

Síndrome metabólico, antipsicóticos atípicos y esquizofrenia

ENRIQUE BOJORQUEZ¹

86

RESUMEN

El uso de los antipsicóticos atípicos se ha relacionado con un incremento del riesgo de problemas metabólicos en los pacientes que los reciben. Por otro lado, los estudios clínicos y epidemiológicos encuentran mayor prevalencia de algunos factores de riesgo metabólico en la población psiquiátrica y, en particular, en los esquizofrénicos. Se han planteado varias hipótesis respecto a los mecanismos a través de los cuales los fármacos antipsicóticos atípicos aumentarían este riesgo, pero no hay nada totalmente definido. Por último, parece que estos fármacos no son todos iguales en términos de mayor riesgo, se ha encontrado que la olanzapina y la clozapina tienen el mayor riesgo, la quetiapina y la risperidona se encuentran en un nivel intermedio y el aripiprazol y la ziprasidona siguen siendo las drogas de menor riesgo.

PALABRAS CLAVE. Síndrome metabólico, Antipsicóticos atípicos, Esquizofrenia, Metabolismo glucídico

SUMMARY

The use of atypical antipsychotics has been associated with increased metabolic risk in patients who receive them. Furthermore, clinical and epidemiological studies have found a higher prevalence of metabolic risk factors in the psychiatric population, particularly in schizophrenics. Several hypotheses have been raised regarding the mechanisms through which atypical antipsychotic drugs increase this risk, but nothing is completely defined. Finally, it appears that these drugs are not all equal in terms of increased risk, finding that olanzapine and clozapine have the highest risk, quetiapine and risperidone are at an intermediate level, and aripiprazole and ziprasidone remain as the lowest risk drugs.

KEY WORDS. Metabolic syndrome, Atypical antipsychotics, Schizophrenia, Glucose metabolism

INTRODUCCIÓN

Las primeras descripciones de la asociación existente entre diversas situaciones clínicas, como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y la dislipidemia, datan de la década de los 20 del pasado siglo.¹ En 1939, H. Himsworth² clasificó a los diabéticos en insulinosensibles e insulinoresistentes y señaló una alteración de la sensibilidad a la insulina en los diabéticos obesos. El concepto de síndrome metabólico surgió a partir del reconocimiento de una constelación de factores de riesgo que fue identificado como 'síndrome X'.³ Se sugirió que estos factores tendían a ocurrir en un mismo individuo en la forma de un síndrome en el que la resistencia a la insulina constituía el mecanismo fisiopatológico básico; asimismo, se propuso varias consecuencias de esta resistencia, todas ellas relacionadas con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular.

Los componentes originales del síndrome X eran la resistencia a la insulina, la intolerancia a la glucosa, la hiperinsulinemia, el aumento de los triglicéridos,

1. Profesor principal, Departamento Académico de Psiquiatría, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

la disminución del HDL-colesterol y la hipertensión arterial. A lo largo de los años se ha ido añadiendo más componentes a la definición de este síndrome, a la vez que comenzó a recibir nuevas denominaciones como síndrome X plus, cuarteto mortífero, síndrome plurimetabólico, síndrome de insulinoresistencia y síndrome de Reaven, entre otros. En 1998, un grupo consultor de la OMS propuso que se denominara síndrome metabólico (SM) y planteó la primera definición unificada del mismo.⁴

Debido a que hasta el momento no se ha conseguido manejar una única definición del SM y no se ha llegado a un acuerdo entre los distintos criterios diagnósticos a tener en cuenta, es difícil comparar prevalencias entre países. Sin embargo, varios estudios concuerdan en que alrededor de un 25% de la población adulta padece SM, que la prevalencia aumenta con la edad, 24% a los 20 años, 30% o más en los mayores de 50 años y más del 40% en los mayores de 60 años.⁵⁻⁸ Esta prevalencia llega en la esquizofrenia al 37% y, en un estudio de seguimiento durante seis años, en pacientes con depresión, al 36%, especialmente en pacientes con depresión mayor.⁹

La introducción de los antipsicóticos atípicos significó un enorme beneficio terapéutico; sin embargo, su uso ha sido asociado con reportes dramáticos de aumento de peso, diabetes y perfil lipídico aterogénico.¹⁰ Debido a esta cercana asociación entre obesidad, diabetes y dislipidemia con enfermedad cardiovascular, hay interés en estudiar la relación entre los antipsicóticos atípicos y estos factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. En este sentido, la FDA y las agencias reguladoras de medicamentos en distintos países han hecho recomendaciones sobre su uso y las precauciones que se deben tomar al prescribir estos fármacos, en especial en tratamientos prolongados.¹¹⁻¹³

EL SÍNDROME METABÓLICO

Se denomina SM a la conjunción de varias enfermedades o factores de riesgo en un mismo individuo que aumentan su probabilidad de padecer una enfermedad cardiovascular o diabetes mellitus.^{3,14} El SM siempre fue definido en base a que este conjunto de factores favorecen la resistencia a la insulina, la cual a su vez conduce a otros efectos entre los que se incluyen la dislipidemia, la aterogénesis y la facilitación de condiciones pretrombóticas. El concepto de resistencia a la insulina ha sido definida como una respuesta pobre a la insulina exógena en pacientes diabéticos obesos; o más apropiadamente como una disminución de la capacidad

de la insulina para ejercer sus acciones biológicas en los tejidos diana. La presencia de resistencia a la insulina se reconoce cuando existe una concentración alta de insulina sérica en presencia de concentraciones normales o altas de glucosa circulante.

La OMS⁴ plantea los siguientes criterios para el SM:

- ▶ Alteración de la regulación de la glucosa (glicemia en ayunas ≥ 110 mg/dL y/o dos horas poscarga ≥ 140 mg/dL).
- ▶ Resistencia a la insulina.
- ▶ Otros parámetros:
 - Presión arterial $\geq 140/90$ mmHg.
 - Dislipemia (triglicéridos > 150 mg/dL y/o colesterol HDL $< 35-39$ mg/dL en hombres y mujeres.
 - Obesidad (índice cintura/cadera $> 0,9-0,85$ y/o índice de masa corporal > 30 kg/m²).
 - Microalbuminuria (excreción urinaria de albúmina ≥ 20 mg/min).

Para el diagnóstico de SM es indispensable la presencia de resistencia a la insulina y/o alteración en la tolerancia a la glucosa; y, además, al menos dos de los otros parámetros.

El *National Cholesterol Education Program* (NCEP)^{15,16} propone los siguientes criterios:

- ▶ Obesidad abdominal (circunferencia abdominal > 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres).
- ▶ Triglicéridos ≥ 150 mg/dL.
- ▶ HDL colesterol < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres.
- ▶ Presión arterial $\geq 130/85$ mmHg.
- ▶ Glicemia basal en ayunas ≥ 110 mg/dL. Posteriormente, en una actualización, se cambió a ≥ 100 mg/dL.

Esta definición se basa en la coexistencia de cualquier combinación de tres alteraciones arriba descritas.

En abril de 2005, la Federación Internacional de Diabetes¹⁷ planteó que para el diagnóstico de SM una persona debe tener:

- ▶ Obesidad central: cuando el perímetro de la cintura es igual o mayor a 94 cm en varones y 80 cm en mujeres.
- ▶ Al menos dos de los siguientes cuatro factores:
 - Triglicéridos elevados: mayor o igual a 150 mg/dL (1,7 mmol/L) o en tratamiento específico para esta alteración lipídica.

- HDL-colesterol bajo: menor de 40 mg/dL en varones y menor de 50 mg/dL en mujeres o en tratamiento específico para este.
- Hipertensión arterial: presión arterial sistólica igual o mayor a 130 mmHg o diastólica igual o mayor de 80 mmHg o en tratamiento antihipertensivo.
- Hiperglicemia en ayunas: igual o mayor a 100 mg/dL o ya diagnosticada de diabetes (se recomienda un test de tolerancia a la glucosa, aunque no es necesario para definir el trastorno).

MORBIMORTALIDAD EN ESQUIZOFRENIA

Estudios epidemiológicos recientes han encontrado que los pacientes psiquiátricos tienen una expectativa de vida más reducida que la de la población general; y en el caso particular de la esquizofrenia se calcula que es 20% menor.^{18,19} Para explicar esta mayor morbimortalidad en la esquizofrenia se han involucrado varias causas, las más importantes son la mayor prevalencia y el peor pronóstico de enfermedades cardiovasculares, infecciosas y del aparato respiratorio en estas poblaciones.²⁰ Se sabe que las personas con esquizofrenia tienen un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares per se debido a prevalencias más altas de obesidad, tabaquismo, diabetes, hipertensión y dislipemia.²¹ Estos factores de riesgo, asociados a menudo a cambios en el estilo de vida como resultado del impacto social, emocional y económico de su trastorno, contribuyen a la formación del SM. Los tratamientos psicofarmacológicos pueden aumentar el riesgo de sobrepeso y disminuir los niveles de actividad a causa de los efectos secundarios.¹⁹

RIESGO METABÓLICO Y ESQUIZOFRENIA

En el campo metabólico, se ha visto que –tanto en la población general como en los pacientes psiquiátricos, y en particular en los esquizofrénicos– existen factores de riesgo modificables y no modificables estrechamente ligado a las enfermedades cardiovasculares.²⁴ En este sentido, la población con esquizofrenia tiende a tener una mayor prevalencia de consumo de tabaco, sedentarismo o falta de ejercicio físico y una dieta más rica en grasas saturadas que son las más aterogénicas.²⁵ Del mismo modo, se ha visto también que otros factores de riesgo cardiovasculares, como la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 y la hiperlipemia, son más habituales

en los pacientes esquizofrénicos que en la población general.²⁶ Todos estos factores unidos han llevado a una elevada prevalencia de anomalías metabólicas en los pacientes con trastornos esquizofrénicos que llevan a que cumplan los criterios diagnósticos del SM.²⁷

En lo que se refiere al peso, los pacientes con esquizofrenia tienen una prevalencia de sobrepeso y obesidad de dos a tres veces mayor que la de la población general.²⁸ Las causas de esta mayor prevalencia no están totalmente claras y se han involucrado desde la mayor presencia de un estatus socioeconómico más bajo hasta un estilo de vida menos saludable, pasando por el uso de fármacos antipsicóticos.²⁹

En pacientes esquizofrénicos, la patogenia de los factores de riesgo obesidad abdominal, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 y alteraciones del metabolismo lipídico parece multifactorial (genética y ambiental).³² Atendiendo al factor genético, diversos estudios sugieren que la esquizofrenia por sí misma ya confiere mayor riesgo de desarrollar trastornos metabólicos.³³ Parece existir una asociación entre la esquizofrenia y la disfunción de enzimas implicadas en la glucólisis, así como entre la ganancia ponderal inducida por los antipsicóticos y el polimorfismo del receptor de serotonina.³⁴ En cuanto a los factores ambientales, los pacientes esquizofrénicos suelen presentar estilos de vida poco saludables, tales como consumo de dietas hipercalóricas, sedentarismo, prevalencia de tabaquismo muy superior a la de la población general²⁵ y escasa tendencia a acudir a consulta médica.³⁵ Un aspecto que se discute es si la obesidad está asociada a la esquizofrenia, es una consecuencia de su estilo de vida o es producido por la medicación, o en ella influyen todos esos factores. Sin embargo, cualquiera sea la causa, en general, se acepta que el sobrepeso y la obesidad son mayores en los esquizofrénicos que en la población general. Así, revisemos algunos reportes al respecto:

Dynes³⁶ estudió 33 pacientes esquizofrénicos y 33 pacientes ambulatorios por otros problemas médicos y encontró una tasa de obesidad significativamente más alta en los esquizofrénicos (64%) que en el grupo control (5%).

Allison y col.³⁷ comparó 80 130 pacientes varones no esquizofrénicos y 150 pacientes esquizofrénicos. Los esquizofrénicos varones tenían un IMC similar a los controles (26,14 vs. 25,63). También comparó 17 689 pacientes mujeres no esquizofrénicas y 420 pacientes esquizofrénicas y encontró que las mujeres con

esquizofrenia tenían un IMC significativamente mayor que sus controles (27,36 vs. 24,50; $p < 0,001$). Pero, lo más importante es que cuando se comparan sobrepeso y obesidad, la población esquizofrénica presenta una mayor prevalencia que la población general.

Coodin³⁸ estudió 183 pacientes esquizofrénicos y encontró que la prevalencia de obesidad es 3,5 veces más alta en esquizofrénicos que en los controles (42% vs. 12%); y que el 27% de los pacientes con esquizofrenia tuvieron un IMC normal vs. 48% de los controles.

Wyatt y col.³⁹ compararon 1 389 militares con esquizofrenia y 85 940 militares sin problemas psiquiátricos y no encontraron diferencias consistentes en el IMC o en el peso, entre el grupo de pacientes y el de controles.

Por otro lado, es importante remarcar que Bray y Gray⁴⁰, adaptaron el trabajo de Lew y col.,⁴¹ en 750 000 hombres y mujeres americanos y demostraron que a mayor IMC, mayor riesgo de mortalidad.

Estudios de diabetes en pacientes mentales (de 1919 a 1946) mostraron un hecho interesante, el que –previo a la era farmacológica– varios estudios ya indicaban una mayor prevalencia de diabetes en pacientes mentales. Así, Kooy,⁴² en 50 pacientes y 20 controles, midió la glucosa en ayunas y encontró hiperglicemia en el grupo de pacientes; Bowman y Kasanin,⁴³ en 295 pacientes ambulatorios y 41 controles, midieron la glucosa en ayunas y encontraron 14% de indicativos de diabetes mellitus (glucosa mayor de 120 mg/dL) en el grupo de pacientes y 0% en los controles; Whitehorn⁴⁴ estudió 951 pacientes ambulatorios ‘excitados’ y midió glucosa en ayunas, encontró 13% de indicativos de diabetes mellitus (glucosa en ayunas > 140 mg/dL) asociado a edad y cronicidad; McCowan y Quastel⁴⁵ estudiaron 85 pacientes psicóticos y 12 controles, midiendo la tolerancia oral a la glucosa, y encontraron hiperglicemia en el grupo de pacientes; Freeman⁴⁶ estudió 96 soldados con psicosis y 20 controles, midió la aplicación de insulina 0,1 U/kg a las dos horas y encontró mayor resistencia a la insulina en esquizofrénicos.

Estudios posteriores, como los de McKee y col.,⁴⁷ Henderson y col.⁴⁸ y Dixon y col.⁴⁹ sugieren que disturbios glucorregulatorios y diabetes tipo 2 son por lo menos tres veces más frecuentes en los esquizofrénicos que en la población general. Esto puede estar relacionado a un efecto primario de la enfermedad o ser secundario a cambios relacionados con la enfermedad, como ejercicio, dieta y regulación del peso. Thonnard-

Neumann⁵⁰ comparó a dos grupos de pacientes mujeres hospitalizadas en 1954 ($n = 450$) y en 1966 ($n = 528$) y encontró una prevalencia de diabetes de 4,2% y 17,2%, respectivamente. Las variables asociadas con diabetes en el grupo de 1966 fueron edad, obesidad y tratamiento con antipsicóticos convencionales. Tabata y col.⁵¹ encontraron una prevalencia significativamente aumentada de diabetes en esquizofrénicos (8,8%; $n = 268$) comparada con la del grupo de trabajadores de oficina (5,5%; $n = 239$). Sin embargo, probablemente uno de los trabajos más importantes es el de Ryan y col.,⁵² que resume los hallazgos de diabetes y esquizofrenia como sigue:

- ▶ La diabetes tipo 2 y las anomalías en la regulación de glucosa son dos veces más frecuentes en los esquizofrénicos que en la población general.
- ▶ La obesidad es el factor de mayor riesgo.
- ▶ La historia familiar es otro factor de riesgo.
- ▶ En esquizofrénicos de primer episodio que reciben medicación por primera vez, ya se puede apreciar anomalías en la glucohomeostasis.
- ▶ La introducción de la clorpromazina está asociada con un incremento de la prevalencia de diabetes tipo 2.
- ▶ La prevalencia antes de la aparición de los nuevos agentes de segunda generación ya era de 12 a 15%.

Colditz y col.⁵³ describen que hay una relación directa entre el aumento del IMC y un mayor riesgo de diabetes.

Sernyak y col.⁵⁴ estudiaron el riesgo de diabetes en 15 984 pacientes que recibían antipsicóticos tradicionales y lo compararon con 22 648 pacientes que recibían antipsicóticos atípicos y encontraron que no había diferencias, pero que ambas eran superiores al riesgo de la población general.

PATRONES LIPÍDICOS EN ESQUIZOFRENIA

Varios estudios han evaluado los patrones lipídicos en pacientes esquizofrénicos. Estos estudios son relevantes porque la adiposidad visceral correlaciona independientemente con la mortalidad y la morbilidad asociada a la obesidad. El método más comúnmente empleado para distinguir entre la acumulación de grasa central y de grasa periférica es la relación cintura-cadera (RCC). Niveles indeseables de acumulación de grasa corporal correlacionan con una RCC mayor de 0,9 en hombres y mayor de 0,8 en mujeres. Stedman y Welham⁵⁵ evaluaron el IMC y la RCC en pacientes mujeres que

recibían drogas psicotrópicas y encontró una RCC mayor de 0,8 en el 73% de la muestra. Sharpe y col.⁵⁶ usaron los perfiles antropométricos de talla, peso y RCC en 29 hombres y 23 mujeres con enfermedad psicótica crónica, encontraron un IMC promedio de 27 en varones y de 32 en mujeres; igualmente, el 79% de los varones tenía una RCC mayor de 0,9 y el 100% de las mujeres una RCC por encima de 0,9. Kato y col.⁵⁷ encontraron que los pacientes con esquizofrenia presentan un patrón de dislipemia denominado mixto, con un incremento en los niveles de triglicéridos y una reducción en los de colesterol HDL o ligado a lipoproteínas de alta densidad.

ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS Y SÍNDROME METABÓLICO

Los trastornos esquizofrénicos, en tanto entidades de curso crónico, requieren de tratamientos a largo plazo y, por lo general, de por vida. Por esto, monitorizar el riesgo cardiovascular es particularmente importante en estos pacientes; más aun si los fármacos que se usan implican riesgos que son necesarios tener en cuenta, evaluarlos periódicamente y estar vigilantes. Se ha dicho que los pacientes con esquizofrenia presentan un patrón de dislipemia mixto y mayor frecuencia de alteraciones en el metabolismo glucídico que la población general. Entre las alteraciones del metabolismo glucídico están la glucemia basal alterada, la intolerancia a la glucosa y la diabetes mellitus tipo 2, con una prevalencia estimada del 15 al 18%, que representa un incremento aproximado de tres veces lo esperado para la población general.⁵⁸ En común, estos trastornos metabólicos llevan a una prevalencia estimada del SM del 37% en pacientes con esquizofrenia en comparación con el 24% de la población general, lo que supone un incremento de cuatro veces el riesgo de padecer SM tras ajustar por edad y sexo, y los componentes aislados del SM más frecuentes fueron la obesidad abdominal y la hipertrigliceridemia.⁵⁹

El incremento del peso corporal es el efecto adverso más común relacionado con el uso de antipsicóticos atípicos. Este incremento se observa ya tras las primeras semanas de tratamiento, con una progresión posterior durante varios años.⁶⁰ Diferentes estudios han mostrado que la clozapina y la olanzapina inducen un mayor incremento del peso corporal que la risperidona,⁶¹ la quetiapina⁶² o la ziprasidona.⁶³

A nivel del metabolismo hidrocarbonado, se ha comunicado que la olanzapina incrementa los parámetros de resistencia a la insulina, tales como los del HOMA (*Homeostasis Model Assessment*).⁶³ En el estudio

más extenso,⁶⁴ ‘ensayos sobre la eficacia de la intervención clínica con antipsicóticos’ (CATIE, por sus siglas en inglés), los pacientes que recibían antipsicóticos atípicos mostraron un incremento del peso corporal medio del 7% tras 18 meses, alrededor de un tercio de los pacientes cumplieron los criterios del NCEP para el SM, al inicio del estudio; el 88% de los pacientes dislipidémicos no estaba recibiendo tratamiento, lo mismo que 62% de los pacientes hipertensos y 38% de los diabéticos. Algunos fármacos antipsicóticos se asociaron más que otros a un mayor número de efectos adversos importantes sobre el peso, los lípidos y el metabolismo de la glucosa. La olanzapina también presentó el mayor aumento en cifras de glucemia basal y hemoglobina glicosilada A1c. La ziprasidona es el antipsicótico atípico que muestra el perfil glucémico menos negativo. El colesterol total y los triglicéridos también aumentan en pacientes que reciben olanzapina y quetiapina y en algunos estudios disminuyeron ligeramente en aquellos pacientes a tratamiento con risperidona y sobre todo con ziprasidona.⁶⁵ Probablemente, la mayor parte de estos cambios en el perfil lipídico se puede explicar por el incremento en el peso corporal. Con aripiprazol, esto es diferente, posiblemente, porque produce menor incremento ponderal.⁶⁶ La amisulprida produce probablemente también un escaso incremento de peso corporal y baja incidencia de hiperlipemia si es comparada con otros antipsicóticos atípicos, como clozapina y olanzapina.⁶⁷

En resumen, la asociación más clara entre diabetes y antipsicóticos atípicos se da con la olanzapina y la clozapina; es menor con la risperidona y la quetiapina y no se ha visto riesgo, o es controversial, con la ziprasidona y el aripiprazol. Además, la clozapina y la olanzapina se asocian con dislipemias; la risperidona y la quetiapina presentan un efecto intermedio; mientras que el aripiprazol y la ziprasidona no se asocian. Aumento de peso manifiesto se da con la olanzapina y la clozapina; la risperidona y la quetiapina producen un incremento moderado y el aripiprazol y la ziprasidona tienen una influencia mínima.⁶⁶

Respecto a los mecanismos a través de los cuales los antipsicóticos atípicos producen el aumento de peso y las otras alteraciones metabólicas, se han planteado diversas hipótesis. Así, algunos vinculan las características del receptor para los antipsicóticos con su propensión diferente a provocar estos cambios.³¹ Otra vía sería el antagonismo para los receptores muscarínicos, que

podría desencadenar un aumento de peso más acentuado. También, se plantea que los antipsicóticos pueden causar un aumento del apetito, debido a que interfieren en el sistema de recompensa de la dopamina.⁶⁸ Están surgiendo datos indicativos de que pueden presentarse alteraciones de la glucemia poco después de iniciar el tratamiento y que estas pueden ser reversibles luego de suspender la medicación, lo que indica un efecto directo sobre la función pancreática.⁶⁹ Sin embargo, stricto sensu, desconocemos los mecanismos específicos, por lo que, de modo general, solo se puede decir que los fármacos antipsicóticos actúan fundamentalmente, al parecer, por dos mecanismos: incrementos del apetito y la ganancia ponderal y efecto directo sobre los metabolismos glucídico y lipídico, independientemente del aumento de peso.

CONSENSOS DE EXPERTOS

En esta parte, se resumirán dos importantes consensos de expertos sobre el tema: el consenso de Expertos de Dublín⁷⁰ y el consenso de la Asociación Americana de Diabetes/Asociación Americana de Psiquiatría.⁷¹

Sobre esquizofrenia y diabetes, el consenso de Expertos de Dublín parte aceptando que muchas personas con esquizofrenia tienen factores de riesgo para diabetes mellitus, como historia familiar, vida sedentaria, origen étnico, obesidad, y hábito de fumar, y luego expresan lo siguiente: 1) se postula que el uso de antipsicóticos sería un factor de riesgo más; 2) se ha publicado mucha información controversial al respecto. Por lo que el grupo de expertos revisa la evidencia actual y responde dos preguntas:

¿Cuál es el efecto de la esquizofrenia en el metabolismo de la glucosa?

- ▶ La prevalencia de la diabetes mellitus en la esquizofrenia se estima entre 15 y 18% y la prevalencia de intolerancia a la glucosa es cercana al 30%, según la edad.
- ▶ Es probable que la diabetes tipo 2 se desarrolle como resultado de factores ambientales y estilos de vida en personas que están predispuestas genéticamente.
- ▶ Existe suficiente evidencia que la esquizofrenia es un factor de riesgo independiente para diabetes.

¿Cuál es el efecto de los antipsicóticos sobre el metabolismo de la glucosa?

- ▶ Todos los antipsicóticos, sobre todo los atípicos, han sido asociados con compromiso del metabolismo de la glucosa.

- ▶ Lo publicado hasta el momento no muestra diferencias convincentes entre antipsicóticos, de modo que se considera un problema de clase terapéutica.
- ▶ No se conoce el mecanismo, ni se ha podido establecer causalidad.
- ▶ Los estudios, en su mayoría, han sido retrospectivos, los cuales tienen un número de limitaciones e incluyen la detección y la selección de sesgos e incapacidad de controlar los factores de riesgo.

El consenso de la Asociación Americana de Diabetes/Asociación Americana de Psiquiatría,⁷¹ surge de una conferencia desarrollada en noviembre de 2003, en la que participaron la Asociación Americana de Diabetes, la Asociación Americana de Psiquiatría, la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos y la Asociación Norteamericana para el Estudio de la Obesidad, así como la FDA y representantes de los laboratorios Bristol-Myers Squibb, Janssen, Eli Lilly y Pfizer. Este consenso llegó a las siguientes conclusiones:

- ▶ Los antipsicóticos de segunda generación son de gran beneficio en una amplia variedad de personas con trastornos psiquiátricos, y, como todas las drogas, están asociados a efectos secundarios indeseables; una de ellas es el incremento del riesgo de obesidad, diabetes y dislipidemia.
- ▶ La etiología de este riesgo aumentado de alteraciones metabólicas es aún incierto, pero su prevalencia parece correlacionar con aumento de peso frecuentemente visto en pacientes que toman antipsicóticos de segunda generación. Efectos directos de las drogas sobre la insulina y la función de las células beta podrían también estar involucrados, puesto que no hay suficiente información que descarte esa posibilidad. En la población general, la gente con sobrepeso y obesidad también tiene mayor riesgo de diabetes y dislipidemia.
- ▶ Estas tres condiciones adversas están estrechamente ligadas y su prevalencia parece ser diferente, según el antipsicótico de segunda generación usado. La clozapina y la olanzapina están asociadas con mayor aumento de peso y mayor ocurrencia de diabetes y dislipidemia. La risperidona y la quetiapina parecen tener efecto intermedio. El aripiprazol y la ziprasidona están asociados con poca o no significativa ganancia de peso, diabetes o dislipidemia, aunque estos no han sido usado tan extensamente como los otros.

PREVENCIÓN DEL SÍNDROME METABÓLICO

Dado que, como se ha visto, la esquizofrenia per es un factor de riesgo metabólico y que, por otro lado, los medicamentos usados aumentan este riesgo, es importante tomar medidas preventivas que reduzcan al mínimo este riesgo. Para esto, en general, se plantea que es necesario tener en cuenta las siguientes medidas:

Recomendación de estilos de vida saludables

Las intervenciones en el estilo de vida, con dieta, aumento en la actividad física y suspensión del tabaquismo, son las medidas terapéuticas de primera opción para disminuir el riesgo.⁷² Para evitar un aumento de peso, las intervenciones en el tipo de alimentación y en el estilo de vida deberían iniciarse en las primeras etapas después de comenzar el tratamiento. Hay un consenso general con respecto a que la actividad física tiene un efecto favorable leve a moderado sobre muchos factores de riesgo metabólicos y cardiovasculares que constituyen el SM.⁷³ Por tanto, deberían ser un componente importante de los programas multidisciplinarios que se aplican a personas con esquizofrenia. Las directrices actuales para la población general de acumular 30 minutos de actividad física moderada como estilo de vida, cinco días a la semana,⁷⁴ también deberían aplicarse a las personas esquizofrénicas.

Monitoreo del tratamiento

En el monitoreo del tratamiento se recomienda tener en cuenta y/o evaluar periódicamente todo lo siguiente.^(71,75-77)

- ▶ Historia personal y familiar de obesidad, diabetes, dislipidemia, hipertensión y enfermedad cardiovascular.
- ▶ Peso y talla (que permita calcular el IMC).
- ▶ Circunferencia abdominal (al nivel de la línea umbilical).
- ▶ Presión arterial.
- ▶ Glucosa en plasma en ayunas.
- ▶ Perfil lipídico en ayunas.

Además, se recomienda que los profesionales de la salud, los pacientes, los familiares y los cuidadores deben aprender a detectar los signos y síntomas de diabetes, en particular aquellos asociados con la descompensación diabética, como los que ocurren en la cetoacidosis diabética. Finalmente, evitar que pacientes con alto riesgo de diabetes sean tratados con otros medicamentos que puedan incrementar ese riesgo, como el valproato y el litio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kylin E. Studies of the hypertension-hyperglycemia-hyperuricemia syndrome. *Zentralbl Inn Med.* 1923;44:105-27.
2. Himsworth HP. Diabetes mellitus: its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. *Lancet* 1936;i:127-130.
3. Reaven GM. Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37:1595-1607.
4. WHO consultation: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. WHO/NCD/NCS/99.2; 31-3.
5. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004;33:351-75.
6. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA.* 2002; 287(3):356-59.
7. Loucks EB, Rehkopf DH, Thurston RC, Kawachi I. Socioeconomic disparities in metabolic syndrome differ by gender: evidence from NHANES III. *Ann Epidemiol.* 2007;17:19-26.
8. Lorenzo C, Serrano-Ríos M, Martínez-Larrad MT, González-Sánchez JL, Seclén S, Villena A, et al. Geographic variations of the International Federation and the National Cholesterol Education Program- adult treatment panel III definition of the metabolic syndrome in nondiabetic subjects. *Diabetes Care.* 2006;29:685-91.
9. Heiskanen T, Niskanen L, Lyytikäinen R, et al. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2003;64:575-9.
10. Meyer J, Pandina J, Bossie CA, Turkoz I, Greenspan A. Síndrome metabólico asociado con antipsicóticos atípicos. *Clinical Therapeutics.* 2005;27:1930-1941.
11. Medwatch. The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program. 2003 Safety-Alert Risperdal (risperidone); 2003.
12. Committee on Safety of Medicine. Atypical antipsychotic drugs and stroke. London: DoH; 2004.
13. Bullock R. Treatment of behavioural and psychiatric symptoms in dementia: implications of recent safety warnings. *Curr Med Res Opin.* 2005;21:1-10.
14. Liese AD, Mayer-Davis EJ, Haffner SM. Development of the multiple metabolic syndrome: an epidemiologic perspective. *Epidemiol Rev.* 1998;20:157-172.
15. Executive Summary of The 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). *JAMA.* 2001;285:2486-97.
16. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U. S. *Diabetes Care* 2005;28:2745-2749.
17. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Bruselas; 2005.
18. Newman SC, Bland RC. *Can J Psych.* 1991;36:239-245.
19. Saiz Ruiz J, Bobes García J, Vallejo Ruiloba J, et al. Consenso sobre la salud física del paciente con esquizofrenia de las Sociedades Españolas de Psiquiatría y de Psiquiatría Biológica. *Actas Españolas de Psiquiatría.* 2008;36:251-264.
20. Casey D. Metabolic issues and cardiovascular disease in patients with psychiatric disorders. *Am J Med.* 2005;118(Suppl. 2):15S-22S.
21. Correll CU. Balancing efficacy and safety in treatment with antipsychotics. *CNS Spectr.* 2007;12(Suppl.17):12-20.
22. McIntyre RS, Konarski JZ. Managing overweight/obesity and diabetes mellitus in schizophrenia. *Supplement to Current Psychiatry* 2005(March):12-22.

23. Ösby U, Correiaib N, Brandta L, Ekbomb A, Sparén P. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county, Sweden. *Schizophr Res.* 2000;45:21-28.
24. Davidson S, Judd F, Jolley D, Hocking B, Thompson S, Hyland B. Cardiovascular risk factors for people with mental illness. *ANZ J Psych.* 2001;35:195-202.
25. Goff DC, Cather C, Evins AE, et al. Medical morbidity and mortality in schizophrenia: guidelines for psychiatrists. *J Clin Psychiatry.* 2005;66:183-194.
26. Henneckens CH. Increasing global burden of cardiovascular disease in general populations and patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2007;68(Suppl 4):4-7.
27. Newcomer JW. Antipsychotic medications: metabolic and cardiovascular risks. *J Clin Psychiatry.* 2007;68(Suppl.4):8-13.
28. Holt R. Obesity, an epidemic of the 21 first century: an update for psychiatrists. *J Psychopharmacol.* 2005;19(Suppl):6-15.
29. Susce MT, Villanueva N, Díaz F, De León J. Obesity and associated complications in patients with severe mental illnesses. A cross sectional survey. *J Clin Psychiatry.* 2005;66:167-173.
30. Lohr JB, Flynn K. Smoking and schizophrenia. *Schizophr Res.* 1992;8:93-102.
31. Nasrallah HA. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Mol Psychiatry.* 2008;13:27-35.
32. de Leon J, Diaz FJ. Planning for the optimal design of studies to personalize antipsychotic prescriptions in the post-CATIE era: the clinical and pharmacoepidemiological data suggest that pursuing the pharmacogenetics of metabolic syndrome complications (hypertension, diabetes mellitus and hyperlipidemia) may be a reasonable strategy. *Schizophr Res.* 2007;96:185-97.
33. Kohen D. Diabetes mellitus and schizophrenia: historical perspective. *Br J Psychiatry.* 2004;184:64-6.
34. Mulder H, Franke B, van der Aart-van der Beek A, et al. The association between HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 2007;27:338-43.
35. Cradock-O'Leary J, Young AS, Yano EM, et al. Use of general medical services by VA patients with psychiatric disorders. *Psychiatr Serv.* 2002;53:874-8.
36. Dynes JB. Diabetes in schizophrenia and diabetes in nonpsychotic medical patients. *Dis Nerv Syst.* 1969;30:341-344.
37. Allison DB, Fontaine KR, et al. The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 1999;60:215-220.
38. Coodin S. Body mass index in persons with schizophrenia. *Can J Psychiatry.* 2001;46:549-555.
39. Wyatt RJ, Henter ID, Mojtabai R, Bartko JJ. Height, weight and body mass index (BMI) in psychiatrically ill US Armed Forces personnel. *Psychol Med.* 2003;33:363-368.
40. Bray GA, Gray DS. Diagnosis and prevalence of obesity. *Med Clin North Am.* 1989;73:1-13.
41. Lew EA, Garfinkel L. Variations in mortality by weight among 750,000 men and women. *J Chronic Dis.* 1979; 32:563-576.
42. Kooy FH. Hyperglycaemia in mental disorders. *Brain.* 1919;42:214-289.
43. Bowman KM, Kasanin J. The sugar content of the blood in emotional states. *Arch Neurol Psychiatry.* 1929;21:342-362.
44. Whitehorn JC. The blood sugar in relation to emotional reactions. *Am J Psychiatry.* 1934;90:987-1005.
45. McCowan PK, Quastel JH. Blood sugar studies in abnormal mental states. *J Ment Sci.* 1931;77:525-548.
46. Freeman H. Resistance to insulin in mentally disturbed soldiers. *Arch Neurol Psychiatry.* 1946;56:74-78.
47. McKee HA, et al. Diabetes and schizophrenia – a preliminary study. *J Clin Hosp Pharm.* 1986;11:297-299.
48. Henderson DC, et al. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: a five year naturalistic study. *Am J Psychiatry.* 2000;157:975-981
49. Dixon L, et al. Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples. *Schizophr Bull.* 2000;26:903-912.
50. Thonnard-Neumann E. Phenothiazines and diabetes in hospitalized women. *Am J Psychiatry.* 1968;124:978-982.
51. Tabata H, Kikuoka M, Kikuoka H, et al. Characteristics of diabetes mellitus in schizophrenic patients. *J Med Assoc Thailand.* 1987;70(Suppl.2): 90-93.
52. Ryan MC, Collins P, Thakore JH. Impaired casting glucose tolerance in first-episode, drug naive patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2003;160:284-289.
53. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med.* 1995;122:481-486.
54. Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD, Losonczy MF, Rosenheck R. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2002;159:561-566.
55. Stedman T, Welham J. The distribution of adipose tissue in female inpatients receiving psychotropic drugs. *Br J Psychiatry.* 1993;162:249-250.
56. Sharpe JK, Hills AP. Anthropometry and adiposity in a group of people with chronic mental illness. *Aus N Z J Psychiatry.* 1998;32:77-81.
57. Kato M, Currier M, Villaverde O, González Blanco M. The relation between body fat distribution and cardiovascular risk factors in patients with schizophrenia. A cross sectional pilot study. *J Clin Psychiatry.* 2005;7:115-118.
58. Bushe C, Paton C. The potential impact of antipsychotics on lipids in schizophrenia: is there enough evidence to confirm a link? *J Psychopharmacol.* 2005;19(Suppl.6):76-83.
59. Taylor D, Young C, Mohamed R, Paton C, Walwyn R. Undiagnosed impaired fasting glucose and diabetes mellitus amongst inpatients receiving antipsychotic drugs. *J Psychopharmacol.* 2005;19(Suppl.6):182-186.
60. Allison DB, Casey DE. Antipsychotic-induced weight gain: a review of the literature. *J Clin Psychiatry.* 2001;62(Suppl.7): 22-31.
61. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, Weiden PJ. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry.* 1999; 156:1686-1696.
62. Bobes J, Rejas J, Garcia-Garcia M, Rico-Villademoros F, Garcia-Portilla MP, Fernandez I, Hernandez G, EIRE Study Group. Weight gain in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine or haloperidol: results of the EIRE study. *Schizophr Res.* 2003;62:77-88.
63. Simpson GM, Glick ID, Weiden PJ, Romano SJ, Siu CO. Randomized, controlled, double-blind multicenter comparison of the efficacy and tolerability of ziprasidone and olanzapine in acutely ill inpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry.* 2004;161:1837-47.
64. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med.* 2005;353:1209-23.
65. Newcomer JW, Haupt DW. The metabolic effects of antipsychotic medications. *Can J Psychiatry.* 2006;51:480-91.
66. McQuade RD, Stock E, Marcus R, Jody D, Gharbia NA, Vanveggel S, Archibald D, Carson WH. A comparison of weight change during treatment with olanzapine or aripiprazole: results from a randomized, double-blind study. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(Suppl.18):47-56.
67. Rettenbacher MA, Ebenbichler C, Hofer A, Kemmler G, Baumgartner S, Edlinger M, et al. Early changes of plasma lipids during treatment with atypical antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol.* 2006;21:369-72.

68. Elman I, Borsook D, Lukas SE. Food intake and reward mechanisms in patients with schizophrenia: implications for metabolic disturbances and treatment with second-generation antipsychotic agents. *Neuropsychopharmacology*. 2006; 31:2091-120.
69. Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs*. 2005;19:1-93.
70. Schizophrenia and Diabetes 2003 Expert Consensus Meeting, Dublin, 3-4 October 2003: Consensus summary. *Br J Psychiatry*. 2004;184(Suppl.47):S112-S114.
71. American Diabetes Association/American Psychiatric Association. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:596-601.
72. Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, et al. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J*. 2005;150:1115-21.
73. Lakka TA, Laaksonen DE. Physical activity in prevention and treatment of the metabolic syndrome. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2007;32:76-88.
74. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39:1423-34.
75. Cohn TA, Sernyak MJ. Metabolic monitoring for patients treated with antipsychotic medications. *Can J Psychiatry*. 2006;51:492-501.
76. De Hert M, Van Eyck D, De Nayer A. Metabolic abnormalities associated with second generation antipsychotics: fact or fiction? Development of guidelines for screening and monitoring. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006;21(Suppl.2):11-5.
77. De Nayer A, De Hert M, Scheen A, et al. Conference report: Belgian consensus on metabolic problems associated with second generation antipsychotics. *Int J Psy Clin Pract*. 2005;9:130-7.