD MENTAL nº 32 • 2008 • PAG 37-40
57. Grupo de Investigación UCM 920030. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en adultos españoles Nutr Hosp. 2011;26(2):355-363 ISSN 0212-1611 • CODEN NUH0EQ S.V.R. 318
58. Saravane D, Feve B, Frances Y, Corruble E, Lancon C et al Drawing up guidelines for the attendance of physical health of patients with severe mental illness. Encephale. 2009 Sep;35(4):330-9. Epub
59. Chris J Bushe, Mark Taylor and Jari Haukka Mortality in schizophrenia: a measurable clinical endpoint Journal of Psychopharmacology 24(11) Supplement 4. 17-25. DOI: 10.1177/1359786810382468
60. Christoph U. Correll, Balancing Efficacy and Safety in Treatment with Antipsychotics *CNS Spectr.* 2007; 12:10(Suppl 17):12-20,35
61. Ovidio A De León. Síndrome metabólico, esquizofrenia y tratamiento antipsicótico. Revista Médica de Panamá, Vol 29, 2004

62. Coleman Gross, Christine M. Blasey, Robert L. Roe and Joseph K. Belanoff Mifepristone Reduces Weight Gain and Improves Metabolic Abnormalities Associated With Risperidone Treatment in Normal Men Obesity (2010) 18, 2295–2300. DOI:10.1038/oby.2010.51

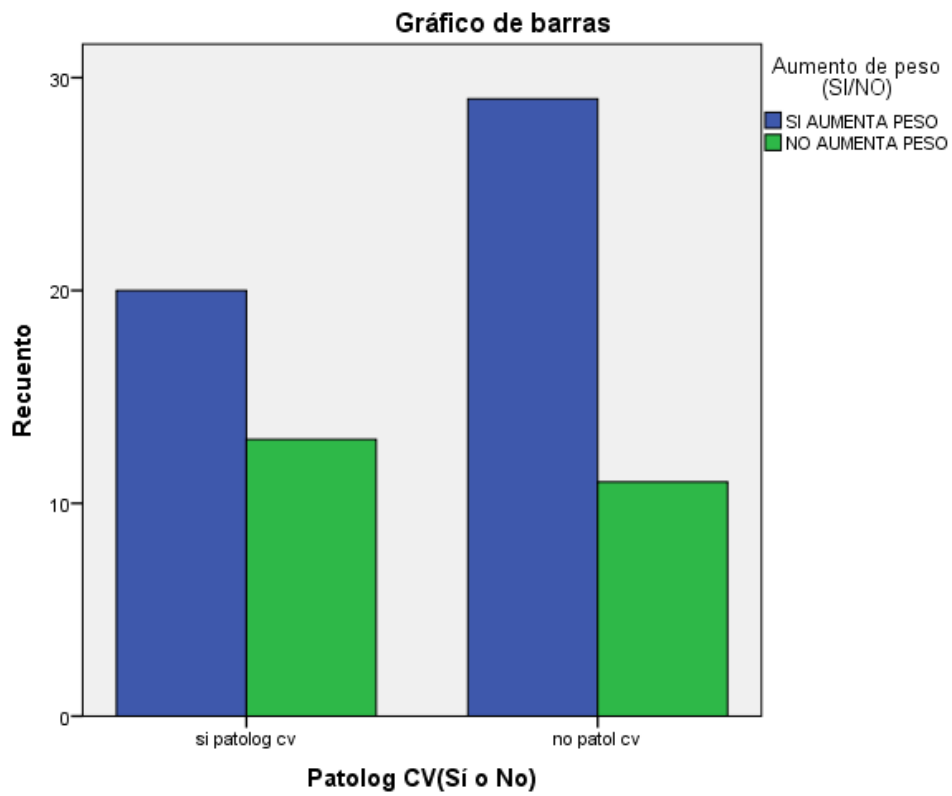
63. Saari K, Linderman M, Viilo K, Viilo K, Ishohanni M, Marjo-Riitta J et al. A 4-fold risk of metabolic syndrome in patients with schizophrenia: the north Finland 1966 birth cohort study. J Clin Psychiatry 2005; 66: 559-63.



Universidad de Valladolid

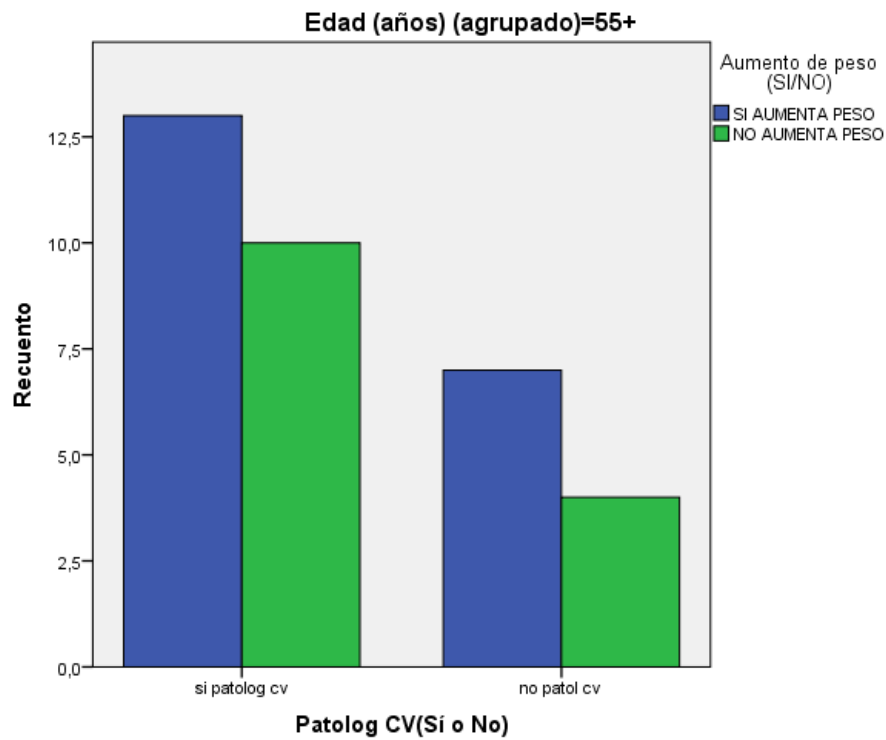
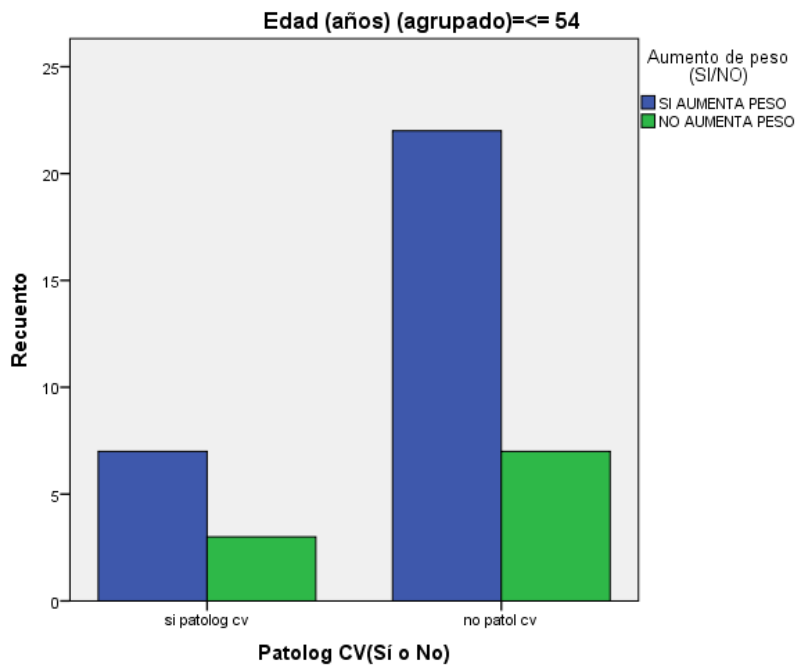
Anexos

Figura 1 Patología CV vs. Aumento de peso



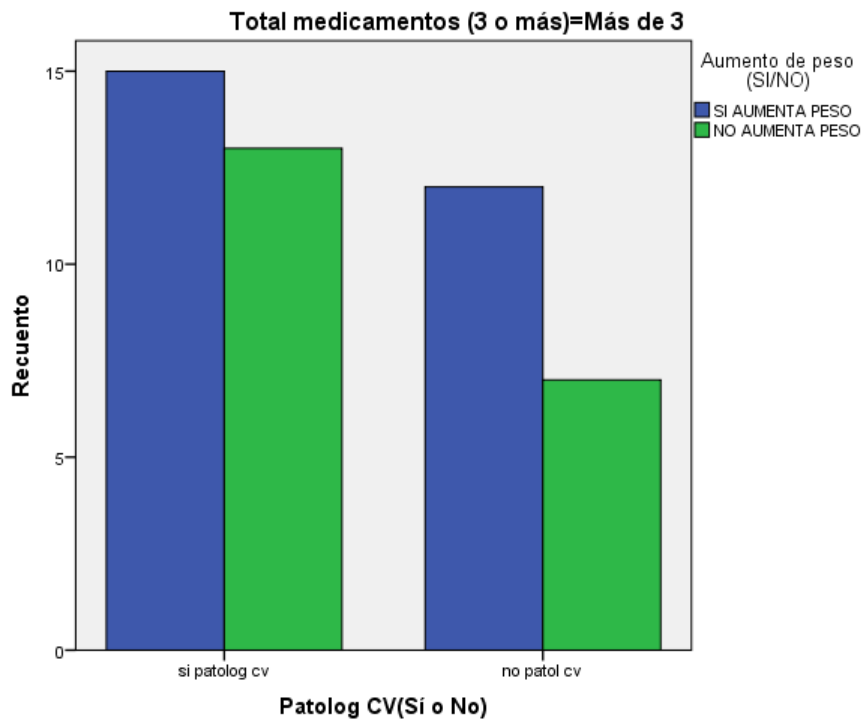
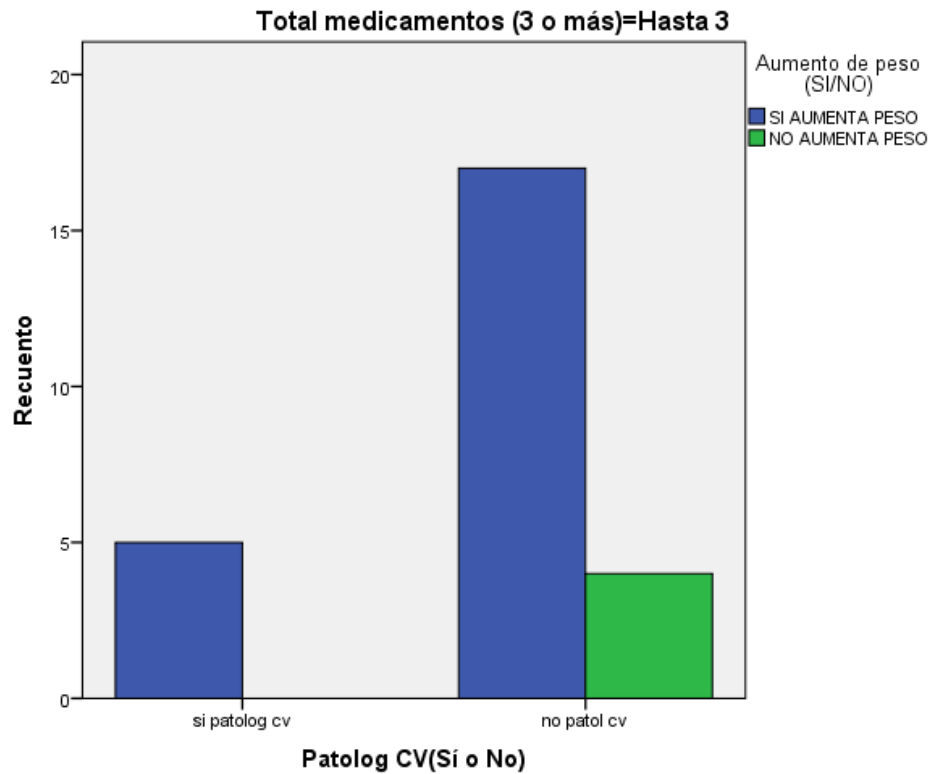
olid

Figura 2 Patología CV vs. Aumento de peso y Edad



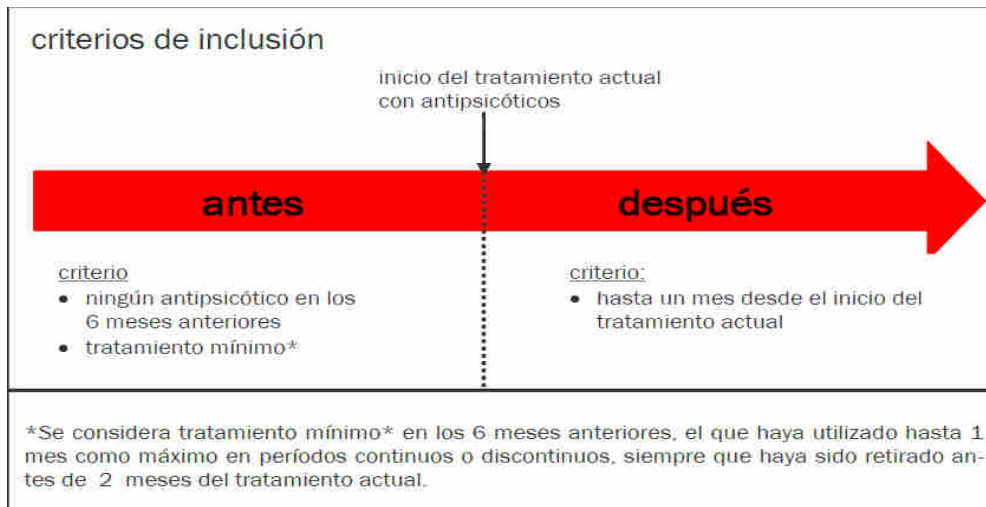
olid

Figura 3 Patología CV vs. Aumento de peso y Número de fármacos/Gravedad



dolid

Figura 4 Criterios de inclusión/Exclusión Estudio ICARO



Universidad de Valladolid



Universidad de Valladolid