



Diputación de Palencia



Universidad de Valladolid

Escuela de Enfermería de Palencia  
“Dr. Dacio Crespo”.

## **GRADO EN ENFERMERÍA.**

Curso académico 2018/2019.

### **TFG**

## **Uso de antipsicóticos y síndrome metabólico.**

Revisión bibliográfica.

**Sara Martín Gallego**

**Tutor: José Antonio Iglesias Guerra**

**Fecha: Julio 2019**

## Índice

Resumen	4
Abstract	5
1. Introducción	6
1.1 Psicosis y fármacos antipsicóticos	6
1.2 Síndrome metabólico	10
1.3 Fármacos antipsicóticos atípicos y el síndrome metabólico	12
1.4 Justificación	15
2. Objetivos	19
2.2 Objetivos específicos	19
3. Material y métodos	20
3.1 Tipo de estudio	20
3.2 Procedimiento	20
3.3 Criterios de inclusión y exclusión	21
3.4 Presentación de resultados	21
4. Resultados y discusión.	23
4.1 El uso de antipsicóticos y la prevalencia del síndrome metabólico en pacientes adultos	24
4.2 El uso de antipsicóticos y la prevalencia del síndrome metabólico en pacientes pediátricos	27
4.3 Tratamientos para el control de los efectos secundarios del síndrome metabólico en pacientes tratados con antipsicóticos	28
5. Conclusiones	31
6. Bibliografía	33
7. Anexos	40

## Índice de tablas

Tabla 1 Cuadros psicóticos no efectivos según los diagnósticos de la CIE-10 .....	7
Tabla 2 Principales ASG y su potencia antipsicótica.....	9
Tabla 3 Criterios diagnósticos del SM de la OMS e IDF.....	11
Tabla 4 Antipsicóticos de segunda generación y riesgo de aumento de peso y de síndrome metabólico .....	14
Tabla 5 Pregunta con el formato PICO.....	20

## Índice de figuras

Figura 1 Esquema de la cascada de acontecimientos para explicar la resistencia a la insulina como factor del síndrome metabólico asociado a los antipsicóticos de segunda generación.....	13
Figura 2 Prestación Farmacéutica Informe Anual del Sistema Nacional de Salud . Informes, Estudios E Investigación 2018. Ministerio De Sanidad, Servicios Sociales E Igualdad .....	17
Figura 3 Flujograma de búsqueda seguido y número de artículos incluidos .....	23

## Resumen

El síndrome metabólico asociado al tratamiento con antipsicóticos de segunda generación puede afectar a la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con psicosis. La funcionalidad de un paciente es la principal variable que demuestre la eficacia de un tratamiento. Para trastornos como la esquizofrenia en la actualidad cada vez más se le da importancia a la calidad de vida y a la salud física que proporcione un tratamiento al paciente.

El objetivo de este estudio es analizar el estado actual de lo que se conoce respecto del uso de antipsicóticos de segunda generación en la génesis del síndrome metabólico. Se realizó una revisión bibliográfica mediante el empleo de palabras claves en los buscadores PubMed, y las bibliotecas en línea Cochrane y Scielo, en donde se han encontrado un total de 299 artículos, y han sido seleccionados 18 para discutir en el presente trabajo.

El uso de antipsicóticos de segunda generación, tanto en pacientes adultos como pediátricos, tiene efectos secundarios metabólicos que aumentan la prevalencia del síndrome metabólico. El aripiprazol ha presentado una mayor tasa de fracaso. Los niveles de glóbulos blancos y de leptina en sangre son predictores para el riesgo de síndrome metabólico. La risperidona y quetiapina usados en pacientes pediátricos han sido relacionados el síndrome metabólico. Las terapias duales han demostrado atenuar los efectos secundarios metabólicos producidos por los antipsicóticos, disminuyendo el riesgo del síndrome metabólico.

**Palabras claves:** Síndrome metabólico, enfermedad psicótica, antipsicóticos de segunda generación, tratamiento, calidad de vida relacionada con la salud.

## Abstract

Metabolic syndrome associated with treatment with second generation antipsychotics can affect health related life quality in psychotic patients. The patient's functionality is the main variable that demonstrates the effectiveness of a treatment. For disorders such as schizophrenia, the quality of life and physical health that provides a treatment to the patient is increasingly important.

The objective of this study is to analyze the current state of what is known about the use of second generation antipsychotics in the genesis of the metabolic syndrome. A literature review was carried out using keywords in the PubMed search engines, and the online libraries Cochrane and Scielo, where a total of 299 articles were found, have been selected 18 articles to discuss in the present work.

Usage of second generation antipsychotics, in both adult and pediatric patients causes harmful metabolic side effects that increase the prevalence rate of metabolic syndrome. Aripiprazole has presented a higher rate of medication failure in patients starting with this drug. The levels of white blood cells and leptin in the blood are predictors for the risk of metabolic syndrome. Risperidone and quetiapine used in pediatric patients have been linked to the metabolic syndrome. Dual therapies have been shown to attenuate the metabolic side effects produced by antipsychotics, decreasing the risk of metabolic syndrome.

**Key words:** Metabolic syndrome, psychotic disease, second generation antipsychotics, treatment, health related life quality.

## 1. Introducción

### 1.1 Psicosis y fármacos antipsicóticos

Los trastornos psicóticos son alteraciones mentales graves manifestadas por ideas y percepciones anormales que provocan una pérdida de contacto con la realidad. La psicosis sigue siendo un término genérico que engloba una multiplicidad de trastornos de distinto origen, pero que de manera común presentan fundamentalmente ideas delirantes y alucinaciones. La Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), en su décima versión, se refiere a estas patologías como un “trastorno mental importante caracterizado por la presencia de alucinaciones, delirios o un número limitado de trastornos graves del comportamiento, tales como hiperactividad y excitación, inhibición psicomotriz marcada y comportamiento catatónico”<sup>1</sup>. Las clasifica como psicosis no afectivas (códigos F20-F29) y psicosis afectivas (códigos F30-F33). (Tabla 1).

**Tabla 1 Cuadros psicóticos no efectivos según los diagnósticos de la CIE-10.**

<b>PSICOSIS NO AFECTIVAS</b>
<b>F03. Demencia sin especificación</b>
x1. Con predominio de ideas delirantes
x2. Con predominio de alucinaciones
<b>F06. Otros trastornos mentales debidos a lesión o disfunción cerebral o a enfermedad somática</b>
F06.0. Alucinosis orgánica
F06.1. Trastorno catatónico orgánico
F06.2. Trastorno de ideas delirantes (esquizofreniforme) orgánico
<b>F10-F19. Trastornos mentales y del comportamiento debidos al consumo de sustancias psicótropas</b>
F1x.5. Trastorno psicótico:
.50. Esquizofreniforme
.51. Con predominio de ideas delirantes
.52. Con predominio de alucinaciones (incluye la alucinosis alcohólica)
.56. Trastorno psicótico mixto
<b>F20-F29. Esquizofrenia, trastorno esquizotípico y trastorno de ideas delirantes</b>
F20. Esquizofrenia
F21. Trastorno esquizotípico
F22. Trastorno de ideas delirantes persistentes
F23. Trastornos psicóticos agudos y transitorios
F24. Trastorno de ideas delirantes inducidas
F25. Trastornos esquizoafectivos
F28. Otros trastornos psicóticos no orgánicos
F29. Psicosis no orgánica sin especificación
<b>Psicosis afectivas</b>
F30. Episodio maníaco.
F31. Trastorno bipolar.
F32. Episodios depresivos.
F33. Trastorno depresivo recurrente.

*Elaboración propia a partir de CIE-10*

Uno de los más frecuentes es la esquizofrenia, una enfermedad mental grave y prolongada, considerada como un trastorno del neurodesarrollo<sup>2</sup>, y una de las enfermedades más discapacitantes, cuya presentación puede aparecer desde la infancia, en la adolescencia o en la edad adulta<sup>3</sup>.

Por otro lado, estos trastornos presentan comorbilidades con:

- Otros trastornos mentales: depresión, síntomas obsesivos y compulsivos, preocupaciones somáticas, síntomas disociativos y otros síntomas de ansiedad o del estado de ánimo.
- Trastornos por uso de sustancias y de alcohol: evaluación de abuso y dependencia del alcohol y otras sustancias
- Otras enfermedades como las cardiopatías, la hipertensión arterial o la obesidad.

Con todo ello, el trastorno psicótico puede producir disfunciones en el desarrollo de las actividades de la vida diaria (AVD) que pueden tener consecuencias sociolaborales y en las relaciones personales, minando la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de estos pacientes.

Respecto a la incidencia de estas enfermedades, el Grupo de la Red Europea de Redes Nacionales de Esquizofrenia que estudia el Grupo de Trabajo de Interacciones Gen-Medio Ambiente (EU-GEI) acaba de publicar un estudio de estimación de la incidencia tratada de trastornos psicóticos<sup>4</sup>, en 17 áreas de 6 países, entre ellos España, en personas de 18 a 64 años de edad. Datan tasas de incidencia de entre un 12,2 a un 21,5 por 100.000 habitantes, para todos los trastornos psicóticos. Así mismo destacan que las tasas brutas son más altas en los varones, y según la edad, en ambos sexos tiene sus picos máximos entre los 18 y 24 años de edad, para disminuir gradualmente, con un pequeño pico secundario entre los 50 y 54 años de edad.

Respecto al tratamiento farmacológico, el abanico terapéutico se centra en los llamados antipsicóticos, aunque se usan para tratar otras condiciones y síntomas de salud mental y no sólo la psicosis; para ayudar a aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida. Estos fármacos se dividen en dos grupos: los de primera generación

(APG) o típicos (AT), y los de segunda generación (ASG) o atípicos (AA). Estos, se introdujeron en el arsenal terapéutico a partir de la década de 1990. El término *atípico* hace referencia a dos propiedades que los distinguen de los clásicos: lograr efectos antipsicóticos sin causar efectos extrapiramidales y mejorar no sólo los síntomas positivos o psicóticos, sino también los negativos y cognitivos<sup>5,6</sup> ya que antagonizan también receptores de la serotonina 5-HT<sub>2</sub> además de los receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub>.

Los fármacos más utilizados son la clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol y ziprasidona. En la tabla 2 se observan ordenados según su potencia antipsicótica<sup>5</sup>.

**Tabla 2** Principales ASG y su potencia antipsicótica.

Fármaco	Potencia antipsicótica
Clozapina	++++++
Olanzapina	++++
Quetiapina	+++
Risperidona	+++++
Aripiprazol	++
Ziprasidona	+

Los pacientes con trastornos psicóticos, y en particular los que padecen esquizofrenia, que han sido los más estudiados, tienen una esperanza de vida menor que la población general, debido principalmente a factores de riesgo metabólicos, cardiovasculares, al estilo de vida asociado y al tratamiento antipsicótico<sup>1</sup>. La posibilidad de una relación entre el síndrome metabólico (SM), la esquizofrenia y el uso de antipsicóticos está siendo debatida<sup>2,7</sup>.

Los ASG o AA son fármacos que pueden producir alteraciones metabólicas como aumento de peso, resistencia a la insulina, hiperglucemia, diabetes mellitus tipo II y dislipemia<sup>8</sup>.

La prevalencia de SM en la población general es alta, pero en los pacientes con esquizofrenia parece duplicarse<sup>9</sup>. La prevalencia del SM en pacientes con

esquizofrenia está relacionada con factores como la edad, sexo, etnia o raza y estilo de vida, además, en el estudio de Sáiz Ruiz et al. se ha expresado la posible relación entre el SM y el tratamiento antipsicótico pautado<sup>10</sup>.

## 1.2 Síndrome metabólico

En la actualidad no existe una definición consensuada del SM, aunque las más referenciadas consideran cuatro pilares básicos:

1. Obesidad.
2. Alteración del metabolismo de la glucosa.
3. Alteración del metabolismo de los lípidos.
4. Hipertensión arterial (HTA).

Por lo tanto, el SM se puede definir como el conjunto de factores cardiometabólicos compuestos por obesidad abdominal, dislipidemia aterogénica, hipertensión arterial, hiperglucemia, niveles bajos de colesterol HDL, hipertrigliceridemia, intolerancia a la glucosa, estado trombótico y proinflamatorio<sup>11,12</sup>. Varios grupos y organizaciones como la Organización Mundial de la Salud (OMS) y, posteriormente la Federación Internacional de la Diabetes (IDF)<sup>13</sup> han propuesto unos criterios diagnósticos los cuales se pueden ver en la tabla 3.

**Tabla 3** Criterios diagnósticos del SM de la OMS e IDF.

Criterios según la OMS (1999)	Criterios según la IDF (2005)
<p><b>Criterios mayores:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Intolerancia oral a la glucosa o DMII y/o resistencia a la insulina.</li> </ul>	<p><b>Criterios mayores:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Obesidad central definida como &gt;94cm en hombres y &gt;80 en mujeres de origen europeo usando el índice cintura/cadera.</li> </ul>
<p><b>Criterios menores:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Presión arterial elevada. Sistólica &gt;140mmHg o diastólica 90mmHg).</li> <li>● Hipertrigliceridemia &gt;150mg/dL.</li> <li>● cHDL&lt;35/39 mg/dL (varón/mujer).</li> <li>● Obesidad abdominal. IMC&gt; 30 y/o índice cintura/cadera &gt;0,9 en varones y &gt;0,85 en mujeres.</li> <li>● Microalbumiuria (excreción urinaria de albumina nocturna &gt;20µg o relación albúmina/creatinina &gt;30mg/dL).</li> </ul>	<p><b>Criterios menores:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Presión arterial elevada (sistólica &gt; 130mmHg o diastólica &gt;85mmHg) y/o en tratamiento.</li> <li>● Hipertrigliceridemia &gt;150mg/dL y/o en tratamiento, cHDL &lt;40/50 mg/dL (varón/mujer) y/o en tratamiento.</li> <li>● Glucemia plasmática basal &gt;110mg/dL o diagnóstico previo de DMII y/o tratamiento para la diabetes.</li> </ul>

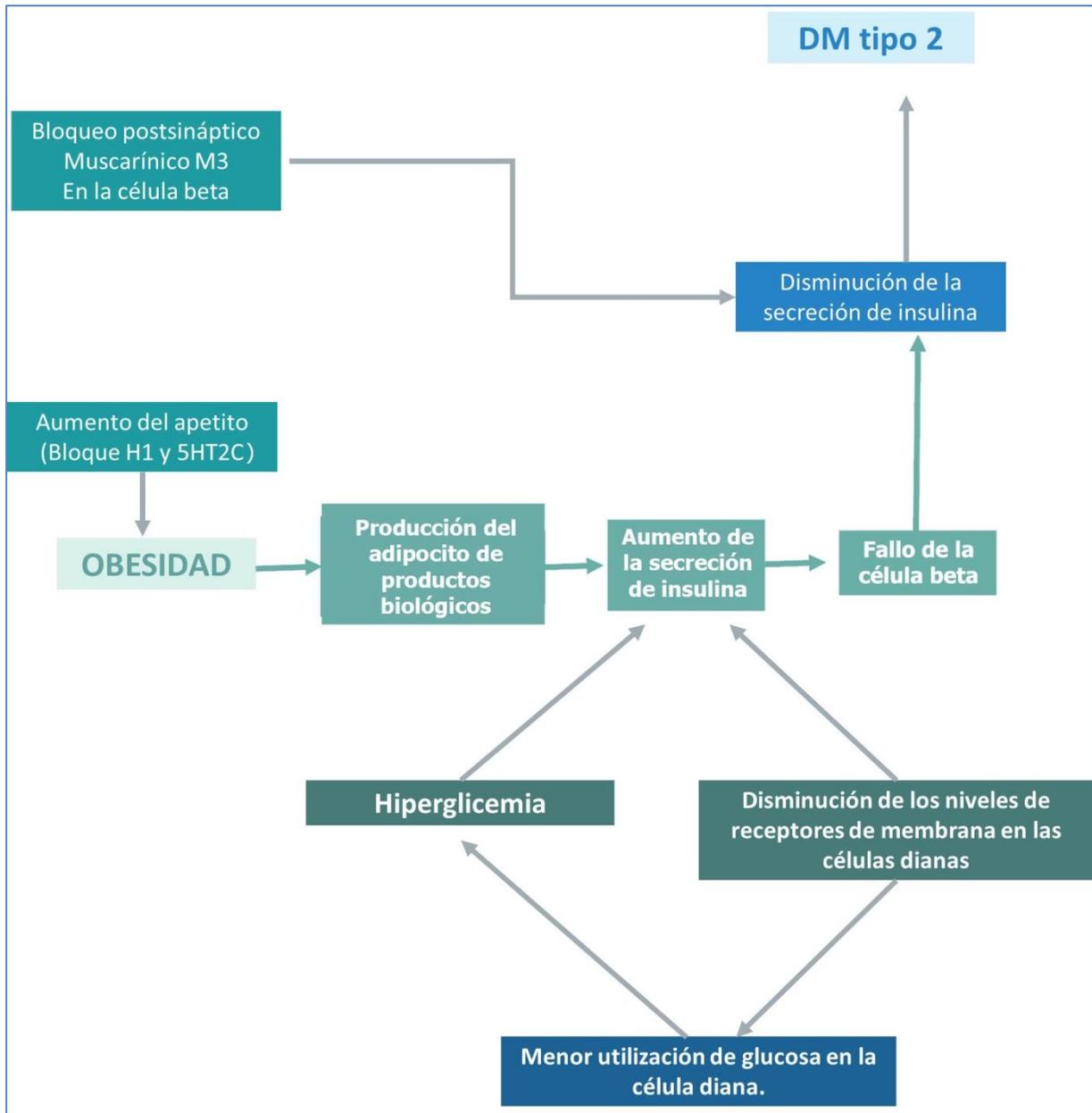
La importancia médica del SM está basada en que todos los factores que lo componen aumentan el riesgo de enfermedades cardiovasculares, como enfermedad coronaria, cerebrovascular, y el desarrollo de diabetes mellitus (DM)<sup>3,12</sup>.

### 1.3 Fármacos antipsicóticos atípicos y síndrome metabólico

Desde que se comenzó con el uso clínico de los AA, se observó un aumento notable del peso corporal con algunos de estos fármacos. Estos fármacos pueden provocar trastornos en la glucemia y en los niveles de lípidos<sup>2,5,14-16</sup>. Se ha descrito que los antipsicóticos con mayor riesgo de producir subidas de peso corporal son aquellos con mayor afinidad por los receptores dopaminérgico D2 y serotoninérgico 5-HT<sub>2c</sub>, el receptor histaminérgico H1 y actividad anticolinérgica<sup>6</sup>.

Fisiopatológicamente, aún no se conocen con claridad los mecanismos por los que algunos de estos factores actúan, pero su mecanismo puede describirse como una cadena de acontecimientos que terminan produciendo las enfermedades cardiovasculares y la aparición de diabetes mellitus (DM) tipo 2<sup>12</sup>, tal y como se puede ver en la Figura 1.

**Figura 1** Esquema de la cascada de acontecimientos para explicar la resistencia a la insulina como factor del SM asociado a los antipsicóticos de segunda generación.



Tomado de Cortés Morales.

Los ASG producen un incremento del apetito provocado por el bloqueo de los receptores histaminérgicos H1 y por el bloqueo serotoninérgico 5-HT2C, esto explicaría la tendencia a la obesidad.

Es conocido que no todos los antipsicóticos bloquean a estos receptores con la misma eficiencia, por lo que existen fármacos que producen un mayor efecto en el aumento de peso que otros, como se puede ver en la tabla 4<sup>10,12</sup>.

**Tabla 4** Antipsicóticos de segunda generación y riesgo de aumento de peso y de SM.

Antipsicótico	Aumento de peso	Síndrome metabólico
Clozapina	+++	+++
Olanzapina	+++	++/+++
Risperidona	++	++
Quetiapina	++	+
Ziprasidona	+/-	1 / +
Aripiprazol	+/-	0/ +

Tomado de Sáiz Ruiz, et al. y Cortés Morales

En la actualidad hay evidencia de que producen un aumento del riesgo cardiometabólico según el ASG pautado, debido al antagonismo H1 (receptor histaminérgico) y 5HT2C (receptor serotoninérgico), asociados al aumento de peso e hipertrigliceridemia<sup>17,18</sup>. La Asociación Americana de Diabetes sugiere que un aumento de peso mayor o igual al 5% puede requerir cambio de antipsicótico<sup>19</sup>.

Centrados en el incremento de peso asociados al uso de ASG, un estudio observó los siguientes incrementos durante 10 semanas de tratamiento: clozapina 4,45 kg, olanzapina 4,15 kg, clorpromazina 2,58 kg, quetiapina (6 semanas) y risperidona 2,10 kg, haloperidol 1,08 kg, y ziprasidona 0,04 kg<sup>(20)</sup>.

Además, la hiperlipidemia y la hiperglucemia también se han asociado con el uso de AA., de forma que el documento de consenso entre la Sociedad Americana de Psiquiatría y la Sociedad Americana de Diabetes recomienda revisar la presión arterial, el peso y la glucemia plasmática basal a todos los pacientes en tratamiento con AA durante más de 12 semanas<sup>21</sup>.

Respecto a los niños y adolescentes, es preciso delimitar primero el concepto de primer episodio psicótico (PEP) como la presencia, por primera vez, de sintomatología psicótica definida como la existencia o sospecha clínica (por desorganización conductual, catatonia, etc.) de delirios y/o alucinaciones, independientemente del tiempo de evolución de los síntomas<sup>22,23</sup>.

El uso de los ASG se ha extendido en el manejo de otras patologías psiquiátricas también en niños y adolescentes. Son utilizados para el trastorno bipolar, el trastorno generalizado del desarrollo, el trastorno obsesivo compulsivo, los trastornos de conducta y esquizofrenia. En Estados Unidos, la Food and Drug Administration (FDA) ha autorizado el uso de aripiprazol, olanzapina, quetiapina y risperidona en adolescentes de edad de 13 a 17 años con esquizofrenia y en niños y adolescentes de 10-17 años con trastorno bipolar o episodios maniaco mixto. Por otro lado, la risperidona ha sido aceptada para niños de 5 a 17 años para el tratamiento de irritabilidad y agresividad en los niños con trastornos autistas. Mientras tanto en la Unión Europea el aripiprazol es actualmente el único antipsicótico autorizado para el tratamiento de esquizofrenia en adolescentes de 15 a 17 años. La ziprasidona ha sido el fármaco que se ha asociado con menor cambio de peso, y la olanzapina el de mayor<sup>24</sup>.

## 1.4 Justificación

Según el Libro blanco de la intervención temprana en psicosis en España coordinado por la Sociedad Española de Psiquiatría (SEP), la Sociedad Española de Psiquiatría del Niño y el Adolescente (AEPNyA) y la Confederación de Salud Mental España, un 3% de la población española está afectada por trastornos psicóticos (1,4

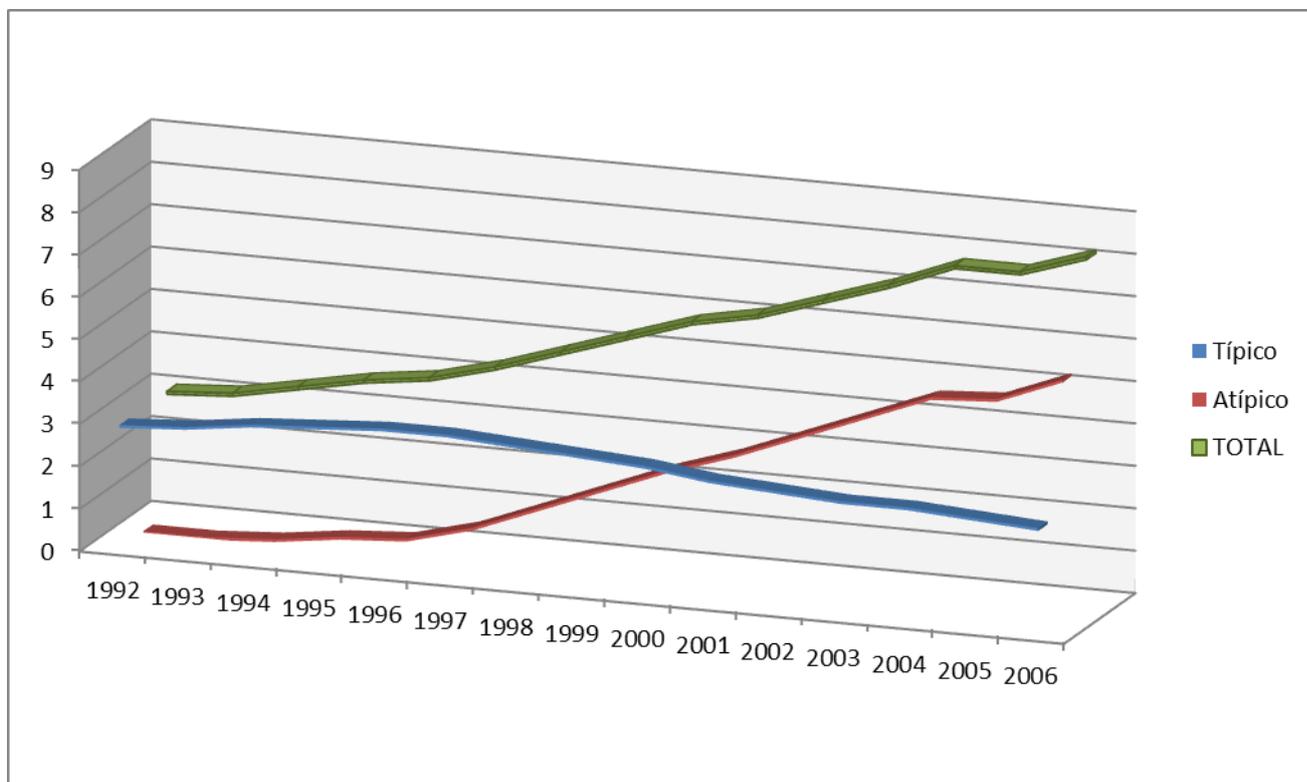
millones de personas). El 70 % de estos trastornos se produce antes de los 30 años, siendo la mayor incidencia entre los 15 y los 34 años. Suponen el 2,5% de las altas hospitalarias por todas las causas. En este grupo, las psicosis orgánicas, otras psicosis y trastornos mentales debidos al uso de drogas o alcohol representan el 71% de las altas<sup>25</sup>. Además, las psicosis orgánicas, otras psicosis y los trastornos mentales debido al uso de drogas o alcohol, representan el grupo diagnóstico con segunda mayor estancia media por todas las causas, y la primera posición en estancias hospitalarias medias si se analizan únicamente los casos urgentes. Dentro de las psicosis destacan los trastornos esquizofrénicos, que presentan una estancia media hospitalaria de 37,36 días (frente a los 6,66 días de media de todas las causas), 80,66 días en los casos ordinarios y de 21,23 días en los casos urgentes<sup>25</sup>.

Estos datos coinciden con los obtenidos por el Grupo de la Red Europea de Redes Nacionales de Esquizofrenia que estudian el Grupo de Trabajo de Interacciones Gen-Medio Ambiente (EU-GEI) acaba de publicar un estudio de estimación de la incidencia tratada de trastornos psicóticos<sup>4</sup>, cuyas cifras más relevantes ya se han expuesto.

Estas cifras son indicativas del elevado coste que estas enfermedades y en especial las psicosis, suponen para los sistemas sanitarios en términos de hospitalizaciones, así como del coste en términos de CVRS para estos pacientes, al incidir en grupos jóvenes.

En relación a lo anterior, el uso de ASG es cada vez mayor. En el periodo comprendido entre 1992 y 2006, se ha producido un aumento notable del uso de antipsicóticos en España; se ha pasado de un consumo próximo a las 3 a más de 8 DDD (Dosis Diaria Definida por cada mil habitantes y día) (Figura 2). El uso se acentúa a partir de 1994, año en que se empiezan a comercializar los antipsicóticos atípicos, que poco a poco desplazan al resto de fármacos del grupo, y llegan a representar el 70% del total al final del periodo considerado; este porcentaje se produce a expensas de risperidona y olanzapina (*figura 1*). La tendencia y el patrón de consumo son coincidentes con lo observado en un estudio anterior llevado a cabo en España<sup>26</sup>.

**Figura 2** España 1992-2006. Consumo de antipsicóticos en Dosis Diaria Definida por cada mil habitantes y día



Elaboración propia a partir de: Prestación Farmacéutica Informe Anual del Sistema Nacional de Salud. Informes, Estudios e Investigación 2018. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

En este contexto, la prevalencia de SM en los pacientes con esquizofrenia esta parece duplicarse respecto de la población general. Además, está relacionada, con la edad, sexo, etnia y estilo de vida<sup>14</sup>.

Otro aspecto a considerar es la hipótesis sobre la posible existencia de un origen genético común entre la esquizofrenia y las alteraciones metabólicas<sup>7</sup>. Bajo esta hipótesis un estudio de Spelman et al.<sup>16</sup> se basó en realizar controles mediante sobrecarga oral de glucosa en pacientes esquizofrénicos que aún no habían recibido ningún tipo de tratamiento antipsicótico. En este estudio se describió de igual manera una mayor frecuencia en las alteraciones metabólicas. Por lo tanto, la aparición del SM relacionado con el tratamiento de los ASG debe, también ser atribuible a características genéticas del paciente y estilo de vida que incluye

alimentación, sedentarismo, tabaquismo, y variables sociales y demográficas, principalmente el acceso a la atención médica<sup>12</sup>.

En trastornos como la psicosis y la esquizofrenia, cada vez se da más importancia a la posibilidad de mantener la mejor calidad de vida posible basada en alcanzar la mejor funcionalidad del paciente. La asociación entre el SM en individuos con psicosis y la calidad de vida está poco documentada<sup>2,7</sup>, aunque en el caso de los pacientes esquizofrénicos en presencia del SM fueron asociados a una mayor prevalencia de síntomas psicóticos y depresivos, con una peor percepción de su propia salud física<sup>27</sup>.

En los pacientes esquizofrénicos, actividades como el sedentarismo, una dieta poco equilibrada y las alteraciones metabólicas aumentan el riesgo de padecer SM. Estos factores se ven potenciados por los efectos secundarios del tratamiento de antipsicóticos recetados para los pacientes esquizofrénicos. Además, la aparición de la sintomatología negativa de la esquizofrenia favorece el mantenimiento de estas conductas<sup>7</sup>.

Puesto que la funcionalidad de un paciente debe ser siempre la principal variable que demuestre la eficacia de un tratamiento, es necesario que los profesionales de la salud dispongan de conocimientos actualizados sobre la posibilidad de que los pacientes con esquizofrenia o psicosis en tratamiento con ASG presenten SM para que puedan informar adecuadamente sobre los efectos secundarios de estos fármacos, y establecer medidas para minimizarlos.

Estos fármacos se utilizan generalmente, durante largos periodos de tiempo y existe una respuesta metabólica diferente entre ellos. Debido a que la prevalencia del SM en los pacientes con trastornos psicóticos es mayor que en la población sana, es importante conocer no solo las diferencias existentes entre los tratamientos de los antipsicóticos sino también las características de cada uno de ellos y el riesgo que tienen los pacientes a la hora recibir un tratamiento. También es pertinente conocer cuáles son las recomendaciones actuales y cuál es el papel de los profesionales de la salud en estos casos.

Por todo ello, el presente estudio está basado en una revisión bibliográfica que permita conocer el efecto tiene el uso de los antipsicóticos en pacientes adultos y pediátricos, así como también establecer una relación con el SM y cuáles son las

principales estrategias empleadas para atenuar los efectos secundarios metabólicos que estos fármacos ocasionan en los pacientes.

## 2. Objetivos

### 2.1 Objetivo general

- Analizar el efecto que tiene el uso de los antipsicóticos en la génesis del SM.

### 2.2 Objetivos específicos

A partir del objetivo general planteado, se destacan los siguientes objetivos específicos:

- Analizar el papel de los diferentes ASG en el SM.
- Valorar posibles tratamientos coadyuvantes para conseguir un menor impacto metabólico en pacientes psicóticos.

## 3. Material y métodos

### 3.1 Tipo de estudio

Se trata de una revisión bibliográfica sistemática en la cual se ha realizado una búsqueda bibliográfica para procurar resolver la pregunta planteada: ¿El uso de antipsicóticos produce un aumento de posibilidades de sufrir síndrome metabólico? Esta pregunta deriva en el establecimiento de los términos siguiendo el formato PICO que guiarán la búsqueda (Tabla 5).

Tabla 5 Pregunta con el formato PICO

P	I	C	O
Paciente, problema o condición	Intervención	Comparación de la intervención	Resultado esperado
Pacientes con psicosis	Uso de antipsicóticos ASG	No uso de antipsicóticos ASG	Padecer SM

Se tomaron en cuenta los resultados encontrados en cuanto a métodos, técnicas, recomendaciones y sintomatología presente en los pacientes con un tratamiento antipsicótico, para de esta manera evaluar la relación, si la hay, con el SM.

### 3.2 Procedimiento

La búsqueda de información se llevó a cabo en las bases de datos, PubMed, SciELO y Cochrane. El método de búsqueda se realizó mediante palabras clave, utilizando los términos descriptores MeSH (Medical Subjects Headings) para la búsqueda en las bases de datos de PubMed y Cochrane:

- Metabolic syndrome
- Antipsychotics

Para la búsqueda en la base de datos de SciELO se usaron las mismas palabras, pero en español, utilizando los descriptores en ciencias de la salud DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud):

- Síndrome metabólico
- Antipsicóticos

Se usó únicamente el operador el booleano AND, ya que se perseguía precisión en la búsqueda, no exhaustividad, por lo que las cadenas quedaron así

- “*Metabolic syndrome AND Antipsychotics*”
- “Síndrome metabólico AND antipsicóticos”.

### 3.3 Criterios de inclusión y exclusión

#### Criterios de inclusión

- Artículos que traten pacientes pediátricos y adultos.
- Idioma inglés o español.
- Publicados entre 2015 y 2019.
- Estudios con cualquier metodología excepto los de caso único y los cualitativos.

#### Criterios de exclusión:

- Artículos no disponibles a texto completo o a través del repositorio de la Universidad de Valladolid (UVa).
- Artículos en donde se apliquen intervenciones quirúrgicas.
- Casos que tengan otras comorbilidades.

Los artículos localizados, una vez eliminadas las duplicidades, se sometieron a un filtrado con la lectura del título y del resumen estructurado. Los que quedaron fueron sometidos a lectura crítica con las parrillas STROBE para los estudios transversales, y CASPe para el resto, estableciendo el punto de corte en 16 y 7 respectivamente.

### 3.4 Presentación de resultados

A partir de los artículos que superaron el corte de la lectura crítica, se elabora una tabla de comparación con las principales características de cada artículo como primer autor, año de publicación, tipo de artículo, características de los pacientes, métodos, resultados, las principales conclusiones y resultados de la lectura crítica (anexo 1).

Los artículos encontrados se clasifican según el enfoque utilizado, de esta manera se abarcarán:

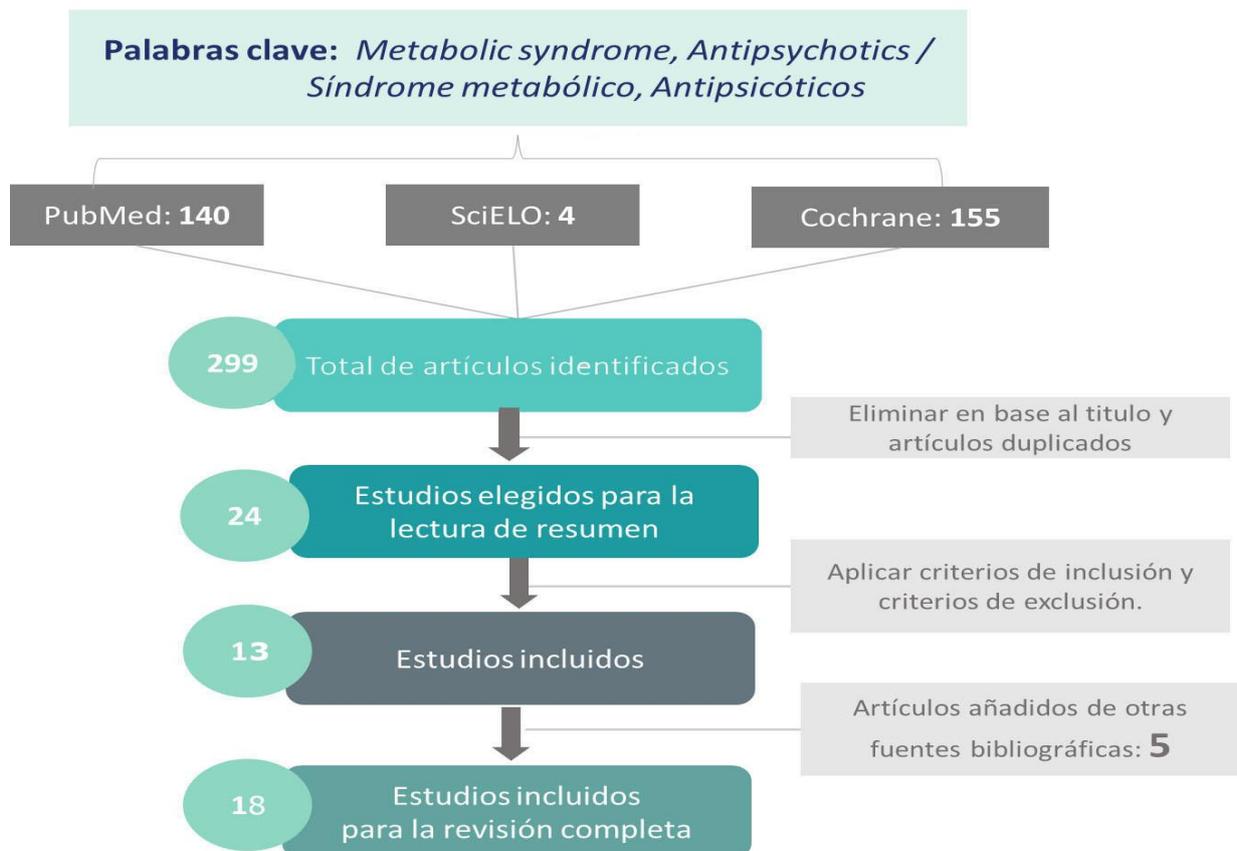
- Principales efectos adversos y complicaciones por el uso de antipsicóticos asociados al SM.
- Recomendaciones actuales en el tratamiento con antipsicóticos.



## 4. Resultados y discusión.

Se encontraron un total de 299 artículos en las tres bases de datos utilizadas, de los cuales 275 artículos fueron eliminados puesto que el título no brindaba la información pertinente acerca del tema, o estaban repetidos. 24 artículos fueron incluidos para la lectura del resumen y aplicar los criterios de inclusión y exclusión, de donde finalmente se escogieron 13 artículos para ser incluidos revisión tras superar los criterios de lectura crítica. Siguiendo la bibliografía de estos artículos se pudieron encontrar otros artículos, de los cuales 5 superaron el corte de la lectura crítica, por lo que fueron incluidos, para finalmente tener 18 artículos considerados en esta revisión (Figura 3).

**Figura 3** Flujograma de búsqueda seguido y número de artículos incluidos



De los artículos incluidos (anexo 1), se encontraron un mayor número de artículos publicados en Italia (3), EEUU (3), China (2) y Dinamarca (2). También se encontraron artículos en Polonia, India, Canadá, Hungría, Perú, España, Irán, y Taiwán. De ellos, 14 se centran en pacientes adultos y 4 en pacientes pediátricos, que presentaban esquizofrenia, trastornos psicóticos o problemas de comportamiento disruptivo, medicados con ASG.

La mitad de los artículos se centran en pacientes con esquizofrenia. La mayoría de los artículos incluidos investigan los efectos de diferentes antipsicóticos de segunda generación o atípicos en los factores del SM como las variables relacionadas con el peso y el perfil lipídico. Entre los antipsicóticos estudiados se encuentra el aripiprazol, haloperidol, olanzapina, risperidona y quetiapina.

Otros artículos han basado sus estudios en una terapia dual con la inclusión de un fármaco que sea capaz de atenuar los efectos adversos relacionados con el SM mediante estudios de grupos controlados de medicación y placebo, entre los que se encontró dehidroepoandrosterona (DHEA), bergamota fracción poli fenólica (BPF), inyecciones de palmitato de paliperidona (PP), melatonina de liberación lenta fluvoxamina, ácidos grasos omega 3 (OMG 3).

#### **4.1 El uso de antipsicóticos y la prevalencia del síndrome metabólico en pacientes adultos**

Se ha establecido una relación entre los pacientes esquizofrénicos y el riesgo de padecer SM, ya sea por los hábitos derivados de la enfermedad, como el sedentarismo, estilo de vida, y alteraciones del metabolismo asociados a ella, autores apuestan más a la influencia de los antipsicóticos en el aumento de la resistencia a la insulina, del cortisol y de la hiperglucemia como efecto secundario<sup>28</sup>.

Según lo establecido anteriormente, la Olanzapina es uno de los fármacos que posee mayores efectos secundarios relacionados con el SM, por otro lado el Aripiprazol es uno de los pocos fármacos cuyo efecto no altera los parámetros de peso en gran medida. Sin embargo, el estudio de Parabiaghi A. et al. ha establecido que tanto la Olanzapina como el Aripiprazol, y un fármaco menos estudiado, el Haloperidol resultaron en los pacientes con una tasa de SM sin diferencias

significativas, en el 47%, 37% y 42% <sup>(29)</sup>. También el aripiprazol por diversas causas fue el fármaco asociado a una mayor tasa de deserción en los pacientes<sup>29</sup>. El estudio concluye que, a pesar de no observarse diferencias en las tasas de riesgo de padecer SM, el Aripiprazol resulta ser el fármaco menos recomendado para pacientes esquizofrénicos por la alta tasa de deserción.

En este sentido, otro estudio publicado el mismo año evaluó los cambios en los pacientes en cuanto a los parámetros del SM (circunferencia de cintura, presión sanguínea, nivel de triglicéridos, glucosa en sangre, colesterol HDL) cuando estos cambiaban su medicación de Olanzapina a Aripiprazol, o cuando permanecían con un tratamiento de Olanzapina<sup>30</sup>. Contrariamente a lo encontrado anteriormente el grupo que cambio su medicación al Aripiprazol mostró una continua mejora en los parámetros evaluados del SM, y el 42% presentó de SM mientras que en el grupo de Olanzapina se mostró en un 100% de los pacientes con SM.

En cuanto a los cambios en la psicopatología no se observaron en ninguno de los dos grupos, por lo que ambos son indicados de manera positiva<sup>30</sup>. Es posible que la cuidadosa supervisión clínica proporcionada a los pacientes que cambiaron la medicación a Aripiprazol haya sido la razón por la que no se experimentó una tasa de fracaso en cuanto a la eficacia o a deserción, por lo que la conmutación de medicamento representa una alternativa para los pacientes esquizofrénicos estables para una mejora de los parámetros del SM.

El estudio de Ricapa MA, et al., enfocado en una población amplia, que abarcaba pacientes esquizofrénicos medicados con diferentes antipsicóticos de segunda generación en los que destacaban el uso de la Clozapina (27%), risperidona (14,7%), y quetiapina, sulpirida, flufenazina, haloperidol, olanzapina en menor proporción, describió el perfil metabólico de los pacientes y los factores asociados con el SM durante tres meses<sup>31</sup>, encontrando que el 40,8% de estos pacientes cumplieron los criterios para SM, otros datos destacables fue la proporción de obesidad y sobrepeso (28,7% y 43% respectivamente) y la alteración de al menos un valor lipídico en el 74% de estos pacientes, de esto concluye que la frecuencia de SM en estos pacientes es elevada y que el riesgo de padecer complicaciones cardiovasculares asociadas a la alteración de estos parámetros de SM es aún más elevada<sup>31</sup>. A pesar de que estos factores son relacionados a un

solo antipsicótico queda en evidencia, el efecto que estos poseen en los parámetros de SM, independientemente del tipo de fármaco utilizado.

El SM está asociado con estados crónicos y leves de inflamación, y la esquizofrenia también está asociada con la elevación de los procesos inflamatorios como la producción de las citoquinas. El uso de los antipsicóticos aumenta el riesgo del SM posiblemente por el aumento de los marcadores inflamatorios en la sangre<sup>32</sup>. Basados en esta premisa un estudio se basó en la identificación de posibles indicadores y predictores del SM en pacientes esquizofrénicos medicados con antipsicóticos, encontrando que el recuento de glóbulos blancos totales y diferenciales, la inflamación y la interleucina-6 y la leptina en pacientes esquizofrénicos fueron predictores significativos en los componentes asociados al SM<sup>33</sup>.

El estudio de Franch Pato et al. de manera similar, verificó los parámetros predictores a nivel antropométrico para la evolución del SM en los pacientes esquizofrénico medicados con antipsicóticos atípicos, como resultado se obtuvo que eran el colesterol HDL y el perímetro abdominal, puesto que los pacientes que tenían peores valores al momento del inicio del tratamiento tenían una mayor probabilidad de mejoría en el desarrollo de SM a largo plazo<sup>34</sup>. De este estudio queda por plantearse el motivo por el cual estos pacientes poseen una mayor capacidad de mejoría, se resalta entonces la necesidad de implementar programas integrales y estudios de investigación que promuevan el cuidado de pacientes con enfermedades mentales graves, y la atenuación de los problemas derivados del tratamiento con antipsicóticos.

Según el sexo, se localizó un único artículo que consideraba esta variable de forma específica. En el año 2017, Kraal et al<sup>35</sup> concluyeron que se constata un mayor aumento IMC mujeres, y sobre todo con clozapina y olanzapina.

Interesa reflejar, respecto de la glucemia, que Storch et al<sup>36</sup>, tras 2 años de seguimiento, hallaron un incremento de la hemoglobina glicosilada en pacientes tratados con ASG, especialmente con la olanzapina, clozapina y quetiapina, aunque no pueden descartarse diferencias según el estilo de vida.

Una de las principales preguntas que los investigadores se han planteado, se basa en cómo está relacionado los antipsicóticos con el aumento de peso o el aumento de los parámetros del SM. El estudio de E. Kristóf et al.<sup>37</sup> ha efectuado un estudio genético a través de un cultivo celular de adipocitos humanos sanos que al aplicar un tratamiento con clozapina se encontró una modificación en estos adipocitos que conllevaban a la inhibición de serotonina, y a su vez la generación de adipocitos beige los cuales son menos capaces de responder a señales termogénicas naturales contra la obesidad. Por lo que los pacientes tienen más probabilidad a subir de peso y afectar sus valores lipídicos y demás parámetros antropométricos y con ello a un aumento en el riesgo del SM y enfermedades cardiovasculares.

#### **4.2 El uso de antipsicóticos y la prevalencia del síndrome metabólico en pacientes pediátricos**

Durante las últimas dos décadas la prescripción de los antipsicóticos de segunda generación en niños y adolescentes ha incrementado de manera significativa. De igual manera que en los adultos se ha establecido con anterioridad el incremento del riesgo de complicaciones metabólicas en los niños tratados con antipsicóticos de segunda generación, como el aumento de peso, dislipemia, resistencia a la insulina e incluso la presencia de diabetes mellitus tipo 2<sup>25</sup>.

La risperidona y la quetiapina son los fármacos más comúnmente usados en esta población. Un estudio ha demostrado que el uso de estos fármacos en niños de 2 a 18 años tiene un efecto de incremento de peso significativo, además el índice de masa corporal se incrementa de manera significativa en ambos grupos, por lo que hay un aumento en la incidencia de que los niños sufran sobrepeso u obesidad<sup>38</sup>. Estos resultados fueron encontrados en un transcurso de 12 meses de tratamiento, por lo que es importante la identificación de estos parámetros de manera temprana para un tratamiento de estos efectos metabólicos

En consonancia con este resultado, el estudio de Scahill et al.<sup>32</sup> ha evaluado esta relación en niños con autismo medicados con risperidona, por un tiempo de 24 semanas se establecieron dos grupos de tratamiento, los tratados solo con el fármaco y un grupo tratado con el fármaco además de un entrenamiento de los padres, como resultado se encontró que los pacientes experimentaron un aumento

de peso, un aumento en la circunferencia de la cintura, y aumento del índice de masa corporal. Al inicio del tratamiento el 60,8% de los pacientes se clasificaron con un peso normal valor que transcurridas las 24 semanas disminuyó a 29,4%. Además, los pacientes mostraron un aumento del apetito durante las primeras 8 semanas de tratamiento. De esta manera se concluye que la risperidona puede promover la cascada de índices bioquímicos asociados con la resistencia de insulina y el SM.

Un estudio de Sjo CP et al.<sup>39</sup> ha evaluado a pacientes pediátricos que no han recibido un tratamiento previo de antipsicóticos, para evaluar los cambios relativos en los parámetros de IMC, circunferencia de la cintura, presión arterial, glucemia, triglicéridos y colesterol HDL. Doce meses después de comenzar el tratamiento se observó un aumento significativo en el IMC, disminución en HDL y ningún cambio en la presión arterial, dando como consecuencia un aumento de la tasa de SM del 0% al 20%. Este estudio permite conocer el efecto que tienen los antipsicóticos como primer tratamiento en todos los parámetros asociados al SM, valorando el aumento de estos parámetros y por ende el aumento de la prevalencia del SM en pacientes pediátricos, por lo que se debe considerar un control y medidas preventivas para disminuir los efectos secundarios del uso de los antipsicóticos.

Por último, otro estudio Marco Pozzi et al. ha incluido un fármaco que no había sido evaluado en pacientes pediátricos, el aripiprazol. Además, en este estudio se observó un resultado distinto en cuanto al uso de la risperidona, en donde las tendencias de IMC aumentaban en niños, pero disminuían en adolescente, el aripiprazol por otro lado se asoció con importantes aumentos del IMC en niños más que en adolescentes<sup>40</sup>. Estos resultados pueden deberse a una mayor exposición del fármaco en adolescentes, es posible que los niños tengan un mayor riesgo de aumento de peso que los adolescentes tanto para la risperidona como para el aripiprazol.

### **4.3 Tratamientos para el control de los efectos secundarios del síndrome metabólico en pacientes tratados con antipsicóticos**

En búsqueda de atenuar los efectos secundarios de los antipsicóticos diversos estudios han evaluado tratamientos de suplementación para pacientes

esquizofrénicos que atenúen o disminuyan la influencia de los antipsicóticos en las medidas antropométricas y parámetros bioquímicos del SM.

Entre los fármacos suplementarios, un estudio de Holka-Pokorska JA et al. evaluó el efecto de la dehidroepiandrosterona (DHEA) en pacientes esquizofrénicos medicados con olanzapina, en donde se encontró que la DHEA estabiliza el índice de masa corporal, la circunferencia de la cintura y los valores de glucemia<sup>41</sup>. Otro estudio (Bruno A et al. ha demostrado el efecto de la fracción polifenólica de bergamota (BPF), que ha tenido efectos positivos en la mejora de los valores lipídicos y glucémicos en pacientes medicados con antipsicóticos, pero no ha mostrado mejora en los demás parámetros asociados con el SM<sup>42</sup>.

Por otro lado, en pacientes esquizofrénicos también medicados con olanzapina se ha indicado el uso de inyecciones de palmitato de paliperidona (PP), que si bien no ha demostrado tener un incremento en el nivel de triglicéridos, aunque si una elevación en los niveles de prolactina, se ha podido mantener los valores asociados con LDL, colesterol, glucosa e insulina iniciales, mientras que los grupos que no recibieron PP mostraron tener un aumento frente a la medicación única con olanzapina<sup>43</sup>.

La melatonina ha sido indicada para la disminución de los efectos secundarios metabólicos generados por el consumo de antipsicóticos. El estudio de Agahi M. et al.<sup>44</sup> realizado recientemente, ha mostrado que los grupos indicados con melatonina han resultado tener un aumento del colesterol HDL, una disminución de la glucemia y disminución de la presión sanguínea, sin embargo, ha demostrado un aumento significativo en circunferencia de cintura, peso corporal e índice de masa corporal, en comparación con los pacientes que no han recibido la melatonina como suplemento. A pesar de estos resultados, se ha indicado que la melatonina tiene efectos positivos en la mejora de los parámetros del SM y la disminución del riesgo cardiovascular en pacientes medicados con antipsicóticos de segunda generación.

Por otro lado, se ha demostrado que la fluvoxamina tiene una interacción farmacocinética y farmacodinámica con el fármaco de clozapina<sup>45</sup>. El estudio de Lu M-L et al. ha encontrado que un tratamiento combinado de Clozapina-Fluvoxamina logra atenuar el incremento del peso corporal, la resistencia a insulina, la glucosa en

sangre y el aumento de los triglicéridos. Ambos grupos mostraron una mejora en los síntomas positivos y negativos.

Para finalizar, el pasado año se ha establecido que el uso de ácidos grasos omega 3 (OMG-3), está indicado para la mejora de los efectos adversos de los antipsicóticos<sup>46</sup>. Basados en que tanto la esquizofrenia y como el SM aumenta la expresión y producción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) y que el OMG-3 ha tenido un papel supresor en el TNF-alfa, los investigadores han indicado a pacientes esquizofrénicos medicados con olanzapina el OMG-3, encontrando que disminuye los niveles de triglicéridos, decrece el TNF-alfa, por lo que este tiene efectos positivos en el metabolismo de los triglicéridos.

Por lo tanto, el papel de estos productos en el control del SM en pacientes en tratamiento con ASG está por definir ya que, aunque los primeros resultados sobre este tema parecen atribuirles efectos positivos, son necesarios más ensayos clínicos para delimitar su papel según la situación basal del paciente, su estilo de vida, el tratamiento coadyuvante concreto, su dosis, y el tipo de ASG utilizado como tratamiento, especialmente por periodos más largos de tiempo e incluyendo a los pacientes pediátricos.

De confirmarse estos efectos beneficiosos, los profesionales de Enfermería podrían establecer planes específicos para reducir la incidencia del SM en estos pacientes, incluyendo programas multicomponentes que contemplen, entre otras, actividades relacionadas con la alimentación donde los ácidos grasos OMG-3 podrían tener un papel importante. De momento, es necesario establecer un control antropométrico y metabólico en estos pacientes y programas centrados en el estilo de vida.

## 5. Conclusiones

La importancia de este trabajo radica en la consideración de que el SM en pacientes con psicosis tratados con ASG es cada vez mayor, a pesar de que la prevalencia de esta se ve influenciada por el estilo de vida del pacientes, los investigadores apuestan que gran parte de la responsabilidad de la prevalencia de esta enfermedad radica en el uso de los antipsicóticos. A partir de esta revisión se puede llegar a concluir lo siguiente:

- Los antipsicóticos atípicos o de segunda generación han sido relacionados con los parámetros del SM, específicamente con un aumento de peso, incremento de obesidad, alteración de los valores colesterol HDL y perfil lipídico.
- Los pacientes esquizofrénicos que han iniciado la medicación con Olanzapina, haloperidol y aripiprazol presentan mayor riesgo de padecer SM. El aripiprazol ha presentado una mayor tasa de fracaso en la medicación en pacientes que inician con este fármaco. Sin embargo, en pacientes que han tenido una medicación estable con olanzapina y se ha cambiado el tratamiento de manera gradual a aripiprazol han mostrado una mejora en los parámetros del SM y un efecto positivos en la psicopatología.
- Los niveles de glóbulos blancos sanguíneos y de leptina en la sangre han sido establecidos como predictores para el riesgo de SM en pacientes esquizofrénicos medicados con antipsicóticos de segunda generación.
- Los antipsicóticos atípicos risperidona y quetiapina usados en pacientes pediátricos han sido relacionados con un aumento de las medidas antropométricas, parámetros bioquímicos (lipídicos, glucosa en sangre y dislipemia), sobrepeso y obesidad asociados al SM.
- Los adolescentes y los pacientes con una exposición prolongada al aripiprazol y a la risperidona tienden a alcanzar un índice de masa corporal estable, pero los niños tienden a tener un mayor riesgo de aumento del índice de masa corporal, peso excesivo y obesidad.
- Las terapias duales basadas en el uso de un antipsicótico de segunda generación más la indicación de DHEA, PP, BPF melatonina, fluvoxamina, y OMG-3 ha demostrado atenuar los efectos secundarios metabólicos producidos por los antipsicóticos, disminuyendo el riesgo del SM y ofreciendo

un control a estos parámetros. Por lo cual las terapias duales podrían tener un papel importante en la salud del paciente con ataques de psicóticos que estén bajo medicación, aunque son necesarios más estudios para evaluar su papel de manera independiente, según su dosificación, estado basal del paciente y tipo de ASG utilizado en el tratamiento, especialmente en la edad pediátrica de la que se carecen estudios aún.

## 6. Bibliografía

1. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. 10.<sup>a</sup> Revisión MCEE. Clasificación Internacional De Enfermedades [Internet]. [cited 2019 Jun 28]. Available from: [https://eciemaps.mscbs.gob.es/ecieMaps/browser/index\\_10\\_mc.html](https://eciemaps.mscbs.gob.es/ecieMaps/browser/index_10_mc.html)
2. Medeiros-Ferreira L, Obiols JE, Navarro-Pastor JB, Zúñiga-Lagares A. Metabolic syndrome and health-related quality of life in patients with schizophrenia. *Actas Esp Psiquiatr* [Internet]. 2013 [cited 2019 May 17];41(1):17–26. Available from: <https://www.actaspsiquiatria.es/repositorio/15/81/ESP/15-81-ESP-17-26-271890.pdf>
3. Joffre-Velázquez V, García-Maldonado G, Saldivar-González A, Lin-Ochoa D, Sosa-Herrera J. Enfermedad psiquiátrica y síndrome metabólico. Énfasis en el trastorno esquizofrénico [Internet]. Vol. 72, *Rev Med Hosp Gen Mex*. 2009 [cited 2019 May 17]. Available from: [www.medigraphic.com](http://www.medigraphic.com)
4. Jongsma HE, Gayer-Anderson C, Lasalvia A, Quattrone D, Mulè A, Szöke A, et al. Treated Incidence of Psychotic Disorders in the Multinational EU-GEI Study. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2019 Jun 28];75(1):36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29214289>
5. Rojas G P, Poblete A C, Orellana G X, Rouliez A K, Liberman G C. Alteraciones metabólicas asociadas al uso de terapia antipsicótica. *Rev Med Chil* [Internet]. 2009 Jan [cited 2019 May 17];137(1):106–14. Available from: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872009000100017&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872009000100017&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
6. Wetterling T. Bodyweight Gain with Atypical Antipsychotics. *Drug Saf* [Internet]. 2001 Jan [cited 2019 May 17];24(1):59–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11219487>
7. Aguilar E, Coronas R, Caixàs A. Síndrome metabólico en pacientes esquizofrénicos con tratamiento antipsicótico. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2012 Nov 17 [cited 2019 May 17];139(12):542–6. Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775312005660>

8. Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, “Just the Facts” 5. Treatment and prevention Past, present, and future. *Schizophr Res* [Internet]. 2010 Sep [cited 2019 Jun 28];122(1–3):1–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20655178>
9. Jufe G. Síndrome metabólico inducido por antipsicóticos. El problema de la obesidad. *Rev Arg Psiquiatr* [Internet]. 2008 [cited 2019 May 17];XIX:338–47. Available from: [www.editorialpolemos.com.ar](http://www.editorialpolemos.com.ar)
10. Saiz J, Bobes J, Vallejo J, Giner J, García-Portilla M. Consensus on physical health of patients with schizophrenia from the Spanish Societies of Psychiatry and Biological Psychiatry. *Actas Esp Psiquiatr* [Internet]. 2008 [cited 2019 May 17];36(5):251–64. Available from: [https://www.1decada4.es/pluginfile.php/716/mod\\_label/intro/Consenso\\_salud\\_fisica.pdf](https://www.1decada4.es/pluginfile.php/716/mod_label/intro/Consenso_salud_fisica.pdf)
11. Moreno TA, González RT, Fleta JL, Pérez PL. Alta prevalencia de síndrome metabólico en pacientes esquizofrénicos: una revisión de la literatura. *Psiquiatr Biológica* [Internet]. 2006 Aug [cited 2019 May 17];13(4):127–35. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1134593406753532>
12. Cortés Morales B. Síndrome metabólico y antipsicóticos de segunda generación. *Rev la Asoc Española Neuropsiquiatría* [Internet]. 2011 Jun [cited 2019 May 17];31(2):303–20. Available from: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0211-57352011000200009&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-57352011000200009&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
13. IDF: International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [Internet]. 2005 [cited 2019 May 17]. Available from: [www.idf.org](http://www.idf.org)
14. Muñoz P, Gallardo R. Trastornos metabólicos en pacientes esquizofrénicos tratados con Clozapina. *Rev Chil Neuropsiquiatr* [Internet]. 2004 Jan [cited 2019 May 17];42(1):37–42. Available from: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-92272004000100005&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272004000100005&lng=en&nrm=iso&tlng=en)

15. Saari KM, Lindeman SM, Viilo KM, Isohanni MK, Järvelin MR, Laurén LH, et al. A 4-fold risk of metabolic syndrome in patients with schizophrenia: the Northern Finland 1966 Birth Cohort study. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2005 May [cited 2019 May 17];66(5):559–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15889940>
16. Spelman LM, Walsh PI, Sharifi N, Collins P, Thakore JH. Impaired glucose tolerance in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia. *Diabet Med* [Internet]. 2007 May [cited 2019 May 17];24(5):481–5. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1464-5491.2007.02092.x>
17. Stahl SM, Mignon L, Meyer JM. Which comes first: atypical antipsychotic treatment or cardiometabolic risk? *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2009 Mar [cited 2019 May 17];119(3):171–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19178394>
18. Sáez de Adana García E, Cano AI, Eizaguirre García A, López Zurbano S, Francos Ajona A, Gaviña Arenaza J, et al. Efectos adversos de antipsicóticos atípicos, diferencias según sexo. *Psiquiatr Biológica* [Internet]. 2014 Sep [cited 2019 May 17];21(3):95–101. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1134593414000657>
19. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2004 Feb 1 [cited 2019 May 17];27(2):596–601. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14747245>
20. Gardner DM, Baldessarini RJ, Waraich P. Modern antipsychotic drugs: a critical overview. *Can Med Assoc J* [Internet]. 2005 Jun 21 [cited 2019 Jun 28];172(13):1703–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15967975>
21. Jibson M, Marder S, Hermann R. Second-generation antipsychotic medications: Pharmacology, administration, and side effects - UpToDate [Internet]. UpToDate. 2006 [cited 2019 Jun 28]. Available from:

<https://www.uptodate.com/contents/second-generation-antipsychotic-medications-pharmacology-administration-and-side-effects>

22. CIBERSAM. Guía clínica y terapéutica para primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia Informe de consenso de Recomendaciones [Internet]. 2014 [cited 2019 Jun 28]. Available from: [https://www.ciberisciii.es/ficheros/SAM/GuíaPEPinfanciaAdolescencia\\_v5.0.pdf](https://www.ciberisciii.es/ficheros/SAM/GuíaPEPinfanciaAdolescencia_v5.0.pdf)
23. Agència d’Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Ministerio de Sanidad y Consumo. Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente [Internet]. Guías De Práctica Clínica En El SNS. 2009 [cited 2019 Jun 28]. Available from: <https://www.guiasalud.es/egpc/esquizofrenia/completa/index.html>
24. de Hert M, Dobbelaere M, Sheridan EM, Cohen D, Correll CU. Efectos adversos metabólicos y endocrinos de los antipsicóticos de segunda generación en niños y adolescentes: una revisión sistemática de ensayos aleatorizados, controlados con placebo y guías de práctica clínica. *Psiquiatr Biológica* [Internet]. 2011 Jul 1 [cited 2019 May 17];18(3):89–104. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1134593411000406>
25. Otsuka-Lundbeck MRe y A. Libro blanco de la intervención temprana en psicosis en España [Internet]. Madrid, España; 2018 [cited 2019 Jun 28]. Available from: [http://www.sepsiq.org/file/Enlaces/Libro blanco de la Intervención Temprana en España \(2018\).pdf](http://www.sepsiq.org/file/Enlaces/Libro blanco de la Intervención Temprana en España (2018).pdf)
26. Prestación Farmacéutica Informe Anual del Sistema Nacional de Salud . Informes, Estudios e Investigación 2018. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid 2019.
27. Meyer JM, Nasrallah HA, McEvoy JP, Goff DC, Davis SM, Chakos M, et al. The Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Schizophrenia Trial: Clinical comparison of subgroups with and without the metabolic syndrome. *Schizophr Res* [Internet]. 2005 Dec 1 [cited 2019 May 17];80(1):9–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16125372>
28. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas [Internet]. 8th edition. 2017 [cited 2019 Mar 6]. Available from:

<http://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html>

29. Parabiaghi A, Tettamanti M, D'Avanzo B, Barbato A. Metabolic syndrome and drug discontinuation in schizophrenia: a randomized trial comparing aripiprazole olanzapine and haloperidol. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2016 Jan [cited 2019 May 27];133(1):63–75. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/acps.12468>
30. Wani R, Dar M, Chandel R, Rather Y, Haq I, Hussain A, et al. Effects of switching from olanzapine to aripiprazole on the metabolic profiles of patients with schizophrenia and metabolic syndrome: a double-blind, randomized, open-label study. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet]. 2015 Mar 13 [cited 2019 Jun 27];11:685. Available from: <http://www.dovepress.com/effects-of-switching-from-olanzapine-to-aripiprazole-on-the-metabolic-peer-reviewed-article-NDT>
31. Ricapa MA, Guimas LB, Ticse R. Perfil metabólico y factores asociados en pacientes con esquizofrenia bajo tratamiento con antipsicóticos que acuden a consulta externa en el Instituto Nacional de Salud Mental (Perú). *Rev Neuropsiquiatr* [Internet]. 2017 Jan 3 [cited 2019 Jun 17];79(4):216. Available from: <http://www.upch.edu.pe/vrinve/dugic/revistas/index.php/RNP/article/view/2976>
32. Scahill L, Jeon S, Boorin SJ, McDougle CJ, Aman MG, Dziura J, et al. Weight Gain and Metabolic Consequences of Risperidone in Young Children With Autism Spectrum Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2016 May [cited 2019 May 27];55(5):415–23. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0890856716300429>
33. Mori N, McEvoy JP, Miller BJ. Total and differential white blood cell counts, inflammatory markers, adipokines, and the metabolic syndrome in phase 1 of the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness study. *Schizophr Res* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2019 May 17];169(1–3):30–5. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0920996415300013?via%3Dihub>
34. Franch Pato CM, Molina Rodríguez V, Franch Valverde JI. Síndrome metabólico y antipsicóticos atípicos. Posibilidad de predicción y control. *Rev*

- Psiquiatr Salud Ment [Internet]. 2017 Jan [cited 2019 May 17];10(1):38–44. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S188898911630091X>
35. Kraal AZ, Ward KM, Ellingrod VL. Sex Differences in Antipsychotic Related Metabolic Functioning in Schizophrenia Spectrum Disorders. *Psychopharmacol Bull* [Internet]. 2017 [cited 2019 Jun 28];47(2):8–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28626268>
  36. Storch Jakobsen A, Speyer H, Nørgaard HCB, Hjorthøj C, Krogh J, Mors O, et al. Associations between clinical and psychosocial factors and metabolic and cardiovascular risk factors in overweight patients with schizophrenia spectrum disorders – Baseline and two-years findings from the CHANGE trial. *Schizophr Res* [Internet]. 2018 Sep [cited 2019 Jun 28];199:96–102. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29501386>
  37. Kristóf E, Doan-Xuan Q-M, Sárvári AK, Klusóczki Á, Fischer-Posovszky P, Wabitsch M, et al. Clozapine modifies the differentiation program of human adipocytes inducing browning. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2016 [cited 2019 May 17];6(11):e963. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27898069>
  38. Ronsley R, Nguyen D, Davidson J, Panagiotopoulos C. Increased Risk of Obesity and Metabolic Dysregulation Following 12 Months of Second-Generation Antipsychotic Treatment in Children: A Prospective Cohort Study. *Can J Psychiatry* [Internet]. 2015 Oct [cited 2019 May 17];60(10):441–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26720191>
  39. Sjo CP, Stenstrøm AD, Bojesen AB, Frølich JS, Bilenberg N. Development of Metabolic Syndrome in Drug-Naive Adolescents After 12 Months of Second-Generation Antipsychotic Treatment. *J Child Adolesc Psychopharmacol* [Internet]. 2017 Dec [cited 2019 May 27];27(10):884–91. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/cap.2016.0171>
  40. Pozzi M, Pisano S, Marano G, Carnovale C, Bravaccio C, Rafaniello C, et al. Weight-Change Trajectories of Pediatric Outpatients Treated with Risperidone or Aripiprazole in a Naturalistic Setting. *J Child Adolesc Psychopharmacol*

- [Internet]. 2018 Mar 7 [cited 2019 May 17];29(2):133–40. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/cap.2018.0092>
41. Holka-Pokorska J, Radzio R, Jarema M, Wichniak A. The stabilizing effect of dehydroepiandrosterone on clinical parameters of metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with olanzapine - a randomized, double-blind study. *Psychiatr Pol* [Internet]. 2015 [cited 2019 May 27];49(2):363–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26093599>
  42. Bruno A, Pandolfo G, Crucitti M, Maisano A, Zoccali RA, Muscatello MRA. Metabolic outcomes of bergamot polyphenolic fraction administration in patients treated with second-generation antipsychotics: a pilot study. *J Nutr Biochem* [Internet]. 2016 Feb [cited 2019 May 17];40:32–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27846426>
  43. Huang M, Yu L, Pan F, Lu S, Hu S, Hu J, et al. A randomized, 13-week study assessing the efficacy and metabolic effects of paliperidone palmitate injection and olanzapine in first-episode schizophrenia patients. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* [Internet]. 2017 [cited 2019 May 27];81:122–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29097257>
  44. Agahi M, Akasheh N, Ahmadvand A, Akbari H, Izadpanah F. Effect of melatonin in reducing second-generation antipsychotic metabolic effects: A double blind controlled clinical trial. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 2017 Jan [cited 2019 May 27];12(1):9–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28847468>
  45. Lu M-L, Chen T-T, Kuo P-H, Hsu C-C, Chen C-H. Effects of adjunctive fluvoxamine on metabolic parameters and psychopathology in clozapine-treated patients with schizophrenia: A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res* [Internet]. 2018 Mar [cited 2019 May 27];193:126–33. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996417303687>
  46. Xu F, Fan W, Wang W, Tang W, Yang F, Zhang Y, et al. Effects of omega-3 fatty acids on metabolic syndrome in patients with schizophrenia: a 12-week randomized placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet].

2018 Dec 5 [cited 2019 May 27];1–7. Available from:  
<http://link.springer.com/10.1007/s00213-018-5136-9>

## 7. Anexos

### Anexo 1. Principales características de los artículos seleccionados.

Autor (Año)	País	Pacientes (n)	Tipo de intervención	Tratamiento farmacológico	Principales resultados	Criterios/ Puntos
Parabiaghi et al. (2015)	Italia	Pacientes esquizofrénicos (n=300)	Ensayo clínico aleatorizado 1 año	Tres grupos: 1. Aripiprazol 2. Olanzapina 2. Haloperidol	No diferencias entre grupos sobre tasas de síndrome metabólico. Olanzapina mayor tasa con 47%, haloperidol con 43% y aripiprazol con 37%. Aripiprazol no se considera seguro y efectivo.	CASPe 8
Wani et al. (2015)	India	Pacientes esquizofrénicos con síndrome metabólico con Olanzapina (n=62)	Ensayo clínico aleatorizado, 24 semanas	Dos grupos: 1. Cambio gradual de Olanzapina a Aripiprazol 2. Permanencia con Olanzapina	Parámetros síndrome metabólico empeoran con Olanzapina, y mejoran con Aripiprazol. No diferencias significativas en psicopatología.	CASPe 7

Holka-Pokorska et al. (2015)	Polonia	Hombres esquizofrénicos (n=55)	Estudio controlado con placebo, doble ciego de 12 semanas	Dos grupos: Dehidroepoandrosterona (DHEA) 100 mg + Olanzapina (15 mg/día)	No cambios en colesterol, HDL, LDL y triglicéridos. Glucemia se redujo en el grupo de DHEA. Olanzapina aumento circunferencia de la cintura e IMC	CASPe 7
Mori et al. (2015)	Estados unidos	Pacientes esquizofrénicos tratados con antipsicóticos	Estudio de revisión	No especificado. Diferentes antipsicóticos	Glóbulos blancos y adipocinas asociadas con los trastornos metabólicos en pacientes esquizofrénicos medicados con antipsicóticos.	CASPe 7
Ronsley et al. (2015)	Canadá	Pacientes pediátricos que inician tratamiento ASG (n=130)	Ensayo clínico de 1 año	Dos grupos: -Risperidona -Quetiapina	Peso aumenta en ambos grupos. 10.8 kg para la risperidona y 9.7 kg para quetiapina. IMC aumento en ambos grupos.	CASPe 7

<p>Kristof et al. (2016)</p>	<p>Hungría</p>	<p>Adipocitos humanos de adultos sanos</p>	<p>Experimento ex vivo, cultivo celular tratado con antipsicóticos y estudio genético</p>	<p>Se establecieron grupos:                      -Olanzapina                      -Ziprasidona                      -Quetiapina                      -Aripiprazol                      -Haloperidol                      -Risperidona</p>	<p>Clozapina modificó el programa de precursores de adipocitos a través de la inhibición de serotonina.                      Adipocitos son menos capaces de responder a señales termogénicas naturales contra la obesidad</p>	<p>CASPe 9</p>
<p>Ricapa et al. (2016)</p>	<p>Perú</p>	<p>Pacientes adultos esquizofrénicos (n=272)</p>	<p>Estudio transversal en tres meses</p>	<p>Tratamientos:                      Clozapina, risperidona, quetiapina, sulpirida, flufenazina, haloperidol, olanzapina</p>	<p>SM asociado a edad, antecedentes familiares de infarto de miocardio, IMC, politerapia con AGS. mayor porcentaje SM con clozapina (41.1%) y risperidona (43.1%)</p>	<p>STROBE 18</p>
<p>Scahill et al. (2016)</p>	<p>Estados Unidos</p>	<p>Pacientes pediátricos con autismo (n=124)</p>	<p>Ensayo clínico durante 24 semanas</p>	<p>Tratamiento:                      Risperidona</p>	<p>Aumento de peso de 5.4 kg, aumento de la circunferencia de la cintura. Aumento de apetito primeras 8 semanas, aumentos glucosa, HbA1 e insulina</p>	<p>CASPe 8</p>

Bruno et al (2016)	Italia	Pacientes medicados con ASG (n=15)	Ensayo clínico durante 30 días.	Tratamiento: ASG + Bergamota fracción polifenólica (BPF)	BPF reducción del peso corporal e IMC. No diferencias significativas en los demás parámetros del perfil lipídico y niveles de glucosa.	CASPe 7
Franch et al. (2017)	España	Pacientes con esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o trastorno bipolar, medicados con ASG (n=75)	Estudio prospectivo de seguimiento de 24 meses	Tratamiento: ASG + eutimizantes	No cambios significativos en parámetros físicos y bioquímicos. perímetro abdominal y cHDL basales como predictores en la evolución SM a largo plazo	CASPe 7
Huang et al. (2017)	China	Pacientes con primer ataque de esquizofrenia (n=51)	Ensayo clínico de 13 semanas	Dos grupos: -Olanzapina - Inyecciones de Palmitato de paliperidona (PP)	Ambos grupos se mostró aumento parámetros relacionados con el peso. Mayor aumento en triglicéridos en olanzapina. Mayor elevación del nivel de prolactina en el grupo PP.	CASPe 7

<p>Agahi et al. (2017)</p>	<p>Irán</p>	<p>Pacientes tratados con ASG por primera vez (n=100)</p>	<p>Ensayo clínico controlado doble ciego</p>	<p>Dos grupos: ASG + melatonina de liberación lenta ASG + placebo</p>	<p>Melatonina aumento cHDL y disminución glucemia, disminución presión arterial sistólica y aumento circunferencia de cintura, e IMC. La melatonina puede reducir algunos de los efectos del tratamiento ASG</p>	<p>CASPe 8</p>
<p>Sjo et al. (2017)</p>	<p>Dinamarca</p>	<p>Pacientes pediátricos psicóticos que no han sido medicados con ASG (n=35)</p>	<p>Retrospectivo durante 12 meses</p>	<p>Tres grupos Mixta (n=20) Aripiprazol (n=6) Quetiapina (n=9)</p>	<p>Aumento IMC, disminución cHDL. No se encontraron cambios para la presión arterial.</p>	<p>STROBE 19</p>
<p>Kraal et al (2017)</p>	<p>EEUU</p>	<p>Adultos (n=717)</p>	<p>Retrospectivo</p>	<p>Mujeres (n=287) Hombres (n=430)</p>	<p>Mayor aumento IMC mujeres (p &lt; 0.005) sobre todo con clozapina y olanzapina</p>	<p>STROBE 18</p>

Lu et al. (2018)	Taiwán	Pacientes adultos con esquizofrenia medicados con clozapina (n=85)	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego, 12 meses	Dos grupos: -Clozapina + Fluvoxamina -Clozapina + Placebo	Fluvoxamina atenuación en incremento de peso, resistencia a insulina, disminución de glucosa, triglicéridos. Pérdida del efecto clínico psicopatológico.	CASPe 8
Storch et al (2018)	Dinamarca	Adultos con esquizofrenia (n=418)	Prospectivo observacional 2 años	Seguimiento. Comparación con línea basal de parámetros biológicos y síntomas psicóticos.	Aumento IMC, circunferencia abdominal y HbA1c sobre todo con olanzapina, clozapina y quetiapina. Diferencias según estilo de vida.	STROBE 17
Xu et al. (2018)	China	Pacientes adultos con esquizofrenia medicados con olanzapina (n=80)	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego 12 semanas	Dos grupos: -Olanzapina + ácidos grasos omega 3 (OMG 3) - Olanzapina + placebo	OMG 3 disminución de triglicéridos, de TNF-alfa. Se establece que OMG 3 tiene efectos beneficiosos en SM y decrecieron los niveles inflamatorios.	CASPe 7
Pozzi et al. (2019)	Italia	Pacientes pediátricos con síntomas de comportamiento disruptivo (n=127)	Ensayo clínico I durante 2 años	Tratados con: -Risperidona -Aripiprazol	Risperidona aumento en el IMC en niños y disminución de IMC en adolescentes. Los niños tenían más riesgo de aumento de peso que los adolescentes, para risperidona y aripiprazol. Tratamiento prolongado tienden a alcanzar IMC-Z estable.	CASPe 9