

Limitación del riesgo cardiovascular generado por la clozapina

La esquizofrenia es una enfermedad terrible cuyas víctimas, en un porcentaje importante, no alcanzan una respuesta terapéutica adecuada con tratamiento antipsicótico estándar. La clozapina ha demostrado ofrecer beneficio terapéutico adicional para pacientes que de otra forma serían resistentes al tratamiento (1). Se ha demostrado que este medicamento tiene ventajas en la reducción de comportamientos agresivos (2) y suicidas (3), así como en el tratamiento de polidipsia compulsiva (4) y tal vez en la reducción de la comorbilidad con abuso de sustancias (5).

Se ha prestado mucha atención a los efectos adversos peligrosos de la clozapina: agranulocitosis y miocarditis. El aumento de peso y los trastornos metabólicos han sido considerados simplemente molestos. Ahora es claro que estos efectos secundarios (aumento de peso y trastornos metabólicos) han sido silenciosa y lentamente letales para muchos más pacientes tratados con clozapina que la miocarditis o la agranulocitosis. Los pacientes que comenzaron el tratamiento en los años noventa ahora están muriendo entre los 40 y 50 años de edad por enfermedad cardiovascular acelerada (6). Dado que el tratamiento de la esquizofrenia ha aumentado en efectividad, es preocupante que la mortalidad en este grupo de la población haya ido en aumento en comparación con la población general (7).

Esto no es necesario. En la población general el aumento a escala mundial en las tasas de obesidad y riesgo cardiovascular asociado ha generado estrategias de parte del cuerpo médico para controlar el riesgo. Estas mismas estrategias deben ser aplicadas ahora a los pacientes en tratamiento con clozapina.

La resistencia a la insulina y la dislipidemia en inflamación inducidas por clozapina proceden silenciosamente por años y décadas, hasta que las células β del páncreas fallan (diabetes mellitus) o hasta cuando ocurren efectos cardiovasculares (infarto agudo del miocardio o cerebral). No tiene sentido alguno esperar hasta que el daño ocurra. Se deben instaurar medidas preventivas cuando el tratamiento con clozapina es iniciado.

La metformina puede reducir significativamente el aumento de peso secundario al inicio de antipsicóticos atípicos (8) y ayuda a quienes han

umentado de peso a disminuirlo (9). La metformina reversa la resistencia a la insulina, y retarda así la falla de las células β del páncreas durante varios años e incluso décadas. No hay ninguna razón para retardar el uso de metformina cuando se inicia el manejo con clozapina. La dosis inicial es de 850 mg/día y se puede aumentar según sea necesario a 850 mg, dos veces por día con las comidas. La metformina es generalmente bien tolerada, pero debe usarse cautelosamente en insuficiencia renal.

Así mismo, se deben revisar los niveles de colesterol y triglicéridos en ayunas, seis a ocho semanas después de iniciar tratamiento con clozapina. Cuando el colesterol LDL está elevado, las lipoproteínas de baja densidad entran en el endotelio vascular, en áreas de flujo no laminar, por ejemplo en lugares de bifurcación de las arterias coronarias o carótidas, donde estas se separan de la aorta. El colesterol LDL se oxida y se convierte en un irritante y así desencadena la respuesta inflamatoria local, atrayendo macrófagos, los cuales se acumulan bajo el epitelio en forma de células espumosas, al haber ingerido los lípidos (10).

Algunas de estas células espumosas mueren, resultando en macrófagos necróticos, así como suaves y frágiles gotas de lípidos que protruyen el endotelio. Los esfuerzos por recubrir estas protrusiones con tejido conectivo generalmente son fallidos. Estas placas ateromatosas pueden romperse y vaciar sus contenidos en el lumen arterial, provocando agregación plaquetaria y activación de la cascada de coagulación, lo cual lleva a la formación de un trombo y muerte de los tejidos distales.

Las estatinas disminuyen los niveles de lipoproteínas de baja densidad y aumentan los de las lipoproteínas de alta densidad (HDL); el resultado es menos lípidos LDL acumulados en las paredes arteriales y más lípidos removidos de las mismas paredes por las lipoproteínas HDL. Así mismo, las estatinas reducen, por una parte, la inflamación, atenuando la reacción oxidativa de los lípidos, y por otra, el riesgo de infarto agudo de miocardio y de accidentes cerebrovasculares, así como de otros eventos cardiovasculares en poblaciones de alto riesgo (11).

En pacientes en tratamiento con clozapina que tengan niveles de colesterol LDL altos, se puede iniciar el tratamiento con simvastatin, 20 mg en la noche. La formación de placas ateromatosas disminuirá y las placas presentes se estabilizarán al reducir los niveles de LDL y la inflamación. Los efectos secundarios de las estatinas, como el daño muscular y la elevación de enzimas hepáticas, son dosis-dependientes y relativamente raros en las bajas dosis utilizadas para prevención. Una aspirina diaria

reduce la agregación plaquetaria y la formación de trombos alrededor de placas ateromatosas inestables (12).

Dada la mejoría en la función cerebral que solo la clozapina puede alcanzar en muchos pacientes, vale la pena el esfuerzo que nosotros como psiquiatras, en conjunto con nuestros colegas de atención primaria y medicina preventiva, debemos llevar a cabo para manejar las dificultades que presenta la clozapina. Si hacemos esto bien, nuestros pacientes vivirán más con menos psicopatología.

*Carolina Aponte Urdaneta, MD
Joseph P. McEvoy, MD
Duke University Medical Center, Department of Psychiatry
Durham, NC, Estados Unidos
carolina.aponteurdaneta@duke.edu*

Referencias

1. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA, et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry*. 2006 Apr;163(4):600-10.
2. Krakowski MI, Czobor P, Citrome L, Bark N, Cooper TB. Atypical antipsychotic agents in the treatment of violent patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Jun;63(6):622-9.
3. Meltzer HY, Alphs L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Jan;60(1):82-91.
4. Canuso CM, Goldman MB. Clozapine restores water balance in schizophrenic patients with polydipsia-hyponatremia syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1999 Winter;11(1):86-90.
5. Green AI. Treatment of schizophrenia and comorbid substance abuse: pharmacologic approaches. *J Clin Psychiatry*. 2006;67.
6. Henderson DC, Nguyen DD, Copeland PM, Hayden DL, Borba CP, Louie PM, et al. Clozapine, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and cardiovascular risks and mortality: results of a 10-year naturalistic study. *J Clin Psychiatry*. 2005 Sep;66(9):1116-21.
7. Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Oct;64(10):1123-31.
8. Wu RR, Zhao JP, Guo XF, He YQ, Fang MS, Guo WB, et al. Metformin Addition Attenuates Olanzapine-Induced Weight Gain in Drug-Naive First-Episode Schizophrenia Patients: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Am J Psychiatry* 2008 March; 165:352-358.
9. Wu RR, Zhao JP, Jin H, Shao P, Fang MS, Guo XF, et al. Lifestyle intervention and metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008 Jan 9;299(2):185-93.

10. Eharal S, Naruko T, Shirai N, Itoh A, Hai E, Sugama Y, Ikura Y, et al. Small Coronary Calcium Deposits and Elevated Plasma Levels of Oxidized Low Density Lipoprotein are Characteristic of Acute Myocardial Infarction. *J Atheroscler Thromb*. 2008;15(2):75-81.
11. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005 Oct 8;366(9493):1267-78.
12. Bredie SJ, Wollersheim H, Verheugt FW, Thien T. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular disease. *Semin Vasc Med*. 2003 May;3(2):177-84.