



Alteraciones metabólicas en niños, niñas y adolescentes que usan fármacos antipsicóticos

Dr. Santiago Cabral, Dras. Valentina Catenaccio y Noelia Speranza

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares representan un problema de salud pública en Uruguay y el mundo. En 2020 causaron 29.5% del total de defunciones, según datos oficiales del Ministerio de Salud Pública⁽¹⁾. A los factores generalmente atribuidos al aumento del riesgo cardiovascular, se debe agregar el uso de fármacos que pueden provocar alteraciones metabólicas. Los psicofármacos representan un grupo especial de medicamentos que se asocian a distintas alteraciones metabólicas clínicas y/o paraclínicas desfavorables, siendo los antipsicóticos un grupo farmacológico que merece especial atención, dado que su uso ha aumentado en los últimos años en todos los rangos etarios, pero especialmente en pediatría⁽²⁻³⁾.

Factores de riesgo cardiovascular en la población pediátrica del Uruguay

En niños y adolescentes (5 a 13 años) la prevalencia de sobrepeso varía entre 17-26.5%, de obesidad entre 10-16%, de hipertensión arterial entre 1-20%, hipercolesterolemia entre 6-26% e hipertrigliceridemia cerca de 39%⁽⁴⁻⁷⁾. Al igual que en los adultos, estos últimos valores son mayores en individuos con sobrepeso u obesidad. En 2020 *Delfino y colaboradores* publicaron una revisión bibliográfica de artículos nacionales entre los años 2000 y 2018 que abordaron el sobrepeso/obesidad en menores de 18 años. Los autores compararon la prevalencia de sobrepeso/obesidad en niños menores y mayores de 5 años en dos períodos de tiempo, 2000-2009 y 2010-2018. Los resultados principales de dicho trabajo se exponen en la tabla 1. Se reportó un aumento significativo en la prevalencia de sobrepeso/obesidad a lo largo del tiempo, en todas las edades y sin diferencias significativas por sexo⁽⁸⁾.

Tabla 1. Medias ponderadas de sobrepeso/obesidad ⁽⁸⁾		
	Menores de 5 años	Mayores de 5 años
2000-2009	7.7%*	23.3%*
2010-2018	11.5%*	34.9%*

**Media ponderada de prevalencias de sobrepeso/obesidad reportadas en la revisión bibliográfica de Delfino y colaboradores.*

Sería interesante conocer los datos de los últimos años, considerando el aumento de riesgo de sobrepeso y obesidad que ha ocasionado la pandemia debido a las condiciones de cuarentena, disminución de actividad física y aumento de exposición a pantallas,



asociado a la disminución del acceso a abordajes terapéuticos⁽⁹⁻¹⁰⁾. Además, el aumento de síntomas de la esfera psicoafectiva probablemente se haya asociado un aumento en el uso de psicofármacos, dato que también debería evaluarse en nuestra población⁽¹⁰⁻¹¹⁾.

Fármacos antipsicóticos

Los fármacos antipsicóticos se clasifican según el perfil receptorial sobre el cuál actúan principalmente. Originalmente dada la hipótesis de exceso de dopamina encefálica en los pacientes con esquizofrenia, los primeros antipsicóticos, denominados "**típicos**", fueron antagonistas competitivos del receptor dopaminérgico D2 como haloperidol. Se ha demostrado ocupación receptorial mayor al 80% para este grupo de antipsicóticos, teniendo buenos resultados en el tratamiento de los síntomas positivos (alucinaciones, delirios, pensamientos persecutorios, etc). Sin embargo, los efectos adversos extrapiramidales, la prolongación del intervalo QT y la hiperprolactinemia, derivados del antagonismo dopaminérgico limitan la tolerabilidad de estos fármacos⁽¹²⁾.

Desde el desarrollo de clozapina, quien demostró tener resultados terapéuticos, derivados de una mayor ocupación del receptor de serotonina 2A (5-HT-2A) cercana al 80%, frente a una ocupación del receptor D2 entre 30-50%, planteó con mayor fuerza la posibilidad de antagonizar otras vías receptoriales. A estos fármacos se los denominó "**atípicos**" o de "segunda generación" (ASG) y presentan eficacia en el control de síntomas negativos (aislamiento social, anhedonia, apatía, etc) y en menor medida, de los positivos. También es menor la incidencia de efectos adversos extrapiramidales. Sin embargo, el principal inconveniente de este subgrupo es el aumento del riesgo cardiovascular derivado de una mayor incidencia de síndrome metabólico, obesidad, diabetes y eventos cardiovasculares aterogénicos⁽¹²⁾. En la tabla 2 se exponen los principales cambios metabólicos asociados al uso de ASG en adultos, según datos de un network-metaanálisis de 2020 que incluyó 100 ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo, con un total de 25.952 pacientes y una duración de tratamiento media de 6 semanas, con uno de 18 antipsicóticos posibles⁽¹³⁾.

Adicionalmente, todos los antipsicóticos presentan interacción en mayor o menor medida, a nivel de otros receptores tales como alfa-1-adrenérgicos, H1-histaminérgicos y M1-muscarínicos, y son causa de efectos adversos tales como hipotensión ortostática, sedación y síntomas anticolinérgicos por antagonismo de los mismos⁽¹²⁾.



Tabla 2. Alteraciones metabólicas de los antipsicóticos de segunda generación en adultos ⁽¹³⁾

	Aumento de peso (kg)	Aumento del IMC (kg/cm ²)	Alteración de la glucemia (mg/dL)	Aumento del LDL (mg/dL)	Aumento del Colesterol Total (mg/dL)	Descenso del HDL (mg/dL)	Aumento de Triglicéridos (mg/dL)
Aripiprazol	+0.34*	-0.22*	-2.34*	0*	+22.8*	-1.54*	-1.77*
Clozapina	+3.01	+1.02	+18.9	Sin dato	+213	Sin dato	+86.7
Lurasidona	+0.48*	+0.24	-5.2*	-19*	+11.4*	-0.77*	0*
Olanzapina	+2.73	+1.07	+3.6	+76	+152	-0.39*	+40.7
Quetiapina	+1.56	+0.70	+0.09*	+65	+118	-0.39*	+28.3
Risperidona	+1.28	+0.56	+0.08*	+3.8*	+22.8*	-0.39*	+3.5*
Sulpiride	Sin dato	Sin dato	Sin dato	Sin dato	Sin dato	Sin dato	Sin dato
Tiapride	Sin dato	Sin dato	Sin dato	Sin dato	Sin dato	Sin dato	Sin dato

*En color verde: alteración metabólica considerada no significativa.
En color rojo: alteración metabólica significativa.

Antipsicóticos en población pediátrica uruguaya

Se conoce poco respecto al perfil de uso de estos fármacos en la población pediátrica en nuestro medio. Dos estudios ofrecen aproximaciones, a pesar de presentar un bajo número de pacientes incluidos y haberse realizado exclusivamente en el Centro Hospitalario Pereira Rossell.

En 2014, se publicó un estudio de utilización de medicamentos elaborado por *Mastroianni y colaboradores*, donde se constató que 46 niños hospitalizados en unidades de cuidados moderados del Centro Hospitalario Pereira Rosell (CHPR) utilizaban psicofármacos, lo que corresponde al 7.6% de los cuidadores entrevistados entre febrero y abril de ese año (n=608). Los antipsicóticos fueron el grupo de mayor uso (44 ASG entre 74 psicofármacos, 59%), entre los cuales risperidona fue el más frecuente (n=33), seguido por quetiapina (n=10), y olanzapina (n=1). Más de la mitad de los usuarios de antipsicóticos eran mayores de 11 años, con una media de 10 años, un 57% presentaba una duración del tratamiento mayor o igual a 12 meses⁽¹⁴⁾. Otro estudio de utilización de medicamentos publicado en 2020, elaborado por *Barríos y colaboradores*, encontró que los antipsicóticos fueron los fármacos más usados en niños y adolescentes que consumen 2 o más fármacos de forma crónica, correspondiendo al 17% (n=43) de los 124 fármacos identificados en 82 niños hospitalizados en unidades de cuidados moderados del CHPR entre julio y setiembre de 2019⁽¹⁵⁾.



Riesgo metabólico de los fármacos antipsicóticos

Para analizar la evidencia actual disponible sobre el riesgo metabólico de los antipsicóticos se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed con la siguiente estrategia: (("Infant"[Mesh]) OR "Child, Preschool"[Mesh]) OR "Child"[Mesh]) OR "Adolescent"[Mesh]) AND "Risperidone"[Mesh]) OR "Quetiapine Fumarate"[Mesh]) OR "Aripiprazole"[Mesh]) OR "Olanzapine"[Mesh]) AND "Glucose Metabolism Disorders"[Mesh]) OR "Lipid Metabolism Disorders"[Mesh]) OR "Metabolic Syndrome"[Mesh]) OR "Hypertension"[Mesh]) OR "Pediatric Obesity"[Mesh]) OR "Hyperglycemia"[Mesh]) OR "Hypercholesterolemia"[Mesh]) OR "Hypertriglyceridemia"[Mesh]. Se aplicaron filtros de estudios en humanos en los últimos 10 años. A continuación se exponen los artículos más relevantes.

Un estudio observacional descriptivo retrospectivo publicado en 2012, tuvo como objetivo evaluar si la población pediátrica con patología psiquiátrica tratada con ASG, presentaba z-score de IMC mayores en comparación a quienes no reciben estos medicamentos. Los autores evaluaron 96 usuarios de ASG y 496 controles con una media de edad de 9.8 años, y encontraron que los individuos tratados con ASG presentaban mayores z-score de peso (0.71 vs 0.06) y z-score de IMC (0.75 vs 0.17) en comparación a los controles⁽¹⁶⁾.

Un estudio observacional prospectivo de cohorte del año 2019, buscó determinar la prevalencia de adolescentes con cambios en el perfil lipídico mayor a 5% al mes del inicio de un fármaco antipsicótico y la prevalencia de dislipemia al cumplirse un año de tratamiento. Incluyó 53 adolescentes con una media de 16 años. El 49% de los pacientes tuvo un aumento de triglicéridos mayor a 5% durante el primer mes y 33% desarrolló hipercolesterolemia en el primer año. Los antipsicóticos utilizados fueron quetiapina (62%), risperidona (22%) y olanzapina (11%)⁽¹⁷⁾.

Un estudio de casos y controles del año 2014 evaluó el efecto del uso de antipsicóticos en el riesgo de desarrollar diabetes en niños y adolescentes, mediante una base de datos danesa. Se incluyeron 48.300 pacientes menores de 18 años con diagnóstico de cualquier patología psiquiátrica, de los cuales 7.253 recibieron antipsicóticos y 41.046 no. De los pacientes tratados con antipsicóticos, 52 desarrollaron diabetes mellitus tipo 2, lo que corresponde a un riesgo absoluto de 0.72% (IC 95% 0.52-0.91), mientras que en los no expuestos, 111 desarrollaron diabetes mellitus tipo 2, con un riesgo absoluto de 0.27% (IC95% 0.22-0.32). El número necesario de pacientes a tratar con un antipsicótico para que un paciente desarrolle diabetes mellitus tipo 2 (NNH) fue calculado en 224 (95% IC 198-258). Mediante regresión logística el estudio concluyó que el tratamiento antipsicótico incrementa de forma significativa el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 (OR 1.60; 95% IC 1.08-2.36, $p < 0.05$)⁽¹⁸⁾.



En suma, los medicamentos antipsicóticos tienen riesgos metabólicos que se asocian a los de segunda generación y de forma más frecuente, al inicio del tratamiento. La población pediátrica presenta un uso elevado de antipsicóticos, siendo los psicofármacos más utilizados en estudios observacionales realizados en nuestro medio. Los médicos, nutricionistas, cuidadores y demás personal de la salud que participe en el seguimiento de los niños, niñas y adolescentes deberían conocer estos riesgos para realizar una monitorización clínica y paraclínica adecuada. Dado que el uso de este grupo de psicofármacos se extiende por largos periodos es también importante conocer el perfil de riesgo a largo plazo, cómo evolucionan aquellos pacientes que presentan alteraciones metabólicas e idealmente su participación en el desarrollo de aterosclerosis y sus complicaciones.

Bibliografía

- (1). Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular. Área de Epidemiología y Estadística. Mortalidad por enfermedades cardiovasculares en el Uruguay 2020. Cardiosalud.org [Internet] 2020 [citado 07 de junio 2022]. Disponible en: <http://informe-mortalidad-2020.cardiosalud.org/>
- (2). Alessi-Severini S., Biscontri R., Collins D., Sareen J., Enns M. Ten years of antipsychotic prescribing to children: a Canadian population-based study. Can J Psychiatry [Internet] 2012 [citado 08 abril 2022], Jan;57(1):52-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22296959/>
- (3). Gatell A., García A., Vedia C., Bruna X., Morales V., Gómez A. Uso de psicofármacos en población pediátrica europea. Rev Pediatr Aten Primaria [Internet] 2020 [citado 08 abril 2022], 22(28): Epub 16. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322020000200046
- (4). Tabárez A., Köncke F., Borrat F., Pérez F., Areal R., Méndez V. Obesidad e insulinoresistencia en un grupo de niños que se asisten en el Centro Hospitalario Pereira Rossell. Arch Pediatr Urug [Internet] 2007 [citado 09 abril 2022];78(1):59-59. Disponible en: <https://www.sup.org.uy/volumen-78-numero-1/>
- (5). Graña J., Burgueño A., Olivera C., Casella B., Cáceres M., Piquerez M., et al. Primer trabajo comunitario de prevención cardiovascular en pediatría en Lascano. Arch Pediatr Urug [Internet] 2009 [citado 09 abril 2022];80(2):77-89. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492009000200002
- (6). Estragó V., Tabárez A., Muñoz M., González G., Bulla D., Díaz J., et al. Sobrepeso, obesidad e hipertensión arterial en niños, una aproximación al problema. Arch Pediatr Urug [Internet] 2018 [citado 09 abril 2022];89(5):301-310: Disponible en: <https://adp.sup.org.uy/index.php/adp/article/view/17/12>
- (7). Bove M., Giachetto G., Ramírez R., Zelmonovich C., Guillermo V., Klaps L., et al. Sobrepeso, obesidad y niveles de presión arterial en niños de nivel 5 de jardines de infantes públicos de Montevideo: prevalencia y factores asociados. Rev Méd Urug [Internet] 2020 [citado 09 abril 2022]; 36(3):254-266. Disponible en: <https://revista.rmu.org.uy/ojsrmu311/index.php/rmu/article/view/555>
- (8). Delfino M. Rauhut B. Machado K. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños uruguayos en los últimos 20 años: revisión de la bibliografía nacional. Arch Pediatr Urug 2020; 91(3): 128-138.
- (9). Concepción M, Ramos A, Alcalde C, Moreno D, Coronado J, Ildfonso Sofia et al . Complications of obesity in children and adolescents during covid-19 pandemic: A narrative review. Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 2021 Oct [citado 2022 Sep 01] ; 14(Suppl 1): 55-61. Disponible en:



- http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2227-47312021000300008&lng=es.
Epub 30-Oct-2021. <http://dx.doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2021.14sup1.1175>.
- (10). Carmenate RID, Salas MY. Perfil clínico y epidemiológico de población infantil con manifestaciones psiquiátricas durante la pandemia de COVID-19. *Rev Cubana Pediatr.* 2021;93(1):1-1. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=105947>
- (11). Asociación Española de Pediatría [Internet]. La pandemia ha provocado un aumento de hasta el 47 % en los trastornos de salud mental en los menores. Nota de prensa, abril 2022. Disponible en: <https://www.aeped.es/noticias/pandemia-ha-provocado-un-aumento-hasta-47-en-los-trastornos-salud-mental-en-los-menores>
- (12). Brunton L, Hilal-Dandan R, Knollman B., Goodman & Gilman, Las bases farmacológicas de la terapéutica, 13a edición, 2019, MCHrawHill Education. San Diego.
- (13). Pilinger T., McCutcheon R. Vano L., Mizuno Y., Arumham A., Hindley G., et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* [Internet] 2020 [citado 08 abril 2022], Jan;7(1):64-77. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31860457/>
- (14) Mastroianni M., Ackermann C., Speranza N., Catencaccio V., Telechea H., Giachetto G., et al. Características del uso de psicofármacos en niños hospitalizados. *Arch Pediatr Urug* [Internet] 2017 [citado 08 abril 2022];88(3):132-141. Disponible en: <https://www.colibri.udelar.edu.uy/jspui/handle/20.500.12008/11008>
- (15) Barrios A., Barrios S., Behrens H., Bentos-Pereira C., Di Caterina X., Maurente L., et al. Politerapia en niños y adolescentes hospitalizados en cuidados moderados en el Hospital Pediátrico del Centro Hospitalario Pereira Rossell (julio-setiembre 2019). *Arch Pediatr Urug* [Internet] 2020 [citado 08 abril 2020], 91(4):207-224. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S1688-12492020000400207&script=sci_arttext
- (16). de Hoogd S, Overbeek WA, Heerdink ER, Correll CU, de Graeff ER, Staal WG. Differences in body mass index z-scores and weight status in a Dutch pediatric psychiatric population with and without use of second-generation antipsychotics. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2012 Apr;22(2):166-73.
- (17). Delacretaz A, Vandenberghe F, Glatard A, Dubath C, Levier A, Gholam-Rezaee M. Lipid Disturbances in Adolescents Treated With Second-Generation Antipsychotics: Clinical Determinants of Plasma Lipid Worsening and New-Onset Hypercholesterolemia. *The Journal of clinical psychiatry*, 2019. Disponible en: <https://www.psychiatrist.com/jcp/schizophrenia/psychotic-disorders/lipid-worsening-in-adolescents-treated-with-sgas/>
- (18) Ernst R., Frahm M., Lammers D., Bisgaard C. Jakobsen H., Steinhauser H. Correll C. Risk of Diabetes in Children and Adolescents Exposed to Antipsychotics: A Nationwide 12-Year Case-Control Study. *JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF CHILD & ADOLESCENT PSYCHIATRY.* VOLUME 53 NUMBER 9 SEPTEMBER 2014