

Factores de riesgo cardiovascular en el tratamiento crónico con antipsicóticos en atención primaria

Xavier Mundet-Tudurí, Manuel Iglesias-Rodal, Carmen Olmos-Domínguez, M. Lluïsa Bernard-Antoranz, M. Isabel Fernández-San Martín, Ester Amado-Guirado

Objetivo. Comparar la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y eventos vasculares en pacientes tratados con antipsicóticos, comparándolos con los no tratados.

Sujetos y métodos. Estudio descriptivo transversal de pacientes atendidos en atención primaria de la ciudad de Barcelona y tratados con antipsicóticos entre el 2008 y el 2010, comparándolos con una población no tratada. Se registraron las variables antropométricas y clínicas y los FRCV. Se estudió por separado a pacientes adultos y ancianos, y a los tratados con antipsicóticos típicos y atípicos.

Resultados. Un total de 14.087 pacientes habían sido tratados con antipsicóticos (63,4% atípicos). El más prescrito fue la risperidona. Se aparejaron 13.724 pacientes de la misma edad y género, pero no tratados (n total = 27.811). Los tratados con antipsicóticos presentaron una prevalencia superior de obesidad (16,9% frente a 10,6%), tabaquismo (22,2% frente a 11,1%), diabetes mellitus (16% frente a 11,9%) y dislipemia (32,8% frente a 25,8%) ($p < 0,001$). La prevalencia de accidente vascular cerebral fue significativamente superior entre los tratados, tanto en los adultos (*odds ratio* = 2,33) como en los ancianos (*odds ratio* = 1,64). La prevalencia de cardiopatía isquémica fue similar en ambos grupos (*odds ratio* = 0,97). No se observaron diferencias significativas entre los tratados con un antipsicótico típico o atípico.

Conclusiones. Los pacientes tratados con antipsicóticos presentaron una mayor prevalencia de FRCV (diabetes, obesidad y tabaquismo). La presencia de ictus fue superior entre los tratados con antipsicóticos. No se detectaron diferencias importantes entre los pacientes tratados con antipsicóticos típicos y atípicos.

Palabras clave. Antipsicóticos. Atención primaria. Efecto antipsicótico. Enfermedad cardiovascular. Postratamiento. Trastorno cerebrovascular.

Introducción

El consumo de antipsicóticos ha aumentado de forma notable en nuestro país en los últimos 10 años, pasando de 1,5 a 8,7 DHD (dosis diaria definida por 1.000 habitantes/día) [1]. Las principales indicaciones de este grupo farmacológico son el tratamiento de la esquizofrenia, los episodios de psicosis aguda y crónica, la ansiedad generalizada y el trastorno bipolar, entre otras. La utilización de antipsicóticos en la población anciana, aunque está muy extendida tanto en España como en los países de nuestro entorno, es controvertida por sus efectos secundarios, que son más evidentes cuando se utilizan en pacientes con demencia. El riesgo de presentar un efecto secundario grave en un anciano se triplica cuando se trata con fármacos antipsicóticos [1].

Los antipsicóticos se suelen clasificar en dos grupos: los clásicos o típicos (APT), utilizados desde hace más de 50 años, como el haloperidol, la clorpromacina y otros; y los atípicos (APA), comerciali-

zados en los últimos años, como la risperidona, la olanzapina, la quetiapina, la clozapina y la ziprasidona, entre otros. Los APT se asocian frecuentemente a efectos secundarios, como trastornos extrapiramidales (parkinsonismo, distonías, discinesias tardías, acatisia y síndrome neuroléptico maligno), efectos anticolinérgicos, confusión, somnolencia, discrasias sanguíneas y otros. El principal argumento para la introducción de los APA fue mejorar el perfil de seguridad de los APT. Sin embargo, en los APA se han detectado efectos secundarios: alteraciones cardiovasculares, alteraciones metabólicas, como diabetes, incremento de peso y alteraciones del perfil lipídico [2], entre otros. La frecuencia de estos efectos secundarios es distinta para los diferentes antipsicóticos. Así, por ejemplo, el aumento de peso se asocia con mayor frecuencia al uso de fármacos como clorpromacina, olanzapina y clozapina [3].

Por otro lado, los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) son ya de por sí frecuentes en los pacientes a los que se indica un tratamiento con an-

Unidad de Investigación Barcelona Ciudad; IDIAP Jordi Gol; Institut Català de la Salut, ICS; Universitat Autònoma de Barcelona (X. Mundet-Tudurí). CAP El Carmel; Àmbit de Barcelona Ciudad; ICS (M. Iglesias-Rodal). CAP Centre Via Roma; Àmbit de Barcelona Ciudad; ICS (C. Olmos-Domínguez). Unidad de Evaluación, Sistemas Información y Calidad; Àmbit de Barcelona Ciudad; ICS (M.L. Bernard-Antoranz, M.I. Fernández-San Martín). Unidad de Farmacia; Àmbit de Barcelona Ciudad; ICS (E. Amado-Guirado). Barcelona, España.

Correspondencia:

Dr. Xavier Mundet Tudurí. Unidad de Investigación Barcelona Ciudad. IDIAP Jordi Gol. Institut Català de la Salut, Sardenya, 375, entlo. 1.º. E-08025 Barcelona.

E-mail:

xavier.mundet@uab.cat

Agradecimientos:

Al Dr. M.A. Muñoz, por sus aportaciones en la redacción del manuscrito, y al Instituto de Investigación IDIAP Jordi Gol, por su contribución a la edición y traducción al inglés del artículo.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no haber recibido ninguna ayuda económica ni soporte alguno para la realización de este estudio, ni para su redacción.

Aceptado tras revisión externa:

01.10.13.

Cómo citar este artículo:

Mundet-Tudurí X, Iglesias-Rodal M, Olmos-Domínguez C, Bernard-Antoranz ML, Fernández-San Martín MI, Amado-Guirado E. Factores de riesgo cardiovascular en el tratamiento crónico con antipsicóticos en atención primaria. Rev Neurol 2013; 57: 495-503.

English version available at www.neurologia.com

© 2013 Revista de Neurología

tipsicóticos. Entre ellos destaca la elevada prevalencia del tabaquismo, hipertensión, hiperlipidemia y diabetes [4]. El impacto de estos FRCV puede verse agravado por los problemas de adherencia al tratamiento y a las medidas no farmacológicas de los pacientes psiquiátricos. Además, en pacientes que presentan hiperglucemia de base, el inicio de la medicación antipsicótica puede empeorar su evolución y el riesgo de hospitalización [5]. Finalmente, se han observado efectos más graves tanto con el consumo de APT [6] como de APA [7], como es el accidente cerebrovascular y el aumento de riesgo de mortalidad observado en los pacientes tratados para los síntomas asociados con la demencia.

Por estos motivos, recientemente, la Agencia Europea del Medicamento ha incluido como objetivo de investigación prioritario en el séptimo programa marco la evaluación de los efectos secundarios a largo plazo de este tipo de fármacos, con especial interés en la mortalidad en pacientes ancianos y los factores de riesgo asociados [8].

Los ensayos clínicos presentan limitaciones para detectar los efectos secundarios de los medicamentos por la propia selección de la población incluida y por su corta duración, por lo que es conveniente recurrir a otros tipos de estudios, como los de casos y controles o el registro de declaraciones voluntarias por parte de los profesionales sanitarios [9].

La reciente generalización de la historia clínica informatizada (HCI) ha permitido generar grandes bases de datos clínicos poblacionales procedentes de la asistencia que se pueden utilizar para la investigación. Uno de los campos en los que se han aplicado estas bases de datos es en la detección de efectos secundarios y reacciones adversas infrecuentes o a largo plazo de los fármacos.

El Institut Català de la Salut ofrece cobertura sanitaria al 80% de la población de la ciudad de Barcelona. Todos los centros de salud del Institut Català de la Salut utilizan el mismo sistema de HCI, denominado eCAP, cuya utilización se generalizó en el año 2005, lo que permite llevar a cabo estudios de base poblacional con los datos recogidos por los profesionales durante su actividad asistencial.

El objetivo de este trabajo es describir la prevalencia de FRCV y los posibles efectos secundarios asociados al uso de los fármacos antipsicóticos en pacientes atendidos en la atención primaria de Barcelona con prescripciones crónicas de fármacos antipsicóticos y compararlos con pacientes de similares características sin esta prescripción. Un objetivo secundario es comparar si el perfil de afectos secundarios es diferente entre los pacientes tratados con APT y con APA.

Pacientes y métodos

Diseño

Estudio transversal de una base de datos poblacional de pacientes con prescripciones de fármacos antipsicóticos y pacientes sin estas prescripciones registradas en su HCI. El período de estudio analizado ha sido desde el 1 de enero de 2008 hasta el 31 de diciembre de 2010.

Población de estudio

De todos los pacientes asignados a los profesionales sanitarios de los 51 centros de atención primaria del Institut Català de la Salut de la ciudad de Barcelona a 31 de diciembre de 2010 (970.000 habitantes), se incluyeron aquellos pacientes con edades entre 18 y 95 años a los que se les había prescrito uno o varios fármacos antipsicóticos durante el período de estudio, de los cuales al menos uno tenía que haberse mantenido durante un período igual o superior a 12 meses. Para cada uno de los pacientes tratados (PT) se seleccionó de forma aleatoria un paciente no tratado (PNT) con estos fármacos apareado según edad, sexo y médico de familia asignado. Se excluyeron los pacientes que constaban como difuntos o que se habían trasladado fuera de la ciudad de Barcelona.

Variables

Se realizó una extracción anónima de los datos de la HCI. Las variables estudiadas fueron las siguientes:

Variables sociodemográficas

Edad, sexo, médico asignado y centro de atención primaria.

Fármacos antipsicóticos

Clasificados según el código *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System* (ATC): N05AA, N05AB, N05AC, N05AD, N05AF, N05AG, N05AL, N05AE, N05AH y N05AX. Si los fármacos habían sido prescritos durante un año o más, se clasificaron como:

- *Típicos*: clorpromacina, levomepromacina, flufenacina, perfenacina, trifluoperacina, periciacina, pipotiacina, droperidol, haloperidol, zuclopentixol, pimocida, sulpirida, tiaprida y clotiapina.
- *Atípicos*: sertindol, ziprasidona, clozapina, olanzapina, quetiapina, amisulprida, paliperidona, risperidona y aripiprazol.
- *Mixtos*: si habían recibido durante más de un año fármacos de ambos grupos.

Problemas de salud codificados

De los pacientes incluidos en los dos grupos, se extrajo información de los problemas de salud codificados según la Clasificación Internacional de Enfermedades, décima revisión, relacionados con los siguientes diagnósticos: trastornos psicóticos (F20, F21, F22, F23, F24, F25, F28, F29, F30 y F31), trastornos del comportamiento (F05, F06, F07, F08 y F09), accidente vascular cerebral (I64, I65, I66 y I67), enfermedades vasculares periféricas (I73), ataques de isquemia cerebral transitoria (G45), demencias (G46), enfermedad de Alzheimer (G30), enfermedades cerebrovasculares (F00, F01, F02 y F03), convulsiones (G40), efectos extrapiramidales (G25, G26, R25 y R56), amenorreas (N91.1 y N91.2), disfunción eréctil (F52.2), cataratas por fármacos (H25 y H26.9), discrasias sanguíneas (D60 y D61.1), intoxicaciones por psicotrópicos (T43), hipertensión arterial (I10, I11, I12, I13, I14 y I15), cardiopatía isquémica (I20, I21, I22, I24 y I25), diabetes mellitus (E10, E11, E12, E13 y E14) y dislipemia (E78).

Variables clínicas y analíticas

También se recogió información de los datos antropométricos –peso, talla, perímetro abdominal e índice de masa corporal (IMC) registrado en la historia clínica o, si no constaba, calculado dividiendo el peso por el cuadrado de la talla en metros–, hábito tabáquico, presión arterial, glucemia, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos y Hb_{A1c}. Para todas ellas se calculó la media de los valores registrados durante el período de estudio, excepto la talla, para la que se calculó la media de todos los valores registrados en la HCI, al considerar que se trata de una variable bastante estable a lo largo de la vida de los individuos adultos.

Análisis estadístico

El análisis se ha realizado por separado para dos grupos: pacientes de 18-64 años y pacientes ≥ 65 años. Para la comparación del porcentaje de registro de las variables entre los PT y los PNT se utilizó la prueba de χ^2 . Para la comparación de las prevalencias de los factores de riesgo y de las variables clínicas y analíticas entre PT y PNT y entre pacientes tratados con APT y APA se usó un análisis de regresión logística. La variable dependiente es la presencia o no del factor de riesgo (o alteración del parámetro), y la variable independiente, el grupo al que se pertenece (PT frente a PNT, o APT frente a APA). Se incluyen en el modelo la edad y sexo como posibles variables de confusión. Las *odds ratio* (OR) se describen con sus intervalos de confianza al 95%.

Tabla I. Características generales de los pacientes.

	Pacientes tratados (n = 14.087)	Pacientes no tratados (n = 13.724)	p
Edad	18-64 años	8.440 (59,9%)	0,012
	≥ 65 años	5.647 (40,1%)	
Sexo femenino	7.522 (53,4%)	7.337 (53,5%)	NS
Obesidad	2.381 (16,9%)	1.455 (10,6%)	< 0,001
Tabaquismo	3.127 (22,2%)	1.523 (11,1%)	< 0,001
Hipertensión	4.663 (33,1%)	4.611 (33,6%)	NS
Cardiopatía isquémica	747 (5,3%)	686 (5,0%)	NS
Diabetes mellitus	2.254 (16,0%)	1.633 (11,9%)	< 0,001
Dislipemia	4.550 (32,3%)	3.541 (25,8%)	< 0,001

Porcentajes calculados sobre el total de columna. NS: no significativo.

Resultados

Se identificaron 14.087 PT que cumplían los criterios de inclusión. Se seleccionaron 13.724 pacientes ajustados por año de nacimiento, sexo y médico asignado que no habían estado expuestos a un tratamiento con antipsicóticos (PNT). Por tanto, la población total del estudio estaba constituida por 27.811 individuos.

No se detectaron diferencias importantes en las características demográficas entre los PT y los PNT (Tabla I). El 53,4% de los individuos era del género femenino. El 27,5% de los PT había recibido únicamente APT, el 63,4% sólo APA, y el 9,1% ambos tipos de antipsicóticos de forma combinada. Estos últimos se excluyeron del análisis de comparación entre los dos tipos de antipsicóticos, al no poder catalogarse en ninguno de los dos grupos.

Globalmente, los antipsicóticos más utilizados fueron: risperidona (26,5%) olanzapina (24,7%), quetiapina (22,7%) y haloperidol (10,3%). La distribución fue distinta según el grupo de edad. En los pacientes < 65 años fueron: olanzapina (32,7%), risperidona (24,1%), quetiapina (20,6%) y, en mucha menor frecuencia, haloperidol (3,9%). En cambio, en pacientes ≥ 65 años fueron: risperidona (30%), quetiapina (25,8%), olanzapina (12,6%) y haloperidol (7,2%).

Se detectaron diferencias significativas ($p < 0,001$) entre el grupo de PT y PNT en la prevalencia de obesidad (16,9% frente a 10,6%), tabaquismo (22,2%

Tabla II. Porcentaje de registro de las variables en la historia clínica informatizada.

	18-64 años			≥ 65 años		
	Pacientes tratados (n = 8.440)	Pacientes no tratados (n = 8.424)	p	Pacientes tratados (n = 5.647)	Pacientes no tratados (n = 5.300)	p
Hábito tabáquico	65,7	43,0	< 0,001	66,4	70,4	< 0,001
Índice de masa corporal	41,4	26,5	< 0,001	47,3	57,2	< 0,001
Peso	42,7	27,6	< 0,001	49,4	58,6	< 0,001
Altura ^a	60,4	42,8	< 0,001	67,3	73,1	< 0,001
Perímetro abdominal	6,2	2,0	< 0,001	91,4	90,0	0,012
Presión arterial sistólica	59,6	41,6	< 0,001	79,5	79,2	0,741
Presión arterial diastólica	59,6	41,6	< 0,001	79,6	79,2	0,620
Colesterol total	63,3	42,5	< 0,001	71,8	69,8	0,027
Colesterol LDL	50,0	32,1	< 0,001	62,8	63,4	0,566
Colesterol HDL	50,9	32,7	< 0,001	63,1	63,5	0,706
Triglicéridos	54,9	35,4	< 0,001	65,9	65,2	0,444
Glucemia	63,5	42,7	< 0,001	72,2	70,1	0,016

Los porcentajes están calculados sobre el total de columna. HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad. ^a Altura registrada desde la puesta en marcha de la historia clínica del paciente.

frente a 11,1%), diabetes (16% frente a 11,9%) y dislipemia (32,8% frente a 25,8%) (Tabla I).

Respecto a los efectos secundarios, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de PT (8,5%) con respecto a los PNT (3,1%) en los pacientes menores de 65 años. En cambio, no se detectaron diferencias entre los pacientes ancianos (alrededor de un 19,5%). Las convulsiones (3,2%), los efectos extrapiramidales (2,4%) y la amenorrea (1%) fueron los más registrados.

Se apreciaron diferencias en el espectro de diagnósticos registrados y en el tipo de antipsicótico al que habían estado expuestos según fuera la edad del paciente (mayores o menores de 65 años). Las enfermedades psiquiátricas (51,4%) eran más frecuentes que las neurológicas (2,2%) en los pacientes adultos, mientras que las neurológicas (35,8%) lo eran en los de 65 años o más. En referencia al tipo de fármaco utilizado, los APA fueron más prescritos en los pacientes menores de 65 años (75,4% frente a 62%), y los APT, en los ancianos (38% frente a 24,6%). Por este motivo se realizó un análisis estratificado

por grupos de edad, asumiendo que el perfil de paciente al cual se le prescribían fármacos antipsicóticos era distinto si se trataba de un paciente adulto (18-64 años) o anciano (≥ 65 años).

Diferencias entre PT y PNT

Adultos (18-64 años)

Los PT tenían mayor porcentaje de registro de todas las variables analizadas que los PNT, y las diferencias fueron estadísticamente significativas (Tabla II).

Entre los PT, la prevalencia de tabaquismo (OR = 1,98), dislipemia (OR = 1,81) y diabetes mellitus (OR = 1,71) fue superior a la de los PNT (Tabla III). Igualmente, se detectó un mayor porcentaje de personas con hipertrigliceridemia (OR = 1,80), colesterol HDL bajo (OR = 1,95) e IMC > 30 (OR = 1,64) (Tabla III). Por el contrario, en los PNT, el porcentaje de pacientes con cifras de presión arterial mal controlada (> 140/90 mmHg) y de diabéticos con un deficiente control de la Hb_{A1c} > 7% fue superior al de los PT (Tabla IV).

Tabla III. Distribución de los diagnósticos entre pacientes tratados y pacientes no tratados en función de la edad.

	18-64 años			≥ 65 años		
	Pacientes tratados (n = 8.440)	Pacientes no tratados (n = 8.424)	Odds ratio ^a (IC 95%)	Pacientes tratados (n = 5.647)	Pacientes no tratados (n = 5.300)	Odds ratio ^a (IC 95%)
Enfermedad cerebrovascular	2,2%	1,3%	1,70 (1,34- 2,16)	15,8%	11,1%	1,46 (1,29-1,62)
Ictus	1,4%	0,6%	2,33 (1,67-3,26)	10,3%	6,3%	1,64 (1,42-1,89)
Tabaquismo	62,3%	45,0%	1,98 (1,81-2,16)	12,4%	9,5%	1,36 (1,16-1,58)
Hipertensión	13,8%	12,9%	1,09 (0,99-1,20)	57,2%	63,0%	0,77 (0,71-0,83)
Enfermedad coronaria	1,5%	1,6%	0,97 (0,76-1,25)	10,5%	10,4%	0,97 (0,85-1,09)
Dislipemia	23,1%	14,9%	1,81 (1,68-1,98)	37,8%	38,6%	0,99 (0,91-1,07)
Diabetes mellitus	8,2%	4,9%	1,71 (1,50-1,95)	24,3%	21,3%	1,28 (1,17-1,41)

Los porcentajes están calculados sobre el total de columna (categoría de referencia: pacientes no tratados). IC 95%: intervalo de confianza al 95%; ^aAjustada según edad y sexo.

Respecto a complicaciones vasculares, se observó una mayor prevalencia de eventos cerebrovasculares en general y, en concreto, de accidente cerebrovascular (OR = 2,33). La frecuencia de la cardiopatía isquémica fue similar en ambos grupos (Tabla III).

Ancianos (≥ 65 años)

En este grupo de edad, el registro de las variables antropométricas y del hábito tabáquico fue superior en los PNT que en los PT. En cambio, el registro de la glucemia fue mayor en los PT (Tabla II).

Únicamente el tabaquismo (OR = 1,36) y la diabetes mellitus (OR = 1,28) fueron más prevalentes en los PT que en los PNT. No fue así en el caso de la hipertensión arterial y la dislipemia.

Igual que en los adultos, se detectó un mayor porcentaje de pacientes con hipertrigliceridemia, colesterol HDL bajo e IMC > 30. El porcentaje de pacientes con un mal control de la presión arterial y de la Hb_{A1c} en los diabéticos fue similar al de los adultos (Tabla IV).

En este grupo de edad, se observó también una mayor prevalencia de accidente cerebrovascular (OR = 1,64) en los PT, pero no en la cardiopatía isquémica (Tabla III).

Diferencias entre APT y APA

Adultos (18-64 años)

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en la prevalencia de

ninguna complicación vascular, variables clínicas y FRCV estudiados, excepto en el tabaquismo, que fue superior en los pacientes tratados con APA (Tablas V y VI). Tampoco se observaron diferencias entre los diferentes principios activos cuando se analizaron por separado.

Ancianos (≥ 65 años)

En este grupo, los pacientes tratados con APT presentaron un mayor porcentaje de dislipemias e hipertensión arterial (Tabla V), niveles de colesterol HDL bajos, pero un menor porcentaje de personas con cifras tensionales elevadas. No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en el resto de variables clínicas analizadas.

No se observó que existieran diferencias estadísticamente significativas al analizar las alteraciones descritas en los pacientes en tratamiento con algún APA en concreto (risperidona, olanzapina y quetiapina).

Discusión

En nuestro estudio se observó que los pacientes tratados con antipsicóticos presentan con más frecuencia alteraciones metabólicas, como la obesidad y un perfil lipídico desfavorable (niveles más elevados de triglicéridos y más bajos de colesterol HDL), y una mayor prevalencia de tabaquismo y de diabetes mellitus (aunque con un mejor control glucémico) que

Tabla IV. Porcentaje de pacientes que presentan alteraciones clínicas o metabólicas en función de la edad.

	18-64 años			≥ 65 años		
	Pacientes tratados	Pacientes no tratados	Odds ratio ^a (IC 95%)	Pacientes tratados	Pacientes no tratados	Odds ratio ^a (IC 95%)
Glucemia ≥ 6,99 mmol/L	5.348 (7,7%)	3.592 (7,7%)	1,07 (0,91-1,26)	4.068 (17,2%)	3.703 (17,1%)	1,01 (0,90-1,14)
Triglicéridos ≥ 1,71 mmol/L	4.625 (38,8%)	2.979 (26,3%)	1,80 (1,62-2,00)	3.716 (27,5%)	3.448 (22,4%)	1,32 (1,18-1,47)
Colesterol total > 6,22 mmol/L	5.313 (20,0%)	3.559 (20,8%)	1,02 (0,91-1,13)	4.034 (15,6%)	3.676 (16,9%)	0,92 (0,82-1,05)
Colesterol LDL > 4,14 mmol/L	4.210 (18,6%)	2.687 (20,6%)	0,92 (0,82-1,04)	3.533 (12,9%)	3.337 (13,1%)	0,99 (0,86-1,14)
Colesterol HDL < 1,27 mmol/L (M) < 1,01 mmol/L (H)	2.022 (37,6%)	1.407 (23,3%)	1,95 (1,67-2,27)	2.353 (35,0%)	2.239 (24,7%)	1,65 (1,45-1,88)
Presión arterial > 140/90 mmHg	4.992 (14,9%)	3.465 (19,5%)	0,73 (0,65-0,82)	4.418 (24,2%)	4.098 (35,8%)	0,57 (0,52-0,63)
Índice de masa corporal > 30	3.247 (40,0%)	2.090 (35,3%)	1,64 (1,45-1,84)	2.467 (43,7%)	2.791 (39,2%)	1,17 (1,05-1,32)
Hb _{A1c} > 7 % en diabéticos	514 (36,2%)	285 (54,7%)	0,46 (0,34-0,61)	1.039 (33,7%)	898 (39,9%)	0,76 (0,63-0,92)

Los porcentajes están calculados sobre el total de columna (categoría de referencia: pacientes no tratados). H: hombres; HDL: lipoproteínas de alta densidad; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; LDL: lipoproteínas de baja densidad; M. mujeres. ^a Ajustada según edad y sexo.

los PNT. En cambio, en los PNT fue más frecuente la hipertensión arterial.

Cuando se compararon los efectos de los APT con los APA, se detectaron menos diferencias entre ellos: una mayor prevalencia de tabaquismo en adultos tratados únicamente con APA y una mayor proporción de pacientes con HTA y dislipemia en ancianos tratados con APT.

En los últimos años hemos asistido a un incremento importante de la prescripción de APA. Estos fármacos se introdujeron en el mercado con el argumento de que presentaban un perfil más favorable de efectos secundarios respecto a los APT, especialmente extrapiramidales. Poco después de su introducción se publicaron varios estudios en los que se llamaba la atención sobre sus efectos metabólicos y los efectos que podían tener sobre la morbimortalidad cardiovascular. En trabajos en los que se comparaban los efectos de los dos grupos de fármacos se observó que la utilización de APT también se asociaba a un perfil metabólico desfavorable.

Nuestro estudio se llevó a cabo a partir de los datos incluidos en las historias clínicas (eCAP), lo que ha permitido disponer de un elevado número de pacientes incluidos en él y detectar asociaciones que podrían pasar desapercibidas en estudios de menor tamaño. Además, las características de los individuos estudiados evitaban los sesgos de selección de los ensayos clínicos, que presentan unos criterios de inclusión y exclusión más rígidos, que pueden afectar la validez externa de los resultados. Sin embargo, el diseño de nuestro estudio no permitía establecer causalidad.

Debemos destacar que los diagnósticos registrados eran distintos en función de la edad. En los pacientes más jóvenes predominaban los diagnósticos psiquiátricos, y los de edad más avanzada, los diagnósticos neurológicos. Por este motivo hicimos un análisis estratificado por grupos de edad, utilizando como punto de corte los 65 años.

La prevalencia de la diabetes mellitus fue significativamente superior en los PT que en los PNT, cuya prevalencia fue ligeramente inferior a la detectada en la población general (13,8%) [10], y similar a las de otros estudios publicados previamente [11].

La posible relación entre los antipsicóticos y la diabetes mellitus es controvertida, pues ya se describieron alteraciones en la regulación de la glucosa en pacientes psiquiátricos antes de la introducción del tratamiento antipsicótico [12,13], que indicaba una resistencia a la insulina en este tipo de pacientes. Se ha especulado que los dos trastornos, la diabetes mellitus y la psicosis, pueden compartir una base genética común [14]. Sin embargo, el aumento de peso y el empeoramiento del metabolismo de la glucosa asociado con el tratamiento antipsicótico podrían favorecer el desarrollo de la diabetes mellitus [15]. A pesar del hecho de que algunos autores han detectado un incremento de la diabetes mellitus en los pacientes tratados con APA, en particular con olanzapina [16], no se detectaron diferencias de prevalencia de diabetes mellitus entre los dos tipos de antipsicóticos.

Al igual que en los estudios anteriores, se observó una mayor prevalencia de la obesidad (IMC > 30) en los PT que en los PNT (sin detectar diferencias entre los distintos antipsicóticos), en particular en el grupo de edad < 65 años [17,18]. Dicha observación se ha relacionado con el aumento en los niveles de leptina causada por los APA, especialmente clozapina y olanzapina; moderado por quetiapina y risperidona; y mínimo por los APT, como el haloperidol [19].

En los pacientes adultos tratados con antipsicóticos se detectó una mayor prevalencia de dislipemia

Tabla V. Porcentaje de pacientes que presentan problemas de salud en función del grupo de edad y del tipo de antipsicótico al que han estado expuestos.

	18-64 años			≥ 65 años		
	Atípicos (n = 5.603)	Típicos (n = 1.831)	Odds ratio ^a (IC 95%)	Atípicos (n = 3.332)	Típicos (n = 2.039)	Odds ratio ^a (IC 95%)
Ictus	1,4	1,7	1,15 (0,75-1,77)	10,9	9,3	1,04 (0,86-1,26)
Tabaquismo	63,6	55,5	1,15 (1,01-1,33)	12,3	12,0	0,97 (0,78-1,21)
Hipertensión	12,0	19,2	0,87 (0,75-1,01)	55,3	61,5	0,74 (0,66-0,83)
Enfermedad coronaria	1,4	2,1	0,99 (0,66-1,47)	10,6	10,2	0,93 (0,77-1,11)
Dislipemia	21,4	28,6	0,93 (0,82-1,06)	36,2	41,3	0,88 (0,79-0,99)
Diabetes mellitus	7,1	10,8	0,90 (0,74-1,08)	24,2	24,6	0,97 (0,85-1,11)

Los porcentajes están calculados sobre el total de columna (categoría de referencia: fármacos antipsicóticos típicos). IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

^a Ajustada según edad y sexo.

mia, pero este hallazgo no se encontró en los ancianos. Ambos grupos de edad presentaron niveles altos de triglicéridos y bajos de colesterol HDL, pero no de colesterol total y colesterol LDL.

Los estudios disponibles sobre el metabolismo lipídico de los antipsicóticos son de pequeño tamaño muestral y de corta duración. Algunos estudios de casos y controles han detectado un mayor riesgo de desarrollar hipercolesterolemia en los pacientes tratados con la mayoría de los antipsicóticos. Pero, en cambio, en otros no han detectado ninguna relación entre el grupo de fármacos al que estaban expuestos los pacientes y el diagnóstico de dislipemia [20,21].

El patrón predominante parece depender más del tipo de antipsicótico prescrito; así, por ejemplo, la olzapina y la clozapina se han asociado a una mayor elevación de los niveles de colesterol y triglicéridos que el haloperidol y la risperidona [22-24].

En cuanto a la hipertensión arterial, únicamente en los ancianos la prevalencia fue inferior en los pacientes tratados, y entre éstos, en los que recibían APA. El porcentaje de pacientes mal controlados fue superior en los PT, independientemente de la edad.

Los efectos de los antipsicóticos sobre la presión arterial son controvertidos y apenas se han mencionado en la bibliografía. Se han descrito casos tanto de caídas a consecuencia de una hipotensión ortostática como de crisis hipertensivas después de iniciar un tratamiento con risperidona [17,25].

La prevalencia de tabaquismo detectada fue más alta entre los PT, especialmente en los pacientes

adultos, aunque ligeramente inferior a la hallada en otros estudios en población psicótica (65-85%) [26]. Esta diferencia podría explicarse por el hecho de que el grupo de PT incluía patologías psiquiátricas además de la esquizofrenia, o por diferencias metodológicas de nuestro estudio, aunque el porcentaje de fumadores en el grupo de PNT fue inferior a la población general española (31,4%) [27], probablemente por tratarse de una población atendida por su médico de familia y no de población general. Entre los adultos tratados, el porcentaje era superior entre los que recibían APA, pero no en los ancianos.

Se ha descrito una relación positiva entre el tratamiento con haloperidol y otros antipsicóticos, como la risperidona [28], y el consumo de cigarrillos. Se ha postulado que los pacientes consumen tabaco como una forma de automedicación para disminuir los efectos secundarios de los antipsicóticos y, además, estas sustancias disminuyen la capacidad de dejar de fumar. En contraste, otros antipsicóticos, como la clozapina, podrían promover la cesación del hábito de fumar y se han asociado con un menor consumo de tabaco.

En nuestro estudio se observó una mayor prevalencia de accidente cerebrovascular entre los pacientes tratados que entre los no tratados, con independencia del tipo de antipsicótico prescrito. Aunque el diseño de nuestro estudio no puede establecer relaciones de causalidad, la OR observada de ictus (1,5-2,0) es similar a la del recientemente publicado metaanálisis (1,3-2,0) [29].

Tabla VI. Porcentaje de pacientes que presentan factores de riesgo cardiovascular en función del grupo de edad y del tipo de antipsicótico al que han estado expuestos.

	18-64 años			≥ 65 años		
	Atípicos	Típicos	Odds ratio ^a (IC 95%)	Atípicos	Típicos	Odds ratio ^a (IC 95%)
Glucemia ≥ 6,99 mmol/L	3.501 (6,5%)	1.168 (10,0%)	0,84 (0,66-1,07)	2.360 (17,3%)	1.501 (16,7%)	1,08 (0,90-1,28)
Triglicéridos ≥ 1,71 mmol/L	2.995 (38,3%)	1.046 (37,3%)	1,07 (0,92-1,24)	2.138 (27,6%)	1.407 (27,9%)	1,04 (0,89-1,21)
Colesterol total > 6,22 mmol/L	3.470 (19,3%)	1.174 (23,3%)	0,99 (0,82-1,14)	2.342 (14,7%)	1.505 (17,0%)	0,96 (0,80-1,15)
Colesterol LDL > 4,14 mmol/L	2.711 (18,1%)	970 (21,9%)	0,89 (0,73-1,07)	2.025 (12,1%)	1.341 (14,0%)	0,93 (0,76-1,14)
Colesterol HDL < 1,27 mmol/L (M) < 1,01 mmol/L (H)	1.259 (36,5%)	554 (37,2%)	0,89 (0,72-1,10)	1.290 (38,5%)	959 (31,0%)	1,30 (1,09-1,56)
Índice de masa corporal > 30	1.984 (43,8%)	679 (49,6%)	0,92 (0,77-1,10)	1.265 (40,1%)	930 (47,6%)	0,85 (0,72-1,02)
Presión arterial > 140/90 mmHg	3.226 (14,1%)	1.150 (16,5%)	0,96 (0,79-1,16)	2.558 (21,8%)	1.653 (28,1%)	0,74 (0,64-0,86)

Los porcentajes están calculados sobre el total de columna de cada parámetro (categoría de referencia: fármacos antipsicóticos típicos). H: hombres; HDL: lipoproteínas de alta densidad; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; LDL: lipoproteínas de baja densidad; M: mujeres. ^a Ajustada según edad y sexo.

Aunque se creía que los APA provocaban un mayor riesgo de sufrir eventos cerebrovasculares [30], los datos más recientes han contradicho esta afirmación [31].

No se observaron diferencias significativas en la cardiopatía isquémica entre los PT y los PNT ni entre diferentes tipos de antipsicóticos. Un metaanálisis reciente no encontró ninguna asociación entre el uso de antipsicóticos y un mayor riesgo de enfermedad coronaria aguda [32]. Más que a la isquemia, se ha asociado la predisposición de los pacientes a arritmias y muerte súbita con la prolongación del intervalo QT.

Aunque nuestros resultados son valiosos, el estudio tiene algunas limitaciones. La primera reside en la posibilidad de asignación incorrecta de los participantes. A pesar de que una parte importante de la población consulta con los servicios de atención primaria y de que los fármacos estudiados no están disponibles sin receta médica, es posible que en la historia clínica no se tenga constancia de algunos pacientes que se encuentran en tratamiento con antipsicóticos, dado que una parte importante

de los centros de salud mental de Barcelona no utilizan el mismo sistema informático para registrar la información que el médico de familia. Sin embargo, dado que una funcionalidad importante de la HCI es dar acceso a los pacientes a la financiación de la prescripción, parece poco probable que los profesionales sanitarios omitan estos tratamientos en su historia clínica. Tampoco se han analizado datos relativos a la adhesión al tratamiento de los pacientes, por lo que es posible que algunos de los asignados al grupo de PT en realidad no hayan estado expuestos al tratamiento. Los errores en la asignación de los pacientes, en todo caso, pudieron haber producido una infraestimación de la asociación detectada en el presente estudio.

El hecho de que estos tratamientos acostumbren a ser de larga duración y que el período de estudio se limitó a tres años nos impidió conocer la duración de la exposición previa de los individuos incluidos y qué tipo de fármacos habían tomado con anterioridad.

Al tratarse de datos procedentes de la atención clínica, algunas de las variables de interés no estaban registradas en las historias de los participantes durante el período de estudio, sobre todo en los PNT < 65 años, y por ello no pudieron analizarse.

Bibliografía

- Rochon PA, Normand SL, Gomes T, Gill SS, Anderson GM, Melo M. Antipsychotic therapy and short term serious event in older adults with dementia. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1090-6.
- Melkersson K, Dahl ML. Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics. *Drugs* 2004; 64: 701-23.
- NPS. Selected common and serious adverse effects of oral antipsychotic medicines. 2011. URL: http://www.nps.org.au/health_professionals/tools/comparative_information_on_antipsychotics. [12.09.2013].
- Lambert T. Managing the metabolic adverse effects of antipsychotic drugs in patients with psychosis. *Australian Prescriber* 2011; 24: 97-9.
- Lipscombe L, Levesque L, Gruneir A, Fischer H, Juurlink DN, Guill SS. Antipsychotic drugs and hyperglycemia in older patients with diabetes. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1282-9.
- Douglas JJ, Smeeth L. Exposure to antipsychotics and risk of stroke: self controlled case series study. *BMJ* 2008; 337: 1227.
- Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA* 2005; 294: 1934-43.
- European Medicines Agency. European Medicines Agency priorities for drug safety research 2013. EMA/281408/2012. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/05/WC500127477. [12.09.2013].
- Olsen LA, McGinnis M. Redesigning the clinical effectiveness research paradigm: innovation and practice-based approaches: workshop summary. Washington DC: National Academy Press; 2010.
- Soringuer E, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiu E, Calle-Pascual E, Carmena R. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2012; 55: 88-93.

11. Holt RG, Peveler RC, Byrne CD. Schizophrenia, the metabolic syndrome and diabetes. *Diab Med* 2004; 21: 515-23.
12. Kohen D. Diabetes mellitus and schizophrenia: historical perspective. *Br J Psychiatry Suppl* 2004; 47: S64-6.
13. Dixon L, Weiden P, Delahanty J. Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples. *Schizophr Bull* 2004; 26: 903-12.
14. Gough S, O'Donovan MC. Clustering of metabolic comorbidity in schizophrenia: a genetic contribution? *J Psychopharmacol* 2005; 19: 47-55.
15. Haupt D, Newcormer J. Hyperglycemia and antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl 27): S15-26.
16. Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, Weiss SS, Magder LS, Kreyenbuhl J. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study. *BMJ* 2002; 325: 243-7.
17. Fleischhacker W. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects. A comprehensive literature review. *CNS Drugs* 2005; 19 (Suppl 1): S1-93.
18. Kannabiran M, Singh V. Metabolic syndrome and atypical antipsychotics: a selective literature review. *German J Psychiatry* 2008; 11: 111-22.
19. Lieberman JA. Metabolic changes associated with antipsychotic use. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004; 6 (Suppl 2): S8-13.
20. Lambert BL, Chang KY, Tafesse E, Carson W. Association between antipsychotic treatment and hyperlipidemia among California Medicaid patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 12-8.
21. Olsson M, Marcus SC, Corey-Lisle P, Tuomari AV, Hines P, L'Italien GJ. Hyperlipidemia following treatment with antipsychotic medications. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1821-5.
22. Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Citrome L, Sheitman B, McEvoy JP. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 290-6.
23. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO; for the 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.
24. Meyer JM, Davis VG, McEvoy JP, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM. Impact of antipsychotic treatment on nonfasting triglycerides in the CATIE Schizophrenia Trial phase 1. *Schizophr Res* 2008; 103: 104-9.
25. Coulter D. Atypical antipsychotics may cause hypertension. *Prescriber Update* 2003; 24: 4-5.
26. McNeill A. Smoking and patients with mental health problems. NICE Guidance. London: Health Development Agency; 2004.
27. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Consumo de tabaco. Encuesta europea de salud en España 2009. URL: http://www.mssi.gov.es/estadEstudios/estadisticas/EncuestaEuropea/Tema3_porcentual.pdf. [12.09.2013].
28. Mathews A, Wilson V B, Mitchell SH. The role of antipsychotics in smoking and smoking cessation. *CNS Drugs* 2011; 25: 299-315.
29. Sacchetti E, Turrina C, Valsecchi P. Cerebrovascular accidents in elderly people treated with antipsychotic drugs: a systematic review. *Drug Safe* 2010; 33: 273-88.
30. Gill SS, Rochon PA, Herrmann N, Lee PE, Sykora K, Gunraj N, et al. Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2005; 330: 445.
31. Mittal V, Kurup L, Williamson D, Muralee S, Tampi RR. Review: risk of cerebrovascular adverse events and death in elderly patients with dementia when treated with antipsychotic medications: a literature review of evidence. *Am J Alzheimers Dis Other Demenc* 2011 26: 10-28.
32. Brauer R, Douglas L, Smeeth L. The association between antipsychotic agents and the risk of myocardial infarction: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 72: 871-8.

Cardiovascular risk factors in chronic treatment with antipsychotic agents used in primary care

Aim. To compare the prevalence of cardiovascular risk factors (CVRF) and vascular events, between patients treated and untreated with antipsychotic drugs.

Subjects and methods. A cross-sectional study was done in Barcelona. We compared patients attended in Primary Health Care Centres, treated with or without antipsychotics between 2008 and 2010. Anthropometric measurements, clinical variables, and CVRF were assessed. Adult and elderly patients, typical and atypical antipsychotics, were studied separately.

Results. 14,087 patients had been prescribed antipsychotics (63.4% atypical), the most common being risperidone. We selected 13,724 patients with the same age and gender but not treated (total of 27,811 patients). Patients receiving antipsychotic had higher prevalence of obesity (16.9% vs. 11.9%), smoking (22.2% vs. 11.1%), diabetes mellitus (16% vs. 11.9%), and dyslipidemia (32.8% vs. 25.8%) ($p < 0.001$). The prevalence of stroke was significantly higher in the treated patients, both in adults (odds ratio = 2.33) and the elderly (odds ratio = 1.64). The prevalence of coronary heart disease was similar in both groups (odds ratio = 0.97). Among patients treated with antipsychotic, differences were not observed depending typical or atypical ones.

Conclusions. Patients treated with antipsychotic drugs had a greater prevalence of several CVRF (diabetes mellitus, obesity, and smoking). The presence of stroke was higher in those treated with antipsychotics. No relevant differences were observed between patients receiving typical or atypical antipsychotics.

Key words. After treatment. Antipsychotic agents. Antipsychotic effect. Cardiovascular disease. Cerebrovascular disorder. Primary care.