

Riesgo de Diabetes con los Fármacos Utilizados en el Trastorno Bipolar

En este estudio se comparó el riesgo de diabetes entre más de cien fármacos y sus combinaciones, utilizados en el trastorno bipolar, debido a que estos fármacos podrían provocar anomalías en el metabolismo de la glucosa y resistencia a la insulina.



Fuente: Psychoneuroendocrinology 112:1-9

Título original: Diabetes Mellitus Risk for 102 Drugs and Drug Combinations Used in Patients with Bipolar Disorder

Autores: Nestsiarovich A, Kerner B, Lambert C y colaboradores

Institución: University of New Mexico Health Sciences Center, Albuquerque; California State University, Los Angeles, EE.UU.

Introducción

Los pacientes con trastorno bipolar (TB) tienen una prevalencia más alta de síndrome metabólico y diabetes mellitus (DM) en comparación con la población general, lo cual aumenta la mortalidad cardiovascular y reduce la expectativa de vida. Se estima que los pacientes con TB tienen un riesgo 1.7 a 3.2 veces mayor de DM, en comparación con los controles equiparados por edad y sexo. Hay diversos factores involucrados en las alteraciones metabólicas, como los problemas socioeconómicos y conductuales, las comorbilidades, los factores neurobiológicos y el efecto adverso de los fármacos psicotrópicos. Con respecto a este último punto, está bien establecido el potencial de las drogas psicotrópicas para provocar anomalías en el metabolismo de la glucosa. La resistencia a la insulina inducida por fármacos puede ser consecuencia del efecto indirecto de los medicamentos debido al aumento de peso y la obesidad, o por la acción directa sobre la producción, el transporte y la acción de la insulina, como la sensibilidad reducida y la destrucción tóxica de las células beta pancreáticas, el antagonismo de los receptores centrales y periféricos de acetilcolina M3 y el aumento de los niveles del factor de necrosis tumoral alfa producidos por los adipocitos. Se informó que las personas con enfermedades mentales no tratadas, tenían mayor prevalencia de hiperglucemia, pero menor de obesidad, en comparación con la población general, lo que indica que hay 2 vías de riesgo separadas para estas alteraciones metabólicas luego de la exposición a la medicación. Los hallazgos de

diversos estudios sobre la DBT o el síndrome metabólico provocados por drogas psicotrópicas mostraron una gran reproducibilidad, con potencial diabetógeno de la mayoría de las clases de fármacos psiquiátricos, especialmente los antipsicóticos y antidepressivos. Sin embargo, hay disparidad en la seguridad comparativa de las clases de medicamentos utilizados para el TB y los fármacos individuales, así como en las combinaciones de fármacos psicotrópicos que se emplean en el 36% al 85% de los pacientes con este trastorno en los EE.UU. Las discrepancias metodológicas entre los estudios publicados comprenden la utilización de diferentes criterios de valoración (síndrome metabólico, DBT aislada), categorías de pacientes (jóvenes, ancianos, adultos, veteranos, embarazadas), diagnósticos (trastorno psiquiátrico, del estado de ánimo, psicosis, enfermedad de Alzheimer, TB) y criterios de selección de pacientes (con alteraciones previas o actuales en el metabolismo de la glucosa o sin ellas). El objetivo de la presente investigación fue comparar el riesgo de DBT entre 102 fármacos y sus combinaciones utilizados en el TB.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo con los datos administrativos de *IBM MarketScan*[®] (2003-2015) sobre 932 815 pacientes internados y ambulatorios estadounidenses con TB y seguro de salud. La base de datos contiene los registros de las consultas a los servicios de salud, los diagnósticos, procedimientos, recetas para pacientes ambulatorios, órdenes de pruebas de laboratorio y edad, sexo y lugar de residencia del paciente. Los fármacos comparados fueron litio, anticonvulsivos estabilizadores del estado de ánimo, antipsicóticos y antidepressivos (monoterapia y combinaciones). Se construyó un modelo de regresión de Cox que comparó el riesgo de DBT (*hazard ratio* [HR]) de 102 fármacos utilizados individualmente o en combinación, frente a la ausencia de tratamiento (categoría de referencia), en pacientes de entre 18 y 64 años con TB.

Resultados

Un total de 565 253 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. De ellos, el 4.1% (22 951) presentó diagnóstico reciente de DBT. Durante el período de observación posterior a la consulta índice, la incidencia anual de DBT de inicio reciente fue del 3.09% (3.39% para los regímenes que utilizaron un fármaco activo) y apareció en un promedio de 342.7 días (mediana 136) después de la consulta índice, sobre la base de 741 573 años de observación bajo los regímenes farmacológicos estudiados. En cambio, la incidencia anual de DBT cuando no se utilizaron fármacos fue del 2.85%. El modelo de regresión de Cox indicó que 39 de 102 fármacos utilizados en monoterapia o en combinación se asociaron con un riesgo significativamente superior de DBT, en comparación con la ausencia de tratamiento ($p < 0.05$). El HR de DBT dependiente de fármacos osciló entre 0.79 y 2.37. El mayor riesgo de DBT (HR = 2.37) se observó para las combinaciones de múltiples fármacos (inhibidores de la recaptación de dopamina y noradrenalina, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, antipsicóticos de segunda generación; anticonvulsivos estabilizadores del estado de ánimo). Por su parte, la monoterapia con fármacos poco frecuentes (HR = 2.32) y la monoterapia con asenapina (HR = 2.22) tuvieron los HR más altos de todos los regímenes estudiados.

Las monoterapias con lamotrigina (HR = 0.79), oxcarbazepina (HR = 0.80), bupropion (HR = 0.80) y litio (HR = 0.80), el tratamiento con un única clase de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y diversas combinaciones que contenían ISRS y bupropion, se asociaron con un riesgo significativamente inferior de DBT en comparación con la ausencia de tratamiento.

Discusión y conclusión

Comentan los autores que los resultados de su estudio indican que la incidencia anual de DBT fue significativamente superior en los pacientes con TB en tratamiento con psicofármacos, en comparación con la población general estadounidense (3.39% contra 0.32% a 0.88%), comparable a los datos comunicados previamente de DBT desencadenada por agentes psicotrópicos. El aumento observado en el riesgo de DBT podría ser más atribuible a la fisiopatología del TB o al estilo de vida del paciente que a la farmacoterapia, debido a la incidencia del 2.85% en el riesgo de DBT observado con la ausencia de tratamiento. La mayoría de los regímenes de tratamiento para el TB estudiados se vincularon con riesgo aumentado en 1.07 a 2.37 veces de aparición de DBT, en comparación con la ausencia de tratamiento ($p < 0.05$), inclusive las combinaciones más comúnmente utilizadas en la atención psiquiátrica de rutina. Estos hallazgos deberían ser tenidos en cuenta por los psiquiatras al momento de prescribir los fármacos en el TB. La monoterapia con asenapina se asoció con uno de los riesgos más elevados de DBT de todos los regímenes estudiados. El hallazgo de que las estimaciones de los HR de los fármacos fueron, en general, significativamente más altas para las combinaciones complejas en lugar de los regímenes o monoterapias más simples, aporta datos a los existentes acerca del impacto perjudicial de la polifarmacia psicotrópica sobre la salud física de los pacientes y las posibles consecuencias del daño aditivo cuando se utilizan múltiples medicamentos de forma simultánea para el TB. La presente investigación demostró una diferencia de 3 veces en el riesgo de DBT entre los múltiples regímenes psicotrópicos y descubrió que varios de estos estaban asociados con un riesgo inferior de DBT, en comparación con la ausencia de tratamiento. Al respecto, 3 de los regímenes con riesgo más bajo fueron las monoterapias con los estabilizadores del estado de ánimo, principalmente litio, lamotrigina y oxcarbazepina. El riesgo inferior de DBT con litio, lamotrigina, oxcarbazepina y bupropion podría explicarse por la eficacia terapéutica relativamente elevada, que permite disminuir la apatía y el estilo de vida sedentario observados en los pacientes con TB, además de evitar el efecto liberador de cortisol de la angustia o las emociones negativas. El menor riesgo también podría explicarse por un perfil metabólico más seguro, con menos alteración de las vías bioquímicas de la glucosa. Los hallazgos obtenidos en esta investigación respaldan los datos publicados previamente sobre mayor riesgo de DBT en pacientes bajo tratamiento antipsicótico, que es congruente con las advertencias de la *Food and Drug Administration* de los EE.UU. No obstante, indican los autores, no encontraron pruebas sólidas que respalden los resultados de otros estudios que demostraron mayor riesgo de DBT para los antidepresivos tricíclicos, el grupo de antidepresivos en general, así como para la olanzapina y la mirtazapina.

Señalan como ventajas de su estudio, en comparación con otros, que analizaron la mayor cantidad de regímenes farmacológicos utilizados para el TB en EE.UU. hasta la fecha, y que la cohorte se restringió a los pacientes con TB. La limitación principal fue

la inherente a todos los estudios observacionales de datos administrativos, que es la falta de aleatorización a los grupos terapéuticos.

En conclusión, el riesgo de DBT con la farmacoterapia utilizada en el TB, en comparación con la ausencia de tratamiento, varió en 3 veces entre los diferentes regímenes psicotrópicos. Entre los fármacos que se asociaron con un riesgo de DBT significativamente inferior en comparación con la ausencia de tratamiento, se encontraron el litio, la lamotrigina, la oxcarbazepina y las monoterapias con bupropion, la terapia con una única clase de ISRS y las combinaciones de fármacos que contienen bupropion y los ISRS. El riesgo de DBT fue significativamente superior con la polifarmacia psicotrópica y los regímenes que contienen antipsicóticos.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2020