



Uso de metformina para el tratamiento de aumento de peso inducido por antipsicóticos en adultos con un trastorno psicótico

Primera guía clínica basada en evidencia utilizando la metodología GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)

Durante el primer año de tratamiento antipsicótico, aproximadamente el 80% de los pacientes que sufren un primer episodio psicótico (PEP) presentan aumento de peso clínicamente significativo (> 7% de su peso corporal basal). El aumento de peso inducido por antipsicóticos (APIA) es un efecto adverso importante que conlleva alteraciones cardiometabólicas y es responsable de alrededor del 60% de las muertes prematuras en pacientes con esquizofrenia. Genera, además, estrés psicológico y es una de las principales causas de no adherencia y suspensión temprana del tratamiento antipsicótico. Aunque existen recomendaciones (estilo de vida, cambio de antipsicótico, uso adyuvante de metformina), hoy no existe una guía clínica dirigida exclusivamente al tratamiento de APIA.

De todos los tratamientos farmacológicos, el uso de metformina muestra ser el tratamiento adyuvante más consistente para tratar el APIA; aun así, sigue de aplicación inconsistente, poco sistemática y mal aprovechada.

En este artículo se describe el proceso para desarrollar la primera guía dedicada exclusivamente al uso de metformina para el manejo de APIA. Tiene como objetivos:

- 1) evaluar las recomendaciones existentes y determinar si incorporar la evidencia que apoya el uso de metformina,
- 2) identificar si la metformina tiene un rol como tratamiento de primera línea,
- 3) evaluar los parámetros óptimos de prescripción de metformina para el tratamiento de APIA (como y cuando utilizarla).

A partir de revisiones no sistemáticas de la literatura y de la experiencia clínica, se desarrolló una lista de preguntas clave enfocadas en las recomendaciones existentes; en caso de poca calidad o ausencia de respuesta a dichas preguntas, se formularon recomendaciones de *novo*. Las recomendaciones aplican para adultos de 18 a 65 años con un trastorno psicótico, y fueron categorizadas por consenso en "fuertes" o "débiles".

De acuerdo con la literatura, los pacientes en general le dan gran importancia al APIA, aceptan el tratamiento con metformina y agradecen su bajo costo, disponibilidad y efectividad para disminuir el apetito.

Se encontraron dos guías (2013 y 2018) con recomendaciones de buena calidad; una de ellas fue excluida por pérdida de vigencia y la segunda presentaba falta de integración en la evidencia, lo que sugería cambio de antipsicóticos y/o modificaciones del estilo de vida antes de considerar el tratamiento con metformina. Un metaanálisis de 2019 demostró que el cambio de antipsicóticos no se asocia a cambios significativos en el peso corporal. En cuanto a las intervenciones efectivas sobre el estilo de vida, se incluyeron programas psicoeducativos, terapia y supervisión individual, y tratamiento por parte de nutricionista especializado. La relación costo-efectividad de estas intervenciones las

vuelve desafiantes e imposibles de practicar en muchos escenarios. Debido a lo anterior, se decidió formular recomendaciones de *novo* para todas las preguntas clave. En la tabla 1, se presentan las preguntas clave y los resultados obtenidos en cada una de ellas.

Las recomendaciones de *novo* se categorizaron por área y solo aplican para población NO diabética; en caso de un paciente con diagnóstico de DM2 + APIA se recomienda ajustar dosis y/o utilizar otro tratamiento farmacológico.

Fase 1. Idoneidad de la metformina

- 1) La metformina para el APIA puede ser utilizada como parte de una intervención temprana o como tratamiento una vez que el aumento de peso ha sido constatado; debe considerarse la intervención temprana cada vez que sea posible.
- 2) La intervención temprana para el manejo de APIA se define como la implementación de ésta al constatar un aumento $\geq 7\%$ del peso corporal basal, al mes de haber iniciado el tratamiento.
- 3) Cuando se considera que las medidas no farmacológicas son apropiadas para el paciente, se recomienda ofrecerlas antes que la metformina.
- 4) Cuando las medidas no farmacológicas son inapropiadas para el paciente, se recomienda el uso de metformina como intervención de primera línea.
- 5) Cuando las medidas no farmacológicas son apropiadas, pero no efectivas para el paciente, se recomienda ofrecer metformina como alternativa; la evidencia sugiere mayor eficacia de esta última cuando se utiliza temprano tras el inicio del tratamiento antipsicótico.
- 6) Se recomienda el uso de metformina para atenuar el aumento de peso inducido por cualquier antipsicótico.

Fase 2. Inicio de la metformina

- 1) Se evalúa la función renal basal; en caso de TFG (tasa de filtración glomerular) menor a 60 ml/min, la dosis debe ajustarse, y en caso de TFG menor a 30 ml/min la metformina debe evitarse.

Fase 3. Dosificación de la metformina

- 1) Se sugiere iniciar con 500 mg, 2 veces al día (con los alimentos) y aumentos de 500 mg cada 1 o 2 semanas según se requiera.
- 2) Se recomienda llegar a una dosis de 2 g/día.

Fase 4. Evaluación de la respuesta al tratamiento

- 1) En caso de utilizar la metformina como intervención temprana, el objetivo es lograr una meseta del aumento de peso.
- 2) En aquellos con APIA establecido, el objetivo es inducir por lo menos 5% de pérdida de peso durante 6 meses de tratamiento.
- 3) Las metas de tratamiento deben ser individuales y en acuerdo colaborativo con el paciente.

Fase 5. Monitorización a largo plazo

- 1) Se debe llevar a cabo la monitorización anual de la función renal; en caso de riesgo realizarla cada 3 o 6 meses.
- 2) Se hace una monitorización intermitente de los niveles de vitamina B12, principalmente cuando hay evidencia de anemia megaloblástica.
- 3) Se da seguimiento regular a la adherencia y tolerabilidad del paciente al tratamiento tanto con antipsicótico como con la metformina.

Fase 6. Manejo de los eventos adversos

- 1) Los efectos adversos gastrointestinales dependen de la dosis y pueden evitarse con disminución o aumento progresivo de la dosis.
- 2) La incidencia estimada de acidosis láctica en usuarios de metformina es de 4.3 por cada 10 mil habitantes por año. El ajuste de la dosis en caso de alteración de la función renal ayuda a su prevención. Asimismo, evitar su uso en ciertos grupos (personas

Tabla 1		
Pregunta	Resultados	Nivel de evidencia (GRADE)
¿Debe utilizarse metformina versus cuidados habituales o placebo para el manejo de APIA en adultos con trastornos psicóticos?	- Un metaanálisis (2016) que compara tratamiento con placebo versus metformina demostró una disminución significativa de peso (-3.24kg) e IMC (-1.11) con esta última. - Un ECA, reportó que el tratamiento con Metformina 1000 mg/día durante 12 semanas se asocia a una disminución significativa de peso e IMC.	Moderada para todas las medidas antropométricas y baja considerando los efectos adversos.
¿Debe usarse metformina versus tratamiento no farmacológico para el manejo de APIA?	- Un ECA comparó el uso de metformina versus la combinación de intervenciones no farmacológicas (psicoeducación, dieta y actividad física); demostrando mayor eficacia de la metformina sola o en combinación con medidas no farmacológicas versus placebo.	Moderada
¿Debe usarse metformina + tratamiento no farmacológico versus tratamiento no farmacológico para el manejo de APIA?	- Un metaanálisis (2019) demostró evidencia de que los cambios del estilo de vida bajo supervisión individual tienen mayor efectividad en cuanto a reducción de peso, que la metformina y las medidas no farmacológicas bajo supervisión grupal. Asimismo, afirman que el cambio de antipsicótico antes de utilizar metformina no debe llevarse a cabo, ya que la evidencia que apoya su utilidad es escasa, y los riesgos elevados.	Moderada
¿Debe utilizarse metformina versus cuidados habituales o placebo para el manejo de APIA en adultos con PEP?	- En un metaanálisis se encontró que aquellos pacientes con un primer episodio psicótico tuvieron una pérdida de peso promedio de -5.94kg en comparación con -2.06kg en pacientes con trastorno psicótico crónico.	Moderada
Cuándo la metformina es efectiva en una cohorte particular ¿qué dosis debe utilizarse?	- La dosis promedio utilizada fue de 1000mg/día; sin embargo, no se identificaron datos formales de respuesta a diferentes dosis.	Baja
Cuándo la metformina es efectiva en una cohorte particular ¿por cuánto tiempo debe utilizarse?	- La duración promedio de los estudios fue 12 meses; un estudio reportó pérdida de los efectos benéficos al discontinuar el tratamiento.	
Cuándo se utiliza metformina para el manejo de APIA versus cuidados habituales o placebo ¿cuáles son los daños potenciales asociados a su uso en adultos con trastorno psicótico?	- Los eventos adversos identificados con mayor frecuencia fueron los gastrointestinales (leve a moderado); no se reportaron eventos adversos graves.	

con antecedente de mal uso de alcohol o que toman otros medicamentos) ayuda también a disminuir riesgos.

Fase 7. Retiro del fármaco

- 1) En caso de haber logrado la meta a los 6 meses, se recomienda continuar el tratamiento con metformina.
- 2) En los casos no exitosos, se recomienda revisar el caso, evaluar la adherencia, aumentar la dosis a 2000 mg/día cuando es posible. Si se llegará a esta dosis óptima sin éxito, el fármaco deberá suspenderse.

Este trabajo pretende optimizar el uso de un tratamiento efectivo para el APIA. Sugiere aplicaciones novedosas en pro de la mejoría la salud del paciente.

La evidencia integrada indica que las intervenciones individualizadas en el estilo de vida tienen el mayor efecto sobre la pérdida de peso y un efecto moderado en la reducción del IMC y de la circunferencia abdominal. Por otro lado, las intervenciones grupales, más utilizadas, tienen un efecto pequeño sobre la disminución de peso y el IMC. La metformina, tanto como monoterapia o en combinación con intervenciones no farmacológicas, se asocia a un efecto moderado sobre la pérdida de peso. El cambio de antipsicóticos por otro lado no genera un efecto significativo.

La metformina es una opción segura y con una efectividad similar a muchas de las intervenciones no farmacológicas; se logra mayor eficacia que con el cambio de antipsicótico, lo cual evita los riesgos que esta última estrategia conlleva. Es posible que la metformina sea más efectiva cuando se utiliza como intervención temprana, antes de un au-

mento de peso significativo o de la aparición de resistencia a la insulina; además, puede mejorar el perfil cardiometabólico del paciente, incluyendo control de la glucosa. Se recomienda utilizarla como tratamiento alternativo de primera línea en caso de que las medidas no farmacológicas sean inapropiadas o poco efectivas.

Debido a la falta de evidencia de alta calidad, muchas de las recomendaciones fueron calificadas como "fuertes" tomando en cuenta el impacto social, económico y personal del APIA. Esta guía es la primera exclusivamente dedicada al uso de metformina para el tratamiento de APIA y representa un avance importante con vistas al uso de una intervención poco costosa, disponible y estudiada; sin embargo, el algoritmo para el manejo del APIA debe ser individualizado, por lo que sería ideal elaborar guías de tratamiento con diversas vías y opciones estratificadas de acuerdo con el riesgo y respuesta de cada paciente.

Alberto Chapela Meneses

Bibliografía

- Fitzgerald, I., O'Connell, J., Keating, D., Hynes, C., McWilliams, S., & Crowley, E. K. (2022). Metformin in the management of antipsychotic-induced weight gain in adults with psychosis: development of the first evidence-based guideline using GRADE methodology. *Evidence-based Mental Health, 25*(1), 15-22. doi: 10.1136/ebmental-2021-300291

DISPONIBLES
DE NUEVO

TraDeA[®]
Metilfenidato

TraDeA LP
Metilfenidato

Su aliado en el control
de los síntomas del

TDAH

La familia **COMPLETA**
de METILFENIDATO



Liberación Inmediata 10 mg / 30 y 60 tabletas

20mg



27mg



36mg



54mg

Liberación Prolongada



Nueva presentación

Carbolit[®]

Carbonato de litio **Liberación Prolongada**



**EL ESTABILIZADOR CON
EFECTO PROLONGADO**

 **psicofarma**[®]
Al servicio de la salud mental

 **Contigo
en Mente**
www.contigoenmente.com