

A. Sicras-Mainar<sup>1</sup>  
 J. Rejas-Gutiérrez<sup>2</sup>  
 R. Navarro-Artieda<sup>1</sup>  
 M. Blanca-Tamayo<sup>3</sup>

# Impacto de la obesidad en la utilización de fármacos antipsicóticos en población adulta atendida en varios centros de atención primaria

<sup>1</sup> Dirección de Planificación  
 Badalona Serveis Assistencials  
 Badalona (Barcelona)

<sup>2</sup> Departamento de Investigación  
 de Resultados en Salud  
 Unidad Médica  
 Pfizer España  
 Alcobendas (Madrid)

<sup>3</sup> Servicio de Psiquiatría  
 Badalona Serveis Assistencials  
 Badalona (Barcelona)

**Introducción.** Se describe la asociación de la obesidad con el uso de fármacos antipsicóticos (ATP) en pacientes atendidos por cinco equipos de atención primaria.

**Métodos.** Diseño retrospectivo-multicéntrico realizado entre julio de 2004 y junio de 2005 en pacientes en tratamiento con ATP. Se consideró obesidad un índice de masa corporal (IMC) >29 kg/m<sup>2</sup>. Las principales mediciones fueron: consumo de ATP, generales (sexo y edad), comorbilidades y parámetros clínicos. Se efectuó un análisis de regresión logística y ANCOVA (ajuste-Bonferroni) para la corrección del modelo.

**Resultados.** De 42.437 pacientes atendidos (promedio-edad: 50,9 años [DE: 17,8]; mujeres: 59,9%; con presencia de obesidad el 27,3% [intervalo de confianza [IC] del 95%: 26,9-27,7]); un 1,3% recibían tratamiento ATP (típicos: 48,8%; atípicos: 51,2%; p=no significativo). En el modelo logístico la obesidad se relacionó con el uso de ATP (*odds ratio* [OR]: 1,5; IC: 1,3-1,8), hipertensión (OR: 2,4; IC: 2,2-2,5), diabetes (OR: 1,4; IC: 1,3-1,5) y dislipidemia (OR: 1,3; IC: 1,2-1,4); p=0,000. El IMC corregido en presencia de ATP fue de 27,8 frente a 27,4 kg/m<sup>2</sup>; p=0,002.

**Conclusiones.** La obesidad se asoció con el uso de ATP y con la presencia de hipertensión, diabetes y dislipidemia. No se observaron diferencias entre el uso de ATP típicos o atípicos.

Palabras clave:

Obesidad. Uso de antipsicóticos. Atención primaria.

*Actas Esp Psiquiatr* 2008;36(2):90-93

## Impact of the obesity on the use of antipsychotic drugs in adult population attended in several primary care teams

**Introduction.** We describe the association between the obesity and the use of antipsychotic drug (APD) in patients attended by five primary care teams.

**Methods.** Multicenter-retrospective design, carried out between July 2004 and June 2005, in patients who

consumed APD treatment. A Body Mass Index (BMI) >29 kg/m<sup>2</sup> was considered obesity. The main measurements were: consumption of APD, generals (gender and age), comorbidities and clinical parameters. Regression-logistic analysis and ANCOVA (Bonferroni-adjustment) were applied to correct the model.

**Results.** From a total of 42,437 attended patients (mean age: 50.9 (SD: 17.8) years; women: 59.9%; with obesity: 27.3% [confidence interval [CI] of 95%: 26.9-27.7]), the 1.3% received APD treatment (typical: 48.8%; atypical: 51.2%; p=not significant). In the logistic-model the obesity was related with the ADP use (*odds ratio* [OR]: 1.5; CI: 1.3-1.8), hypertension (OR: 2.4; CI: 2.2-2.5), diabetes (OR: 1.4; CI: 1.3-1.5) and dyslipidemia (OR: 1.3; CI: 1.2-1.4); p=0.000. The adjusted BMI, in presence of APD, was 27.8 kg/m<sup>2</sup> vs. 27.4 kg/m<sup>2</sup>; p=0.002.

**Conclusions.** Obesity was associated with the use of APD and with the presence of hypertension, diabetes and dyslipidemia. Differences could not be observed between the use of typical or atypical APD.

Key words:

Obesity. Antipsychotic use. Primary care.

## INTRODUCCIÓN

Las alteraciones metabólicas como la obesidad, la diabetes o la dislipidemia aumentan el riesgo de padecer trastornos cardiovasculares<sup>1</sup>; de éstas, la obesidad ocasiona una indudable repercusión sobre la salud de la población por su elevada morbimortalidad<sup>1,2</sup>. La prevalencia poblacional se sitúa en unos rangos comprendidos entre el 6-20% (Países Bajos-Estados Unidos), con predominio del sexo femenino y una tendencia a aumentar con la edad, alcanzando su máximo entre los 40-50 años. En España los datos aportados por la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO)<sup>3</sup> o procedentes de diversos estudios aportan resultados superiores al 14%, con una clara tendencia al incremento progresivo<sup>3,4</sup>.

La evidencia disponible hasta el momento sugiere que la utilización de fármacos antipsicóticos (ATP) está aumentando y produce efectos secundarios en el metabolismo de la

Correspondencia:

Antoni Sicras-Mainar

Dirección de Planificación y Desarrollo Organizativo

C. Gaietà Soler, 6-8 entlo

08911 Badalona (Barcelona)

Correo electrónico: asicras@bsa.gs

glucosa y de los lípidos, ocasionando un incremento del peso<sup>5</sup>. Estas repercusiones son más notorias en los ATP de segunda generación (atípicos), aunque el nivel de riesgo suele variar según los diferentes principios activos utilizados<sup>5,6</sup>. Existen sensibles controversias entre los diferentes autores; por ejemplo, los efectos de la clozapina y la olanzapina pueden producir un aumento de los niveles de colesterol y triglicéridos<sup>6</sup> o bien un mayor riesgo de padecer diabetes mellitus<sup>2</sup>; lo mismo sucede con los sujetos tratados con risperidona, por sus efectos negativos sobre el metabolismo de la glucosa y/o de los lípidos<sup>7</sup>. Los factores etiológicos ligados a la enfermedad parecen ser múltiples: predisposición genética, hábitos alimentarios, factores psicosociales, desequilibrios del tejido adiposo, alteraciones en los neurotransmisores que intervienen en la regulación del peso o la asociación de determinados fármacos<sup>4-7</sup>. Lamentablemente, el papel y la importancia de cada uno resultan en muchas ocasiones difíciles de cuantificar, como también lo es discernir si determinadas alteraciones biológicas son causa o efecto del exceso de peso<sup>5</sup>. El objeto del estudio fue valorar la asociación de la obesidad con el uso de fármacos ATP típicos y atípicos en pacientes adultos atendidos por cinco equipos de atención primaria en un ámbito poblacional español.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio de carácter retrospectivo-multicéntrico a partir de los registros médicos de pacientes adultos seguidos en régimen ambulatorio y en situación de práctica clínica habitual. La población de estudio estuvo formada por cinco equipos de atención primaria gestionados por Badalona Serveis Assistencials, S.A., que tiene asignada a su zona de influencia una población de unos 105.300 habitantes (14,5% mayores de 64 años). El tipo de organización es de carácter reformado, con gestión de titularidad pública y provisión de servicios privada, concertados con Servei Català de la Salut (CatSalut). La empresa cuenta con una dotación de personal, política de formación, modelo organizativo y cartera de servicios similar a la de la mayoría de centros de atención primaria de Cataluña, con un modelo de gestión descentralizada y servicios estructurales únicos.

Se incluyeron en el estudio a todos los pacientes atendidos entre el 1 de julio de 2004 y el 30 de junio de 2005, con edad >15 años, haber iniciado tratamiento farmacológico con ATP, que estuvieran en el programa de prescripciones crónicas y que acudieran con regularidad a las citas programadas para la obtención de las recetas médicas (registro constatado de dosis diaria, intervalo de tiempo y duración de cada tratamiento). Fueron excluidos los pacientes que no acudieron a los centros, los desplazados o fuera de zona y los que sufrían enfermedades mentales incapacitantes. Se consideró obesidad la presencia de un exceso de peso por acumulación de tejido graso cuando el índice de masa corporal (IMC, kg/m<sup>2</sup>) fue superior a 29 (criterios de la NCEP<sup>8</sup>). Se obtuvo información de la prescripción farmacológica de medicamentos ATP (atípicos y típicos) emitida en las histo-

rias clínicas informatizadas según las recomendaciones realizadas por el facultativo. Los diferentes principios activos se agruparon en cinco categorías: a) atípicos (amisulprida-clozapina-quetiapina-ziprasidona); b) olanzapina; c) risperidona; d) típicos (clorpromazina, clotiapina, flufenazina, levomepromazina, perfenazina, periciazina, pimozida, pipotiazina, tiaprida, tioproperazina, tioridazina y zuclopentixol), y e) haloperidol. Se definió el episodio como un proceso de atención de una enfermedad y fueron cuantificados según la Clasificación Internacional de la Atención Primaria (CIAP: Lamberts-Wood). Como parámetros clínicos se obtuvo la presión arterial sistólica (PAS, mmHg) y diastólica (PAD, mmHg), glucemia basal (mg/dl), triglicéridos (mg/dl), colesterol total (mg/dl), fracción de colesterol-lipoproteínas de baja densidad (cLDL, Friedewald en mg/dl) y fracción de colesterol-lipoproteínas de alta densidad (cHDL, en mg/dl). Los datos fueron validados, garantizando la confidencialidad de los registros marcada por la ley. Se efectuó un análisis estadístico con valores de media, desviación estándar (DE) e intervalos de confianza del 95% (IC). Para la relación de variables en el análisis bivalente se utilizaron pruebas paramétricas ( $\chi^2$  y *t* de Student). Se efectuó un análisis de regresión logística, con procedimiento paso a paso para la corrección del modelo; se incluyeron las variables en función de la significación de los resultados en el análisis bivalente y de su significado clínico (variable dependiente: obesidad). Además se realizó un análisis multivariante de la covarianza (ANCOVA), con estimación de medias marginales mediante el ajuste de Bonferroni. Se utilizó el programa SPSSWIN-versión-12 estableciendo una significación estadística para valores de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Se obtuvo información de 42.437 pacientes (tabla 1), con promedio de edad de 50,9 (17,8) años; mujeres el 59,9%. La demanda de atención con obesidad en población atendida fue del 27,3% (IC: 26,9-27,7%). El 1,3% de los pacientes (n: 551) recibían tratamiento con ATP (IC: 0,4-2,2%). La obesidad asociada al uso de ATP fue del 1,8%, con un IMC de 33,8 (3,6);  $p = 0,000$ . No hubo diferencias significativas entre ATP típicos (48,8%) y atípicos (51,2%) o por principios activos  $p =$  no significativo). La presencia de obesidad se asoció con la mayoría de las comorbilidades y parámetros clínicos estudiados. En el modelo logístico final, corregido por edad y sexo, la obesidad se asoció con el uso de ATP, hipertensión, diabetes y dislipidemia (tabla 2),  $p = 0,000$ ; los parámetros clínicos no mostraron significación. En el modelo de ANCOVA el IMC corregido por edad y sexo para el grupo en tratamiento con ATP fue de 27,8 kg/m<sup>2</sup> (EE: 0,130) y de 27,4 kg/m<sup>2</sup> (EE: 0,015) en los no expuestos a ATP;  $p = 0,002$  (diferencia de medias: 0,399; IC: 0,142-0,655; F: 9,257).

## DISCUSIÓN

Los resultados ponen de manifiesto que la demanda de asistencia por obesidad fue del 27,3%. Los resultados obte-

Tabla 1	Características generales de la serie estudiada			
VARIABLES ESTUDIADAS	Ausencia de obesidad (n = 30.843)	Presencia de obesidad (n = 11.594)	Total de la serie (n = 42.437)	p
Sujetos en tratamiento con ATP (porcentaje)	n = 344 (1,1)	n = 207 (1,8)	n = 551 (1,3)	0,000
Índice de masa corporal (DE) (kg/m <sup>2</sup> )	25,0 (3,0)	33,8 (3,6)	27,4 (5,1)	0,000
Agrupación de ATP				
Típicos*	36,6	38,2	37,2	NS
Haloperidol	11,3	12,1	11,6	NS
Atípicos**	6,7	8,7	7,4	NS
Olanzapina	23,3	18,8	21,7	NS
Risperidona	22,1	22,2	22,1	NS
Generales				
Edad media (DE) (años)	48,2 (18,8)	57,9 (15,5)	50,8 (18,4)	0,000
Sexo (mujeres)	52,4	59,9	54,5	0,000
Antecedentes o comorbilidades asociadas				
Hipertensión arterial	19,9	47,0	27,3	0,000
Dislipidemia	22,6	35,9	26,3	0,000
Diabetes mellitus	9,0	19,0	11,7	0,000
Fumadores	29,2	18,5	26,3	0,000
Cardiopatía isquémica	3,5	6,2	4,3	0,000
Accidente cerebrovascular	2,0	2,3	2,1	0,042
Trastornos cardiovasculares	6,3	9,2	7,1	0,000
Alcoholismo	1,9	1,7	1,8	NS
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	2,9	4,5	3,4	0,000
Asma bronquial	3,8	4,7	4,1	0,000
Parámetros clínicos				
Tensión arterial sistólica (DE) (mmHg)	127,0 (16,6)	135,2 (16,1)	129,6 (16,9)	0,000
Tensión arterial diastólica (DE) (mmHg)	75,1 (9,5)	79,5 (9,4)	76,5 (9,7)	0,000
Glucemia basal (DE) (mg/dl)	95,1 (25,5)	106,6 (32,8)	98,5 (28,4)	0,000
Triglicéridos séricos (DE) (mg/dl)	112,3 (75,2)	140,6 (89,7)	121,5 (81,3)	0,000
Colesterol total (DE) (mg/dl)	204,9 (45,3)	221,4 (42,3)	217,7 (43,6)	0,000
c-HDL (DE) (mg/dl)	48,3 (13,7)	44,0 (12,0)	46,9 (13,3)	0,000
c-LDL (DE) (mg/dl)	138,0 (36,1)	143,1 (34,3)	139,6 (35,6)	0,000

Valores expresados en porcentaje o media (DE: desviación estándar); p: significación estadística; NS: no significativo; ATP: antipsicóticos; cHDL: colesterol-lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol-lipoproteínas de baja densidad. \*Típicos (clorpromazina, clotiapina, flufenazina, levomepromazina, perfenazina, pericazina, pimozida, pipotiazina, tiaprida, tioproperazina, tioridazina, zuclopentixol). \*\*Atípicos (amisulprida, clozapina, quetiapina, ziprasidona).

nidos son elevados; una parte puede estar justificada porque los pacientes atendidos no son representativos de la población general y otra parte puede ser debida a que los pacientes jóvenes frecuentan menos los servicios sanitarios. No obstante, el desconocimiento de la etiología y los escasos recursos terapéuticos disponibles provocan un reducido porcentaje de éxitos terapéuticos que con frecuencia van seguidos de la recuperación del peso inicial. Todo ello favorece la idea de que las actividades de tratamiento y prevención de la obesidad son poco eficientes, lo que está generando una cierta actitud de relajamiento de este factor de riesgo y una resistencia a dedicarle demasiados esfuerzos

cuando otros problemas de salud responden más eficazmente a las intervenciones de los profesionales. En el modelo logístico la obesidad se asoció con el uso de ATP y la hipertensión, la diabetes y la dislipidemia se mostraron como factores independientes con el aumento de peso. Estos resultados son similares a los descritos en la literatura consultada<sup>2,5-7</sup>; no obstante, el impacto que ejerce la obesidad sobre la salud obliga a un abordaje preventivo y éste sólo se puede llevar a cabo a través de la generalización de las actividades educativas<sup>6</sup>. Estos datos ponen de manifiesto la importancia de la prevención del aumento del peso en psiquiatría, la adecuada indicación del tratamiento en cada

Tabla 2		Modelo de regresión logística final entre la variable dependiente presencia de obesidad de la serie estudiada			
Variables del modelo	Beta	$p$	OR	IC del 95%	
Uso de antipsicóticos	0,421	0,000	1,5	1,3-1,8	
Edad	0,132	0,000	1,2	1,1-1,3	
Sexo (varones)	-0,272	0,000	0,8	0,7-0,8	
Hipertensión arterial	0,864	0,000	2,4	2,2-2,5	
Diabetes mellitus	0,323	0,000	1,4	1,3-1,5	
Dislipidemia	0,272	0,000	1,3	1,2-1,4	

$p$ : significación estadística; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza.

caso y la posterior supervisión de los pacientes que reciben tratamiento con ATP, en especial en los pacientes con un elevado riesgo cardiovascular<sup>6,7</sup>. No se han encontrado diferencias entre el uso de ATP típicos o atípicos en la obesidad y posiblemente este hallazgo se deba a un sesgo en la selección de los pacientes, a un artefacto estadístico o a una baja potencia estadística debido al escaso número de pacientes en cada grupo<sup>9</sup>. Otras limitaciones obligan a ser cautelosos en la generalización de los resultados; entre ellas destaca el propio diseño observacional del estudio (carencia de validez externa, infravaloración de datos), la posible variabilidad de los profesionales de los centros, la coordinación de niveles (*continuum* asistencial) y la falta de ajuste de las dosis prescritas<sup>5</sup>. No obstante, este tipo de centros reformados presentan un modelo organizativo y de protocolización de las actuaciones muy similar<sup>9</sup>. En el futuro serían necesarias nuevas investigaciones que confirmaran la consistencia de los resultados, además de evaluar las estrategias orientadas para reducir los factores de riesgo cardiovascular. Asimismo es importante seguir avanzando en el grado de cumplimiento terapéutico y la consecución de los objetivos para conseguir actuaciones más coste-efectivas<sup>5</sup>. Los avances en el conocimiento de los neurotransmisores y neuropéptidos, sus reacciones adversas o el estado de las investigaciones en los modelos con animales son también aspectos importantes para futuros estudios<sup>5,10</sup>. En conclusión, la obesidad, importante factor de riesgo cardiovascular, se asocia con el uso de

ATP en presencia de hipertensión, diabetes y dislipidemia. En nuestra muestra no se observaron diferencias entre el uso de ATP típicos o atípicos y serán necesarios nuevos estudios en situación de práctica clínica habitual que refuercen la consistencia de los resultados.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Guallar-Castillón P, Banegas-Banegas JR, García-Yébenes MJ. Asociación de la enfermedad cardiovascular con el sobrepeso y la obesidad en España. *Med Clín (Barc)* 2002;118:616-8.
- Mackin P, Watkinson HM, Young AH. Prevalence of obesity, glucose homeostasis disorders and metabolic syndrome in psychiatric patients taking typical or atypical antipsychotic drugs: a cross-sectional study. *Diabetologia* 2005;48:215-21.
- Aranceta-Bartrina J, Serra-Majem LI, Foz-Sala M, Moreno-Esteban B y Grupo Colaborativo SEEDO. Prevalencia de obesidad en España. *Med Clín (Barc)* 2005;125:460-6.
- Gutiérrez-Fisac JL, Regidor E, Rodríguez Artalejo F. Prevalencia de obesidad en la población adulta española: 14 años de incremento continuado. *Med Clín (Barc)* 2005;124:196-7.
- Tandon R, Nasrallah HA. Subjecting meta-analyses to closer scrutiny: little support for differential efficacy among second-generation antipsychotics at equivalent doses. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:935-7.
- Haupt DW. Differential metabolic effects of antipsychotic treatments. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;16(Suppl.)3:S149-55.
- Wu RR, Zhao JP, Liu ZN, Zhai JG, Guo XF, Guo WB, et al. Effects of typical and atypical antipsychotics on glucose-insulin homeostasis and lipid metabolism in first-episode schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 2006;186:572-8.
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment on High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *Adult Treatment Panel III final report. Circulation* 2002; 106:3143-421.
- Sackett DI, Haynes RB, Gibson EC, Hackett BC, Taylor DW, Roberts RS, et al. Randomized clinical trial of strategies for improving medication compliance in primary hypertension. *Lancet* 1975;1:1205-07.
- Goudie AJ, Cooper GD, Halford JC. Antipsychotic-induced weight gain. *Diabet Obes Metab* 2005;7:478-87.