



## Efecto comparativo de 18 antipsicóticos en función metabólica de pacientes con esquizofrenia, predictores de disregulación metabólica y asociación con psicopatología: revisión sistemática y metaanálisis

► El uso de los antipsicóticos en diagnósticos psiquiátricos, su mecanismo de acción y los procesos moleculares y celulares involucrados se resumen en la figura 1.

Como sabemos, todos los antipsicóticos muestran diferencias en cómo alteran el funcionamiento metabólico. Este estudio, el primero de su tipo, tiene como objetivo determinar en qué grado ocurren estas alteraciones y si tienen alguna relación con el cambio en la psicopatología (sin menoscabo de su clasificación en típicos y atípicos). Este texto, además de reforzar la información existente, comenta que la prevalencia a largo plazo de síndrome metabólico en esquizofrenia llega hasta el 69% y que los pacientes de este grupo diagnóstico suelen presentar entre 3 a 5 veces más patologías metabólicas como obesidad, diabetes mellitus 2 e hipercolesterolemia que la población en general; los pacientes con esquizofrenia tienen dos veces más de probabilidad de presentar dichas enfermedades y de morir a consecuencia de una patología cardiovascular.

Para abordar los objetivos principales del estudio, los autores realizaron una búsqueda de artículos relacionados en la literatura médica (principalmente ensayos clínicos, aleatorizados y metaanálisis) en los cuales se mencionarán los cambios en peso corporal, índice de masa corporal, glucosa en ayunas, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y concentraciones de triglicéridos basándose en evidencia científica. En los criterios de búsqueda se incluyeron aquellos estudios que mencionaban el uso de antipsicóticos aprobados para el tratamiento de esquizofrenia en adultos con exacerbaciones o trastornos relacionados (por ejemplo, esquizoafectivo, esquizofreniforme, trastornos delirantes primarios y otros trastornos psicóticos). Los estudios debían incluir uso de la escala PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) o BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*) para medir la mejoría de los síntomas de los pacientes. Se obtuvieron en total 664 estudios y un metaanálisis.

Con el software R se extrajeron y procesaron los datos mediante análisis bivariados y de metarregresión para investigar si con los factores demográficos y fisiológicos de base se podía predecir la magnitud de los cambios metabólicos y si existía alguna relación entre estos cambios y la mejoría de los síntomas psicóticos durante el tratamiento, usando como modificadores potenciales del efecto variables como edad, sexo, grupo étnico y peso corporal. Para evitar riesgo de sesgos de los estudios individuales se utilizó como apoyo el software *Cochrane Collaboration's Tool for Assessing Risk of Bias* para clasificar los riesgos en elevados, moderados y bajos. Como estos estudios se hicieron en poblaciones distintas, se pensó que se podría generar heterogeneidad de los resultados e inconsistencias, por lo que se midió la sensibilidad de los hallazgos, repitiendo cada análisis posterior para excluir los estudios que hablaran

de primeros episodios psicóticos, de esquizofrenia resistente a tratamiento o de adultos mayores de 65 años. Los antipsicóticos estudiados fueron amisulpiride, aripiprazol, asenapina, brexpiprazol, cariprazina, clozapina, flupentixol, flufenacina, haloperidol, iloperidona, lurasidona, olanzapina, quetiapina, risperidona, paliperidona, sertindol, ziprasidona y zotepine. Se analizó una muestra total de 25,952 pacientes con una media de edad de 35.03 años (mujeres: 42.5%; hombres: 57.5%; grupo étnico caucásico: 63.44%; no caucásico: 36.44%) de los cuales 4,828 fueron tratados con placebo. La duración del tratamiento antipsicótico abarcó entre 2 a 13 semanas (mediana de 6 semanas). Siendo incierta la relación de los cambios ente nivel metabólico y psicopatológico, se realizó un metaanálisis bivariado adicional en el cual se valoraron, con diferencia estandarizada, las variaciones de cambios en peso, índice de masa corporal y otros parámetros metabólicos.

En cuanto a *cambios en el peso corporal*, con el análisis se encontró evidencia de:

- efectos pequeños y sesgos de publicación en las comparaciones con placebo y olanzapina,
- ganancia significativa con brexpiprazol, risperidona y paliperidona, quetiapina, iloperidona, sertindol, olanzapina, zotepina y clozapina,
- que medidas para establecer un ranking mostraron que el haloperidol fue la mejor opción y la clozapina la peor.

En cuanto al *índice de masa corporal*:

- no se observó cambio significativo usando haloperidol o aripiprazol,
- se observó incremento con lurasidona, risperidona, paliperidona, quetiapina, sertindol, clozapina y olanzapina,
- se identificó el haloperidol como la mejor opción contra olanzapina, que fue considerada la peor opción para este caso.

Para *cambios en colesterol* se encontró evidencia de:

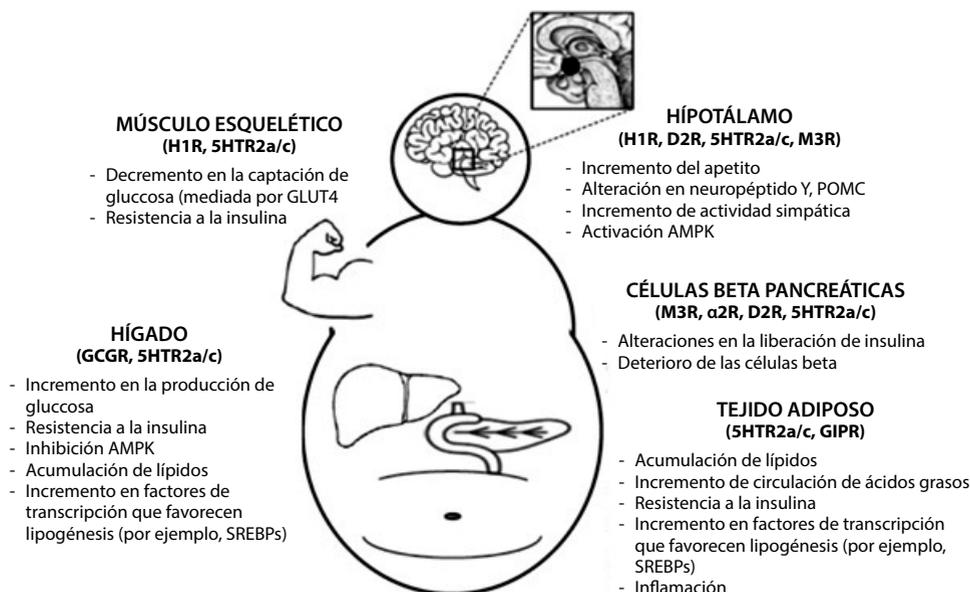
- incremento con uso de quetiapina, olanzapina y clozapina, siendo cariprazina la mejor opción y clozapina la peor opción,
- incremento significativo del colesterol HDL con aripiprazol y brexpiprazol, siendo este último el mejor, y el amisulpiride el peor.

Para los *triglicéridos* se hallaron incrementos significativos con quetiapina, olanzapina, zotepina y clozapina, siendo el brexpiprazol la mejor opción y la clozapina la peor.

Para *glucosa en ayuno* se detectaron concentraciones disminuidas con lurasidona, y aumentos significativos con olanzapina, zotepina y clozapina, siendo la lurasidona la mejor opción y la clozapina la peor.

Se realizaron también mediciones y comparaciones para identificar el aumento en glucosa en ayuno en casos de incremento de peso corporal. Se notó incremento en mayor proporción en los participantes de sexo masculino. Los cambios más importantes respecto al incremento de colesterol se asociaron en mayor proporción a población no caucásica. La mejoría en la severidad de los síntomas se asoció significativamente con incremento en peso corporal, índice de masa corporal, colesterol total, colesterol LDL y con mayores reducciones del colesterol HDL, sin encontrar esta asociación en el caso de los triglicéridos o concentraciones de glucosa.

Con los datos anteriores se hicieron observaciones importantes. La clozapina y olanzapina se asociaron con el mayor grado de alteraciones metabólicas (incluyendo todos los parámetros). Algunos antipsicóticos no mostraron evidencia de efecto alguno frente al placebo, especialmente con los lípidos y la glucosa en ayuno. Algunos de los fármacos se comportaron de mejor manera frente al placebo en los parámetros metabólicos, por ejemplo, en comparación con placebo, la lurasidona mostró reducciones en glucosa, la cariprazina reducciones en colesterol LDL y el aripiprazol y el brexpiprazol aumento del colesterol HDL.



**Figura 1.** Uso de los antipsicóticos en diagnósticos psiquiátricos.

(Tomada y adaptada de Carli et al. (2021). *Atypical Antipsychotics and Metabolic Syndrome: From Molecular Mechanisms to Clinical Differences*. Pharmaceuticals, Basel, Switzerland).

En conclusión, los resultados mostraron las variaciones en términos de efectos secundarios metabólicos y precisaron que ser de sexo masculino y mayor edad al momento de la toma, tener sobrepeso al inicio del tratamiento y pertenecer a un grupo étnico no caucásico son algunos de los factores de riesgo.

También se detectó que la mejoría de los síntomas clínicos (psicopatología) tenía relación con el grado de alteración metabólica, lo cual significa que los antipsicóticos más eficaces están asociados con los peores efectos secundarios metabólicos. Es importante hacer notar que no se contempló, en este estudio, la variable de adherencia al tratamiento.

*María Alejandra Contreras del Valle*

## Bibliografía

Pillinger, T., McCutcheon, R. A., Vano, L., Mizuno, Y., Arumham, A., Hindley, G., ... Howes, O. D. (2020). Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 7(1), 64-77. doi: 10.1016/S2215-0366(19)30416-X

**DISPONIBLES  
DE NUEVO**

**TraDeA<sup>®</sup>**  
Metilfenidato

**TraDeA LP<sup>®</sup>**  
Metilfenidato

Su aliado en el control  
de los síntomas del

**TDAH**



**Liberación Inmediata 10 mg / 30 y 60 tabletas**

**20 mg**

La familia **COMPLETA**  
de **METILFENIDATO**



**27 mg**



**36 mg**



**54 mg**

**Liberación Prolongada**



**Nueva presentación**

**Carbolit<sup>®</sup>**

Carbonato de litio **Liberación Prolongada**



**EL ESTABILIZADOR CON  
EFECTO PROLONGADO**



**psicofarma<sup>®</sup>**  
Al servicio de la salud mental

**Contigo  
en Mente**  
[www.contigoenmente.com](http://www.contigoenmente.com)