

Daniel Martínez-Urbe^{a,b,*}, Jon-Iñaki Etxeandia-Pradera^{b,c},
Julio Bobes García^{d,e}, Jesús Morán-Barrios^f,
Pilar Ruiz de Gauna^g, Margarita Sáenz-Herrero^{h,i}
y Eduardo-Jesús Aguilar García-Iturrospe^{b,c,d}

^a Centro de Salud Mental de Horta, Barcelona, España

^b Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, España

^c Departamento de Psiquiatría, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España

^d Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Madrid, España

^e Departamento de Medicina, Área de Psiquiatría, Universidad de Oviedo, Oviedo, España

^f Sociedad Española de Formación Sanitaria Especializada (SEFSE-AREDA), Madrid, España

^g Facultad de Educación, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), Bizkaia, Leioa, España

^h Departamento de Medicina, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), Bizkaia, Leioa, España

ⁱ Departamento de Psiquiatría, Hospital Universitario Cruces, Osakidetza-Servicio Vasco de Salud, Barakaldo, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: danielmartinez.psy@gmail.com
(D. Martínez-Urbe).

<https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2020.03.001>

1888-9891/ © 2020 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Consumo de antipsicóticos y diabetes mellitus. Un análisis desde la causalidad



Antipsychotic consumption and diabetes mellitus. A causality analysis

Sr. Director:

El riesgo elevado de desarrollar problemas metabólicos en los pacientes con esquizofrenia, entre ellos diabetes mellitus (DM), es un hecho en el que se entremezclan los mecanismos biológicos del trastorno, su repercusión psico-social y los efectos adversos de los antipsicóticos (AP).

La inferencia de causalidad constituye un gran tema de debate en el campo de la epidemiología. Por una parte, distintos modelos teóricos lo abordan; por otra, existe controversia sobre si es posible demostrar causalidad de manera absoluta. En epidemiología los criterios de Bradford Hill se siguen considerando un referente apropiado para determinar la posible asociación causal entre 2 variables, puesto que permiten valorar de forma rigurosa lo que se sabe y no se sabe sobre esa posible relación¹.

Dado el alto consumo de AP, creímos interesante revisar la bibliografía reciente sobre la relación de estos fármacos con la DM desde la perspectiva de la causalidad, empleando los criterios de Bradford Hill para exponer nuestros hallazgos.

Fuerza de la asociación

En una cohorte de Atención Primaria de más de 200.000 personas se observó una incidencia de DM en los pacientes con AP mayor que la observada en la población general (OR 1,45; 1,22-1,73). La esquizofrenia no demostró ser un factor de riesgo independiente de DM².

La evidencia apunta a que la asociación es mayor con los AP «de segunda generación» (y, entre ellos, con olanzapina y clozapina). Las medidas que comparan incidencia (RR) o sus

análogos (OR) muestran un aumento medio de riesgo de 2-3 veces al comparar pacientes tratados con no tratados o un AP de peor perfil con uno menos hiperglucemiante. Cuando se utiliza la diferencia de medias se observan valores entre los 4 y los 10 mg/dl de glucemia.

La puesta en práctica de los criterios de Bradford Hill ha evidenciado que este criterio no debe reducirse a la magnitud de la medida de asociación, sino incluir aspectos como la significación estadística o la validez interna del estudio. En la literatura puede constatar una gran disparidad en la presentación del evento resultado, además de una falta de control sobre factores de confusión potencialmente importantes, como el grado de sintomatología psiquiátrica.

Consistencia

Los adultos con esquizofrenia suponen el grupo de estudio más frecuente, pero se ha observado el desarrollo de DM por AP en adultos con trastorno bipolar y en niños (con enfermedades diversas)³. Es resaltable el creciente interés en estudiar este tema en población infantil y adolescente, especialmente porque la vigilancia en este grupo de edad de este y otros efectos adversos de los AP podría no estar siendo la deseable⁴.

En ancianos, la repercusión de los AP sobre la glucemia es posiblemente menor⁵. En pacientes diabéticos se ha observado que la toma de estos fármacos empeora el control metabólico⁶. La asociación entre el uso de AP y el desarrollo de DM ha sido estudiada mediante diseños de distinto tipo, tanto observacionales como experimentales.

Secuencia temporal

Gran parte de la evidencia disponible está basada en estudios transversales, pero existen metaanálisis y revisiones sistemáticas con estudios longitudinales que constatan el efecto de los AP.

Efecto dosis-respuesta

Para olanzapina y clozapina se ha descrito una correlación entre la concentración plasmática del fármaco (no su dosis administrada) y la aparición de efectos adversos de tipo metabólico⁷.

Plausibilidad biológica

Existen diversas hipótesis biológicas que podrían explicar la relación entre el consumo de AP y la aparición de DM, como el efecto antagónico de los receptores serotoninérgicos, la ganancia ponderal o la resistencia a la leptina⁸.

Reversibilidad

El cambio de AP por otros de perfil metabólico más favorable supone una reducción significativa de los niveles de glucosa, según una revisión sistemática reciente⁹. En esta, no obstante, solo se pudieron usar 2 ensayos clínicos para el análisis.

Analogía

Los AP se han relacionado con la aparición de otros efectos adversos metabólicos distintos de la DM. Además, la inducción de DM se ha descrito como evento adverso de otros grupos farmacológicos.

Esta aproximación refleja como los criterios de Bradford Hill permiten elaborar un esquema que integra diferentes tipos de evidencia. El efecto de los AP sobre la glucemia queda, a nuestro juicio, afianzado. La implicación clínica de estos datos radica en la necesidad de vigilar este efecto en todos los pacientes con prescripción de AP, grupo hoy en día representado por sujetos con indicaciones y características sociodemográficas diversas. Si bien la repercusión metabólica de los AP podría estabilizarse con el tiempo¹⁰, es preciso mantener un control a largo plazo. Dada su especial vulnerabilidad, debe realizarse un esfuerzo adicional de control en el colectivo infantil y adolescente.

Bibliografía

1. Perrio M, Voss S, Shakir SAW. Application of the Bradford Hill criteria to assess the causality of cisapride-induced arrhythmia: A model for assessing causal association in pharmacovigilance. *Drug Saf.* 2007;30:333–46.

2. García-Fernández V, Garrido-Elustondo S, López-Rodríguez JA, del Cura-González I, Sarria-Santamera A. Incidencia de diabetes en pacientes tratados con antipsicóticos en atención primaria. *Gac Sanit.* 2018;32:588–9.
3. Gallig B, Roldán A, Nielsen RE, Nielsen J, Gerhard T, Carbon M, et al. Type 2 diabetes mellitus in youth exposed to antipsychotics: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2016;73:247–59.
4. De la Torre Villalobos M, Martín-López LM, Fernández Sanmartín MI, Pujals Altes E, Gasque Llopis S, Batlle Vila S, et al. Monitorización del riesgo cardiovascular y metabólico en niños y adolescentes en tratamiento antipsicótico: un estudio descriptivo transversal. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2018;11:19–26.
5. Guenette MD, Chintoh A, Remington G, Hahn M. Atypical antipsychotic-induced metabolic disturbances in the elderly. *Drugs Aging.* 2014;31:159–84.
6. Galler A, Bollow E, Meusers M, Bartus B, Näke A, Haberland H, et al., German Federal Ministry of Education and Research (BMBF) Competence Network Diabetes Mellitus. Comparison of glycemic and metabolic control in youth with type 1 diabetes with and without antipsychotic medication: Analysis from the nationwide German/Austrian Diabetes Survey (DPV). *Diabetes Care.* 2015;38:1051–7.
7. Simon V, van Winkel R, de Hert M. Are weight gain and metabolic side effects of atypical antipsychotics dose dependent? A literature review. *J Clin Psychiatry.* 2009;70:1041–50.
8. Taylor D, Paton C, Kapur S. The Maudsley prescribing guidelines in Psychiatry. 12th ed Londres: Wiley Blackwell; 2015.
9. Mukundan A, Faulkner G, Cohn T, Remington G. Antipsychotic switching for people with schizophrenia who have neuroleptic-induced weight or metabolic problems. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;12:CD006629.
10. Franch Pato CM, Molina Rodríguez V, Franch Valverde JI. Síndrome metabólico y antipsicóticos atípicos. Posibilidad de predicción y control. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2017;10:38–44.

Laura Patricia del-Nido-Varo^{a,*}, César Pérez-Romero^a
y Antonio Sarria-Santamera^b

^a *Residencia de Medicina Preventiva y Salud Pública, Escuela Nacional de Sanidad, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España*

^b *Escuela Nacional de Sanidad, Instituto de Salud Carlos III, Universidad de Alcalá, Red de Investigación en Servicios de Salud y Enfermedades Crónicas (REDISSEC), Madrid, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lnido@isciii.es (L.P. del-Nido-Varo).

<https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2019.02.003>

1888-9891/ © 2019 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.