

Farmacia
HOSPITALARIA

www.elsevier.es/farmhosp



ORIGINAL

Utilización de fármacos antipsicóticos atípicos en ancianos institucionalizados y prevalencia de alteraciones metabólicas

G. Martínez Romero^{a,*}, J.F. Peris Martí^a, J. Gomar Fayos^b, M. Navarro Gosalbez^b, I. Quintana Vargas^a y J. Muelas Tirado^b

^aServicio de Farmacia, Centro Sociosanitario de La Cañada (Valencia), Valencia, España

^bServicio de Ordenación y Control del Medicamento, Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, Conselleria de Sanitat, Valencia, España

Recibido el 12 de noviembre de 2008; aceptado el 21 de octubre de 2009

PALABRAS CLAVE

Antipsicóticos atípicos;
Anciano;
Alteración metabólica;
Utilización de medicamentos;
Centro sociosanitario

Resumen

Objetivos: Describir y evaluar la utilización de antipsicóticos atípicos en la población anciana institucionalizada de la Comunidad Valenciana y la prevalencia de alteraciones metabólicas asociadas.

Material y métodos: Estudio multicéntrico, descriptivo y transversal de utilización de medicamentos y caso-control de la prevalencia de las alteraciones de la glucemia, colesterol y triglicéridos. El análisis estadístico de las alteraciones metabólicas se realiza a partir de la diferencia de prevalencia y su significación estadística entre el grupo control y estudio.

Resultados: Se incluyen 681 pacientes (grupo estudio: 344; grupo control: 337) de 20 centros sociosanitarios. El 18,5% de los pacientes institucionalizados está en tratamiento con antipsicóticos atípicos. Los diagnósticos más frecuentes son alteraciones de conducta asociada a la demencia (63,6%) y a la esquizofrenia (18,4%). La risperidona es el fármaco antipsicótico más utilizado (66,0%). En general, para todos los fármacos, las dosis utilizadas se ajustan a las recomendadas en el paciente anciano. La prevalencia de alteraciones en el metabolismo de la glucosa, el colesterol y los triglicéridos en el grupo de estudio es del 23,96, el 34,83 y el 26,29%, respectivamente, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo control. El análisis por tipo de fármaco no muestra diferencias significativas.

Conclusiones: Los resultados obtenidos muestran que la utilización de antipsicóticos atípicos en el paciente anciano sigue en líneas generales las recomendaciones establecidas. Las dosis utilizadas en el paciente anciano con alteraciones de conducta asociadas a la demencia, mayoritariamente tratado con risperidona, no tienen un impacto significativo sobre el aumento de la prevalencia de alteraciones metabólicas.

© 2008 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: martinez_gre@gva.es (G. Martínez Romero).

KEYWORDS

Atypical
antipsychotics;
Elderly;
Metabolic alteration;
Medication
utilisation;
Health and welfare
centre

Utilisation of atypical antipsychotic drugs in institutionalised elderly persons and prevalence of metabolic alterations**Abstract**

Objectives: Describe and evaluate atypical antipsychotics utilisation on the institutionalized elderly population of the Valencian Community and prevalence of associated metabolic alterations.

Material and methods: Multicentre transversal descriptive study on medication utilisation and prevalence case-control of alterations of glycaemia, cholesterol and triglycerides. The statistical analysis of metabolic alterations is performed from the difference in prevalence and its statistical signification between the control group and the study group.

Results: 681 patients were included (study group, 344; control group, 337) from 20 social-health-care centres. 18.5% of the institutionalised patients are being treated with atypical antipsychotics. The most frequent diagnoses are: behavioural alterations associated with dementia (63.6%) and schizophrenia (18.4%). Risperidone is the most frequently used antipsychotic (66.0%). For all the drugs in general the doses used adjust to those recommended for elderly patients. The prevalence of alterations in glycaemia, cholesterol and triglycerides metabolism in the group under study is 23.96%, 34.83%, and 26.29%, respectively, with no statistically significant differences against the control group. The analysis by type of drug did not show significant differences.

Conclusions: The results obtained show that utilisation of atypical antipsychotics in elderly patients complies with the established general recommendations. The doses used in elderly patients with behavioural alterations associated with dementia, mostly treated with risperidone, do not have a significant impact over prevalence increase of metabolic alterations.

© 2008 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El paciente anciano con demencia desarrolla en la mayoría de los casos trastornos de conducta que incluyen episodios más o menos graves de psicosis, alucinaciones y agresividad tanto física como verbal. Las estrategias no farmacológicas se consideran de primera elección para el tratamiento de estos síntomas¹, pero en muchas ocasiones son difíciles de implementar en la práctica clínica o bien no son suficientes y se recurre a la terapia farmacológica. Los antipsicóticos típicos o convencionales, como el haloperidol, muestran una eficacia discreta y un perfil de efectos adversos desfavorable en el tratamiento de las alteraciones conductuales en la demencia². Los antipsicóticos atípicos o de segunda generación, considerados con un perfil de efectos adversos más favorable³, se consideran en la actualidad de primera elección en el paciente anciano⁴. No obstante, existen opiniones diferentes acerca de la efectividad en este tipo de pacientes y más aún sobre la seguridad de éstos. Un ensayo clínico doble ciego y randomizado realizado sobre 421 pacientes con Alzheimer y trastornos de conducta asociados concluyó que los efectos adversos de los antipsicóticos atípicos contrarrestaban sus ventajas⁵. En 1994⁶, se notificó el primer caso de hiperglucemia en un paciente tratado con clozapina, desde entonces, se ha detectado una alta prevalencia en pacientes esquizofrénicos tratados con antipsicóticos atípicos. El diagnóstico de diabetes, en la mayoría de los casos, se asocia con ganancia de peso y alteraciones en el metabolismo de lípidos. Otros antipsicóticos atípicos, como olanzapina y risperidona, también se han asociado con

problemas de ganancia de peso, trastornos del metabolismo lipídico y diabetes, en definitiva, alteraciones metabólicas⁷. Se ha postulado que el antagonismo del receptor serotoninérgico 5HT_{1A} que provocan estos fármacos puede inhibir la secreción de insulina y contribuir a estos efectos adversos metabólicos⁸. En mayo de 2004, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios junto con la Agencia Europea de Medicamentos publicaron una nota informativa sobre la publicación de estudios que indicaban un incremento significativo en la mortalidad y los accidentes cerebrovasculares en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos para los trastornos conductuales asociados a la demencia. En abril de 2005, la Food and Drug Administration publicó un informe en el que el tratamiento con antipsicóticos atípicos en pacientes ancianos con demencia se asoció con un incremento del riesgo de muerte comparado con placebo⁹. Con esta información como antecedente, junto con la escasez de estudios publicados en el ámbito de la población anciana institucionalizada con demencia y tratada con antipsicóticos atípicos, se planteó realizar un estudio con los objetivos de describir y evaluar la utilización de este tipo de medicamentos y la prevalencia de alteraciones metabólicas asociadas.

Material y métodos**Población y diseño del estudio**

Se diseñó un estudio multicéntrico, descriptivo y transversal para el estudio de la utilización de medicamentos y un

estudio caso-control para el análisis de la prevalencia de alteraciones metabólicas en pacientes institucionalizados en centros sociosanitarios de titularidad pública de la Comunidad Valenciana.

Pacientes

Constituyeron el grupo de estudio todos los pacientes institucionalizados en los centros participantes en tratamiento actual con antipsicóticos atípicos (risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona o aripiprazol) y que al menos tuvieran una analítica disponible que fuera como mínimo tres meses posterior al inicio de su tratamiento antipsicótico.

Constituyó el grupo control un número similar de pacientes seleccionados de forma aleatoria entre aquellos que no estaban con tratamiento antipsicótico al menos en los últimos doce meses y con analítica actual disponible. Se seleccionó de cada centro un número de pacientes similar al que aportaba al grupo de estudio.

La información de cada paciente se recogió en el centro utilizando una hoja diseñada para el estudio que incluía:

- Datos antropométricos: edad, peso, talla e índice de masa corporal (IMC).
- Datos farmacológicos: fármaco, indicación documentada en la historia clínica y dosis actual (mg/día). Sólo para el grupo de estudio (pacientes tratados con antipsicóticos atípicos).
- Fármacos y patologías concomitantes relacionadas con situaciones de alteraciones metabólicas. Los fármacos incluidos fueron diuréticos, antipsicóticos típicos, beta-bloqueantes, corticoides y/o antidepresivos. Las patologías concomitantes incluidas fueron insuficiencia renal, insuficiencia hepática, hipotiroidismo e hipertensión.
- Datos analíticos correspondientes a glucemia basal, colesterol total y triglicéridos. Se seleccionó la última analítica disponible en el paciente siempre que fuera 3 meses posterior al inicio del tratamiento con el fármaco antipsicótico.
- Tratamiento farmacológico corrector de alteraciones metabólicas: estatina, fibrato, insulina o antidiabéticos orales.

La información se recogió de la historia clínica del paciente disponible en el centro y del programa de gestión farmacoterapéutica disponible en el servicio de farmacia.

Análisis de los datos

Estudio de utilización de medicamentos. Para el estudio de utilización de antipsicóticos atípicos en pacientes ancianos institucionalizados se estudiaron las siguientes variables:

- Diagnósticos documentados que motivaran su prescripción.
- Porcentaje de utilización de cada principio activo de manera global y según la indicación considerada.
- Dosis media (mg/día), intervalo de confianza del 95% (mg/día) y el rango de dosis (mg/día) de forma global y por indicación para cada fármaco.

- Necesidad de tratamiento concomitante con fármacos correctores de alteraciones metabólicas.

Prevalencia de alteraciones metabólicas. Este estudio caso-control pretendía evaluar si el grupo de pacientes en tratamiento con antipsicóticos atípicos presentaba una prevalencia significativamente superior de alteraciones metabólicas que el grupo de pacientes control (sin tratamiento con este tipo de fármacos). Las alteraciones metabólicas estudiadas y sus definiciones aplicadas en el presente estudio fueron las siguientes:

- **Alteración en el metabolismo de la glucosa.** Para su definición se aplicaron los criterios de la American Diabetes Association¹⁰. Se consideró que un paciente presentaba alteración en el metabolismo de la glucosa cuando el dato analítico de su glucemia basal era ≥ 110 mg/dl y/o estaba en tratamiento con algún fármaco antidiabético (insulina y/o antidiabéticos orales).
- **Alteración en el metabolismo del colesterol y los triglicéridos.** Para su definición se aplicaron los criterios de National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III¹¹. Se consideró que un paciente presentaba alteración en el metabolismo del colesterol cuando el dato analítico era de 200 mg/dl o más y/o estaba en tratamiento con algún fármaco hipolipemiente (estatina y/o fibrato o resina). Para el caso de los triglicéridos, se consideró alteración cuando el dato analítico era de 150 mg/dl o más y/o estaba en tratamiento con algún fármaco hipolipemiente (estatina y/o fibrato o resina).

Para el análisis de la prevalencia de alteraciones metabólicas, se estudió si el grupo de pacientes tratados y el grupo control eran comparables en cuanto a datos antropométricos, patologías y fármacos concomitantes anteriormente citados. Así, en caso de existir diferencias significativas en la prevalencia de alteraciones metabólicas podría asumirse una posible asociación con el tratamiento antipsicótico.

Análisis estadístico

La comparación de las variables continuas edad, peso, talla e IMC entre los grupos control y estudio se realizó con la prueba paramétrica t-student para muestras independientes. Se aplicó el test de Levene para la comprobación de la igualdad de varianzas. La normalidad de la distribución de las variables continuas se comprobó con el test de Kolmogorov-Smirnov.

Para la comparación de las variables categóricas correspondientes a la prevalencia de patologías y fármacos concomitantes se utilizó la prueba de chi-cuadrado. Para el estudio de las alteraciones metabólicas se aplicó la macro !CSP[®] V2000 de SPSS, que calcula la diferencia de prevalencia y su significación estadística (intervalo de confianza del 95%) entre el grupo control y estudio.

El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa SPSS versión 11.0.1. Se consideraron las distintas pruebas estadísticamente significativas cuando el valor de p fue igual o inferior a 0,05.

Resultados

Se seleccionó un total de 681 pacientes institucionalizados pertenecientes a 20 centros sociosanitarios de la Comunidad Valenciana, de los que 344 formaron el grupo estudio en tratamiento con antipsicóticos atípicos y 337 formaron el grupo control (sin tratamiento con antipsicóticos atípicos). La [figura 1](#) refleja el proceso de inclusión de los pacientes en el estudio.

Las características antropométricas y clínicas de los dos grupos de pacientes y su comparación se muestran en la [tabla 1](#). Los dos grupos mostraban diferencias estadísticamente significativas en las siguientes variables: la edad (79,5 años en el grupo de estudio frente a 82,4 años en el grupo control), el porcentaje de pacientes sin patologías de interés (el 63,8% en el grupo estudio frente al 45,1% en el grupo control), el porcentaje de pacientes con diagnóstico de hipertensión (el 25,9% en el grupo estudio frente al 40,9% en el grupo control), la presencia de dos o más patologías relacionadas con alteraciones metabólicas (el 3,8% en grupo estudio frente al 7,4% en el grupo control), el porcentaje de pacientes en tratamiento con fármacos diuréticos (el 16,9% en el grupo estudio frente al 27,3% en el grupo control) y el porcentaje de pacientes sin tratamiento concomitante con fármacos relacionados con alteraciones metabólicas (el 57,0% en el grupo estudio frente al 42,1% en el grupo control).

Estudio de utilización de medicamentos

El 18,5% (n = 344) de los pacientes institucionalizados en los centros incluidos en el estudio estaban en tratamiento con uno o más fármacos antipsicóticos en el período de tiempo en el que se realizó el estudio. El análisis de los diagnósticos que motivó la prescripción de antipsicóticos atípicos, obtenidos de la revisión de la historia clínica de los

pacientes, mostró que estos fármacos se utilizaban de forma mayoritaria para tratar las alteraciones de conducta asociadas a la demencia (63,56%), seguida de la esquizofrenia (18,37%). En menor medida se utilizaban para tratar el trastorno bipolar (4,66%), la psicosis (4,66%) y el trastorno obsesivo-compulsivo (0,3%). Destaca el hecho de que en el 8,45% de los pacientes no figuraba en la historia clínica la indicación para la que se utilizaba el tratamiento antipsicótico.

En cuanto a los principios activos y su frecuencia de utilización, es importante resaltar la utilización mayoritaria de risperidona (65,99%), seguida de quetiapina (16,28%), olanzapina (13,66%) y, de forma minoritaria, ziprasidona (0,9%). La utilización de dos o más fármacos de forma concomitante se daba en el 3,2% de los pacientes. La prevalencia de utilización según la indicación documentada en la historia clínica se muestra en la [tabla 2](#). El análisis de las pautas posológicas utilizadas para cada fármaco antipsicótico de forma global y según la indicación considerada se muestra en la [tabla 3](#). Para el caso de ziprasidona, al ser minoritario su uso (n = 3), no se muestra en la tabla y tampoco se valora en el análisis de la prevalencia de alteraciones metabólicas.

Análisis de la prevalencia de alteraciones metabólicas

El análisis global de la prevalencia de alteraciones en el metabolismo de la glucosa, el colesterol y los triglicéridos en ambos grupos de pacientes no mostró diferencias estadísticamente significativas. Los resultados se muestran en la [tabla 4](#). El análisis individual por tipo de fármaco frente al grupo control tampoco mostró diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los parámetros estudiados. Los resultados de forma resumida se muestran en la [tabla 5](#). La

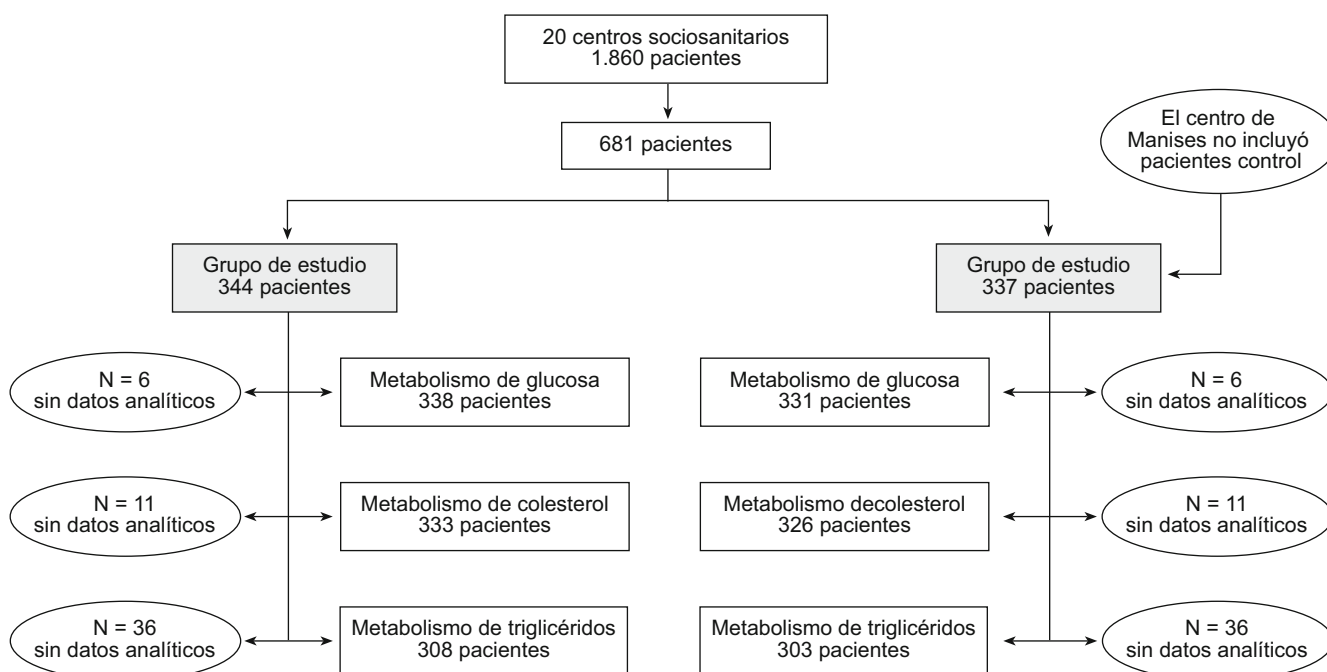


Figura 1 Proceso de inclusión de los pacientes en el estudio.

Tabla 1 Características antropométricas y clínicas

	Control	Estudio	p
<i>Características antropométricas</i>			
n	337	344	
Edad (rango)	82,4 (45,5–01,1)	79,5 (45,5–98,2)	<0,0001
Peso (IC 95%)	63,4 (61,8–65,1)	62,5 (61,5–64,7)	>0,05
Talla (IC 95%)	154,9 (153,7–155,9)	155,6 (154,5–156,7)	>0,05
IMC (IC 95%)	26,45 (25,8–27,0)	26,1 (25,4–26,7)	>0,05
<i>Patologías concomitantes</i>			
Sin patologías de interés (%)	152 (45,1)	219 (63,8)	<0,00005
Insuficiencia renal (%)	15 (4,5)	8 (2,3)	>0,05
Insuficiencia hepática (%)	4 (1,3)	6 (1,7)	>0,05
Hipotiroidismo (%)	3 (0,9)	8 (2,3)	>0,05
Hipertensión (%)	138 (40,9)	89 (25,9)	=0,00003
Dos o más patologías asociadas (%)	25 (7,4)	13 (3,8)	=0,039
<i>Fármacos concomitantes</i>			
Sin fármacos de interés (%)	142 (42,1)	196 (57,0)	=0,00011
Diuréticos (%)	92 (27,3)	58 (16,9)	=0,001
Antipsicóticos típicos (%)	20 (5,9)	20 (5,8)	>0,05
Betabloqueantes (%)	5 (1,5)	2 (0,6)	>0,05
Corticoides (%)	3 (0,9)	1 (0,3)	>0,05
Antidepresivos (%)	36 (10,7)	35 (10,2)	>0,05
Dos o más fármacos (%)	39 (11,6)	32 (9,3)	>0,05

IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal.

Tabla 2 Utilización del fármaco antipsicótico según indicación

Indicación	Fármaco antipsicótico					Total
	Risperidona	Quetiapina	Olanzapina	Ziprasidona	Dos o más	
Alteración de la conducta. Demencia (%)	146 (67,0)	39 (17,9)	26 (11,9)	3 (0,9)	5 (2,3)	219
Esquizofrenia (%)	41 (65,1)	7 (11,1)	9 (14,3)	1 (1,6)	5 (7,9)	63
Trastorno bipolar (%)	8 (50,0)	3 (18,8)	5 (31,3)	–	–	16
Psicosis	8 (50,0)	4 (25,0)	4 (25,0)	–	–	16
Trastorno obsesivo-compulsivo (%)	–	–	1 (100,0)	–	–	1
No especificada (%)	23 (79,3)	3 (10,3)	2 (6,9)	–	1 (3,4)	29
						344

comparación entre los tres fármacos antipsicóticos estudiados resultó en una mayor prevalencia de alteraciones en el metabolismo de los triglicéridos en el grupo de pacientes tratados con olanzapina frente al grupo de pacientes tratados con risperidona (el 38,29 frente al 23,76%; chi-cuadrado: 4,1354; $p = 0,042$). El resto de las comparaciones no mostró diferencias significativas.

Al comparar el perfil de utilización de fármacos correctores de alteraciones metabólicas (estatinas, fibratos, anti-diabéticos orales y/o insulina) entre ambos grupos de pacientes, se observó que la utilización de antidiabéticos orales era significativamente mayor en el grupo control (el 11,30 frente al 6,70%; chi-cuadrado: 4,3484; $p = 0,037$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con el resto de fármacos correctores (tabla 6).

Discusión

El estudio ha pretendido describir el perfil de utilización de los fármacos antipsicóticos atípicos en la población anciana institucionalizada y valorar la prevalencia de alteraciones en el metabolismo de la glucosa, el colesterol y los triglicéridos. Para conseguir que los resultados fueran representativos de esta población, se intentó incluir el número máximo de pacientes a través de la participación de un elevado número de centros sociosanitarios de la Comunidad Valenciana. Para el estudio de la utilización de estos fármacos se decidió un diseño transversal y para la valoración de las alteraciones metabólicas en esta población se optó por un diseño de prevalencia con caso-control. La realización de un estudio de cohorte para esta valoración se desestimó por la

Tabla 3 Análisis de las pautas posológicas de forma global por fármaco antipsicótico y según la indicación considerada

	Dosis media (mg/día)	IC 95% (mg/día)	Rango de dosis (mg/día)
<i>Risperidona</i>			
Risperidona (n=218)	1,79	1,59–1,98	0,5–12
<i>Según el diagnóstico</i>			
Alteración de la conducta. Alzheimer	1,45	1,30–1,60	0,5–6,0
Esquizofrenia	2,88	2,19–3,54	0,5–12,0
Trastorno bipolar	2,68	0,47–4,90	1,0–9,0
Psicosis	2,54	0,62–4,46	0,5–6
<i>Olanzapina</i>			
Olanzapina (n=44)	6,12	5,23–7,00	2,5–15
<i>Según el diagnóstico</i>			
Alteración de la conducta. Alzheimer	5,76	4,49–7,03	2,5–12,5
Esquizofrenia	6,94	5,10–8,81	5,0–10,0
Trastorno bipolar	8,50	3,30–13,69	5,0–15,0
Psicosis	4,37	2,38–6,36	2,5–5
<i>Quetiapina</i>			
Quetiapina (n=46)	176,33	128,5–224,1	25–1200
<i>Según el diagnóstico</i>			
Alteración de la conducta. Alzheimer	134, 61	106,44–162,78	25–400
Esquizofrenia	457,14	132,9–781,31	100–1200
Trastorno bipolar	200	–	–
Psicosis	125	–	–

IC: intervalo de confianza.

Tabla 4 Análisis global de la prevalencia de alteraciones metabólicas en el grupo estudio y en el grupo control

	Grupo estudio	Grupo control	Total
<i>Metabolismo de la glucosa</i>			
Alteración metabólica	81	84	165
Sin alteración	257	247	504
Total	338	331	669
Pacientes con alteración, % (IC 95%)	23,96 (19,51 a 28,88)	25,37 (20,77 a 30,42)	24,66 (21,44 a 28,11)
Diferencia de prevalencia, % (IC 95%)	–1,41 (–7,9 a 5,1)		
Odds ratio prevalencia (IC 95%)	0,92 (0,65 a 1,31)		
Chi-cuadrado	0,1797	p=0,67160	
<i>Metabolismo del colesterol</i>			
Alteración metabólica	116	106	222
Sin alteración	217	220	437
Total	333	326	659
Pacientes con alteración, % (IC 95%)	34,83 (29,72 a 40,21)	32,51 (27,45 a 37,89)	33,68 (30,08 a 37,43)
Diferencia de prevalencia, % (IC 95%)	2,32 (–4,89 a 9,53)		
Odds ratio prevalencia (IC 95%)	1,10 (0,80 a 1,53)		
Chi-cuadrado	0,3967	p=0,52878	
<i>Metabolismo de los triglicéridos</i>			
Alteración metabólica	81	81	162
Sin alteración	227	222	449
Total	308	303	611
Pacientes con alteración, % (IC 95%)	26,29 (21,46 a 31,59)	26,73 (21,83 a 32,09)	26,51 (23,05 a 30,20)
Diferencia de prevalencia, % (IC 95%)	–0,43 (–7,43 a 6,56)		
Odds ratio prevalencia (IC 95%)	0,97 (0,68 a 1,40)		
Chi-cuadrado	0,0148	0,90329	

IC: intervalo de confianza.

Tabla 5 Análisis por fármaco de la prevalencia de alteraciones metabólicas frente al grupo control

	Grupo estudio, % (IC 95%)	Grupo control, % (IC 95%)	Chi-cuadrado (p)
<i>Alteraciones en el metabolismo de la glucosa</i>			
Risperidona	24,00 (18,57 a 30,12)	25,37 (20,77 a 30,42)	0,1362 (0,71205)
Olanzapina	19,15 (9,14 a 33,25)		0,8608 (0,35350)
Quetiapina	28,84 (17,12 a 43,07)		0,2821 (0,59531)
<i>Alteraciones en el metabolismo del colesterol</i>			
Risperidona	31,81 (25,71 a 38,41)	32,51 (27,45 a 37,89)	0,0292 (0,86426)
Olanzapina	38,29 (24,50 a 53,62)		0,6189 (0,43141)
Quetiapina	44,23 (30,46 a 58,67)		2,7380 (0,09798)
<i>Alteraciones en el metabolismo de los triglicéridos</i>			
Risperidona	23,76 (18,07 a 30,24)	26,73 (21,83 a 32,09)	0,5622 (0,45337)
Olanzapina	38,63 (24,35 a 54,50)		2,6864 (0,10121)
Quetiapina	31,25 (18,65 a 46,25)		0,4255 (0,51418)

IC: intervalo de confianza.

Tabla 6 Perfil de utilización de fármacos correctores de alteraciones metabólicas

Tratamiento	Grupo de pacientes		
	Control, n (%)	Estudio, n (%)	Total
Sin tratamiento corrector	239 (70,9)	251 (72,9)	490
Estatina	29 (8,6)	23 (6,7)	52
Fibrato	—	4 (1,2)	4
ADO	38 (11,3)	23 (6,7)	61
Insulina	19 (5,6)	23 (6,7)	42
Tratamiento combinado (ADO o insulina+estatina y/o fibrato)	12 (3,6)	20 (5,8)	32
Total	337	344	681

ADO: antidiabético oral.

imposibilidad de incluir suficientes pacientes que iniciaran tratamiento antipsicótico en el centro.

Al analizar las características antropométricas y clínicas de los dos grupos de pacientes seleccionados se detectaron diferencias significativas en cuanto a la edad, inferior en el grupo tratado con antipsicóticos, probablemente debido a que los trastornos psiquiátricos en el anciano son uno de los principales motivos de institucionalización temprana. No obstante, la edad media de ambos grupos de pacientes era comparable a la de otros estudios realizados en ancianos⁵.

En cuanto al peso y al IMC, los valores en ambos grupos de pacientes eran comparables entre sí, se situaban en valores de normalidad y no diferían con los obtenidos en otros estudios¹². La prevalencia de hipertensión arterial fue significativamente superior en el grupo control (40,9%) frente al grupo de estudio (25,9%), y ambos valores fueron significativamente inferiores a los obtenidos en el Estudio Geriatric HTA¹³, que encontró en este ámbito de atención una prevalencia del 62,1%. La menor prevalencia de pacientes hipertensos en nuestra población puede explicarse porque en nuestro estudio el diagnóstico de hipertensión se obtuvo de la información contenida en la historia clínica, mientras que en el estudio citado se obtuvo a través de 3 variables (diagnóstico en la historia clínica, tratamiento antihipertensivo y/o valor de tensión arterial de

≥ 140/90 mmHg), siendo necesario sólo la presencia de una de ellas para considerar al paciente como hipertenso. En este sentido, en un estudio realizado en el Servicio de Farmacia La Cañada (no publicado) sobre una cohorte de 646 pacientes pertenecientes a 8 centros sociosanitarios, se obtuvo una prevalencia del 46,3% de pacientes hipertensos teniendo en cuenta como criterios diagnósticos la documentación en la historia clínica y/o el tratamiento antihipertensivo. En esta línea es de suponer que al añadir el criterio de valor de presión arterial se podrían obtener resultados comparables al estudio anteriormente citado. La diferencia existente entre el porcentaje de pacientes hipertensos encontrados entre el grupo control y el de estudio podría explicarse por dos razones derivadas de la estructura sanitaria de este ámbito de atención: la variable y pobre documentación de la historia clínica en muchos casos y la inercia terapéutica y clínica con respecto a estos pacientes tras el ingreso en el centro, centrando su terapéutica principalmente en los trastornos conductuales y el estado cognitivo, pasando a un segundo nivel de atención el diagnóstico, el tratamiento y el control de otras patologías crónicas como la hipertensión arterial. Esta mayor prevalencia de pacientes diagnosticados de hipertensión en el grupo control se vio acompañada de una mayor utilización de fármacos diuréticos.

Respecto a los diagnósticos que motivaban la prescripción de los fármacos antipsicóticos, se obtuvieron unos resultados acordes al perfil del paciente institucionalizado. De forma mayoritaria, se utilizaban para tratar las alteraciones de conducta asociadas a la demencia (63,6%), en menor medida pero con un porcentaje significativo de casos para el tratamiento de la esquizofrenia. Los resultados obtenidos difieren sensiblemente respecto a los obtenidos en un estudio realizado en el área sanitaria de Santiago de Compostela¹⁴ sobre pacientes ancianos, en los que se encontró que entre los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, el 42% tenía la indicación de demencia con graves alteraciones de comportamiento; el 31%, esquizofrenia; el 24%, episodios maníacos graves-moderados y el 3%, otros cuadros psicóticos graves. Este diferente perfil de prescripción puede explicarse por la mayor prevalencia de demencia y trastornos asociados entre los pacientes incluidos en el estudio, ya que esta enfermedad supone una de las principales causas de institucionalización en residencias de tercera edad.

El fármaco antipsicótico atípico más utilizado fue la risperidona, tanto de forma global como por indicación terapéutica, lo que se correspondía con el perfil de diagnósticos obtenidos. Actualmente es el único de su grupo con indicación para el tratamiento de las alteraciones de conducta asociadas a la demencia y a la política de uso racional en este tipo de medicamentos impulsada por el sistema de guía farmacoterapéutica sociosanitaria geriátrica¹⁵. El perfil de utilización en alteraciones de conducta asociadas a la demencia fue similar al obtenido en otros estudios¹⁶, con una utilización mayoritaria de risperidona. La utilización de quetiapina superó sensiblemente a la de olanzapina, ya que ésta se considera con un perfil de efectos adversos más desfavorable en este tipo de pacientes, especialmente a nivel de síntomas anticolinérgicos y alteraciones metabólicas.

El análisis de las pautas posológicas utilizadas mostró que, en líneas generales, se ajustaban a lo recomendado en el paciente anciano, es decir, dosis inferiores a 2 mg/día para el caso de risperidona, 10 mg/día para la olanzapina y entre un 40-50% inferiores a las utilizadas en el adulto para la quetiapina (<200 mg/día). La magnitud de las dosis media estuvo directamente relacionada con su indicación más frecuente (alteración de la conducta) y la menor prevalencia de pacientes con esquizofrenia para la que habitualmente se precisa una dosis superior. Estas dosis fueron similares a las utilizadas en un estudio¹⁷ realizado sobre pacientes institucionalizados en residencias de ancianos en el que para las indicaciones de esquizofrenia, trastorno bipolar y psicosis, las dosis medias utilizadas de los tres fármacos antipsicóticos estudiados eran sensiblemente superiores a las utilizadas en los pacientes con demencia, pero dentro de las dosis recomendadas para pacientes geriátricos. Por otra parte, en otro estudio¹⁸ con pacientes ancianos, la dosis de risperidona y quetiapina eran sensiblemente inferiores debido, probablemente, a una situación clínica más favorable de los pacientes, ya que no incluyeron pacientes que precisaran institucionalización.

Para el estudio de la relación entre el tratamiento con fármacos antipsicóticos atípicos y la aparición de alteraciones metabólicas se planteó en primer lugar un diseño de cohortes prospectivo para identificar casos incidentes. Esto

no fue posible, ya que la mayoría de los tratamientos se había iniciado antes de la institucionalización de los pacientes y no se disponía de información válida en la historia clínica del centro. Por esta razón, se diseñó un estudio caso-control para determinar si la prevalencia de estas alteraciones en la población tratada era significativamente superior que en la no tratada.

Los resultados obtenidos no muestran para las alteraciones metabólicas estudiadas diferencias significativas entre el grupo de estudio y el grupo control. En el caso del metabolismo de la glucosa, la prevalencia total de pacientes con alteraciones según criterios descritos anteriormente se situó alrededor del 25%, comparable al obtenido en otros estudios¹⁹ realizados sobre este tipo de pacientes y acorde a los datos de prevalencia descritos por la Sociedad Española de Médicos de Residencias y la Sociedad Andaluza de Medicina de Familia y Comunitaria. Para el caso del metabolismo del colesterol y los triglicéridos, la prevalencia total de pacientes con alteraciones se situó alrededor del 34% y del 26,5%, respectivamente, ambos valores son comparables a los obtenidos en otros estudios sobre pacientes ancianos realizados en España^{20,21}.

El análisis realizado para cada uno de los fármacos antipsicóticos no mostró diferencias significativas en la prevalencia de alteraciones metabólicas entre los grupos de estudio y control. No obstante, se debe resaltar la diferencia en el tamaño muestral de pacientes tratados con risperidona (n = 218) frente a los tratados con olanzapina (n = 44) y quetiapina (n = 46), que condiciona la relevancia de los resultados obtenidos para estos dos fármacos. En este sentido, es difícil valorar si las alteraciones del metabolismo del colesterol en pacientes tratados con quetiapina y las alteraciones del metabolismo de los triglicéridos en los tratados con olanzapina, que marcan una tendencia al aumento de la prevalencia de éstas, llegaría a ser estadísticamente significativa con un mayor tamaño muestral. La concordancia con los datos obtenidos en otros estudios¹⁴⁻¹⁶ sobre muestras similares de pacientes minimizan la posible influencia en los resultados de las diferencias encontradas en la prevalencia de hipertensión y tratamiento con fármacos diuréticos entre los grupos de estudio y control.

En líneas generales, los datos resultantes del estudio muestran que las dosis utilizadas para el tratamiento de las alteraciones de conducta en pacientes con demencia, significativamente más bajas que las utilizadas en pacientes adultos con esquizofrenia^{22,23}, no tienen un impacto significativo sobre el aumento de la prevalencia de alteraciones metabólicas o, al menos, no se han podido constatar con el diseño del estudio realizado. No obstante, es importante que los pacientes en tratamiento con antipsicóticos atípicos se incluyan en programas de seguimiento con controles de glucemia, perfil lipídico, valoración del riesgo cardiovascular y, por supuesto, una reevaluación periódica de la necesidad/adecuación del tratamiento antipsicótico. Sin embargo, para establecer conclusiones más definitivas sobre el impacto de este tipo de fármacos en el metabolismo de la glucosa, el colesterol y los triglicéridos del paciente anciano es necesario realizar estudios con un diseño prospectivo y controlado que impliquen a los diferentes niveles asistenciales con el fin de disponer de la mejor información clínica de los pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Deseamos agradecer a Patricia Bravo, Vanessa Castro, Elia Fernández, Patricia Ferrandis, Pilar Martínez, Belén Montañés, Ana Moreno, Vega Ortiz de Urbina y Carmen Sáez, farmacéuticas de los servicios de farmacia que integran el Programa de Atención Farmacéutica a Centros Sociosanitarios de la Comunidad Valenciana, su interés e importante colaboración en la selección de pacientes y recogida de la información que han hecho posible la realización de este estudio.

Bibliografía

1. Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: A review of the evidence. *JAMA*. 2005;293:596–608.
2. Schneider LS, Pollock VE, Lyness SA. A metaanalysis of controlled trials of neuroleptic treatment in dementia. *J Am Geriatr Soc*. 1990;38:553–63.
3. Jeste DV, Lacro JP, Bailey A, Rockwell E, Harris MJ, Caliguri MP. Lower incidence of tardive dyskinesia with risperidone compared with haloperidol in older patients. *J Am Geriatr Soc*. 1999;47:716–9.
4. Alexopoulos GS, Streim J, Carpenter D, Docherty JP. Using antipsychotic agents in older patients. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:5–104.
5. Scheneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, Davis SM, Hsiao JK, Ismail MS, et al. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2006;355:1525–38.
6. Koval MS, Rames LJ, Christie S. Diabetic ketoacidosis associated with clozapine treatment. *Am J Psychiatry*. 1994;151:1520–1.
7. Smith RC, Lindenmayer JP, Bark N, Warner-Cohen J, Vaidyanathaswamy S, Khandat A. Clozapine, risperidone, olanzapine, and conventional antipsychotics drug effects on glucose, lipids, and leptin in schizophrenic patients. *Int Neuropsychopharmacol*. 2005;8:183–94.
8. Bettinger TL, Mendelson SC, Dorson PG, Crismon ML. Olanzapine-induced glucose dysregulation. *Ann Pharmacother*. 2000;34:865–7.
9. US Food and Drug Administration. FDA issues public health advisory for antipsychotic drugs used for treatment of behavioral disorders in elderly patients. FDA Talk Paper T05-13. Rockville, MD: US Food and Drug Administration. 2005 Apr 11 [consultado 25/2/2008]. Disponible en: <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2005/ANS01350.html>.
10. American Diabetes Association. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1997;20:1183–97.
11. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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.
12. Scheneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: Meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006;14:191–210.
13. Martín-Baranera M, Armario-García P, Sánchez-Ferrín P. Prevalencia de hipertensión arterial en ancianos ingresados en centros sociosanitarios y residencias españolas: Estudio Geriátrico HTA. *Med Clin*. 2006;127:681–7.
14. Carracedo-Martínez E. Estudio sobre la utilización de antipsicóticos atípicos en población anciana. *FAP*. 2006;4:110–5.
15. Servicio de Coordinación de Centros Propios. Dirección General de Acción Social y Mayores. Conselleria de Bienestar Social. Guía Farmacoterapéutica Sociosanitaria Geriátrica. Valencia, España; 2008.
16. Sudeep G, Bronskill S, Sharon-Lise N, Anderson G, Sykora K, Lam K, et al. Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. *Ann Intern Med*. 2007;146:775–86.
17. Redondo Capafons S, Monsó Fernández C, Garriga Biosca MR, Pla Poblador R, Quintana Riera S, Porta Rius G. Utilización de psicofármacos en un centro sociosanitario. *Farm Hosp*. 2006;30:173–6.
18. Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia. *JAMA*. 2005;293:596–608.
19. Trueba J. Diabetes mellitus y calidad de vida en población geriátrica institucionalizada. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2007;42:16–21.
20. Herrero-Herrero JL, Martín Oterino JA, Sanz Ortega F, Mateos Sánchez A, Polo García JM, García Gómez ML, et al. Población anciana y campañas para la prevención de la hipercolesterolemia en Salamanca. *An Med Interna*. 2001;18:13–9.
21. Sáiz Peña P, María del Carmen N. Estudio epidemiológico del perfil lipídico en población anciana española. Madrid: Tesis Doctoral, Universidad Complutense de Madrid; 2004.
22. Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Citrome L, Sheitman B, McEvoy JP, et al. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am J psychiatry*. 2003;160:290–6.
23. Koller E, Cross J, Doraiswamy M, Scheneider B. Risperidone-associated diabetes mellitus: A pharmacovigilance study. *Pharmacotherapy*. 2003;23:735–44.