

INFLUENCIA DE LOS
NEUROLÉPTICOS EN EL
DESARROLLO DEL
SÍNDROME METABÓLICO

TRABAJO DE FIN DE GRADO
GRADO EN MEDICINA



Universidad de Valladolid

Autora: María Cuaresma González

Tutora: Cristina Domínguez Martín

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	2
2. JUSTIFICACIÓN.....	3
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	3
4. DEFINICIONES.....	4
5. INTRODUCCIÓN.....	4
I. Efectos adversos de los antipsicóticos de segunda generación.....	5
II. Patogenia del síndrome metabólico.....	6
6. REVISIÓN DE ARTÍCULOS.....	7
7. NUESTRO ESTUDIO	
I. Estadística descriptiva.....	11
II. Resultados obtenidos.....	13
III. Interpretación estadística.....	14
IV. Discusión.....	16
8. RECOMENDACIONES.....	17
9. CONCLUSIONES.....	19
10. BIBLIOGRAFÍA.....	20
11. PÓSTER.....	22

RESUMEN

Introducción: Los neurolépticos son un grupo de fármacos utilizados en el tratamiento de diversas patologías de índole psiquiátrica que durante los últimos años ha visto incrementado su uso en población infantojuvenil, y con él, la incidencia de efectos secundarios indeseables en este grupo poblacional, que no solo suponen un riesgo en el presente, sino también un aumento del riesgo cardiovascular futuro.

Objetivo: Detección de complicaciones en los pacientes en tratamiento con neurolépticos atípicos con el fin de establecer un conjunto de medidas preventivas para disminuir la morbilidad derivada de su uso.

Material y métodos: Estudio prospectivo, de seguimiento a 10 meses, para analizar la evolución clínica y analítica de los pacientes del servicio de Hospital de Día de psiquiatría del niño y del adolescente del Hospital Clínico de Valladolid mediante el registro de variables antropométricas y bioquímicas al inicio y al final del estudio. Las variables cualitativas se presentan según su distribución de frecuencias y las cuantitativas con la media y la desviación típica o la mediana y la amplitud intercuartil en aquellos casos en los que no siguen una distribución normal. Para su comprobación se ha utilizado el test de Shapiro-Wilk. Las comparaciones de los valores cuantitativos se han realizado con las pruebas T de Student para muestras relacionadas o la prueba de Wilcoxon según el caso. Los datos han sido analizados con el programa estadístico IBM SPSS Statistics versión 24.0 para Windows. Aquellos valores de $p < 0,05$ han sido considerados estadísticamente significativos.

Resultados: Las variables que han experimentado cambios estadísticamente significativos han sido el IMC (p valor 0,018) y los niveles de glucosa (p -valor 0,024) y triglicéridos (p -valor 0,011).

Conclusiones: Se ha observado que el tratamiento con neurolépticos atípicos induce cambios analíticos y antropométricos. Resulta fundamental prevenir estas alteraciones, y para ello se recomienda realizar mediciones periódicas de las variables registradas en el estudio, un control más estricto de la alimentación y un aumento en las horas semanales de actividad física.

JUSTIFICACIÓN

Se realiza este trabajo para estudiar el incremento de obesidad y trastornos dislipémicos en pacientes menores de 20 años tratados con neurolépticos atípicos. En población adulta se ha estudiado ampliamente el síndrome metabólico relacionado con el empleo de este tipo de fármacos, por lo que se quiere profundizar con este estudio en población infanto-juvenil por la grave repercusión en la salud y en el futuro de estos pacientes. Además se pretende poder determinar las recomendaciones de controles analíticos y de constantes más adecuadas para prevenir y detectar este síndrome en estos pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza un estudio prospectivo con los pacientes de Hospital de Día de psiquiatría del niño y del adolescente del Hospital Clínico Universitario de Valladolid tratados con neurolépticos atípicos, con la finalidad de estudiar la aparición del síndrome metabólico en dicho grupo de población. Se llevan a cabo mediciones basales y a los 10 meses del peso, talla, IMC, frecuencia cardíaca, tensión arterial, glucemia, colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos, para poder estudiar la evolución de estos parámetros bajo la influencia de la medicación.

Las variables cualitativas se presentan según su distribución de frecuencias y las cuantitativas con la media y la desviación típica o la mediana y la amplitud intercuartil en aquellos casos en los que no siguen una distribución normal. Para su comprobación se ha utilizado el test de Shapiro-Wilk. Las comparaciones de los valores cuantitativos se han realizado con las pruebas T de Student para muestras relacionadas o la prueba de Wilcoxon según el caso.

Los datos han sido analizados con el programa estadístico IBM SPSS Statistics versión 24.0 para Windows. Aquellos valores de $p < 0,05$ han sido considerados estadísticamente significativos.

DEFINICIONES

- Síndrome metabólico: cuadro clínico caracterizado por la presencia de al menos tres de las siguientes características:
 - Colesterol HDL <40 mg/dl en varones y <50 mg/dl en mujeres
 - Glucemia basal >100 mg/dl
 - Trigliceridemia > 150 mg/dl
 - Presión arterial >130/85 mmHg
 - Perímetro abdominal >102 cm en varones y >88 cm en mujeres
- Neurolépticos: grupo de fármacos cuyo mecanismo de acción se basa en el bloqueo no selectivo de receptores dopaminérgicos. Todos excepto el Aripiprazol, cuyo mecanismo de acción se basa en el agonismo parcial de receptores dopaminérgicos, van a ser antagonistas de los mismos.
 - Típicos: Clorpromacina, Haloperidol, Flufenacina.
 - Atípicos: Clozapina, Olanzapina, Risperidona, Quetiapina, Aripiprazol, Ziprasidona y Amisulpiride.

INTRODUCCIÓN

Durante la última década la prescripción de neurolépticos atípicos en niños y adolescentes ha aumentado notablemente. Actualmente, solo seis fármacos de este grupo están aprobados para su uso en pacientes pediátricos mayores de 5 años (Olanzapina, Risperidona, Quetiapina, Aripiprazol, Aasenapina y Paliperidona), y están indicados en cualquiera de las cuatro condiciones siguientes: episodios maníacos o mixtos asociados con el trastorno bipolar tipo I, terapia coadyuvante para la depresión en el trastorno bipolar tipo I, esquizofrenia, irritabilidad asociada con los trastornos de espectro autista o en el síndrome de Tourette.¹ Sin embargo, se ha visto que en numerosas ocasiones los neurolépticos atípicos están siendo utilizados en situaciones para las que no están indicados. Estos fármacos pueden producir efectos adversos como ganancia de peso, hipertensión, dislipemia o diabetes, y si bien en adultos hay un gran número de estudios publicados al respecto, no es tanta la información de la que se dispone en niños.² Además se ha visto que en los últimos años ha habido un incremento en el desarrollo del síndrome metabólico

en pacientes en tratamiento con fármacos de este grupo. Los criterios para definir un síndrome metabólico en niños y adolescentes difieren de los establecidos en adultos, y son los siguientes: IMC \geq percentil 95, niveles de triglicéridos en sangre \geq 110 mg/dL, concentración HDL en sangre \leq 40 mg/dL, presión arterial \geq percentil 90 y glucemia \geq 110mg/dL.³⁻⁴

Efectos adversos de los neurolépticos atípicos:

Los principales efectos adversos de estos fármacos son el aumento de peso, la sedación, el aumento en los niveles de lípidos, la diabetes y el ortostatismo. Además otros efectos menos comunes son la agranulocitosis (producida sobre todo por la Clozapina), el alargamiento del QT (producido por la Ziprasidona) o los efectos extrapiramidales (mayores en el tratamiento con Risperidona). El fármaco con mayor perfil de seguridad es el Aripiprazol.

Varios estudios recogen las modificaciones antropométricas y analíticas que producen estos fármacos en la población pediátrica⁴⁻⁵⁻⁶

- I. Ganancia de peso: se ha observado que un gran porcentaje de niños en tratamiento con Clozapina u Olanzapina experimentan una ganancia ponderal progresiva. Esto es un problema de gran importancia puesto que además de aumentar el riesgo de enfermedades cardiovasculares, la obesidad en la adolescencia se ha relacionado con el aumento de enfermedad coronaria y cáncer de colon en adultos.
- II. Dislipemia: estos fármacos han mostrado un aumento en la concentración de los niveles totales de colesterol, colesterol LDL y triglicéridos, junto con un descenso en la concentración de colesterol HDL, especialmente Clozapina y Olanzapina. Este efecto no es tan acusado en niños como en adultos, pero también tiene una gran importancia.
- III. Resistencia a insulina: estos pacientes experimentan un aumento en las concentraciones plasmáticas de glucosa y un riesgo elevado de desarrollar diabetes tipo II. Aunque se sabe que también participan la predisposición genética y las concentraciones previas de glucosa basal de cada paciente, la influencia del tratamiento farmacológico es determinante.

Patogenia del síndrome metabólico:

Aunque muchos de los efectos que se producen tienen una etiología que aún no se conoce completamente, existen varias teorías que nos pueden orientar sobre la patogenia de las alteraciones metabólicas producidas por los neurolépticos atípicos.

Según Chadi A. Calarge et al.⁷ el tratamiento con estos fármacos altera la regulación del metabolismo a través del control del balance energético, obteniendo así un nuevo equilibrio que proporciona un aumento en el IMC y en el perímetro abdominal.

Emilia Matera et al.³ defienden que la resistencia a la insulina y el exceso de producción de ácidos grasos son elementos claves en su desarrollo. Utilizando como fármaco principal la Risperidona, plantean como posible mecanismo de estos efectos adversos la modulación de los niveles de serotonina y dopamina en el sistema nervioso central, la alteración del hipotálamo en el control de la saciedad y la alteración de la sensibilidad a la insulina. Esto último se explica debido a que los neurolépticos atípicos reducen la absorción tisular de glucosa bloqueando los receptores muscarínicos y los de serotonina, provocando así un estado de resistencia insulínica mediado por la acción del cortisol y la adrenalina.

Según el estudio ICARO de la Universidad de Valladolid sobre los efectos adversos de los neurolépticos,⁸ existen tres puntos importantes en referencia al efecto diabetógeno de estos fármacos. En primer lugar se trata de una relación colateral, es decir, independiente de dosis. En segundo lugar, se necesita un tiempo de exposición intermedio, y en tercer lugar existen factores de riesgo, como son: sexo femenino, ser joven y la raza negra.

También se ha estudiado el efecto de los neurolépticos en los neurotransmisores y en los transportadores de glucosa de tipo GLUT, que son una familia de proteínas que favorecen el transporte de dicha molécula a través de las membranas de los tejidos. Partiendo de la base de que los agonistas de 5HT1A aumentan la ingesta y que los agonistas del 5HT2C la disminuyen, varios de estos fármacos producen un antagonismo selectivo de 5HT2C, aumentando así la ingesta, y con ello el peso. En cuanto al efecto en los

receptores GLUT se ha demostrado que éste no está limitado a los GLUT1, GLUT2 y GLUT3, sino que afecta también al GLUT4, el cual desempeña un papel muy importante en la regulación de la sensibilidad a insulina. La disminución de la expresión del mRNA para GLUT4 y del reclutamiento de las células de superficie, producidos por el tratamiento con neurolépticos, producen la inhibición del transportador de glucosa en el tejido adiposo.⁹

Por otro lado, estos fármacos inhiben también la transmisión de la señal del mecanismo anorexigénico al hipotálamo. Se produce un aumento en la expresión del neuropéptido Y en el núcleo arcuato generando la interrupción de la señal, que finalmente desemboca en un aumento de la ingesta y obesidad.

Por último, existen un grupo de genes implicados en la susceptibilidad de aparición de estos efectos que están directamente relacionados con la regulación del apetito, como el gen del receptor 4 de la melanocortina (MC4R), el gen del receptor cannabinoide tipo 1 (CNR1), el gen del receptor 5HT2C y el gen de la leptina.⁵

REVISIÓN DE ARTÍCULOS: RESULTADOS OBTENIDOS EN OTROS ESTUDIOS

A continuación se presentan cuatro estudios realizados en niños y adolescentes, con la intención de analizar los resultados obtenidos en los mismos acerca del uso de neurolépticos atípicos y el posterior desarrollo del síndrome metabólico.

- I. Uno de los últimos estudios publicados en junio de 2017 por Emilia Matera et al.³ fue llevado a cabo en la Unidad de Neuropsiquiatría Infantil de la Universidad "Aldo Moro" en Bari, Italia. Se reclutaron 22 pacientes menores de 18 años en tratamiento con Risperidona para analizar los efectos cardiometabólicos derivados de su uso mediante un estudio de cohortes. Todos los pacientes recibieron una evaluación que incluía factores de riesgo para enfermedad cardiometabólica (antecedentes personales y familiares de diabetes, dislipemia, obesidad y enfermedades tiroideas y cardíacas.) y una valoración física, psiquiátrica y neurológica. Al inicio del estudio se midieron los datos

antropométricos (peso, talla, perímetro abdominal con su percentil e IMC con su percentil y z score.), se realizaron análisis de sangre (niveles de glucosa, TG, colesterol total, HDL, LDL, transaminasas, hormonas tiroideas y PRL), un examen cardiovascular (PAS, PAD y electrocardiograma) y una ecografía abdominal. Al cabo de entre 3-16 meses se volvieron a evaluar los datos antropométricos, la analítica y el examen cardiovascular y ultrasonográfico

Resultados: En el total de la muestra se observaron variaciones estadísticamente significativas en los valores del perímetro abdominal IMC, colesterol total y prolactina entre la primera y la segunda medición, aumentando todos ellos con respecto al valor obtenido antes de iniciar el tratamiento con Risperidona. En la *figura 1* se puede ver la evolución del IMC durante el estudio:

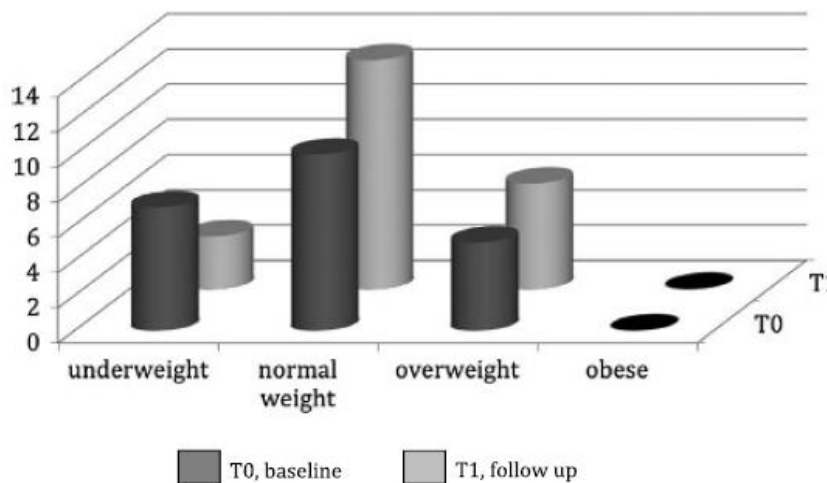


Figura 1: variación del IMC a lo largo del seguimiento

- II. En el estudio llevado a cabo por Rebecca Ronsley et al.¹⁰ En Canadá en octubre de 2015 se reclutaron 37 niños de entre 2 y 18 años para realizar un estudio de cohortes de un año de duración que evaluase el riesgo de desarrollar obesidad o alteraciones metabólicas debido al tratamiento con Risperidona y Quetiapina. Así 20 niños recibieron Risperidona como tratamiento antipsicótico y 17 niños Quetiapina. Al inicio del estudio se registraron las medidas antropométricas (peso, IMC y perímetro abdominal), y los datos analíticos (niveles de glucosa,

insulina, triglicéridos, colesterol total, HDL y LDL.) Se realizaron nuevas medidas de todos ellos a los 6 y 12 meses.

Resultados: En las medidas antropométricas se observó un aumento en todas ellas, siendo más acusado en los pacientes tratados con Risperidona. En cuanto a los cambios analíticos todos sufrieron también un incremento: aquellos tratados con Quetiapina experimentaron mayores cambios en las concentraciones de colesterol total y HDL mientras que los tratados con Risperidona aumentaron considerablemente sus niveles plasmáticos de glucosa. Además durante el seguimiento aparecieron nuevas complicaciones metabólicas no presentes previamente en estos niños. 13 niños desarrollaron sobrepeso u obesidad a los 12 meses del tratamiento (10 a los 6 meses) no viéndose diferencias entre ambos fármacos. 3 niños desarrollaron resistencia a la insulina a los 12 meses (1 a los 6 meses) siendo mayores los cambios con Quetiapina. Ninguno desarrolló DM2. 9 niños desarrollaron hipercolesterolemia a los 12 meses siendo más acusado el incremento en los tratados con Quetiapina. Por último, 10 niños desarrollaron hipertrigliceridemia al final del estudio (7 a los 6 meses) siendo mayores los cambios con Risperidona.

- III. El estudio de cohortes realizado por Celso Arango et al. ¹¹ se evaluaron durante 6 meses a 279 pacientes de entre 4 y 17 años diagnosticados de trastornos psiquiátricos según la clasificación DSM-IV. 157 niños fueron tratados con Risperidona, 44 con Olanzapina y 47 con Quetiapina. Al inicio del estudio se evaluaron las características demográficas de los pacientes junto con sus antecedentes personales y familiares. Además se tomaron datos de sus variables antropométricas (talla, peso, perímetro abdominal, PAS y PAD) y metabólicas (niveles plasmáticos de glucosa, triglicéridos, colesterol total HDL y LDL). En el primer control realizado al primer mes únicamente se evaluaron las variables antropométricas y la adherencia al tratamiento. Posteriormente, a los 3 y 6 meses se realizaron evaluaciones completas de todos los parámetros descritos al inicio.

Resultados: todos los pacientes experimentaron un aumento significativo de las variables antropométricas y metabólicas al final del estudio,

exceptuando las cifras de tensión arterial y los niveles de HDL. Se observó que tanto las alteraciones metabólicas como antropométricas se desarrollaban en los 3 primeros meses y que, dependiendo del antipsicótico usado, estos cambios continuaban en los siguientes períodos de tiempo, o no. Así, los pacientes tratados con Quetiapina no experimentaban cambios significativos más allá del tercer mes. Los cambios metabólicos más acusados surgieron en los pacientes tratados con Risperidona y Olanzapina. Los primeros presentaban, sobre todo, un aumento en los niveles de triglicéridos y de glucosa, y un aumento en la resistencia insulínica, mientras que los segundos presentaban niveles de colesterol total y LDL superiores. En cuanto al peso, las mayores ganancias se observaron en el grupo tratado con Olanzapina, seguido del de Risperidona y por último el menor efecto correspondía a la Quetiapina. Además, en algunos pacientes surgieron nuevos problemas de salud, y este riesgo se veía más aumentado en los pacientes que recibieron Risperidona y Olanzapina.

- IV. En el estudio realizado por Chadi A. Calarge et al. ⁷ para analizar los efectos cardiometabólicos, hormonales y óseos producidos por los neurolepticos se estudió a 18 niños en tratamiento discontinuo con antipsicóticos de segunda generación y a 9 niños en tratamiento continuo. Además se estableció un grupo control de 74 niños en tratamiento continuo con Risperidona. Todos los pacientes incluidos en el estudio tenían entre 7 y 17 años. En una evaluación inicial se tomaron medidas antropométricas (peso, IMC, PAS, PAD, perímetro abdominal y el porcentaje total de grasa corporal), metabólicas (niveles de glucosa, insulina, péptido C, colesterol total, HDL, LDL, y de triglicéridos) y hormonales (niveles de leptina, adiponectina, interleucina 6, prolactina y de TSH.).

Resultados: En cuanto a las variables antropométricas, el peso aumentó un 56% con el tratamiento continuo frente a un 6% con el tratamiento discontinuo. En este último grupo además el aumento de peso tendía a normalizarse con el tiempo mientras que aquellos en tratamiento continuo con neurolepticos no perdían peso. Así, durante el seguimiento

se veía como el IMC (y el IMC z score) aumentaba progresivamente en el grupo de tratamiento continuo frente al discontinuo.

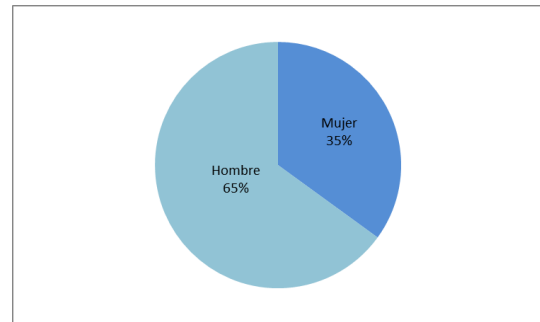
Haciendo referencia a las variables cardiometabólicas, hay que destacar que, a pesar de que ambos grupos experimentaron un aumento del colesterol total, las cifras de colesterol LDL fueron mucho mayores en el caso del tratamiento continuo. Además la incidencia de Síndrome Metabólico fue mayor también en este grupo.

NUESTRO ESTUDIO

Estadística descriptiva:

En primer lugar vamos a realizar una descripción de la muestra que hemos analizado:

Haciendo referencia al sexo: el 65% de los pacientes incluidos en el estudio son varones y el 35% son mujeres, tal y como podemos apreciar en la *figura 2*.



Con respecto a la edad, la media se sitúa en 15 años, siendo más jóvenes los varones que las mujeres.

Analizando los diagnósticos asignados a cada paciente podemos observar que el trastorno del neurodesarrollo y el psicótico son los más frecuentes, mientras que el trastorno bipolar y el trastorno de conducta sólo se presentan en un 5% de los pacientes. Estos datos se presentan en la *tabla 1* y en la *figura 3*

	Frecuencia	Porcentaje
T. Bipolar	1	5,0
T. de conducta	1	5,0
T. del neurodesarrollo	6	30,0
T. psicótico	6	30,0
TCA	4	20,0
TOC	2	10,0
Total	20	100,0

Tabla 1: distribución por diagnósticos de la muestra (TOC= trastorno obsesivo compulsivo; TCA= trastorno de la conducta alimentaria).

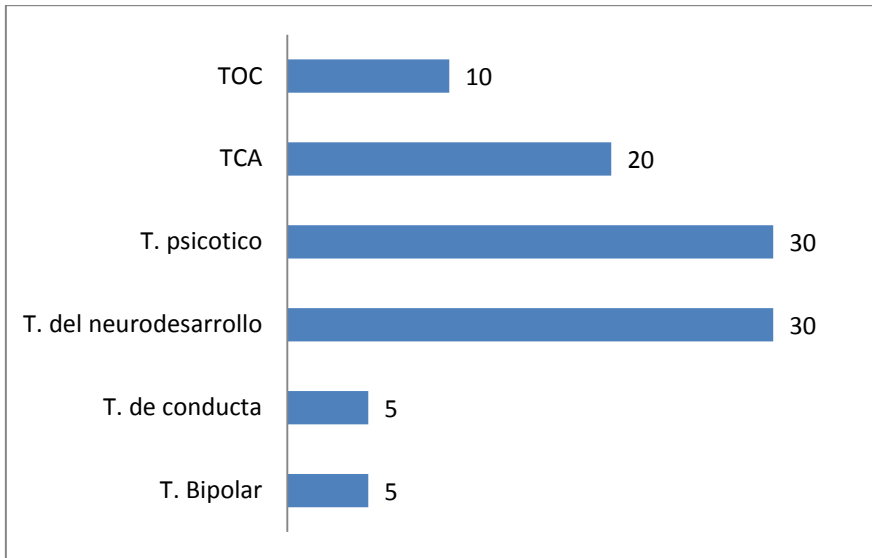


Figura 3: distribución por diagnósticos de la muestra (TOC= trastorno obsesivo compulsivo; TCA= trastorno de la conducta alimentaria)

A continuación se describen los tratamientos pautados en los individuos de la muestra en la *tabla 2* y en la *figura 4*, apreciándose que el medicamento más pautado ha sido Aripiprazol seguido de Risperidona.

	n	%
Aripiprazol	7	35,0
Aripiprazol y olanzapina	1	5,0
Olanzapina	4	20,0
Quetiapina	1	5,0
Risperidona	6	30,0
Risperidona y Aripiprazol	1	5,0
Total	20	100,0

Tabla 2: tratamientos de la muestra

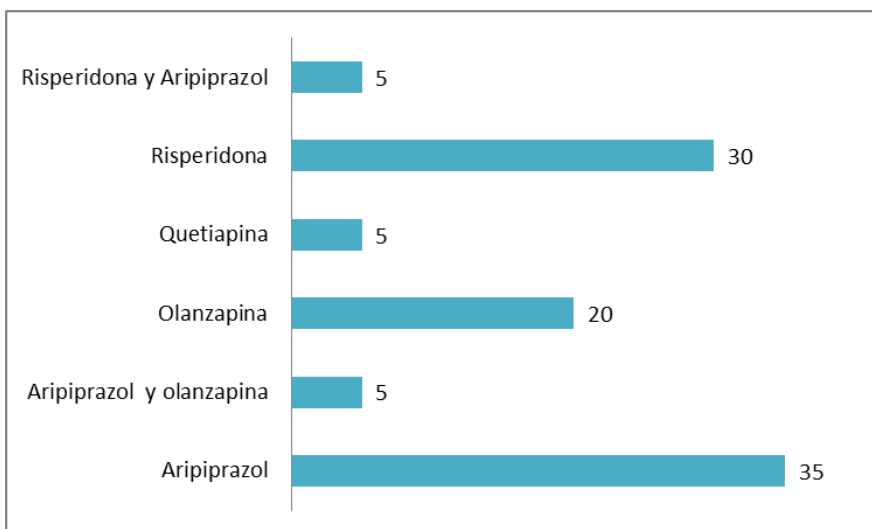


Figura 4: distribución por tratamientos de la muestra

Resultados obtenidos:

En los 20 pacientes del Hospital de Día se determinaron las siguientes variables: IMC, tensión arterial sistólica y diastólica, frecuencia cardiaca, LDL, HDL, colesterol total, triglicéridos, y niveles de glucosa. Durante la realización del estudio se tomaron mediciones basales al inicio (T1) y a los 10 meses (T2), obteniéndose los resultados que están recogidos en las *tablas 3 y 4*:

	TALLA T1 cm	TALLA T2 cm	IMC T1 Kg/m2	IMC T2 Kg/m2	TA T1 mmHg	TA T2 mmHg	FC T1 lpm	FC T2 lpm
1	158	169	17,2	20,2	113/48	116/60	62	70
2	169	170	26,3	35,5	117/70	110/68	69	63
3	161	168	21,8	28,6	141/73	123/63	81	72
4	160	160	23,6	24,38	124/75	144/94	107	68
5	129,5	138	25,7	30,5	86/51	108/64	79	79
6	165	165	15,6	20,4	117/74	108/64	103	87
7	153,5	153	16,5	17,45	108/56	107/84	76	76
8	164,5	170	26,5	26,6	137/60	105/60	82	109
9	157	157	22,3	22,2	116/76	114/60	71	72
10	151	166	22,2	19,28	90/58	90/54	57	57
11	156	160	23,3	20,65	102/58	102/58	76	76
12	145	155	23,9	25,38	122/69	122/69	91	91
13	154	166	21	22	114/63	125/70	87	85
14	142,5	144	15,2	15,9	95/60	98/60	88	85
15	150	152	23,6	24,2	120/68	105/57	85	70
16	134	139	22,6	22,4	114/75	117/83	80	109
17	162	169	16,2	16	123/72	123/72	78	88
18	162	165	15,1	17,15	117/64	88/60	93	62
19	173	174	25,4	27,4	140/75	108/53	94	67
20	122	131	15,2	15,2	114/62	103/53	75	88

Tabla 3: variables antropométricas

	COL TOTAL T1 mg/dL	COL TOTAL T2 mg/dL	LDL T1 mg/dL	LDL T2 mg/dL	HDL T1 mg/dL	HDL T2 mg/dL	GLC T1 mg/dL	GLC T2 mg/dL	TG T1 mg/dL	TG T2 mg/dL
1	100	121	40	55	44	43	88	105	60	117
2	106	159	45	91,7	46	47	75	79	75	144
3	220	221	116	104	46	42	91	73	287	200
4	135	159	71	70,4	54	55	96	119	49	68
5	166	171	93	92,8	59	50	90	80	67	141
6	182	175	47	83,2	79	79	81	105	59	64
7	140	129	76	67	47	38	93	100	87	119
8	141		70,2		55		81		79	
9	193	140	99,3	72	58	59	79	78	45	224

10	215	204	110,2	113,2	94	79,7	88	102	54	68
11	132	136	57	58	56	63	84	93	73	78
12	126	111	59,8	50,4	55	50	72	80	56	53
13	125	147	60	50	53	51	88	107	59	130
14	221	223	140,6	155	70	51	79	77	52	85
15	184	201	97,6	103,4	67	87	81	83	82	53
16	148	172	69	78,6	69	81	110	120	50	62
17	126	153	59,8	70,6	55	59	72	100	56	117
18	123	128	43,8	50,8	73	70	85	83	31	36
19	132	153	75,8	83,8	38	51	84	79	91	91
20	139	131	72	70	54,7	52	88	91	37	45

Tabla 4: variables analíticas

Interpretación de los resultados:

Las variables que siguen una distribución normal (comprobado mediante el test de Shapiro Wilk) son el colesterol HDL, la glucosa, la frecuencia cardiaca y la tensión arterial sistólica. Los resultados de estas variables han sido presentados mediante la media y la desviación estándar y se han analizado con la prueba T de student. Las variables que por el contrario no siguen una distribución normal han sido presentadas mediante la mediana y el rango intercuartílico y se han analizado mediante la prueba de Wilcoxon. Todos los resultados obtenidos en los análisis se presentan en la *tabla 5*:

	Media ± desviación	Mediana ± Amplitud Intercuartil	p-valor
IMC T1		22,2 (7,4)	0,018
IMC T2		22 (8)	
COLESTEROL T1		139 (58)	0,142
COLESTEROL T2		153 (44)	
LDL T1		71 (40,6)	0,295
LDL T2		72 (34,8)	
HDL T1	58,8 ± 13,7		0,808
HDL T2	58,3 ± 14,5		
GLUCOSA T1	85,5 ± 9		0,024
GLUCOSA T2	92,3 ± 14,7		
TRIGLICERIDOS T1		59 (25)	0,011
TRIGLICERIDOS T2		85 (68)	
FC T1	81,7 ± 12,8		0,228
FC T2	77,1 ± 12,6		
TAS T1	114,4 ± 14,2		0,321
TAST2	111,1 ± 13,2		
TADT1		68 (16)	0,91
TADT2		63 (12)	

Tabla 5: resultados

Según la tabla, las únicas variables que han experimentado cambios estadísticamente significativos han sido el IMC (p-valor 0,018) la glucemia (p-valor 0,024) y los triglicéridos (p-valor 0,011), puesto que se han considerado así aquellos cuyo p-valor ha sido $<0,05$. En los diagramas de cajas presentados en las *figuras 5, 6 y 7* podemos observar la variación de las mismas:

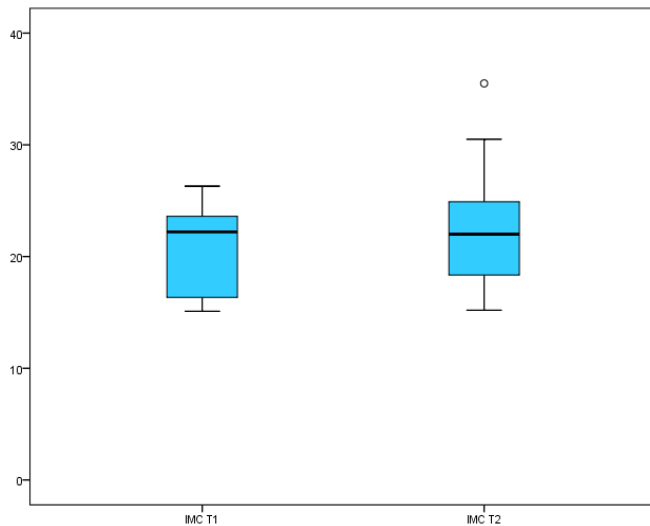


Figura 5: diagrama de cajas variable IMC

A pesar de que la media y los valores individuales del IMC aumentan significativamente, las diferencias de la mediana entre T1 y T2 son muy pequeñas. Estas variaciones pueden ser fruto del reducido tamaño muestral, una de las limitaciones del estudio.

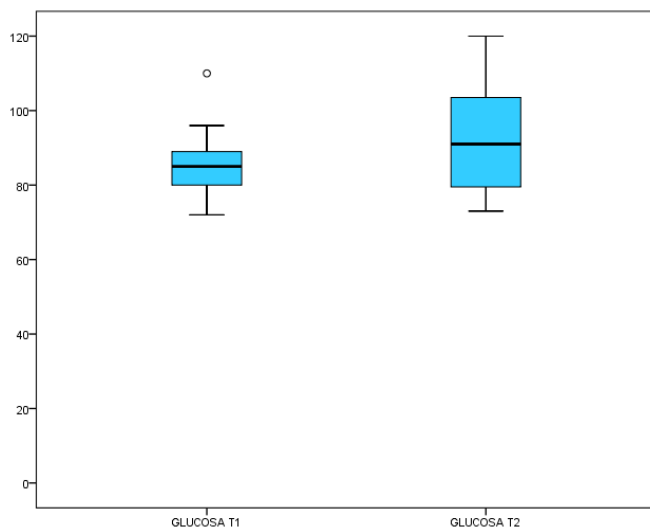


Figura 6: diagrama de cajas variable glucosa

En esta figura podemos observar como aumenta la mediana de la variable glucosa.

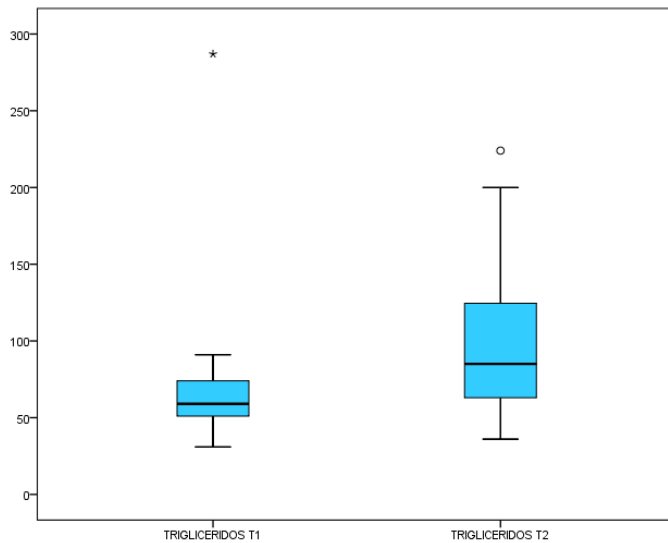


Figura 7: diagrama de cajas variable triglicéridos

En esta figura se puede observar también un aumento en la mediana de los niveles de triglicéridos.

Discusión:

La alteración de los perfiles antropométricos y bioquímicos en los pacientes incluidos en el estudio, concuerda con el desarrollo de alteraciones metabólicas que se había manifestado en otros grupos poblacionales tratados con neurolépticos atípicos. A pesar de haber conseguido el objetivo del trabajo, a continuación se presentan las principales limitaciones que presenta el estudio:

- La validez externa está reducida debido al bajo número de pacientes con los que se inició el mismo, sin embargo, a pesar de realizarse con una n tan baja, se han podido observar modificaciones tanto analíticas como antropométricas.
- A pesar de que el IMC no forma parte de la definición del síndrome metabólico del adulto, hemos hecho referencia al mismo puesto que sí que se utiliza con bastante frecuencia en pediatría, y porque en muchos de los artículos revisados sobre población infantojuvenil se hacían comparaciones en función del IMC en lugar del perímetro abdominal.

- Durante los diez meses de seguimiento ha habido un abandono (datos presentados en rojo) por falta de cumplimiento terapéutico, por lo que los resultados finales solo se pueden valorar en un total de 19 pacientes.
- En cuanto a la duración del estudio, han sido diez meses de seguimiento en los que en la mayoría de los casos ha sido un tiempo de evolución suficiente para detectar cambios en las variables. Sin embargo, en aquellas que no han sufrido modificaciones, no se puede determinar si ha sido debido a un periodo de observación corto o por una falta de repercusión del tratamiento sobre las mismas.

Gracias a los resultados obtenidos se plantea la necesidad de realizar un estudio con una muestra más grande y con un seguimiento a más largo plazo para poder detectar más alteraciones.

RECOMENDACIONES PARA LA PREVENCIÓN DEL SÍNDROME METABOLICO

Una vez revisados diferentes artículos, podemos afirmar que existen varias medidas a adoptar para prevenir el desarrollo de este síndrome en nuestros pacientes. Es de gran importancia conocerlas para poder aplicarlas desde el momento en que se preinscriban neurolépticos atípicos en menores y poder controlar así el proceso desde el inicio. Las actuaciones a llevar a cabo se basan fundamentalmente en tres pilares: monitorización de parámetros, control de la alimentación y ejercicio físico.

En el año 2003 se publicaron las recomendaciones TRAAY (Treatment Recommendations for Use Antipsychotics for Aggressive Youth). Posteriormente en 2011 dos asociaciones muy importantes a nivel mundial, AACAP (American Academy of Child and Adolescent Psychiatry) y CAMESA (Canadian Alliance for Monitoring Effectiveness and Safety of Antipsychotics in Children), publicaron unas nuevas recomendaciones.¹²⁻¹³ Los puntos fundamentales de estas últimas son:

- Historia clínica y examen físico.
- Talla, peso o IMC y perímetro abdominal.
- Presión arterial.

- Niveles de glucosa y de lípidos en sangre (LDL, HDL, colesterol total y triglicéridos).
- ECG (sólo si antecedentes personales o familiares, o en tratamiento con ziprasidona).

La periodicidad de las evaluaciones varía según las guías, pero en general deberían ser revisados cada 3 meses para poder ver la evolución de los mismos y detectar precozmente la aparición de alteraciones.

A la hora de prescribir estos fármacos, como con cualquier otro tratamiento, se debe realizar una cuidadosa evaluación del riesgo-beneficio y hacer partícipes tanto al paciente como a su cuidador. Aunque los factores de riesgo potencialmente modificables son los grandes responsables del aumento de morbimortalidad en estos pacientes, la evaluación de los aspectos de salud física es infrecuente. Los psiquiatras pueden desempeñar un papel fundamental en la mejora de su salud mediante el seguimiento de variables antropométricas y bioquímicas. Además, los profesionales sanitarios pueden ayudar a educar y motivar a las personas con enfermedad mental grave para abordar su estilo de vida óptimo.⁸ Educar sobre los posibles efectos adversos de la medicación es un componente esencial de la prevención, y con unos sencillos consejos sobre la importancia de adoptar un estilo de vida saludable se puede disminuir notablemente la incidencia de complicaciones. Algunas de estas pautas son: reducción o eliminación de bebidas azucaradas, incrementar el consumo de fibra, de frutas y de verduras, disminuir los hábitos sedentarios y realizar ejercicio moderado regularmente (30 minutos al día).

Para finalizar, se citan algunas de las recomendaciones a asumir por parte de los psiquiatras recogidas en el boletín número 22 del Estudio ICARO:⁸

- Asumir la responsabilidad de la salud física del paciente.
- Revisar la historia personal y familiar del paciente al inicio del estudio para identificar los pacientes de alto riesgo y para asegurar la detección temprana de los cambios en los parámetros críticos.
- Usar un algoritmo, ficha de seguimiento, o tabla de riesgo durante la selección del paciente.

- Si aumenta de peso (> 5 % del peso inicial) , presenta alteraciones de la glucosa, hiperlipidemia, o se producen otros efectos adversos durante el tratamiento, considerar cambiar a medicamentos con perfiles de riesgo más bajos.
- Comunicar los resultados de monitorización a los equipos de atención primaria y servicios especializados, incluyendo endocrinología y cardiología.
- Fomentar colaboraciones sólidas con estos especialistas médicos y otros servicios de salud profesionales.
- Incluir modificaciones de estilo de vida en los programas de educación y tratamiento para pacientes con enfermedad mental grave, incorporando la nutrición, el ejercicio y las estrategias de comportamiento.
- Esforzarse para fomentar y mejorar la adherencia del paciente a tratamientos psiquiátricos, médicos e intervenciones conductuales.
- Apoyar el bienestar, la responsabilidad del empoderamiento individual y personal, como opciones saludables para la recuperación y promoción de los esfuerzos individuales.

CONCLUSIONES

Se ha observado que el tratamiento con neurolépticos atípicos induce cambios estadísticamente significativos en el IMC y en los niveles de glucosa y de triglicéridos. A pesar de que no se desarrolle un síndrome metabólico completo, se trata de alteraciones importantes que pueden repercutir negativamente en el futuro de nuestros pacientes, por lo que una prevención de estas alteraciones resulta fundamental. Para ello se recomienda realizar monitorización precoz y posterior seguimiento de las variables registradas en el estudio, un control más estricto de la alimentación y un aumento en las horas semanales de actividad física. Estas pautas deberían ser conocidas y ejecutadas por todos los profesionales sanitarios que prescriban tratamiento con este tipo de fármacos, tanto para pacientes pediátricos como adultos, pues los beneficios de una prevención precoz pueden ser de gran utilidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nolt VD, Kibler AV, Wilkening L, Fabian TJ. Second-Generation Antipsychotic Utilization and Metabolic Parameter Monitoring in an Inpatient Pediatric Population: a Retrospective Analysis. *CrossMark*. January 2017; 10(5) 80-95.
2. Bai Y-M, Li C-T, Tsai S-J, Chen M-H, Su Y-P. Metabolic syndrome and adverse clinical outcomes in patients with bipolar disorder. *BMC Psychiatry*. 2016; 16(9) 176-99.
3. Matera E, Margari L, Palmieri VO, Zagaria G, Palumbi R, Margari F. Risperidone and Cardiometabolic Risk in Children and Adolescents. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. June 2017; 37(3) 12-35.
4. Correll CU, Penzner JB, Parikh UH, Mughal T, Javed T, Carbon M et al. Recognizing and Monitoring Adverse Events of Second-Generation Antipsychotics in Children and Adolescents. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*. 2006; 15(40) 316-37.
5. Jesus C, Jesus I, Agius M. What evidence is there to show which antipsychotics are more diabetogenic than others? *Psychiatria Danubina*. 2015; 27(12) 55-90.
6. Franch Pato CM; Molina Rodriguez V; Franch Valverde JI. Síndrome metabólico y antipsicóticos atípicos. Posibilidad de predicción y control. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*. 2016; 10(21) 112-5.
7. Calarge CA, Nicol G, Schlechte JA, Burns TL. Cardiometabolic Outcomes in Children and Adolescents Following Discontinuation of Long-Term Risperidone Treatment. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2014; 24(3) 67-1.
8. Carvajal Garcia Pando A. Estudio ICARO: Seguimiento de pacientes tratados con antipsicóticos. [Internet] Boletín nº22. Universidad de Valladolid. 2013. [citado 1 abril 2018]. Disponible en:

https://www.5uva.es/estudioicaro/descargas/boletines/Boletin%2022_Estudio%20Icaro.pdf

9. Miron IC, Baroana VC, Popescu F, Ionica F. Pharmacological mechanisms underlying the association of antipsychotics with metabolic disorders. *Curr Health Sci J.* 2014;(40) 259-64.
- 10 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.* 2015; 60(60) 419-21.
- 11 Arango C, Giráldez M, Merchán-Naranjo J, Baeza I, Castro-Fornieles J, Alda JA et al. Second-Generation Antipsychotic use in children and adolescents: a six month prospective cohort study in Drug-naïve patients. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry.* November 2014; 53(11) 6-14.
- 12 Rodday AM, Parsons SK, Mankiw C, Correll CU, Robb AS, Zima BT et al. Child and Adolescent Psychiatrists' Reported Monitoring Behaviors for Second Generation Antipsychotics. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology.* 2015; 25(4) 322-9.
- 13 Rojas P, Poblete C, Orellana X, Rouliez K, Liberman C. Atypical antipsychotic induced weight gain and metabolic disorders. *Med Chil.* 2009;(137) 16-23.

INFLUENCIA DE LOS NEUROLÉPTICOS EN EL DESARROLLO DEL SÍNDROME METABÓLICO



María Cuaresma González, Cristina Domínguez Martín

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS:

Se pretende detectar precozmente las repercusiones analíticas y antropométricas derivadas del uso de neurolépticos atípicos en población infanto-juvenil debido al incremento de obesidad y trastornos dislipémicos en pacientes tratados con este grupo de fármacos.

MATERIAL Y MÉTODOS:

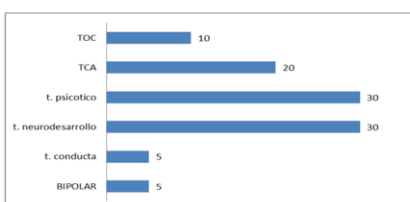
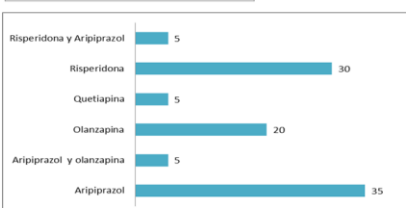
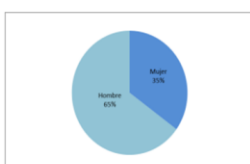
Estudio prospectivo con 20 pacientes de Hospital de Día de psiquiatría del niño y del adolescente del Hospital Clínico Universitario de Valladolid tratados con neurolépticos atípicos.

Variables: IMC, tensión arterial, frecuencia cardiaca, colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos, y glucosa.

Análisis y comparación de variables: T de student y prueba de Wilcoxon

Interpretación de resultados: IBM SPSS Statistics

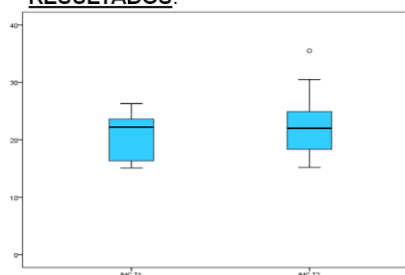
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA:



CONCLUSIONES:

- El tratamiento con neurolépticos atípicos induce cambios estadísticamente significativos en el IMC y en los niveles de glucosa y de triglicéridos.
- Importancia de la prevención: monitorización precoz, control de la alimentación y ejercicio físico.

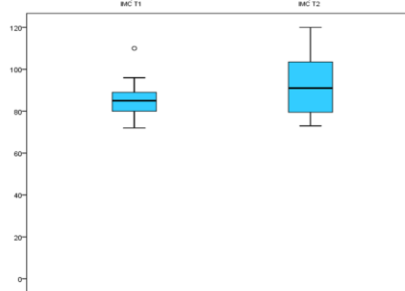
RESULTADOS:



Mediana ± rango intercuartílico

- T1 (22,2 ± 7,4)
- T2 (22 ± 8)

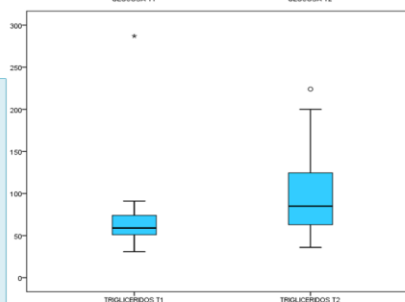
p-valor 0,018



Mediana ± rango intercuartílico

- T1 (85 ± 11)
- T2 (91 ± 26)

p-valor 0,024



Mediana ± rango intercuartílico

- T1 (59 ± 25)
- T2 (85 ± 68)

p-valor 0,011