



ORIGINAL

¿Debería considerarse la obesidad un factor limitante para el tratamiento con clozapina?

Alexandre Pons i Villanueva^{a,g}, Anna Romero^a, Javier Goti^{a,*},
Emilio Fernandez-Egea^{c,g}, Juan Undurraga^b, Xavier Carne^{d,f} y Miquel Bernardo^{a,e,f,g}

^a Programa Esquizofrenia Clínic, Servei de Psiquiatria, Institut de Neurociències, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

^b Programa de Trastorno Bipolar, Servei de Psiquiatria, Institut de Neurociències, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

^c Behavioural and Clinical Neuroscience Institute and Department of Psychiatry, University of Cambridge, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, Reino Unido

^d Servei de Farmacologia Clínica, Hospital Clínic, Barcelona, España

^e Departamento de Psiquiatría y Psicobiología Clínica, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^f Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España

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

Recibido el 29 de marzo de 2012; aceptado el 24 de mayo de 2012

Disponible en Internet el 24 de julio de 2012

PALABRAS CLAVE

Esquizofrenia;
Clozapina;
Reacciones adversas

Resumen

Objetivo: Clozapina es el fármaco de elección en el tratamiento de la esquizofrenia resistente, pero genera importantes cambios ponderales que pueden disuadir al clínico de utilizarlo, preocupado por los posibles riesgos para la salud del paciente. Para valorar estos aspectos evaluamos los cambios producidos en el índice de masa corporal (IMC) a las 18 y 56 semanas de tratamiento con clozapina.

Método: En una muestra de pacientes diagnosticados de esquizofrenia, el peso y la estatura fueron medidos a nivel basal y posteriormente de forma semanal durante las primeras 18 semanas de tratamiento con clozapina. Posteriormente la evaluación fue mensual. Se registraron así mismo las dosis regulares de clozapina, los niveles plasmáticos de clozapina y norclozapina, la medicación concomitante, el género y la edad.

Resultados: A las 18 semanas (n = 76) el incremento medio en IMC era de 1,83 kg/m². El IMC basal se correlacionaba de forma inversa con el incremento en IMC. A las 56 semanas (n = 57) el incremento medio en IMC era 2,67 kg/m² y se correlacionaba de forma inversa con el IMC basal. Análisis de regresión múltiple replicaron estos resultados. Considerando categorías diferentes según el IMC basal, los pacientes que partían de un sobrepeso tenían menor riesgo de incremento ponderal continuado.

Conclusiones: La presencia de sobrepeso no debiera disuadir al clínico de considerar el tratamiento con clozapina en pacientes con esquizofrenia resistente.

© 2012 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jgoti@clinic.ub.es (J. Goti).

KEYWORDS

Schizophrenia;
Clozapine;
Adverse effects

Should obesity be a limiting factor for clozapine treatment?**Abstract**

Objective: Clozapine is the first choice in drug-resistant schizophrenia but also causes important weight changes. This might discourage clinicians concerned about the risk of developing health problems. To assess this issue we measured change in body mass index (cBMI) induced by clozapine at 18 and 56 weeks.

Methods: Baseline body weight and height were measured and weight weekly thereafter during the first 18 weeks of treatment. After that, measurements were made monthly. Steady clozapine dose, clozapine and norclozapine blood concentrations, concomitant medication, gender and age were recorded.

Results: At 18 weeks (n = 76) mean cBMI was 1.83 kg/m². Baseline BMI was inversely correlated with cBMI. At 56 weeks (n = 57) cBMI was 2.67 kg/m² and was inversely correlated with basal BMI. Multiple regression analysis replicated the results. When split with BMI categories, obese patients had lesser risk for further weight gain.

Conclusions: Obesity should not discourage clinicians from starting clozapine in drug-resistant patients.

© 2012 SEP y SEPB. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El aumento de peso es un efecto secundario habitual de los antipsicóticos, y se asocia mayoritariamente con los fármacos más nuevos de esta categoría¹. La obesidad es habitual entre las personas que padecen esquizofrenia y afecta a más del 40% de dichos individuos². La obesidad central es un componente del síndrome metabólico³, un conjunto de factores de riesgo cardiovascular ligados a una mayor mortalidad. Todo ello es particularmente importante en los pacientes con esquizofrenia, que presentan una reducción en la esperanza de vida de 20 años, debido principalmente a efectos adversos cardiovasculares⁴. De entre los antipsicóticos, clozapina parece ser el que causa mayor aumento de peso¹, y sus efectos asociados, pero es el tratamiento de elección en la esquizofrenia resistente a los medicamentos, que afecta a casi el 20-30% de esta población⁵. Los pacientes a los que se les prescribe clozapina, han tomado ya otros fármacos antipsicóticos, que podrían haber inducido el aumento de peso, y el temor a un aumento de peso adicional disuade la prescripción de clozapina. En diferentes estudios, el índice de masa corporal (IMC) basal ha demostrado ser un predictor del aumento del IMC en el tratamiento con clozapina a las 16 semanas⁶, a 1-año⁷ y a los 8 años⁸ de seguimiento, y sugieren que un menor IMC basal podría estar correlacionado con un aumento superior del IMC. La dosis de clozapina y dejar de fumar también se han asociado con un aumento de peso.

En este estudio analizamos los predictores de los cambios en el IMC inducidos por clozapina a las 18 y 56 semanas de seguimiento en una muestra de pacientes esquizofrénicos con resistencia a medicamentos y, específicamente, la función del IMC basal.

Métodos**Diseño**

Análisis retrospectivo de los cambios en peso e IMC en una cohorte de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia.

Sujetos

La inclusión de sujetos se inició en enero de 1999 y finalizó en diciembre de 2003. Los pacientes con esquizofrenia se incluyeron de modo consecutivo en su primer contacto con la Clínica de Clozapina del Hospital Clínic de Barcelona. La Clínica de Clozapina es un programa clínico que se centra en el tratamiento de pacientes psicóticos residentes en la zona urbana de Barcelona y que han sido considerados tributarios de tratamiento con clozapina. Todos los pacientes cumplían el criterio de psicosis resistente a los medicamentos, y fueron evaluados por uno de los autores (AP) antes de iniciar clozapina. Se registró la medicación prescrita anteriormente. Los criterios de exclusión de este estudio fueron: 1) pacientes tratados con cualquier otro medicamento antipsicótico, 2) no completar un mínimo del 90% de la evaluación. Se obtuvo el consentimiento informado por parte de cada paciente, y el protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de la institución.

Evaluaciones

Se midió el peso corporal y la estatura al inicio del estudio y se mantuvo un registro del peso semanal durante las primeras 18 semanas de tratamiento, y luego mensualmente. Al inicio del estudio, a las 5, 10 y 18 semanas, a los 6 y 10 meses y a las 56 semanas se calculó el IMC (definido como el peso en kg dividido por el cuadrado de la estatura en metros). El índice de masa corporal basal fue dividido en 4 categorías: IMC inferior a 20 (infrapeso), IMC entre 20 y 25 (peso normal), IMC entre 25 y 30 (sobrepeso) y IMC superior a 30 (obeso).

También se registraron al inicio del estudio la dosis estable de clozapina, la medicación concomitante, el sexo y la edad. Las muestras de sangre para la determinación de la concentración de clozapina y norclozapina se obtuvieron al final de la semana 18 a las 9 de la mañana, aproximadamente 12 horas después de la última dosis del día anterior (antes de acostarse). Las concentraciones de clozapina y

Tabla 1 Datos sociodemográficos y clínicos de las 2 muestras estudiadas

	Seguimiento a corto plazo (18 semanas)	Seguimiento a largo plazo (56 semanas)
Sexo (hombres y mujeres)	48/28	36/21
Edad media al inicio (en años y DE)	31,6 (10,63)	32,1 (11,69)
Índice de masa corporal basal (media y DE)	25,1 (4,69)	24,8 (5,06)
Cambio de:		
Risperidona	49	37
Olanzapina	9	4
Haloperidol	18	16
Estabilizador del ánimo concomitante (n)	19	13

DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal, expresado en kg/m².

norclozapina se midieron mediante cromatografía líquida de alta resolución.

Análisis estadístico

La variable principal del estudio fue cambios en el IMC (cIMC), medido como la resta aritmética entre cada uno de los 2 puntos en el tiempo y la línea basal: 1) a la semana 18 de tratamiento y, 2) a la semana 56. El peso no fue la variable principal porque podría verse afectado por la estatura y el género.

Llevamos a cabo el mismo conjunto de pruebas para el análisis a corto y a largo plazo del cIMC. En primer lugar, se realizó una correlación entre el IMC basal y el cIMC mediante el coeficiente de correlación de Pearson (*r*). En segundo lugar, se llevó a cabo un análisis de regresión múltiple en el que cIMC actuó como variable dependiente y el IMC basal, el uso de un estabilizador del ánimo (sí/no), la concentración de norclozapina en sangre, la edad y el género como variables independientes.

En un análisis secundario, comparamos el cIMC de acuerdo con las 4 categorías de IMC basales (infrapeso, normal, sobrepeso y obeso). Como los grupos eran relativamente pequeños y el tamaño de las muestras diferente, se comprobó la normalidad de distribución de los grupos mediante la prueba de Shapiro-Wilk, y la homogeneidad de la varianza con la prueba de Levene. A continuación se realizó un ANOVA unidireccional en el que las categorías de IMC actuaron como factor independiente. Puesto que las categorías de IMC eran ordinales, se llevó a cabo una prueba de linealidad. Para el análisis post-hoc, se utilizaron comparaciones de Tukey.

Resultados

La muestra final estuvo compuesta de 76 pacientes en el análisis de 18 semanas y de 57 en el análisis de 56 semanas. La [tabla 1](#) describe los datos demográficos y clínicos de ambas muestras. La información sobre la dosis específica del tratamiento estuvo disponible para 50 pacientes en la semana 18 y para 39 a la 56. Las concentraciones de clozapina y norclozapina de sangre estuvieron disponibles para 60 y 45, respectivamente. El medicamento no se modificó en ningún sujeto por cambios de peso.

Muestra a corto plazo

El cIMC medio a las 18 semanas fue de 1,83 kg/m² (DE = 2,42), con un intervalo de -3,81 a 8,71 kg/m². Durante el seguimiento, 18 pacientes (19,7%) presentaron un descenso en el IMC. Hubo una correlación inversa estadísticamente significativa entre el IMC basal y cIMC a las 18 semanas, expresada por *r* (Pearson) = -0,412 (*p* = 0,0002). No hubo diferencias en el cIMC entre mujeres y hombres (*p* = 0,803). El cIMC no estuvo correlacionado con la dosis estable en la semana 6 (*r* = 0,199; *p* = 0,166, *n* = 50) ni con las concentraciones de clozapina o norclozapina en sangre (*r* = 0,03, *p* = 0,821 y *r* = 0,037; *p* = 0,779; *n* = 60).

Además, exploramos estos resultados con una regresión múltiple, utilizando el cIMC a las 18 semanas como variable dependiente, y el sexo, la edad y el IMC basal como variables independientes. Con este enfoque, solo el IMC basal fue significativo, lo que muestra de nuevo una relación inversa (datos no mostrados).

Se realizó también un análisis más detallado del cIMC en las 4 categorías de IMC basal. La [tabla 2a](#) muestra el cIMC en los grupos. Las pruebas de Shapiro-Wilks y Levene mostraron una distribución de los grupos normal y homogeneidad de la varianza. Los análisis de ANOVA indicaban diferencias entre ellos (*F* = 6,384, d.f. 3, *p* = 0,001), y el análisis lineal polinómico indicó una asociación inversa (a menor IMC basal, mayor cIMC, *p* = 0,001) que fue replicada con el contraste post-hoc de Tukey, que mostró diferencias estadísticamente significativas entre el cIMC de los grupos con infrapeso y obesidad al inicio del estudio (*p* = 0,006).

Tabla 2a Cambios en el IMC (expresado en kg/m²) después de 18 semanas de tratamiento con clozapina, divididos por categorías de IMC basal

	N	Media	DE	Mín	Máx
Infrapeso	9	3,49	2,34	0,00	6,77
Normal	34	1,91	2,05	-1,20	7,12
Sobrepeso	23	1,89	2,56	-3,18	8,71
Obeso	10	-0,10	2,56	-3,81	3,10

DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal, expresado en kg/m².

Tabla 2b Cambios en el IMC (expresado en kg/m²) después de 56 semanas de tratamiento con clozapina, divididos por categorías de IMC basal

	N	Media	DE	Mín	Máx
Infrapeso	8	4,60	2,89	0,94	8,89
Normal	27	2,77	2,26	-1,81	7,25
Sobrepeso	14	2,98	4,16	-4,16	10,51
Obeso	8	-0,12	3,44	-3,05	6,30

DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal, expresado en kg/m².

Muestra a largo plazo (n = 57)

El cIMC medio a las 56 semanas fue de 2,67 kg/m² (DE = 3,26), con un intervalo de -4,16 a 10,51 kg/m². Durante el seguimiento 10 pacientes (17,5%) mostraron un descenso en el IMC. Hubo una correlación inversa estadísticamente significativa entre el IMC basal y el cIMC a las 56 semanas, expresada por un coeficiente r (Pearson) = -0,422 ($p = 0,001$). No se observaron diferencias en cIMC entre hombres y mujeres ($p = 0,560$). El cIMC no presentaba correlación con la dosis estable a las 6 semanas ($r = 0,262$; $p = 0,107$, $n = 39$) ni con los valores de clozapina o norclozapina en sangre ($r = 0,027$, $p = 0,861$ y $r = 0,064$; $p = 0,677$; $n = 45$).

Además, exploramos estos resultados con una regresión múltiple, utilizando el cIMC al año de seguimiento como variable dependiente, y el sexo, la edad y el IMC basal como variables independientes. Con este enfoque, el IMC basal y el uso concomitante de estabilizadores del ánimo fueron estadísticamente significativos, y el IMC basal mostró una vez más una relación inversa (datos no mostrados).

También se llevó a cabo un análisis más detallado del cIMC en las 4 categorías de IMC basal. La tabla 2b muestra el cIMC medio en los grupos. Las pruebas de Shapiro-Wilks y Levene mostraron una distribución normal de los grupos y homogeneidad de la varianza. El análisis ANOVA indicó diferencias entre ellos ($F = 3,309$, d.f. 3, $p = 0,027$), y el análisis lineal polinómico indicó una asociación inversa (a menor IMC basal, mayor cIMC, $p = 0,005$) que fue replicada con el contraste post-hoc de Tukey, que mostró diferencias estadísticamente significativas entre los valores de cIMC de los grupos con infrapeso y obesidad al inicio del estudio ($p = 0,017$).

También se realizaron correlaciones de cIMC en las 18 y 56 semanas, y se observó una correlación fuerte y significativa ($r = 0,874$, $p < 0,0001$).

Discusión

Nuestros resultados indican que un cambio en el IMC, tanto a corto como a largo plazo en pacientes tratados con monoterapia de clozapina está inversamente correlacionado con el IMC basal. La edad, el género y los valores de norclozapina en sangre a las 18 semanas no se correlacionaron con cambios en el IMC. La prescripción concomitante de un estabilizador del ánimo fue un predictor significativo de un mayor aumento del IMC después de un año.

Con anterioridad, se ha correlacionado de forma inversa la ganancia de peso con el IMC basal en el uso de clozapina⁷⁻⁹

y otros antipsicóticos más nuevos¹⁰⁻¹³. De hecho, nuestros resultados a las 16 semanas son muy similares a los resultados observados por otros investigadores, lo que sugiere que los sujetos obesos no experimentarán por lo general aumento de peso⁶. Por primera vez, la misma muestra ha recibido seguimiento de un año. Nuestro estudio respalda todos estos estudios; además, la estratificación de la muestra en 4 categorías según el IMC basal, refuerza la conclusión del estudio; a saber, que los sujetos de peso normal y con infrapeso tienen un mayor riesgo de aumentar de peso. También se ofrece la línea temporal del aumento de peso. Por otro lado, existe una fuerte correlación entre cIMC tanto en la semana 18 como en la 56. Por otro lado, la mera intervención terapéutica de los datos resultantes (el cambio promedio del IMC desde el estado basal hasta la semana 18 supuso 1,83 kg/m², comparado con 2,67 hasta la semana 56) refleja un aumento proporcionalmente menor del IMC de la semana 18 a la 56. Por lo tanto, se deben instaurar estrategias de intervención terapéutica temprana entre las personas que experimenten un aumento significativo de peso tras iniciar el tratamiento con clozapina. Nuestros datos indican que no existen diferencias en cIMC entre hombres y mujeres a las 18 semanas ni a las 56 semanas.

Este estudio muestra que clozapina se puede prescribir sin riesgo adicional de aumento de peso en personas con esquizofrenia que presenten sobrepeso u obesidad. De hecho, este es el caso de un gran porcentaje de pacientes esquizofrénicos; una encuesta reciente indica que más del 50% presenta sobrepeso u obesidad², y casi el 25% cumple criterios de resistencia a los medicamentos⁵. Además, estos pacientes pueden beneficiarse de una mejora en su estado psicopatológico y, por tanto, mejorar su capacidad para seguir terapias estructuradas centradas en estrategias de bienestar y pérdida de peso.

Este estudio presenta algunas limitaciones. El análisis de datos estuvo limitado al primer año de seguimiento. Es posible argumentar que a largo plazo se podría producir aumento de peso. Sin embargo, estudios anteriores señalan⁹ que los cambios en IMC y peso después del primer año de tratamiento con clozapina son menores⁸ y nuestra correlación entre las semanas 18 y 56 sugiere que el aumento de peso es un fenómeno temprano. Por otra parte, nuestro estudio incluye análisis a corto y a largo plazo, y muestra las mismas correlaciones negativas y significativas, lo que sugiere que, con el tiempo, se produce una tendencia a la estabilidad respecto al aumento de peso. En nuestro estudio, todos los pacientes recibieron únicamente 3 antipsicóticos diferentes antes de pasar a la clozapina, lo que podría afectar a la generalización de los resultados. Sin embargo, estos fármacos son o han sido algunos de los medicamentos más ampliamente prescritos para la esquizofrenia (y la psicosis). En cualquier caso, sería interesante realizar más estudios con poblaciones más grandes.

Financiación

La financiación de este estudio procede en parte de la Generalitat de Cataluña, el Comissionat per Universitats i Recerca del Departament d'Innovació, Universitats i Empresa (DIUE) (becas 2009SGR1295, 2009SGR1119), y del Instituto de Salud Carlos III, Centro de Investigación Biomédica en Red de

Salud Mental, CIBERSAM; parte del trabajo se llevó a cabo en el Centro de Investigación Biomédica de Esther Koplowitz, Barcelona. Estas instituciones no desempeñaron papel alguno en el diseño del estudio ni en la recogida, el análisis y la interpretación de los datos, ni en la decisión de presentar este documento para su publicación.

Conflicto de intereses

Los Drs. Goti, Undurraga, Fernandez-Egea, la Sra A. Romero y el Dr. Carne no presentan ningún conflicto de intereses que declarar. El Dr. Pons ha ofrecido servicios de consultoría a Janssen-Cilag, Johnson & Johnson y es consultor/miembro del consejo asesor de Janssen-Cilag.

El Dr. Bernardo ha sido consultor, recibido becas/apoyo a la investigación y honorarios de Adamed, Almirall, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen-Cilag, Mylan, Pfizer, Roche y Rovi y ha sido consultor/miembro del consejo asesor de las citadas empresas

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos estuvieron en conformidad con las normas del Comité Ético de Investigación Clínica y con los de la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo acerca de la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y dado su consentimiento informado por escrito para participar en este estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos mencionados en el artículo. El autor para la correspondencia está en posesión de este documento.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer a Carmen Colmenar por el reclutamiento de voluntarios.

Bibliografía

1. Newcomer JW. Antipsychotic medications: metabolic and cardiovascular risk. *J Clin Psychiatry*. 2007; 68 Suppl: 13-48.
2. De Hert M, Correll CU, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M, Cohen D, Asai I, et al. Physical illness in patients with severe mental disorders I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry*. 2011;10:52-77.
3. Association A. D., Association, A.P., Endocrinologists, A.A. o. C. and Obesity, N.A. A. f. t. S. o. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:596-601.
4. Brown S, Kim M, Mitchell C, Inskip H. Twenty-five year mortality of a community cohort with schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2010;196:116-21.
5. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45: 789-96.
6. De Leon J, Diaz FJ, Josiassen RC, Cooper TB, Simpson GM. Weight gain during a double-blind multidosage clozapine study. *J Clin Psychopharmacol*. 2007;27:22-7.
7. Frankenburg FR, Zanarini MC, Kando J, Centorrino F. Clozapine and body mass change. *Biol Psychiatry*. 1998;43: 520-4.
8. Bai YM, Lin C-C, Chen J-Y, Chen TT, Su T-P, Chou P. Association of weight gain and metabolic syndrome in patients taking clozapine: an 8-year cohort study. *J Clin Psychiatry*. 2010;72: 751-6.
9. Umbricht DS, Pollack S, Kane JM. Clozapine and weight gain. *J Clin Psychiatry*. 1994;55 Suppl. B:157-60.
10. Basson BR, Kinon BJ, Taylor CC, Szymanski KA, Gilmore JA, Tollefson GD. Factors influencing acute weight change in patients with schizophrenia treated with olanzapine, haloperidol, or risperidone. *J Clin Psychiatry*. 2001;62: 231-8.
11. Fernandez-Egea E, Miller B, Garcia-Rizo C, Bernardo M, Kirkpatrick B. Metabolic effects of olanzapine in patients with newly diagnosed psychosis. *J Clin Psychopharmacol*. 2011;31: 154-9.
12. Kinon BJ, Basson BR, Gilmore JA, Tollefson GD. Long-term olanzapine treatment: weight change and weight-related health factors in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2001;62: 92-100.
13. Kinon BJ, Kaiser CJ, Ahmed S, Rotelli MD, Kollack-Walker S. Association between early and rapid weight gain and change in weight over one year of olanzapine therapy in patients with schizophrenia and related disorders. *J Clin Psychopharmacol*. 2005;25:255-8.