

Editorial

Antipsicóticos atípicos: un factor de riesgo de síndrome metabólico

JAVIER SALVADOR

Departamento de Endocrinología y Nutrición. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona. Navarra. España.

Los pacientes con enfermedad mental y particularmente los afectados de esquizofrenia presentan una reducción en la expectativa de vida en torno al 20%, atribuible en un 60% a enfermedad orgánica¹, que resulta en una probabilidad doble de mortalidad de causa cardiovascular respecto a la población general². Este hecho se explica en gran parte por la prevalencia aumentada de diferentes factores etiológicos como hábitos de alimentación inadecuados, sedentarismo y tabaquismo y la contribución de otros factores de riesgo cardiovascular con mayor implantación en las enfermedades psiquiátricas, como obesidad, diabetes mellitus y dislipemia¹⁻⁴. La eficacia clínica del uso de fármacos antipsicóticos ha conducido a un aumento progresivo de su indicación en diversos tipos de enfermedades psiquiátricas, especialmente en la esquizofrenia⁵. Los frecuentes efectos secundarios antidopaminérgicos derivados del tratamiento con antipsicóticos típicos como haloperidol o clorpromazina en forma de síntomas extrapiramidales e hiperprolactinemia⁶ han motivado el empleo de los llamados antipsicóticos de segunda generación o atípicos (APA)⁷. Estos fármacos, a priori, tienen menos efectos adversos, ya que su mecanismo de acción afecta al sistema serotoninérgico, aunque algunos, como risperidona y amisulpirida, retienen un significativo efecto antidopaminérgico que causa hiperprolactinemia^{7,8}. Sin embargo, su empleo se asocia al desarrollo de obesidad, diabetes mellitus, dislipemia y, menos frecuentemente, hipertensión arterial, lo que favorece la aparición de síndrome metabólico con una frecuencia 2-3 veces mayor que entre la población general^{9,10} y contribuye a incrementar la morbimortalidad cardiovascular, que ya se encuentra aumentada en estos pacientes en razón de su enfermedad psiquiátrica.

Por razones obvias, derivadas de la necesidad de tratamiento farmacológico para mejorar el curso clínico, los estudios que investigan los efectos metabólicos de la esquizofrenia en pacientes sin tratamiento son escasos y controvertidos, si bien hay alguna evidencia de que la esquizofrenia en sí misma cursa con obesidad y una magnitud de grasa abdominal hasta 3 veces mayor que en la población sana¹¹. Por consiguiente, aunque es difícil separar los efectos metabólicos de los APA de los originados por la enfermedad psiquiátrica en sí misma, el paralelismo entre la incidencia de componentes de síndrome metabólico y del consumo de APA indica una contribución significativa de estos fármacos al desarrollo de complicaciones metabólicas⁷.

No todos los APA muestran el mismo perfil metabólico. Clozapina y olanzapina son los de mayor efecto promotor de ganancia ponderal y desarrollo de diabetes mellitus y dislipemia, mientras aripiprazol y ziprasidona muestran un comportamiento neutro en este sentido, y quetiapina y risperidona están en una posición intermedia respecto a sus efectos metabólicos^{12,13}. No obstante, aunque los datos iniciales son expresivos y en la mayoría de los casos las alteraciones metabólicas hacen su aparición en los primeros 6 meses de tratamiento¹³, es conveniente recordar que la comercialización de aripiprazol y ziprasidona ha sido más reciente que la de otros fármacos, por lo que es necesario esperar más tiempo antes de extraer conclusiones definitivas en la comparación de sus efectos a largo plazo.

Los mecanismos por los que los APA generan obesidad, diabetes mellitus y dislipemia no se encuentran aún bien esclarecidos. La interacción de los APA con mecanismos reguladores del comportamiento alimentario y el gasto energético, como el receptor serotoninérgico 5HT_{2C}, la vía histaminérgica o dopaminérgica y la producción de orexinas en el hipotálamo lateral¹⁴, pueden explicar, al menos parcialmente, que su toma se asocie con mayor ingesta calórica y reducción del gasto energético¹⁵, lo que contribuye a generar un balance calórico positivo. Mientras se ha observado asociación entre polimorfismos del gen que codifica el receptor 5HT_{2C} y el desarrollo de obesidad inducida por tratamiento con APA^{16,17}, los hallaz-

Correspondencia: Dr. J. Salvador.
 Departamento de Endocrinología y Nutrición. Clínica Universitaria de Navarra.
 Avda. Pío XII, 36. 31008 Pamplona. Navarra. España.
 Correo electrónico: jsalvador@unav.es

Manuscrito recibido el 24-7-2007 y aceptado para su publicación el 4-9-2007.

gos referentes a otros genes implicados en el control del balance energético aún no son concluyentes. Es posible que en un futuro próximo la farmacogenómica permita predecir respuestas terapéuticas y encontrar explicaciones a la gran variabilidad de la ganancia de peso y otros efectos metabólicos causados por los APA de un individuo a otro¹⁶⁻¹⁸. Además, se ha observado un efecto de olanzapina favorecedor del aumento de tamaño de adipocitos e inhibidor de la lipólisis y estimulador de la síntesis de ácidos grasos¹⁹, factores que contribuyen al desarrollo de obesidad abdominal y sus complicaciones.

Algunas observaciones puntuales han mostrado en pacientes tratados con olanzapina aumento de ghrelina o reducciones relativas de leptina¹⁴ que hipotéticamente favorecerían una menor capacidad saciante y termogénica. Sin embargo, no se ha observado patrones lo suficientemente constantes para elaborar una hipótesis fisiopatológica sólida. La ganancia de peso que se puede alcanzar –por término medio, hasta 4,45 kg en 10 semanas^{13,17} según el fármaco– puede desempeñar fisiopatológicamente un papel central en el desarrollo de resistencia insulínica, diabetes mellitus y dislipemia.

No obstante, algunas observaciones, como la aparición de estas complicaciones antes del aumento de peso o el desarrollo agudo de cetoacidosis que se revierte con la retirada de los APA, especialmente clozapina y olanzapina, indican un efecto adicional independiente de la obesidad^{12,13,17}. Los efectos directos en las células beta^{20,21}, el aumento de la concentración de ácidos grasos libres, la disminución en la captación muscular de glucosa o la disminución de adiponectina mostrada por clozapina y olanzapina²² son hallazgos potencialmente relacionados con efectos negativos en la secreción o la acción de la insulina. Los mecanismos implicados en la dislipemia son más oscuros y probablemente se relacionan con fenómenos de resistencia insulínica, aunque pueden ser independientes de la obesidad²³.

La prevalencia elevada de enfermedades metabólicas y la alta morbimortalidad asociada a las enfermedades psiquiátricas tratadas con APA hacen preceptiva la monitorización frecuente de parámetros clínicos y bioquímicos encaminada a la prevención y el tratamiento. Los datos obtenidos recientemente son indicativos de que los especialistas en psiquiatría criban el síndrome metabólico y sus componentes con una frecuencia alarmantemente baja para la dimensión del problema en pacientes tratados con APA, y faltan registros específicos de medidas de obesidad, control glucémico o perfil lipídico en más del 60% de las historias clínicas²⁴. Consecuentemente, se detectan omisiones de tratamiento de las complicaciones cardiometabólicas hasta en el 88% de los pacientes con dislipemia, el 62% de los pacientes con hipertensión arterial y el 30% de los pacientes con diabetes melli-

tus²⁵, y se configura una situación de deficiente prevención o tratamiento del elevado riesgo cardiovascular que muestran estos pacientes. Por esta razón y con el fin de concienciar al personal sanitario que se ocupa del tratamiento de estos pacientes, se han publicado diversos documentos de consenso con fines diagnósticos y terapéuticos dirigidos a la prevención, la detección y el tratamiento de la obesidad, la diabetes mellitus, la dislipemia y la hipertensión arterial en pacientes con enfermedad psiquiátrica^{12,26}. Los distintos programas proponen la evaluación clínica de factores de riesgo cardiovascular como tabaquismo y hábitos alimentarios y de actividad física, así como la medición del índice de masa corporal y del perímetro de cintura. Además, se insta a la valoración del control glucémico (glucosa o glucohemoglobina), perfil lipídico y presión arterial inicialmente y de forma evolutiva, especialmente cuando se instaura o se modifica el tratamiento con APA. La educación personal y familiar sobre la conveniencia de seguir hábitos de vida saludable ha de impartirse desde el diagnóstico. La detección de anomalías obliga a tomar medidas terapéuticas, entre ellas un programa de alimentación personalizado, la actividad física programada y el tratamiento farmacológico específico (hipoglucemiantes, hipolipemiantes y antihipertensivos según se precise) indicado por el médico de atención primaria o el especialista correspondiente^{12,26,27}. En los casos en que la situación metabólica se vea comprometida por un fármaco concreto, especialmente olanzapina o clozapina, la posibilidad de introducir un APA más neutro desde este punto de vista, como aripiprazol o ziprasidona, debe ser evaluada por el psiquiatra, siempre teniendo en cuenta que el objetivo primario es el control de la enfermedad mental. En este sentido, se ha descrito desaparición o mejoría notable de la diabetes mellitus tras el cambio de antipsicóticos del tipo clozapina u olanzapina a otros de perfil metabólico más favorable^{28,29}. El uso de fármacos dirigidos contra el exceso de peso que no interfieren con la medicación psicotrópica, como orlistat o metformina, puede ser útil dados sus efectos beneficiosos en la obesidad y su entorno metabólico, aunque hacen falta más estudios controlados para conocer la eficacia a largo plazo del tratamiento farmacológico de la obesidad y el síndrome metabólico en los pacientes tratados con antipsicóticos²⁷. Con estas evidencias, el control del riesgo cardiovascular del paciente psiquiátrico va más allá de la mera monitorización ponderal. Con tal fin, la sensibilización de los especialistas en psiquiatría y el concurso de un equipo multidisciplinario al que se incorporan médicos de atención primaria, endocrinólogos e internistas se presentan como recursos imprescindibles para controlar las causas más importantes de morbimortalidad y mejorar la calidad y la expectativa de vida de este colectivo de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goff DC, Sullivan LM, McEvoy JP, Meyer JM, Nasrallah HA, Daumit GL, et al. A comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. *Schizophr Res.* 2005;80:45-53.
2. Casey DE. Metabolic issues and cardiovascular disease in patients with psychiatric disorders. *Am J Med.* 2005;118 Suppl 2: S15-22.
3. Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Casey DE. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J.* 2005;150:1115-21.
4. Birkenaes AB, Opjordsmoen S, Brunborg C, Engh JA, Jonsdottir H, Ringen PA, et al. The level of cardiovascular risk factors in bipolar disorder equals that of schizophrenia: a comparative study. *J Clin Psychiatry.* 2007;68:917-23.
5. Buckley PF. Broad therapeutic uses of atypical antipsychotic medications. *Biol Psychiatry.* 2001;50:912-24.
6. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med.* 2005;353:1209-23.
7. Reist C, Mintz J, Albers LJ, Jamal MM, Szabo S, Ozdemir V. Second-generation antipsychotic exposure and metabolic-related disorders in patients with schizophrenia. An observational pharmacoepidemiology study from 1998 to 2002. *J Clin Psychopharmacol.* 2007;27:46-51.
8. Reynolds GP. Receptor mechanisms in the treatment of schizophrenia. *J Psychopharmacol.* 2004;18:340-5.
9. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res.* 2005;80:19-32.
10. Bobes J, Arango C, Aranda P, Carmena R, Garcia-Garcia M, Rejas J, et al. Cardiovascular and metabolic risk in outpatients with schizophrenia treated with antipsychotics: Results of the CLAMORS study. *Schizophr Res.* 2007;90:162-73.
11. Ryan MC, Flanagan S, Kinsella U, Keeling F, Thakore JH. The effects of atypical antipsychotics on visceral fat distribution in first episode, drug-naïve patients with schizophrenia. *Life Sci.* 2004;74:1999-2008.
12. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27:596-601.
13. Newcomer JW. Second generation (atypicals) antipsychotics and metabolic effects. A comprehensive literature review. *CNS Drugs.* 2005;19 Suppl 1:1-93.
14. Tighe S, Dinan T. An overview of the central control of weight regulation and the effect of antipsychotic medication. *J Psychopharmacol.* 2005;19 Suppl:36-46.
15. Blessing WW, Zilm A, Ootsuka Y. Clozapine reverses increased brown adipose tissue thermogenesis induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine and by cold exposure in conscious rats. *Neuroscience.* 2006;141:2067-73.
16. Mulder H, Franke B, Van der Beek A, Arends J, Wilmink FW, Scheffer H, et al. The association between HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 2007;27:338-43.
17. Muller DJ, Kennedy JL. Genetics of antipsychotic treatment emergent weight gain in schizophrenia. *Pharmacogenomics.* 2006;7:863-87.
18. De Leon J, Diaz FJ. Planning for the optimal design of studies to personalize antipsychotic prescriptions in the post-CATIE era: The clinical and pharmacoepidemiological data suggest that pursuing the pharmacogenetics of metabolic syndrome complications (hypertension, diabetes mellitus and hyperlipidemia) may be a reasonable strategy. *Schizophr Res.* 2007; doi: 10.1016/j.schres.2007.05.020
19. Minet-Ringuet J, Even PC, Valet P, Carpene C, Visentin V, Prevot D, et al. Alterations of lipid metabolism and gene expression in rat adipocytes during chronic olanzapine treatment. *Mol Psychiatr.* 2007;12:562-71.
20. Best L, Yates AP, Reynolds GP. Actions of antipsychotic drugs on pancreatic beta-cell function: contrasting effects of clozapine and haloperidol. *J Psychopharmacol.* 2005;19:597-601.
21. Johnson DE, Yamazaki H, Ward KM, Schmidt AW, Lebel WS, Treadway JL, et al. Inhibitory effects of antipsychotics on carbachol-enhanced insulin secretion from perfused rat islets. *Diabetes.* 2005;54:1552-8.
22. Richards AA, Hickman IJ, Wang AYH, Jones AL, Newell F, Mowry BJ, et al. Olanzapine treatment is associated with reduced high molecular weight adiponectin in serum. A potential mechanism for olanzapine-induced insulin resistance in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 2006;26: 232-7.
23. De Leon J, Susce MT, Johnson M, Hardin M, Pointer L, Ruaño G, et al. A clinical study of the association of antipsychotics with hyperlipidemia. *Schizophr Res.* 2007;92:95-102.
24. Barnes TRE, Paton C, Cavanagh MR, Hancock E, Taylor DM. A UK audit of screening for the metabolic side effects of antipsychotics in community patients. *Schizophr Bull.* 2007; doi:10.1093/achbul/sbm038
25. Nasrallah HA, Meyer JM, Goff DC, McEvoy JP, Davis SM, Stroup TS, et al. Low rates of treatment for hypertension, dyslipidemia and diabetes in schizophrenia: Data from the CATIE schizophrenia trial sample at baseline. *Schizophr Res.* 2006;86: 15-22.
26. Rodríguez Artalejo F, Baca E, Esmatjes E, Merino-Torres JF, Monereo S, Moreno B, et al. Valoración y control del riesgo metabólico y cardiovascular en los pacientes con esquizofrenia. *Med Clin (Barc).* 2006;127:542-8.
27. Faulkner G, Cohn T, Remington G. Interventions to reduce weight gain in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2007;33:654-6.
28. De Hert M, Hanssens L, Van Winkel R, Wampers M, Van Eyck D, Scheen A, et al. Reversibility of antipsychotic treatment-related diabetes in patients with schizophrenia. A case series of switching to aripiprazole. *Diabetes Care.* 2006;29:2329-30.
29. Montes JM, Rodríguez JL, Balbo E, Sopolana P, Martín E, Soto JA, et al. Improvement in antipsychotic-related metabolic disturbances in patients with schizophrenia switched to ziprasidone. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007;31: 383-8.