

Artículo de investigación:

Evaluación de Síndrome Metabólico en varones hospitalizados en Unidad de Corta Estadía Psiquiátrica

Marzo 2017

Sergio Bazaes L.¹, María Eugenia Casas G.¹

Resumen

El síndrome metabólico (SM) corresponde a un conjunto de factores de riesgo derivados de la obesidad visceral e insulinoresistencia. 35.3% de la población adulta chilena presentó SM en el periodo 2009 - 2010, con diferencia significativa entre hombres y mujeres (41.6% vs 30.9%, respectivamente).

En Estados Unidos se ha calculado que la media de años potencialmente perdidos en pacientes con enfermedades mentales va de 25 a 30, comparada con la población general. La principal causa de muerte es la enfermedad coronaria.

La mayoría de los pacientes en tratamiento neuroléptico en hospitales psiquiátricos no reciben control de factores de riesgo metabólicos. La evidencia señala que los pacientes esquizofrénicos no son adecuadamente pesquisados ni tratados por Dislipidemia (hasta un 88% de estos pacientes siguen sin tratamiento) ni por hipertensión (hasta un 62%).

El objetivo de este trabajo es evaluar factores de riesgo cardiovascular en varones hospitalizados en unidad de corta estadía psiquiátrica del Instituto Psiquiátrico Dr. José Horwitz Barak. Se evaluó a 35 pacientes varones, de los cuales un 37% presentó SM, un 45.3% presentó sobrepeso.

Palabras claves: síndrome metabólico, tratamiento antipsicótico, factores de riesgo metabólico.

Evaluation of Metabolic Syndrome in Hospitalized Men in the Short Stay Psychiatric Unit. March 2017 Summary

The metabolic syndrome (MS) corresponds to a set of risk factors derived from visceral obesity and insulin resistance. 35.3% of the Chilean adult population had MS in the 2009-2010 period, with a significant difference between men and women (41.6% vs 30.9%, respectively). In the United States, it has been estimated that the average number of years potentially lost in

patients with mental illness ranges from 25 to 30, compared with the general population. The main cause of death is coronary heart disease.

Most patients on neuroleptic treatment in psychiatric hospitals do not receive control of metabolic risk factors. The evidence indicates that schizophrenic patients are not adequately researched or treated for dyslipidemia (up to 88% of these patients remain untreated) or hypertension (up to 62%).

OBJECTIVE: To evaluate cardiovascular risk factors in hospitalized men in a short stay psychiatric unit of the Psychiatric Institute Dr. José Horwitz Barak. Thirty-five male patients were evaluated, of which 37% had MS, and 45.3% were overweight.

Key words: metabolic syndrome, antipsychotic treatment, metabolic risk factors.

Introducción al síndrome metabólico

El síndrome metabólico (SM) corresponde a un conjunto de factores de riesgo derivados de la obesidad visceral e insulinoresistencia. Se asocia a un riesgo de 5 a 6 veces mayor de desarrollar diabetes mellitus y eleva de 3 a 6 veces el riesgo de muerte por enfermedad coronaria. La definición varía según distintos consensos internacionales, siendo los de la IDF y NCEP ATP III los más difundidos (De Hert M, 2011)

Criterios Diagnósticos de SM, según la NCEP ATP III

Se deben cumplir 3 de los siguientes criterios:

1. Obesidad central (circunferencia de cintura mayor a 102 cm en varones y 88 cm en mujeres)
2. Elevación de triglicéridos (Mayor a 150 mg/dl)
3. C-HDL bajo (Menor a 40 mg/dl en varones, menor a 50 mg/dl en mujeres)
4. Hipertensión arterial (Mayor a 130/85 mm Hg)
5. Elevación de glicemia de ayunas (Mayor a 110 mg/dl)

1. Residentes Psiquiatría Adultos

Epidemiología

35.3% de la población adulta chilena presentó SM en el periodo 2009 - 2010, con diferencia significativa entre hombres y mujeres (41.6% vs 30.9%, respectivamente). La prevalencia aumenta

progresivamente con la edad en ambos sexos. En menores de 25 años sólo el 8.8% de la población presenta SM, a los 65 años la prevalencia sube a 51.6% (6) (Tabla 1)

Tabla N°1

Prevalencia de síndrome metabólico, según edad y sexo. Chile 2009 - 2010

RANGO ETARIO (años)	HOMBRES		MUJERES		AMBOS SEXOS	
	n	PREVALENCIA	n	PREVALENCIA	n	PREVALENCIA
15-24	171	10,5 (6,7 - 16,1)	215	7,4 (4,6 - 11,8)	386	8,8 (6,4 - 12,1)
25-44	352	38,6 (33,7 - 43,8)	514	19,8 (16,6 - 23,5)	866	27,5 (24,6 - 30,6)
45-64	345	53,3 (46,1 - 59,9)	498	40,4 (36,1 - 44,7)	843	45,7 (42,3 - 49)
65 y más	198	53,0 (46,1 - 59,9)	306	50,7 (45,1 - 56,2)	504	51,6 (47,2 - 55,9)
TOTAL	1.066	41,6 (38,6 - 44,5)	1.533	30,9 (28,7 - 33,3)	2.599	35,3 (33,5 - 37,1)

Prevalencias % (intervalo 95% de confianza)

Fuente: ENS Chile 2009 - 2010

Estado Nutricional en SM

La obesidad constituye el eje central patogénico del SM y la insulinorresistencia es una consecuencia. (Ministerio de Salud, Chile" 2009 - 2010)

Año 2003, 61% de la población chilena (6.800.000 personas) presentaba sobrepeso u obesidad. Para el año 2010 esta situación subió a un 67% (8.900.000 personas) (Tabla 2)

Tabla N°2

Prevalencia de sobrepeso, según edad y sexo. Chile 2009 - 2010

RANGO ETARIO (años)	HOMBRES		MUJERES		AMBOS SEXOS	
	n	PREVALENCIA	n	PREVALENCIA	n	PREVALENCIA
15-24	314	28,53 (21,9 - 36,2)	404	25,2 (20,0 - 31,3)	718	26,9 (22,6 - 31,7)
25-44	639	52,4 (45,7 - 59,0)	985	35,6 (30,5 - 41,2)	1.624	44,0 (39,6 - 48,4)
45-64	660	49,0 (42,2 - 55,8)	975	34,1 (29,6 - 39,0)	1.635	41,3 (37,2 - 45,6)
65 y más	364	45,3 (36,1 - 55,0)	567	40,7 (34,0 - 47,7)	931	42,6 (37,1 - 48,4)
TOTAL	1.977	45,3 (41,5 - 49,2)	2.931	33,6 (30,9 - 36,5)	4.908	39,3 (36,9 - 41,7)

Prevalencias % (intervalo 95% de confianza)

Fuente: ENS Chile 2009 - 2010

La prevalencia de sobrepeso es significativamente mayor en hombres que mujeres, 45.3% vs 33.6%, respectivamente. Esta diferencia se mantiene en los rangos etarios de 25 a 44 y de 45 a 64 años. La obesidad presenta una tendencia ascendente con el grupo etario, bajando levemente en el último rango de edad. Al contrario del sobrepeso, la prevalencia de obesidad en mujeres es mayor que en hombres, 30.7% vs 19.2% respectivamente. (Ministerio de Salud, 2009 – 2010).

Síndrome Metabólico y Salud Mental

En Estados Unidos se ha calculado que la media de años potencialmente perdidos en pacientes con enfermedades mentales va de 25 a 30, comparada con la población general. La principal causa de muerte es la enfermedad coronaria. (Cortes B. 2011). Pacientes con enfermedades psiquiátricas como esquizofrenia y bipolaridad tienen un sustancial aumento del riesgo de muerte, comparado con la población general. En etapa temprana o sin tratamiento previo, tienen un mayor riesgo de sobrepeso y obesidad que la población general.

Esquizofrenia: aumenta de 2.8 – 3.5 veces. **Bipolaridad:** riesgo de obesidad aumenta 1.2 - 1.5 veces. Se ha encontrado una mayor presencia de SM en pacientes con esquizofrenia que aún no han iniciado tratamiento en comparación con la población general. En una muestra de 240 sujetos canadienses con diagnóstico de esquizofrenia, la prevalencia de SM (criterios NCEP ATP III) fue de 42.6% para hombres y 48.5% para mujeres vs 19.1% para la población general canadiense. (Rao D. P.et al. 2014)

Evaluación de Síndrome Metabólico en varones Hospitalizados en Unidad de Corta Estadía Psiquiátrica, datos locales

Objetivos:

- Evaluar factores de riesgo cardiovascular en varones hospitalizados en unidad de corta estadía psiquiátrica del Instituto Psiquiátrico Dr. José Horwitz Barak
- Realizar diagnóstico de síndrome metabólico en la población analizada de acuerdo a criterios NCEP ATP III

Metodología:

Se evaluó el estado nutricional (peso, talla, IMC) de pacientes varones hospitalizados en Unidad de Corta Estadía Psiquiátrica, Sector 5, del Instituto Psiquiátrico durante el mes de febrero 2017. Se realizaron medidas antropométricas (circunferencia de cintura) Se analizaron exámenes de laboratorio: glicemia en ayunas, colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos Se recopilaron antecedentes sobre otros factores de riesgo cardiovascular: tabaquismo y antecedentes personales de diabetes.

Resultados:

Se evaluó a 35 pacientes hospitalizados durante el mes de febrero de 2017 en Sector 5. (Tablas 3, 4, 5, 6, 7)

Tabla N°3

Estado nutricional de pacientes

ESTADO NUTRICIONAL SEGÚN IMC	NÚMERO DE PACIENTES	%
Baj opeso	Total: 350	0
Peso normal	14	40%
Sobrepeso	16	45,7%
Obesidad	5	14,3%
	Total: 35	

Tabla N°4

Sobrepeso y Obesidad por Rango Etario

RANGO ETARIO (años)	PACIENTES EUTRÓFICOS (N)	PACIENTES CON SOBREPESO (N)	PACIENTES CON OBESIDAD (N)	PACIENTES ESTUDIADOS (N)
15-24	2	0	1	3
25-44	8	11	2	20
45-64	4	4	2	11
65 y más	0	1	0	1
	Total 14 (40%)	Total: 16 (46%)	Total: 5 (14%)	Total: 35

Tabla N°5

Otros Factores de Riesgo CV

FACTORES DE RIESGO CV	RANGO NORMAL	ALTERADA
Circunferencia de la cintura	26	9
Presión arterial	17	18
Tabaco	9 (no fumadores)	26 (fumadores)
Antecedentes personales de DM	34 (sin antecedentes)	1 (con antecedentes)
Glicemia ayunas	34	1
Triglicéridos	16	19
Colesterol Total	33	2
Colesterol HDL	13	22
Colesterol LDL	24	11

Rangos normales: CC hasta 102 cm, PA hasta 135/85 mm Hg, Glicemia hasta 100 mg/dl, Triglicéridos hasta 150 mg/dl, Colesterol Total hasta 200 mg/dl, HDL sobre 40, LDL hasta 100.

Tabla N°6

Síndrome Metabólico por Rango Etario

RANGO ETARIO	NÚMERO PACIENTES CON SM	NÚMERO PACIENTES ESTUDIADOS	%
15-24	1	3	33%
25-44	7	20	35%
45-64	4	11	36%
65 y más	1	1	100%
	Total: 13	Total: 35	37%

Tabla N°7

Síndrome Metabólico y Fármacos Asociados

USO DE FÁRMACOS	NÚMERO DE PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO
Clozapina	5
Olanzapina	5
Risperidona + Ácido Valproico	2
Litio + Quetiapina	1
	Total: 13

Discusión

Se logró realizar una caracterización respecto del estado metabólico de la población atendida en el Sector 5. Se evaluó a 35 pacientes varones, de los cuales un 37% presentó SM, lo que se asemeja a la prevalencia en varones chilenos de acuerdo con la ENS (35.3%). El SM en nuestro sector resultó menor en comparación con la prevalencia encontrada en pacientes psiquiátricos en estudio canadiense (42.6%). (Rao D. P. et al. 2014)

De los pacientes evaluados, un 45.3% presentó sobrepeso, cifra similar a la prevalencia de sobrepeso en varones chilenos de acuerdo a la ENS (45.7%) Un 14.3% de los pacientes evaluados presentó obesidad, cifra menor a la prevalencia nacional en varones (19.2%)

13 de nuestros pacientes presentó síndrome metabólico, de los cuales 10 se encontraban en tratamiento con clozapina u olanzapina Este hallazgo es concordante con la literatura, empero, no se cuenta con los datos suficientes para establecer una relación causal. Se logra realizar una caracterización de la población atendida en Sector 5, Sin embargo, tamaño muestral es muy bajo para obtener datos estadísticamente significativos Se necesita estudiar un número mucho mayor de pacientes para realizar comparaciones válidas con prevalencias nacionales e internacionales.

Síndrome metabólico y neurolépticos

Generalidades

Los neurolépticos pueden inducir anomalías cardiovasculares y metabólicas como aumento de peso, obesidad, SM y Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). Alrededor del 25% de los pacientes con esquizofrenia tratados con neurolépticos presentan glicemias elevadas (≥ 100 mg /dl) y alrededor de un 50%, Dislipidemia (Cortés B., 2011) y pueden conducir a, o empeorar, la hipertensión arterial a través del aumento de peso. Este efecto puede

atenuarse por las propiedades hipotensoras de estos fármacos, asociadas al antagonismo de receptores adrenérgicos (De Hert M., 2011)

Efectos adversos metabólicos

- Aumento de peso, especialmente obesidad central
- Alteraciones del metabolismo de la glucosa: hiperglicemia, DM2
- Dislipidemia: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, HDL bajo

Aumento de Peso

Efecto adverso bien establecido del tratamiento neuroléptico agudo y de mantenimiento en pacientes con esquizofrenia, afectando entre 15% - 72% de los pacientes. Entre los neurolépticos de primera generación, las fenotiazinas de baja potencia (Clorpromazina, Tioridazina) se asocian con mayor riesgo de aumento de peso en comparación con las de alta potencia.

Es mayor con neurolépticos de segunda generación, principalmente clozapina y olanzapina y debe considerarse neutro respecto al peso corporal. Una ganancia de peso relevante (>7% del peso corporal) es mayor con cualquier agente antipsicótico que con placebo. Las mujeres tendrían una mayor vulnerabilidad a la ganancia de peso inducida por neurolépticos (Tabla 8)

Alteración del perfil lipídico puede ser independiente del IMC. Neurolépticos afectan principalmente niveles plasmáticos de triglicéridos (De Hert M., 2011) (Tabla 9)

Relación dosis-dependiente entre las concentraciones séricas de olanzapina y clozapina (y posiblemente risperidona) con anomalías del metabolismo de la glucosa.

Tabla N°8

Dislipidemia y Neuroléptico

FÁRMACO	RIESGO
Olanzapina	++++
Clozapina	++++
Quetiapina	+++
Risperidona	+
Ziprasidona	-/+
Aripiprazol	-

Tabla N°9

Alteraciones del Metabolismo de la Glucosa

FÁRMACO	RIESGO
Olanzapina	++++
Clozapina	++++
Quetiapina	+++
Risperidona	+++
Ziprasidona	+
Aripiprazol	+/-

Diabetes Mellitus

Un estudio poblacional realizado en Dinamarca (345.937 pacientes tratados con un neuroléptico y 1.426.488 individuos no expuestos) encontró un aumento en la incidencia de DM-2 en pacientes tratados con clozapina, olanzapina o risperidona, en comparación con la población general.

El mayor riesgo de DM asociado al uso de neurolépticos se da en pacientes menores de 24 años (OR 8.9) en relación con individuos de la misma edad no tratados con estos agentes. (De Hert M., 2011) y fármacos de segunda generación y su asociación con la aparición de síndrome metabólico.

Disparidades en los Cuidados de Salud

La mayoría de los pacientes en tratamiento neuroléptico en hospitales psiquiátricos no reciben control de factores de riesgo metabólicos. La evidencia señala que los pacientes esquizofrénicos no son adecuadamente pesquiasados ni tratados por Dislipidemia (hasta un 88% de estos pacientes siguen sin tratamiento) ni por hipertensión (hasta un 62%)

Mecanismos Fisiopatológicos

Los neurolépticos pueden inducir cuadro diabético no sólo atribuible al aumento de peso o elevación de la glicemia; puede ocurrir independientemente de la ganancia de peso. Efectos directos sobre los órganos respondedores a insulina conllevan a una resistencia a esta. Efecto directo sobre los centros hipotalámicos reguladores de la ingesta conlleva a incremento de la ingesta y obesidad o el aumento del tejido adiposo exacerba la resistencia insulínica a nivel hepático y muscular.

Actividad de fármacos neurolépticos sobre receptores a nivel central y periférico

Modulación de vía TGF - y SMAD 3 por parte de antipsicóticos (Ballon J et al. 2014)

Actividad sobre Receptores a Nivel Central

Receptor H1 estaría involucrado en la homeostasis energética. El bloqueo de este se asocia a aumento de apetito y aumento de peso. Receptor 5-HT_{2C} tiene un rol mayor en el control de la ingesta y el peso corporal. El bloqueo de este se asocia a aumento de peso, resistencia insulínica y reducción de la captación de glucosa por el músculo esquelético. (Scigliano G, et al. 2013).

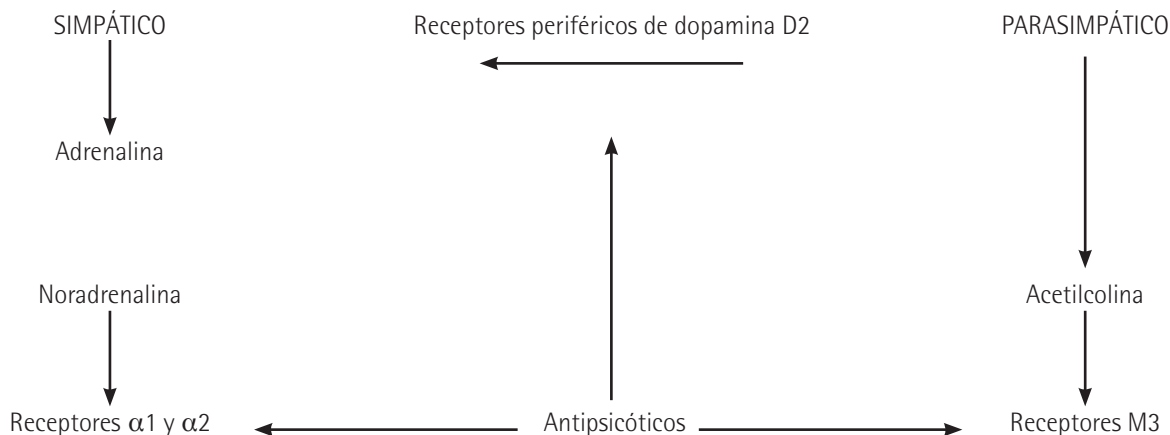
Actividad sobre Receptores a Nivel Periférico

Acetilcolina al actuar sobre receptores muscarínicos M3 presentes en células beta pancreática, favorece la liberación de insulina. El bloqueo de estos receptores inhibe la secreción de insulina mediada por actividad colinérgica, promoviendo la desregulación del metabolismo de la glucosa

Receptores dopaminérgicos D₂, ubicados en neuronas postganglionares simpáticas en células cromafines adrenales. Su activación inhibe la liberación de norepinefrina, disminuyendo el tono simpático El bloqueo periférico de estos receptores se asocia a alteraciones del metabolismo de la glucosa, metabolismo lipídico, elevación de a presión arterial y riesgo de arritmias. (Esquema 1)

Esquema N°1

Actividad Sobre Receptores a Nivel Periférico (Acetilcolina vs Norepinefrina)



(Scigliano G, et al. 2013)

Modulación de Vías de Transducción de Señales

Neurolépticos modulan el promotor del gen de la insulina mediante la vía del TGF β, Activan el factor de transcripción SMAD3, efector río abajo de la vía del TGF β. Neurolépticos que poseen mínimos efectos metabólicos no activan SMAD3.

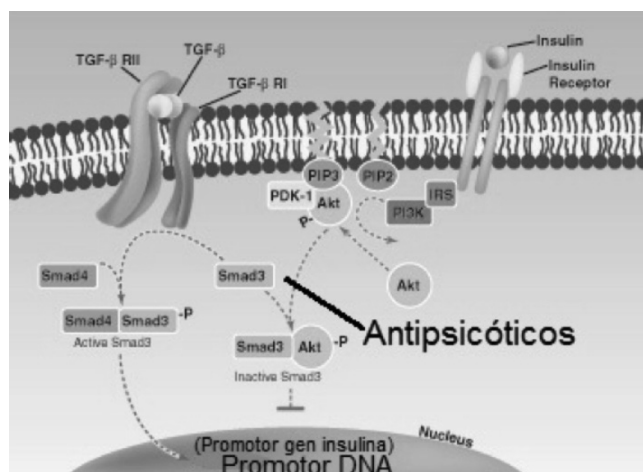
La vía del TGF β y SMAD3 están fuertemente asociadas a obesidad, resistencia insulínica y diabetes. Individuos obesos y diabé-

ticos tipo II tienen altos niveles plasmáticos de TGF β en relación con los controles (Cohen T. et al. 2013).

A pesar de la diversidad estructural, casi todos los neurolépticos modulan la expresión del promotor de la insulina; efecto no estaría mediado por los receptores conocidos que modulan estos fármacos. (Esquema 2)

Esquema N°2

El mecanismo por que todos los antipsicóticos modulan la expresión del promotor de la insulina,



Recomendaciones

- Promover cambios en el estilo de vida (dieta, actividad física, suspensión del tabaquismo).
- Se recomienda controlar parámetros metabólicos en pacientes que toman cualquier tipo de medicación neuroléptica.
- Se sugiere controlar parámetros metabólicos antes de iniciar tratamiento neuroléptico, a los 3 meses y de forma anual
- Mediciones más frecuentes pueden ser necesarias en pacientes en tratamiento con neurolépticos de alto riesgo metabólico.
- Fármacos como estatinas, antihipertensivos o antidiabéticos deben ser indicados de la misma forma que para pacientes con patología cardiometabólica sin trastornos psiquiátricos
- Si un paciente gana más del 7% de su peso basal o desarrolla hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertensión debe considerarse el cambio a un antipsicótico riesgo bajo.

Tabla N°10

Síndrome Metabólico y Fármacos Asociados

MONITORIZACIÓN	DECISIONES DE TRATAMIENTO
Indagar antecedentes personales y familiares cardiovasculares	Elección de neuroléptico con el menor riesgo metabólico posible
Tabaquismo, dieta, ejercicio	Fomentar el abandono del cigarrillo
Peso, talla, IMC	Intervenciones conductuales para obesidad y prediabetes
Circunferencia de cintura	
Presión arterial	Intervenciones conductuales para obesidad, tratamiento antihipertensivo
Glicemia de ayunas	Intervenciones conductuales para obesidad, prediabetes. Uso de hipoglucemiantes orales
Perfil lipídico	Intervenciones conductuales para obesidad y Dislipidemia. Uso de hipolipemiantes
Electrocardiograma	Derivar a cardiología en caso de alteración significativa

Metformina - La evidencia de ensayos aleatorios ha demostrado que metformina 1000 a 2000 mg/día es bien tolerado y eficaz en ayudar a esquizofrénicos a perder peso. El tratamiento con metformina durante 12 a 16 semanas se asoció a una pérdida de aproximadamente 50% de la ganancia de peso inducida por antipsicóticos (Marder S, Stroup S, 2017) (Tabla 10)

Conclusiones

Los pacientes esquizofrénicos y bipolares tienen un riesgo cardiovascular y metabólico aumentado, el que se exagera con el uso de fármacos. Esto favorece la mortalidad por causa cardiovascular, disminuyendo la esperanza de vida. El mecanismo por el cual los neurolépticos generan alteraciones metabólicas sería multifactorial. (Rao D. P. et al. 2014)

No se ha dilucidado aún un mecanismo de acción que explique satisfactoriamente estas alteraciones. Nuevas líneas de investi-

gación hacen énfasis en la alteración de vías de transducción de señales y expresión génica modulada por fármacos.

Se recomienda elegir neurolépticos de bajo riesgo metabólico si es clínicamente posible. Monitorizar periódicamente IMC, circunferencia de cintura, presión arterial, glicemia y perfil lipídico en usuarios. Promover hábitos de vida saludable.

De haber indicación, prescribir tratamiento farmacológico antihipertensivo, hipoglicemiante y/o hipolipemiante. De no lograr resultados favorables, derivar a otros especialistas.

Bibliografía

1. Ballon JS, Pajvani U, Freyberg Z, Leibel RL, Lieberman JA. Molecular pathophysiology of metabolic effects of antipsychotic medications. *Trends Endocrinol Metab.* 2014 Nov;25(11):593-600
2. T. Cohen, S. Sundaresh, and F. Levine. Antipsychotics activate the TGF β pathway effector SMAD3. *Mol Psychiatry.* 2013 Mar; 18(3): 347-357.
3. Cortes B. "Síndrome metabólico y antipsicóticos de segunda generación". *Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq.* [online]. 2011, vol.31, n.2.
4. De Hert M, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll CU. "Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs". *Nat Rev Endocrinol.* 2011 Oct 18;8(2):114-26
5. Marder S, Stroup S, 2017 "Pharmacotherapy for schizophrenia: Side effect management", En: <https://www.uptodate.com/.../pharmacotherapy-for-schizophrenia...>
6. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. "Encuesta Nacional de Salud ENS Chile" 2009 - 2010.
7. D P Rao, S Dai, C Lagacé, D Krewski. Metabolic Syndrome and Chronic Disease. *Chronic Dis Inj Can,* 34 (1), 36-45
8. Scigliano G, Ronchetti G. Antipsychotic-induced metabolic and cardiovascular side effects in schizophrenia: a novel mechanistic hypothesis. *CNS Drugs.* 2013 Apr;27(4):249-57