

**El síndrome metabólico en pacientes en tratamiento
con antipsicóticos atípicos.**

Medidas higiénico-dietéticas de prevención.

Trabajo de Fin de Grado en Nutrición Humana y Dietética.

Curso académico 2013/2014

Autora: Estefanía García García

Tutor: Dr. Vicente Molina Rodríguez

Resumen

Los pacientes con enfermedad mental grave, en especial esquizofrenia, tienen un riesgo de padecer síndrome metabólico más elevado que el de la población general. Dicho síndrome es una entidad clínica representada por trastornos metabólicos que conforman una serie de factores de riesgo como son: obesidad abdominal, dislipemia aterogénica, hipertensión, resistencia a la insulina, y un estado protrombótico y proinflamatorio. La introducción de los antipsicóticos atípicos en los tratamientos de esta enfermedad ha supuesto un incremento del riesgo cardiovascular del que parten en ocasiones estos pacientes implicando alteraciones en el control de la saciedad desembocando en un aumento de peso, además de resistencia a la insulina, hiperinsulinemia y dislipemia. Monitorizar los parámetros metabólicos, el peso corporal y otras mediciones antropométricas hacen que sea posible la intervención para reducir el impacto metabólico de los antipsicóticos cuando esto ocurre, siendo necesario en ocasiones cambiar el tratamiento si el fármaco tiene implicaciones metabólicas importantes, como la clozapina o la olanzapina a otro con menor riesgo cardiovascular como la ziprasidona o el aripipazol. Existen evidencias de que la intervención nutricional, la práctica de ejercicio físico regular y, en definitiva, la educación en hábitos saludables supone una mejoría del perfil metabólico y de la calidad de vida del paciente una vez comenzado el tratamiento. Esta revisión bibliográfica pretende explorar la relación entre el síndrome metabólico y el tratamiento con antipsicóticos atípicos y proponer medidas higiénico-dietéticas adecuadas para ralentizar el desarrollo de la enfermedad cardiovascular y con ello, la muerte prematura.

Palabras clave: Síndrome Metabólico, Antipsicóticos Atípicos, Esquizofrenia, Resistencia a la Insulina, Intervención Nutricional

Abstract

Patients with severe mental illness, specially schizophrenia, have an increased risk of developing metabolic syndrome compared with the general population. This syndrome is characterized by abdominal obesity, atherogenic dyslipidemia, arterial hypertension, insulin resistance and a prothombotic and proinflammatory state. The introduction of atypical antipsychotic as a treatment for this illness has been associated to an increase of the cardiovascular risk in patients who already have this risk from baseline. These drugs have a control stimulating effect on appetite, which results on a weight gain, as well as an insulin resistance, hyperinsulinemia and dyslipidemia. Clinical attention must be given to monitoring for this syndrome and minimizing metabolic risks associated

with antipsychotic treatment. When metabolic disorders appear, as usually happens with clozapine and olanzapine, the recommendation is to switch to drugs with less secondary effects, for instance, to ziprasidone or aripiprazole. There is evidence that nutritional intervention, physical exercise and, in short, health education means an improvement in metabolic profile and in quality of patient's life once the treatment has started. The aim of this literature review is to explore the relationship between metabolic syndrome and atypical antipsychotic treatment and to suggest nutritional intervention in order to draw out the development of the cardiovascular disease and, with that, premature death.

Keywords: Metabolic Syndrome, Atypical Antipsychotic, Schizophrenia, Insulin Resistance, Nutritional Intervention

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN/JUSTIFICACIÓN	5
OBJETIVOS	6
DESARROLLO	7
SÍNDROME METABÓLICO	7
DEFINICIÓN	7
Obesidad central	8
Dislipemia aterogénica	9
Hipertensión arterial	9
Resistencia a la insulina y glucosa elevada en sangre	10
Estado protrombótico y proinflamatorio	12
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	13
PREVALENCIA DEL SÍNDROME METABÓLICO	13
RELACIÓN ENTRE ESQUIZOFRENIA Y SÍNDROME METABÓLICO	16
SÍNDROME METABÓLICO Y ANTIPSICÓTICOS	16
PREVALENCIA DEL SÍNDROME METABÓLICO EN PACIENTES TRATADOS CON ANTIPSICÓTICOS	18
ANTIPSICÓTICOS Y ALTERACIONES METABÓLICAS ESPECÍFICAS	20
Aumento de peso	20
Alteración de la glucosa y resistencia a la insulina	21
Dislipemia	22
MEDIDAS HIGIÉNICO-DIETÉTICAS	23
INTERVENCIÓN DIETÉTICA	24
OBJETIVOS	25
DIETA MEDITERRÁNEA	26
EJERCICIO FÍSICO EN EL SÍNDROME METABÓLICO	28
CONCLUSIONES	30
BIBLIOGRAFÍA	32

INTRODUCCIÓN/JUSTIFICACIÓN

Se considera que, los antipsicóticos de segunda generación o atípicos, tienen menor riesgo de producir efectos adversos de tipo extrapiramidal e hiperprolactinemia comparados con los de primera generación o típicos⁶⁷. Sin embargo, existe evidencia de que los primeros incrementan el riesgo de un aumento de peso significativo y otras alteraciones metabólicas que podrían reducir la expectativa de vida en los pacientes que necesiten estos fármacos⁸⁰.

El paciente con enfermedad mental grave como la esquizofrenia o el trastorno bipolar presenta un elevado riesgo de mortalidad, y casi el doble de riesgo de muerte por una enfermedad cardiovascular que la media^{78,79}. El hecho de que la prevalencia de enfermedad cardiovascular sea tan alta se debe a que estos pacientes presentan más comúnmente sobrepeso, hipergliceridemia, hipertensión, dislipemia y una tasa de tabaquismo mayor. En parte, estos riesgos cardiovasculares se atribuyen a un estilo de vida poco saludable, incluyendo una dieta pobre en variedad y nutrientes, y un comportamiento sedentario²⁰. Tras la introducción de los antipsicóticos atípicos, se ha tardado más de una década en llegar a entender que algunos de ellos poseen propiedades que pueden desembocar en riesgos cardiometabólicos significativos en muchos pacientes, y que, estos cambios metabólicos son dependientes de la dosis administrada⁸⁰, por tanto, se suman a los factores que predisponen a estos pacientes a la enfermedad cardiovascular.

Por estas razones, la introducción de hábitos saludables mediante los que se pueda llevar un control sobre la alimentación, fomentar la práctica de actividad física diaria o llegar a eliminar el tabaquismo, pueden ser propuestos como una intervención adecuada para revertir la tendencia al aumento de la prevalencia de esta entidad clínica en los pacientes psiquiátricos y reducir de esta forma las enfermedades cardiovasculares asociadas.

OBJETIVOS

- El objetivo de este trabajo es explorar la relación entre el síndrome metabólico y la esquizofrenia, y más concretamente, con la administración de fármacos antipsicóticos de segunda generación, y ver de qué manera afecta al estado nutricional del paciente.
- En segundo lugar, se pretende proponer medidas dietéticas de intervención que prevengan el síndrome metabólico en pacientes con esquizofrenia o enfermedad mental grave, o, que una vez diagnosticado, ralenticen su evolución hacia una muerte prematura.

DESARROLLO

Síndrome metabólico

Definición

El concepto de síndrome metabólico ha existido desde hace al menos 90 años, siendo descrito por primera vez por Eskil Kylin en los años 20 como un conjunto de alteraciones clínicas entre las que se encuentra la hipertensión, la hipergliceridemia y la gota¹. Más tarde, avanzados los años 40, Vague prestó especial atención a la obesidad en la que el depósito de grasa tiene una distribución central (obesidad andrógina), asociándola a las alteraciones metabólicas relacionadas con la diabetes tipo II y con la enfermedad cardiovascular, manifestadas también en este síndrome². No es hasta 20 años después, cuando se documenta la aparición simultánea de obesidad, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia e hipertensión. Más tarde, Reaven, define el síndrome metabólico como una consecuencia de alteraciones cardiometabólicas asociadas a la resistencia a la insulina.

Citando a Luengo, el síndrome metabólico es un conjunto de signos clínicos que definen una situación patológica cuyo núcleo radica en la resistencia a la insulina, y que gira en torno a la obesidad visceral y a la disfunción del tejido graso. Luengo da protagonismo en esta entidad clínica al adipocito, que es capaz, señala, de regular su propio metabolismo e influir en el manejo de la glucosa, la insulina y los lípidos. El complejo humoral e inflamatorio que circunda la función adipocitaria alterada tiene relación también con el desarrollo de la diabetes tipo II por la misma resistencia a la insulina¹⁴.

En la actualidad se acepta el denominador común de la resistencia a la insulina para la mayoría de los casos, que junto a la obesidad, son los dos componentes clave del síndrome metabólico¹⁵. De manera que el síndrome metabólico se puede describir como una entidad clínica heterogénea representada por la concurrencia de trastornos metabólicos y vasculares que conforman una constelación de factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Éstos incluyen obesidad abdominal, dislipemia aterogénica, hipertensión, glucosa elevada en sangre, además de un estado protrombótico y proinflamatorio. Aunque la susceptibilidad genética es esencial, el síndrome metabólico es infrecuente en ausencia de obesidad e inactividad física¹⁵.

Obesidad central

Si clasificamos la obesidad morfológicamente, las mediciones de la cintura o circunferencia abdominal o del índice cintura-cadera, nos darán la información necesaria para determinar el patrón de distribución de la grasa del individuo. De esta forma, tendremos la obesidad de tipo androide si la distribución se centra en la zona abdominal, y la obesidad ginoide, donde la acumulación del tejido adiposo se produce en la parte inferior del cuerpo: las caderas y la región gluteofemoral⁷.

El concepto de tejido adiposo como un reservorio energético, aislante térmico o como una protección física, ha quedado obsoleto. Hoy en día se sabe que el tejido adiposo es un órgano complejo y metabólicamente activo con funciones endocrinas. Entre las proteínas con efectos metabólicos que este tejido secreta se encuentra la leptina, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), la interleuquina 6 (IL-6), el inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1) o la adiponectina⁸. La leptina provee señales de saciedad a través de sus acciones sobre el sistema nervioso central, en receptores ubicados en el hipotálamo. Los niveles de ésta adipocina se reducen durante el ayuno y se relacionan estrechamente con la masa corporal ya que disminuyen con la reducción ponderal. Además, el TNF α y otras citocinas proinflamatorias, glucosa, insulina, angiotensina II y endotelina favorecen la liberación de leptina al actuar sobre el adipocito. Existe una resistencia a la leptina en pacientes obesos con incremento de su producción, la cual, es un marcador independiente asociado con la resistencia a la insulina y la obesidad abdominal, y puede constituir un componente adicional del síndrome metabólico. En cuanto al TNF α , éste estimula la producción de radicales libres, provoca resistencia a la insulina y es anorexígeno. Se ha sugerido que la IL-6 pueda participar en el desarrollo aterosclerótico, ya que las células de las lesiones ateromatosas expresan esta interleuquina. Por otro lado, estimula la producción de proteína C reactiva en el hígado, pudiendo favorecer de esta manera el daño vascular. La adiponectina es segregada casi exclusivamente por los adipocitos y presenta propiedades antiaterogénicas y sensibilizantes de la insulina. Al contrario que la leptina, la concentración de ésta es más baja en obesos⁹.

La adiponectina, tal y como lo describe Mascareño et al.³⁸, es una citoquina antiinflamatoria producida exclusivamente por los adipocitos. Ésta, mejora la sensibilidad a la insulina a la vez que inhibe varios pasos en el proceso inflamatorio. En el hígado, inhibe la expresión de enzimas gluconeogénicos y la producción endógena de glucosa. En el músculo, incrementa el transporte de glucosa y fomenta la oxidación de los ácidos grasos, efectos que derivan de la activación de la AMP

quinasa. Los estudios indican que a mayores concentraciones de glucosa e insulina, en sujetos con resistencia a la insulina, se dan menores niveles séricos de adiponectina, independientemente de la edad, sexo y etnia. Basándose en las correlaciones entre la relación de la adiponectina con el índice HOMA, que permite realizar estimaciones de resistencia insulínica y función de la células β pancreáticas mediante la concentración de la glucosa y la insulina plasmáticas en ayunas, y la relación adiponectina/insulina/glucosa, se ha declarado a la adiponectina como un potente parámetro predictivo de sensibilidad insulínica. La adiponectina inhibe indirectamente la secreción y señalización del TNF α en macrófagos y células endoteliales. Con ello, disminuye la producción de citocinas pro-inflamatorias y de moléculas de adhesión en el endotelio vascular, disminuyendo así la reacción inflamatoria.

Por tanto, las funciones antidiabéticas, anti-hipertensivas, antiinflamatorias, anti-aterogénicas y anti-oncogénicas de la adiponectina, la colocan como una pieza clave en la relación de la obesidad con el síndrome metabólico y sus complicaciones³⁸.

Dislipemia aterogénica

La capacidad aterogénica que posee la dislipemia consiste en una elevación de la apolipoproteína B (apoB), triglicéridos, el alto nivel de lipoproteína de baja densidad (LDL) en sangre, y los bajos niveles de lipoproteína de alta densidad (HDL) en la misma⁵. Los altos niveles de ácidos grasos libres son captados por el hígado, donde existe una elevada actividad de la triglicérido lipasa hepática, favoreciendo un aumento en la síntesis de la apoB, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y, de forma secundaria, hipertrigliceridemia. Como las LDL derivan del metabolismo de las VLDL, puede existir un aumento de las primeras. Por otro lado, el poder aterogénico de estas partículas está incrementado, debido a la frecuente alteración en su composición: las partículas VLDL se encuentran enriquecidas de apoB y las LDL de triglicéridos, lo que las hace más pequeñas y densas⁷.

Hipertensión arterial

La obesidad de los pacientes con síndrome metabólico es el componente que tiene una mayor relación con el desarrollo de la hipertensión arterial (HTA). Si los pacientes pierden peso, se consigue una disminución de la tensión arterial, pero si no lo hacen, la presión alta se mantiene¹⁰. En el desarrollo de la HTA se ven implicados, entre otros, factores genéticos, una hiperactividad del sistema nervioso central, la disfunción endotelial y problemas hormonales (alteraciones en el sistema renina-angiotensina-

aldosterona, secreción adiposa, etc.), además de las influencias relacionadas con el estilo de vida (dieta, sedentarismo).

La activación del sistema nervioso simpático, inducida por el exceso de insulina circulante que no se une a su receptor (resistencia), y por el aumento de péptidos como la leptina, hace que se active el sistema renina-angiotensina, dando lugar a un aumento de la retención de sodio. El aumento del tono vascular, la alteración de los péptidos secretados por el tejido adiposo y el exceso de retención de sodio por el riñón desembocan en la HTA propia del paciente obeso con síndrome metabólico¹¹.

Se ha visto que la angiotensina II produce estrés oxidativo, induce elevación del TNF α , afecta al receptor de insulina y además participa en la activación y disfunción del endotelio, todo ello implicado en el daño endotelial y la aterosclerosis¹².

Resistencia a la insulina y glucosa elevada en sangre

La resistencia a la insulina juega un papel central en el origen de este síndrome. Se puede definir como un estado de respuesta a concentraciones normales circulantes de insulina inferior a lo normal, que conlleva alteraciones en el transporte, metabolismo y/o almacenamiento de la glucosa¹⁷.

Una de las alteraciones que contribuyen al desarrollo de esta resistencia es la abundancia de ácidos grasos circulantes en plasma. Éstos, unidos a la albúmina plasmática, derivan principalmente de los reservorios de triglicéridos del tejido adiposo liberados mediante la acción de una lipasa dependiente de AMP cíclico. Los ácidos grasos derivan también de la lipólisis de las lipoproteínas ricas en triglicéridos llevada a cabo por la lipoproteína lipasa. Cuando se desarrolla la resistencia a la insulina, el incremento de la lipólisis del tejido adiposo produce más ácidos grasos, los cuales podrían inhibir el efecto antilipolítico de la insulina, creando más lipólisis adicionalmente. Se propone, en relación a este hecho, que los ácidos grasos libres podría estimular la liberación de glucosa hepática a través del incremento en la producción de ATP y NADH y por la mayor actividad del enzima piruvato carboxilasa (enzima neoglucogénica clave) inducido por acetil-CoA. La insulina, mediante la interrupción de la llegada de ácidos grasos al hígado suprimiendo la lipólisis, lograría reducir la liberación hepática de glucosa. Sin embargo, cuando existe un estado de resistencia a la insulina periférica, la capacidad de la hormona para reducir el flujo de ácidos grasos procedentes del tejido adiposo se vería disminuía, haciendo, de este modo que haya una constante llegada de ácidos grasos al hígado, y liberando de esta forma más glucosa hepática¹⁹.

Entre los defectos de la acción de la insulina en el metabolismo de la glucosa, está incluida la deficiente capacidad de la hormona para suprimir la producción de glucosa por el hígado y el riñón, y para mediar en la captación de glucosa y su metabolismo en los tejidos sensibles a la insulina, aquellos en los que está presente en su membrana el transportador GLUT-4, como son el músculo esquelético y el tejido adiposo. Concretamente, en el músculo esquelético de pacientes que desarrollan esta resistencia a la hormona se ha observado, en los estadios más primarios, una reducción en la expresión de GLUT-4, y en la captación de glucosa consecuentemente. Seguido de este hecho, el metabolismo no oxidativo de la glucosa disminuye, así como la síntesis de glucógeno. El agravamiento de estos fenómenos desemboca en un estado severo de hiperglucemia, que llevará a complicaciones en otros tejidos.^{1,18}

La relación que guarda la intolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina está demostrada por varios estudios, tanto en humanos como en animales. Para compensar los defectos de la acción de la insulina, la secreción de ésta debe ser modificada para mantener la glucemia y, si este mecanismo de compensación falla, predominan los defectos causados por la deficiente secreción de insulina.

La resistencia a la insulina en las células beta del páncreas, implica que las señales que originan la secreción de insulina dependiente de glucosa han sido modificadas, y los ácidos grasos son los principales candidatos. Aunque los ácidos grasos pueden estimular la secreción de insulina, la exposición progresiva y prolongada al exceso de concentración de estos ácidos terminará repercutiendo en la secreción de insulina. El mecanismo para esta alteración se atribuye a la lipotoxicidad mediante varios y diferentes mecanismos.

La secreción de insulina puede autoregularse mediante el mecanismo feedback. La importancia de este sistema se ha visto en experimentos con roedores, en los cuales el receptor de insulina tisular se había eliminado. Cuando el receptor de insulina se elimina en el músculo esquelético, la hiperglucemia no se produce. Sin embargo, progresivamente se desarrolla intolerancia a la glucosa y diabetes.

La resistencia a la insulina está presente en la mayoría de gente con síndrome metabólico. Está fuertemente asociada con los otros componentes del síndrome¹³, y produce una serie de cambios que repercuten globalmente en el estado del paciente con síndrome metabólico, pero que no están incluidos en los criterios diagnósticos de la enfermedad. El estilo de vida marca de forma clave el desarrollo y mantenimiento

del estado de esta resistencia, que se ve seriamente perjudicada cuando el paciente es fumador o lleva un estilo de vida sedentario. La resistencia a la insulina también incide en el estado protrombótico del que se hablará más adelante, provocando un incremento del fibrinógeno, del activador del inhibidor de plasminógeno 1 (PAI1) y de la viscosidad. Es llamativa la alteración de los marcadores de inflamación que conlleva, observándose un aumento en el recuento de glóbulos blancos, de la interleuquina 6, así como del factor de necrosis tumoral α , de la resistina y de la proteína C reactiva, y una disminución clave de la adiponectina. A nivel vascular, la resistencia a la insulina asocia una microalbuminuria y, además, una serie de cambios adicionales como un aumento del ácido úrico, de la homocisteína, o incluso provocando una esteatosis hepática no alcohólica, un síndrome de ovario poliquístico o una apnea obstructiva del sueño ¹.

Estado protrombótico y proinflamatorio

En una situación de síndrome metabólico, los ácidos grasos son liberados en gran cantidad desde el tejido adiposo. En el hígado, estos ácidos grasos libres, producen un aumento en la liberación de glucosa, triglicéridos y en la secreción de VLDL. Asociada a estas anomalías está la reducción en el colesterol HDL y el aumento en la cantidad de LDL. Los ácidos grasos libres reducen también la sensibilidad a la insulina en el músculo mediante la inhibición de la captación de glucosa mediada por insulina. Entre los defectos asociados se incluye una reducción del catabolismo de la glucosa y una acumulación de triglicéridos. Por tanto, el aumento de la glucosa circulante y los ácidos grasos libres incrementan la secreción pancreática de insulina resultando en una hiperinsulinemia. Ésta puede causar una mejora de la reabsorción de sodio y un aumento de la actividad simpática del sistema nervioso contribuyendo a la hipertensión. Producida por una variedad de células en el tejido adiposo, incluyendo adipocitos y monocitos derivados de macrófagos, la secreción de IL6 y TNF α se vé aumentada, lo que da lugar a una mayor resistencia a la insulina y lipólisis, que contribuye al aumento en la circulación de ácidos grasos libres. La IL6 y otras citoquinas también se ven aumentadas en la circulación y aumentan la producción hepática de glucosa, la producción de VLDL por el hígado y la resistencia a la insulina en el músculo. Las citoquinas y los ácidos grasos libres también incrementan la producción de fibrinógeno y PAI1 por el hígado, que complementa la producción de PAI1 por el tejido adiposo. Esto resulta en un estado protrombótico. La reducción en la producción de la adiponectina, que es antiinflamatoria y sensibilizante de la insulina puede contribuir a este estado proinflamatorio¹.

En resumen, el estado protrombótico propio del síndrome metabólico tiene su origen en una elevación en la sangre del fibrinógeno, PAI1, y una disminución de la adiponectina⁶, resultante de las anomalías anteriormente citadas. Este estado posee un papel importante en la génesis de las anomalías vasculares³. Sus valores se ven aumentados con el incremento del grado de obesidad. Así, una conjunción de la disfunción endotelial, la hiperactividad plaquetaria, las alteraciones de la coagulación y de la fibrinólisis desemboca en un estado protrombótico⁴.

Otro de los factores de riesgo que incluye el síndrome metabólico es un estado proinflamatorio causado por la elevación en sangre de la proteína C reactiva.

Criterios diagnósticos

Aunque el concepto de síndrome metabólico había sido aceptado con anterioridad, no es hasta 1998 cuando surge la iniciativa de desarrollar una definición reconocida a nivel internacional por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS), con el objetivo además, de proveer de una herramienta de diagnóstico a investigadores y personal sanitario. Posteriormente, el National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP:ATP III), y el Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR), proponen sus propias definiciones. Las tres tienen en común los componentes esenciales para el diagnóstico, que son: la intolerancia a la glucosa, la obesidad, la hipertensión y la dislipemia; sin embargo, difieren en algunos detalles. En mayo de 2004, un grupo de expertos de la Federación Internacional de Diabetes (IDF en sus siglas en inglés), plantean una nueva modificación en los criterios para unificar la definición y para prestar atención a ciertas áreas que consideran, se habían pasado por alto hasta el momento. Lo define como un aumento de la circunferencia de la cintura (mayor o igual a 94 cm en varones y mayor o igual a 80 cm en mujeres) más dos de los criterios que exponen. (Tabla 1)

Prevalencia del síndrome metabólico

En los estudios internacionales, probablemente el más llamativo es el estudio de la Tercera Encuesta Nacional de Salud Americana (NHANES III)⁷⁵, además de haber sido pionero en advertir de la alarmante prevalencia del síndrome. Con una muestra de 8800 sujetos de edades comprendidas entre los 20 y los 89 años, la prevalencia fue del 24%, sutilmente superior en los varones. El estudio demostró también la relevancia de la etnia y que la prevalencia del síndrome aumenta de forma paralela a la edad.

A nivel europeo, una revisión⁷⁶ realizada en 2004 para conocer la prevalencia de la enfermedad en pacientes no diabéticos, y para estimar, mediante un meta-análisis, el valor predictivo del síndrome sobre la mortalidad por todas las causas y por enfermedad cardiovascular. En dicho estudio, la prevalencia a nivel europeo se sitúa en un 15% de la población general.

Según un estudio³⁹ publicado en 2012 por la Revista Española de Cardiología basado en el estudio DARIOS, y que tiene como objetivo actualizar la prevalencia de este síndrome en España, con una muestra de 24670 individuos de entre 35 y 74 años de edad, la prevalencia del síndrome en España supera el 30% de la población adulta, y predomina en varones hasta la edad de 55 años y en las mujeres a partir de los 65, siendo en varones la prevalencia del 32% y en mujeres del 29%. Entre los varones con síndrome metabólico, fueron más frecuentes la elevación de glucemia y triglicéridos, y en el caso de las mujeres, predominaron la obesidad abdominal y el colesterol unido a la lipoproteínas de alta densidad.

Recientemente se ha realizado en Brasil un estudio⁷⁷ para evaluar la prevalencia de síndrome metabólico en individuos mayores de edad, dando como resultado una prevalencia del 22.7%. Señalan, además, que la diferencia entre géneros no era relevante.

Existen dificultades para calcular la prevalencia del síndrome metabólico relacionadas con algunos factores como son los diferentes criterios diagnósticos utilizados o las diferencias raciales que conllevan diferente expresividad clínica de los componentes de la enfermedad. La edad es un factor a tener en cuenta, ya que, de forma paralela al aumento de la prevalencia de la obesidad con la edad, hay un aumento de prevalencia del síndrome. El sexo, en cambio, no parece ser un factor demasiado influyente, ya que en la mayoría de los estudios la prevalencia en ambos sexos es similar⁷⁵⁻⁷⁷.

	OMS, 1998	EGIR, 2002	ATP III, 2001	ATP III, Mod. 2005	IDF, 2005
Presencia indispensable de:	Resistencia insulínica o DM II	Resistencia insulínica o hiperinsulinemia en ayunas		Índice cadera/cintura: > 0,9 m en hombres, > 0,85 m en mujeres; o IMC >30 kg/m ²	Obesidad central. Perímetro de la cintura con especificidad respecto a los distintos grupos étnicos.
Criterios	Dos o más de:	Dos o más de:	Tres o más de:	Tres o más de:	Dos o más de:
Obesidad	Índice cadera/cintura: > 0,9 m en hombres, > 0,85 m en mujeres; o IMC >30 kg/m ²	Circunferencia de la cintura: > 94 cm para hombres y 80 cm para mujeres	Perímetro de la cintura > 102 cm en varones o > 88 cm en mujeres.	Perímetro de la cintura > 102 cm en varones o > 88 cm en mujeres.	
Dislipemia	Triglicéridos ≥150 mg/dl o cHDL<35 mg/dl en varones o <39 mg/dl en mujeres.	Triglicéridos > 2,0 mmol/l o cHDL< 1,0	Hipertrigliceridemia: Triglicéridos ≥150 mg/dl o tratamiento farmacológico. Disminución del cHDL: <40 mg/dl en los varones o <50 mg/dl en las mujeres o tratamiento farmacológico.	Hipertrigliceridemia: triglicéridos ≥ 1,7 mmol/l o tratamiento farmacológico. Disminución del cHDL: < 1,03 mmol/l en los varones o < 1,29 mmol/l en las mujeres o tratamiento específico de esta alteración lipídica.	Hipertrigliceridemia: ≥ 1,7 mmol/l o tratamiento específico de esta alteración lipídica. Disminución del cHDL: < 1,03 mmol/l en los varones o < 1,29 mmol/l en las mujeres, o tratamiento específico de esta alteración lipídica.
Hipertensión arterial	Presión arterial ≥140/90 mmHg o realizar tratamiento.	Presión arterial ≥ 140/90 mmHg o realizar tratamiento.	Presión arterial ≥ 130/85 mmHg o realizar tratamiento para la hipertensión arterial.	Presión arterial ≥ 130/85 mmHg o realizar tratamiento para la hipertensión arterial.	Presión arterial ≥ 130/85 mmHg o realizar tratamiento para la hipertensión arterial.
Hiperglicemia		Glucemia en ayunas ≥ 6,1 mmol/l	Glucemia en ayunas > 100 mg/dl o tratamiento farmacológico.	Glucemia en ayunas > 100 mg/dl o tratamiento farmacológico.	Glucemia en ayunas ≥ 5,6 mmol/l o DM2 diagnosticada previamente.
Otros criterios	Micoalbuminuria: excreción de albúmina ≥20 µg/min				

Tabla 1: Comparación de los criterios diagnósticos del síndrome metabólico⁸¹.

Relación entre esquizofrenia y síndrome metabólico

Los pacientes con esquizofrenia tienen una esperanza de vida menor en comparación con la población general y el doble de riesgo de morir por enfermedad cardiovascular y de muerte prematura²⁰. Las razones se basan en la mayor presencia de alteraciones metabólicas; y de esta forma, se ha descrito una prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con esquizofrenia no tratados de un 20,2%³⁰.

Las personas con esquizofrenia presentan comúnmente un estilo de vida que incrementa su riesgo de desarrollar síndrome metabólico: sedentarismo, falta de actividad física regular, un mayor consumo de tóxicos –especialmente tabaco y alcohol- y un consumo de dietas pobres con un alto contenido en grasas. Parte de estos factores se ven influenciados por aspectos de la enfermedad como son los síntomas negativos y la vulnerabilidad al estrés²⁰, sumado a las alteraciones metabólicas que se asocian a los fármacos antipsicóticos y que se explicará más adelante.

Se ha planteado la hipótesis de que exista un origen genético común entre esquizofrenia y alteraciones metabólicas, dado que se han descrito con mayor frecuencia alteraciones metabólicas en familiares de primer grado de pacientes con esquizofrenia que en la población general, sobre todo alteraciones que puedan estar relacionadas con la dieta, rica en grasas saturadas y pobre en fibra⁵⁸. Partiendo de esta teoría, se han realizado estudios en personas con un primer episodio psicótico que aún no habían recibido tratamiento antipsicótico, y se ha descrito que existe mayor frecuencia de alteraciones metabólicas y de parámetros como el peso, la distribución de la grasa visceral y el perfil glucémico⁵⁸⁻⁶⁰.

Síndrome metabólico y antipsicóticos

Los antipsicóticos o neurolépticos son, en la actualidad, un grupo de fármacos de uso frecuente en el tratamiento de procesos psiquiátricos, como la demencia, la esquizofrenia o el trastorno bipolar. Constituyen una familia de medicamentos con una naturaleza química muy heterogénea pero que comparten un mecanismo de acción común: actúan principalmente bloqueando los receptores dopaminérgicos cerebrales. Dentro de este grupo de fármacos, existen distintas clasificaciones, pero la más ampliamente aceptada es la que distingue entre antipsicóticos típicos o de primera generación, y antipsicóticos atípicos o de segunda generación. Los antipsicóticos típicos son muy eficaces en la esquizofrenia, con más del 70% de respuesta en los

brotos agudos. Entre los efectos adversos de éstos, se encuentra el extrapiramidalismo y la discinesia tardía, además de la sedación y el empeoramiento de la capacidad cognitiva¹⁶. Los atípicos bloquean simultáneamente los receptores dopaminérgicos y los serotoninérgicos y, se considera que tienen menor riesgo de producir efectos adversos de tipo extrapiramidal e hiperprolactinemia, si se comparan con los antipsicóticos de primera generación y por tanto, mejoran el perfil de seguridad. Tanto es así, que en la práctica clínica, los antipsicóticos típicos se han visto reemplazados por los atípicos²⁷. Sin embargo, entre los efectos negativos de éstos, se encuentra el riesgo de aumento de peso (que favorece el incumplimiento). Hay evidencia científica de que éstos últimos conllevan una serie de alteraciones metabólicas que podrían reducir la esperanza de vida en estos pacientes, entre las que se encuentran hiperglucemia, obesidad, alteraciones lipídicas y de diabetes asociado al uso de antipsicóticos atípicos, sobre todo con clozapina y olanzapina^{16, 29}.

La esquizofrenia es un síndrome caracterizado por un amplio rango de problemas cognitivos (trastorno cognitivo), emocionales y de comportamiento, además de una desorganización del pensamiento. Los síntomas se clasifican en positivos (alucinaciones, delirio y problemas de comportamiento), y negativos relacionados con la pérdida de las funciones normales (pérdida de humor, apatía, aislamiento social y falta de motivación)²⁹.

Un estudio llevado a cabo por Lieberman et al sobre la efectividad de los fármacos antipsicóticos²⁸ puso en evidencia la moderada eficacia de éstos, tanto típicos como atípicos en el tratamiento de la esquizofrenia. En este ensayo, que tuvo una duración de 18 meses, se valoró la eficacia comparativa de los atípicos y los típicos (olanzapina, perfenazina, quetiapina, risperidona y ziprasidona) en 1493 pacientes con esquizofrenia. Los autores concluyeron que la olanzapina fue el fármaco más eficaz de los estudiados y entre el resto no había diferencias. Sin embargo, la mayor eficacia de la olanzapina se vé contrarrestada con un aumento de los efectos adversos metabólicos.

No se conocen aún con claridad los mecanismos de producción del síndrome metabólico por los antipsicóticos. Stahl & Meyer³⁵ plantean que el origen de ello, puede estar en la regulación de receptores muscarínicos, serotoninérgicos e histamínicos sobre los que actúan los antipsicóticos atípicos. El bloqueo del receptor de histaminérgico H1, podría ser un mecanismo primario de un aumento de peso al regular directamente el circuito hipotalámico regulador del apetito produciendo un aumento del mismo. Por otro lado, se ha visto en estudios con roedores que los

receptores serotoninérgicos 5HT2C están especialmente asociados a la ganancia de peso³⁴. La combinación del bloqueo de los receptores H1 y de 5HT2C se ha asociado especialmente a la ganancia de peso y podría explicar por qué los antipsicóticos atípicos como la olanzapina y la clozapina, los cuales tienen intensa afinidad por el receptor histaminérgico H1 y el serotoninérgico 5HT2C podrían tener más capacidad para generar un aumento de peso que otros. El incremento del apetito provocado por el bloqueo de los receptores H1 en los centros del hambre del hipotálamo y por el bloqueo serotoninérgico 5HT2C, explica la tendencia a la obesidad por los antipsicóticos atípicos. Teórica y prácticamente, no todos los antipsicóticos bloquean los mismos receptores ni tampoco en igual medida, por lo que aquellos fármacos que producen un mayor aumento de peso son aquellos que producen mayor antagonismo en estos receptores³⁶.

Otros factores no relacionados con el apetito, como es el aumento de la actividad de la esteroil-coA sintetasa, que implica un incremento de la lipogénesis en las células, podrían estar relacionados con la ganancia de peso asociada a los antipsicóticos atípicos.

Se ha propuesto, además, la posibilidad de que los antipsicóticos atípicos alteren el perfil lipídico sin que haya un aumento de peso u obesidad, afectando a las células β del páncreas. Un patrón de bajo HDL en sangre con hipertrigliceridemia está fuertemente asociado a la resistencia a la insulina. Este hecho estimularía al páncreas para compensar esa resistencia con una hiperinsulinemia, llevando a un posible estado de prediabetes que desencadenaría en la diabetes mellitus tipo II³⁵.

Prevalencia del síndrome metabólico en pacientes tratados con antipsicóticos

En los estudios disponibles sobre la prevalencia del síndrome metabólico en pacientes diagnosticados de esquizofrenia, la prevalencia se sitúa alrededor del 40%, pero son estudios de los que se pueden extraer conclusiones limitadas debido a su escasa muestra. Un estudio más amplio realizado por Cohn et al. en 2004, que disponía de una muestra de 240 pacientes canadienses, reveló una prevalencia del 42,6% en hombres y un 48,5% en mujeres utilizando los criterios del National Cholesterol Education Program ATP (ATP III)²¹. Estos resultados son comparables con los que concluyó el estudio CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) con una muestra de 689 pacientes –el primero con una muestra de gran tamaño-, por McEvoy et al. en 2005 donde se encontró una prevalencia general del 40,9%, siendo

de 36,6% en hombres y de 54,2% en mujeres²². Ese mismo año, se publicó un estudio realizado en Bélgica con un tamaño muestral de 430 pacientes esquizofrénicos crónicos, que mostraron una prevalencia de 28,4% de síndrome metabólico según los criterios de ATP III y de 36% según los de la IDF, siendo más prevalente en mujeres que en hombres²³. La prevalencia en la muestra estudiada se comparó con una muestra de población belga sana ajustada a la edad, siendo la prevalencia en los pacientes con esquizofrenia el doble que en la muestra sana a comparar. Hägg y cols. encontraron una prevalencia general del 34,6% en una muestra de 269 pacientes suecos con esquizofrenia crónica, y utilizando los criterios de la ATP III, sin que hubiera una gran diferencia entre mujeres y hombres²⁴.

Entre las publicaciones más actualizadas de que se dispone, se encuentra un meta-análisis realizado en 2012, donde se recogen diversos estudios y publicaciones sobre la prevalencia del síndrome en pacientes con esquizofrenia. En dicha revisión²⁵, se observa que la prevalencia general en pacientes con esquizofrenia que no han sido tratados con antipsicóticos fue del 9,8%. Además este estudio, proporciona datos sobre el estado metabólico de los pacientes, entre ellos, la diabetes y el estado de pre-diabetes. En el grupo citado, se vio que la prevalencia de diabetes era del 2,1% y la de hipergliceridemia de 6,4%. En los pacientes que ya habían sufrido un primer episodio de esquizofrenia, la prevalencia del síndrome metabólico fue del 9,9%, la de diabetes de solamente el 1,2% y de 8,7% para la hipergliceridemia. En los que estaban tratados, pero no habían sufrido ningún episodio, del 35,5%. En ambos grupos (no medicados y primeros episodios), todos los componentes metabólicos de riesgo eran significativamente menos comunes en los primeros estadios de esquizofrenia que en aquellos que estaban estabilizados con antipsicóticos. El meta-análisis concluye que existe una diferencia significativa respecto al riesgo cardiovascular en pacientes que se encuentran en los primeros estadios de la esquizofrenia que en aquellos que la padecen crónicamente, siendo menor –el riesgo- en los primeros. Tanto la diabetes como la pre-diabetes se presentan de forma poco común en los primeros estadios, especialmente en los que no han sido tratados aún. Sin embargo, señala que el hábito tabáquico es muy común en los pacientes recién diagnosticados de la enfermedad mental.

En España, un estudio realizado por Sánchez-Araña et al. en 2007, encontró en una muestra de 136 pacientes mayores de 18 años ingresados durante 2004 en el Hospital Universitario de Gran Canaria con diagnóstico de esquizofrenia, una prevalencia del 36% con criterios del NCEP-ATP III. Además, se observa que el síndrome metabólico

está asociado con una mayor edad y que el incremento del riesgo coronario tenía relación con la toma de antipsicóticos y con el padecimiento del síndrome²⁶.

En un reciente estudio realizado por Gutiérrez-Rojas et al.⁴⁴ que evalúa a 251 sujetos, se encuentra una prevalencia del 59,5% siguiendo los criterios de la NCEP-ATP III, llegando a la conclusión de que los sujetos españoles con esquizofrenia y sobrepeso tienen el doble de riesgo de presentar síndrome metabólico, comparado con otros estudios a nivel europeo.

Antipsicóticos y alteraciones metabólicas específicas

Stahl et al.³⁵ afirman que aún no se conocen con claridad los mecanismos por los cuales algunos de los antipsicóticos atípicos pueden producir síndrome metabólico. Estos autores hacen un símil de la fisiopatología del síndrome comparándolo con una pendiente resbaladiza de acontecimientos que terminan produciendo una situación de riesgo cardiovascular. Además, tratan de explicar los riesgos metabólicos derivados del tratamiento colocando en una “autopista metabólica” diferentes puntos de riesgo, señalados como “banderas rojas” que son susceptibles de monitorización para poder evitar llegar a la enfermedad cardiovascular y a la muerte prematura. A ésta ruta, se puede acceder desde diferentes entradas, que pueden ser: el aumento de peso por el incremento del apetito o el aumento de triglicéridos independiente del incremento de peso.

Aumento de peso

La prevalencia de obesidad y sobrepeso en pacientes con enfermedad mental grave es muy elevada, llegando a ser entre 3 y 3 veces superior a la población general. El 68% de los pacientes con esquizofrenia tiene la circunferencia de la cintura (CC) elevada y el 63% un índice de masa corporal (IMC) superior al normal. En estos pacientes la CC se relaciona mejor con otros factores de riesgo cardiovascular, de forma que los que tienen una CC elevada presentan dislipemia en el 68% de los casos, hipertensión arterial en el 55% e hiperglucemia en el 20%⁴⁰.

Según el modo de acción de estos fármacos, los cuales tienen gran afinidad por receptores relacionados con el control del apetito, el tratamiento con antipsicóticos atípicos podría alterar la sensación de hambre y de saciedad⁴⁵. Por tanto, son los antipsicóticos atípicos que más afinidad tienen por los receptores serotoninérgicos 5HT_{2C}, histaminérgicos H₁ y los muscarínicos M₃ los que más aumento de peso producen: éstos son la clozapina y la olanzapina (ver Tabla 2)^{40,35}.

Pero también es posible que la leptina tenga que ver. Se trata de una hormona anorexígena producida por los adipocitos, cuya expresión se incrementa tras la ingesta y disminuye durante el ayuno. La capacidad de transporte de la leptina en obesos es baja, lo que proporcionaría una resistencia a la insulina. Actualmente existe evidencia que sugiere que el uso crónico de algunos antipsicóticos atípicos aumentan los niveles de leptina como resultado de la obesidad produciendo incremento de peso. Sin embargo, hay estudios que describen niveles de leptina aumentados en pacientes tratados con clozapina independientemente del peso de éstos⁶⁶⁻⁶⁸.

Alteración de la glucosa y resistencia a la insulina

Existe mayor prevalencia de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado entre pacientes con esquizofrenia que en la población general. Entre esas alteraciones se encuentran la glucemia basal en ayunas alterada, intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2³². En el estudio realizado por Mitchell et al³⁰, el 19,5% de los pacientes presentaban hipergliceridemia según los criterios de ATP III, es decir, glucosa superior a 110 mg/dl. Si el criterio era de más de 100 mg/dl, el porcentaje descendía ligeramente a 18,8%. Por otro lado, Cohen et al observan en una muestra de 200 pacientes esquizofrénicos un 7% de hiperglicemia y un 14,5% de diabetes mellitus, comparado con el 1,5% en la población general ajustada por edad⁶⁴. Ryan⁶⁰, detectó una elevación de la glucemia del 15% en pacientes que no habían sido sometidos a tratamiento y que estaban en los primeros episodios de la enfermedad. Este hallazgo plantea que la esquizofrenia se acompaña de alteraciones metabólicas previas al uso de medicamentos que condicionarían un mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus⁶⁵.

En el metaanálisis³¹ realizado por Rummel-Kluge donde se comparan los antipsicóticos entre sí, la olanzapina y la clozapina son los dos fármacos que producen mayor elevación de la glucemia en comparación con los demás antipsicóticos.

Los antipsicóticos atípicos están asociados con otro problema cardiometabólico, no muy frecuente, pero que empeora el riesgo cardiovascular. Se trata de una cetoacidosis diabética, o el síndrome hiperglucémico hiperosmolar³⁷. El mecanismo de esta complicación está siendo investigado, y probablemente sea complejo y multifactorial. Aquellos pacientes con resistencia a la insulina sin diagnosticar, prediabetes o diabetes, podrían estar asintomáticos por la compensación de las células β que podría fallar tras la administración de antipsicóticos atípicos. El antagonismo del receptor muscarínico M3, visto en la olanzapina y la clozapina, podría

tener relación en el desarrollo de la cetoacidosis diabética o el síndrome hiperglucémico hiperosmolar mencionado. Éstos receptores están localizados en las células β pancreáticas que regulan la secreción de insulina. Por tanto, el receptor M3 podría formar parte de una hipótesis más sobre qué antipsicóticos podrían provocar una disfunción de las células β siendo esto una causa de diabetes y riesgo cardiovascular³⁵.

Dislipemia

Según Rodríguez-Artalejo et al.⁴⁰, se sabe que las alteraciones lipídicas son habituales en pacientes con esquizofrenia, concordantes, probablemente con el aumento de peso y el uso de antipsicóticos. Estos pacientes presentan un patrón de dislipemia mixta con un aumento principalmente de triglicéridos y del colesterol total y una reducción de colesterol HDL, especialmente en el tratamiento con clozapina y olanzapina. En el estudio CATIE, el colesterol total y los triglicéridos aumentaron en pacientes tratados con olanzapina y quetiapina, y disminuyeron en los que recibieron risperidona o ziprasidona. Se han descrito casos en los que la hipertrigliceridemia secundaria al tratamiento antipsicótico no cursaron con aumento de peso.

En una revisión de 2011 realizada por Mitchell et al. se observa hipertrigliceridemia en el 39,3% de los pacientes, y la proporción de éstos con una disminución del HDL fue del 42,6%³⁰.

Antipsicótico	Aumento de peso	Riesgo de diabetes	Alteración del perfil lipídico	Síndrome metabólico
Clozapina	Alto	Alto	Alto	Alto
Olanzapina	Alto	Alto	Alto	Alto
Quetiapina	Moderado	Moderado	Alto	Moderado
Risperidona	Medio	Medio	Medio	Medio
Aripiprazol	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Ziprasidona	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Amisulprida	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo

Tabla 2. Riesgo de alteraciones metabólicas con tratamiento antipsicótico. Adaptada de Aguilar et al³³

En un metaanálisis³¹ realizado en 2010 con el objetivo de comparar diversos antipsicóticos entre sí, se detecta que la olanzapina produce significativamente un mayor aumento del colesterol total que el aripiprazol, la risperidona y la ziprasidona. Se ve también que la quetiapina tiene el mismo efecto –aumento de colesterol total-, en mayor medida que la risperidona y la ziprasidona. Comparado con el aripiprazol, la risperidona produce mayor aumento de colesterol. No obstante, no hay diferencias significativas en el cambio que produce en el colesterol entre la amisulprida, la

clozapina y la quetiapina. El aripiprazol y la ziprasidona son los que tienen menos efectos sobre el perfil lipídico (ver Tabla 2).

Las lipasas dependientes de insulina en los adipocitos son normalmente inhibidas por esta hormona, luego, la falta de función de la insulina en los adipocitos produce un aumento de la lipólisis y una excesiva liberación de ácidos grasos que en el hígado serán transformados en triglicéridos que serán acumulados⁴¹. La acumulación de ácidos grasos y la hiperglucemia podría originar un fenómeno de glucolipototoxicidad en la célula β y que será determinante en el agotamiento de la capacidad secretora de ésta⁴².

Las apolipoproteínas son proteínas en la superficie del complejo de lipoproteínas que se enlazan a enzimas específicas o transportan proteínas en las membranas celulares. La apolipoproteína B100 (ApoB100) es esencial para la producción de VLDL (que son las lipoproteínas con mayor cantidad de triglicéridos)⁴³. Si hay una sobreproducción de ApoB100 debida a la lipólisis aumentada, se generarán más partículas ricas en triglicéridos con la consecuente hipertrigliceridemia⁴¹.

Algunos antipsicóticos pueden producir una rápida elevación de los triglicéridos al inicio del tratamiento y un rápido descenso cuando cesa éste, lo cual sugiere que existen mecanismos farmacológicos aún no identificados que son responsables de estos cambios tan rápidos. Una de las hipótesis postula que algunos antipsicóticos puedan unirse a un receptor X en el tejido adiposo, en el hígado y en el músculo esquelético, incluso puede que el cerebro, que provocaría una resistencia a la insulina. Este mecanismo, que explica la rápida elevación de los triglicéridos y el descenso tras suspender el tratamiento, podría ser otra entrada –junto con el aumento de peso- a la “pendiente resbaladiza” de la que hablan Stahl, Mignon y Meyer, en la que se ven envueltos los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos y que desemboca en problemas cardiovasculares y muerte prematura³⁵.

Medidas higiénico-dietéticas

Según los expertos de la American Diabetes Association, la American Psychiatric Association, la American Association of Clinical Endocrinologist y la North American Association for the Study of Obesity, tal y como plasmaron en el consenso que se desarrolló en 2003 sobre medicación antipsicótica, obesidad y diabetes⁴⁶, los pacientes que deben ser monitorizados son aquellos que estén en tratamiento, y deben ser sometidos a un adecuado estudio basal comprobando sus antecedentes

familiares y personales y determinando el peso, el IMC, el perímetro de la cintura, la presión arterial, la glucemia y el perfil lipídico. El peso, deberá ser reevaluado a las 4, 8, 12 y 16 semanas. La presión arterial, la glucemia y los niveles lipídicos han de medirse a los 3 meses y anualmente después.

Como explica Moreno Rengel et al⁴⁷, la ganancia de peso inducida por antipsicóticos conduce al incumplimiento de la terapia y a la exacerbación de comorbilidades asociadas a la obesidad. Las evidencias actuales sugieren que los mismos consejos y tratamientos farmacológicos utilizados para la población general pueden ser efectivos para los pacientes psiquiátricos.

Intervención dietética

Existen evidencias de que la intervención nutricional individual en pacientes tratados con olanzapina realizada por un dietista-nutricionista es altamente exitosa para prevenir el aumento de peso en estos pacientes. Así lo afirman Evans et al⁶² tras realizar en 2005 un estudio en el que a 51 pacientes que habían empezado el tratamiento con olanzapina en los tres meses previos al estudio se les dividió en dos grupos: un grupo control y un grupo de intervención. Aquellos que pertenecían al grupo de intervención recibieron seis sesiones de una hora de educación nutricional durante un periodo de tres meses. A cada miembro del estudio se le tomaron mediciones como el peso, la circunferencia de la cintura o el IMC, y además se anotaron variables cualitativas como ejercicio físico o calidad de vida a los tres y seis meses del inicio del estudio. Tres meses después, el grupo control había ganado significativamente más peso que el grupo de intervención, concretamente un aumento de peso del 7% en relación al inicial en el 64% de pacientes del grupo control en contraste con el 13% del grupo de intervención. Consecuentemente, a los seis meses el grupo control seguía ganando más peso que el grupo de intervención⁶².

Aquellos pacientes que presenten alteraciones metabólicas al comenzar el tratamiento, se deberán realizar intervenciones sobre el estilo de vida, tratamientos específicos y, si se requiere, plantear un cambio de antipsicótico por uno con mejor perfil metabólico. En este sentido, es altamente recomendable mantener la comunicación entre especialistas e individualizar las intervenciones. Se propone que, en aquellos pacientes que desarrollen sobrepeso y obesidad, se evalúe el cambio de antipsicóticos como clozapina u olanzapina por otros con menor efecto sobre el peso y alteraciones metabólicas, siempre que las condiciones psiquiátricas del paciente lo permitan y el profesional así lo decida, como son la ziprasidona y el aripiprazol^{65,71}.

Para poder abordar e intervenir en el desarrollo del síndrome metabólico, se debe partir de un establecimiento de objetivos a cumplir, a ser posible, pactados entre profesionales de la salud implicados en el seguimiento del paciente, y tener presente la intensidad que requiere la intervención a realizar, así como los recursos de que se disponga. Para ello, es conveniente estimar el riesgo cardiovascular al que está expuesto el paciente a través de un cálculo que propuesto en la Guía Europea para la Prevención de la Enfermedad Cardiovascular en la Práctica Clínica⁵², basándose en los criterios del NCEP ATP III. Los factores utilizados para su cálculo son: el sexo, la edad, si es fumador o no, la presión arterial sistólica y la cifra de colesterol total o el ratio colesterol/HDL. Se consideran pacientes de riesgo muy alto aquellos que padezcan una enfermedad cardiovascular documentada, diabetes de tipo I o II u otros factores de riesgo cardiovascular. De alto riesgo serán aquellos que tengan factores de riesgo específicos marcadamente elevados, como dislipemia familiar o hipertensión grave, diabetes tipo I o II, pero sin factores de riesgo cardiovascular. Categorías de riesgo que son compatibles con las guías sobre el manejo de lípidos de la Sociedad de Aterosclerosis/ESC⁵¹. Se debe tener en cuenta, en caso de los pacientes con enfermedad mental grave, el impacto metabólico del antipsicótico que se le está administrando.

Objetivos

Los objetivos del abordaje nutricional para estos pacientes plantean prevenir la evolución hacia la diabetes tipo 2 y la aparición de episodios cardiovasculares. Hay que reducir las causas subyacentes (obesidad, inactividad física) y tratar los factores de riesgo asociados (hipertensión, dislipemia), instaurando un estilo de vida saludable, con el que se persigue incrementar la actividad física o mantenerla si es que se está llevando a cabo, realizar una dieta cardiosaludable y evitar, de esta forma la obesidad y el sobrepeso. La supresión del hábito tabáquico, alcanzar unas cifras apropiadas de presión arterial y de colesterol, además de un control apropiado de la glucemia se suman a la intervención dietética y a la cooperación con el psiquiatra, para poder conseguir una aproximación lo más cercana posible a la optimización de la buena salud cardiovascular del paciente, objetivo que, dada la dificultad que plantea llevarlo a término en estos pacientes, se debe trabajar desde una terapia consensuada entre profesionales psiquiátricos, dietistas-nutricionistas y otros profesionales de la salud.

En el caso de que las medidas higiénico-dietéticas no fueran suficientes para controlar los factores de riesgo cardiovascular, se debe incluir una intervención farmacológica sobre éstos, con fármacos eficaces que no aumenten la resistencia a la insulina y que

no estén contraindicados en estos pacientes por ser estimulantes. El uso de fármacos para reducir peso debería ser indicado en pacientes con IMC mayor de 30 kg/m² y en pacientes con IMC mayor de 27 kg/m² si también presentan hipertensión, dislipemia, diabetes, enfermedad cardiovascular o apnea del sueño. Para aquellos con IMC entre 25 y 30 kg/m², que no presenten otros factores de riesgo, la prevención de la ganancia de peso debería ser el objetivo principal. Se ha ensayado el uso de medicamentos como la sibutramina⁶⁹ –que produce disminución del apetito y aumento del gasto calórico basal-, topiramato, droga antiepiléptica con capacidad para disminuir los atracones⁷⁰ y metformina. Éstos se han usado con resultados positivos, aunque moderados⁶⁵. Todos los pacientes deberían ser aconsejados sistemáticamente en nutrición adecuada, ejercicio y abandono del tabaco⁴⁷.

Parámetro	Objetivos de control	Intensificar intervenciones
HbA1c	< 7%	>8%
Glucemia basal y preprandial	90 – 130 mg/dl	>130 mg/dl
Glucemia postprandial	< 180 mg/dl	>180 mg/dl
Glucemia al acostarse	100-140 mg/dl	>160 mg/dl
Presión arterial	≥ 130/85 mmHg	> 140/90 mmHg
Colesterol total	<200 mg/dl	>230 mg/dl
LDL	< 100 mg/dl	>130 mg/dl
Triglicéridos	< 150 mg/dl	>200 mg/dl
HDL	> 40 mg/dl (H), 50 mg/dl (M)	<35 mg/dl
Tabaco	No	Si

Tabla 3. Criterios de control en la diabetes tipo 2 y síndrome metabólico. Adaptada del Documento de Consenso 2005 y de la Guía de Tratamiento de la Diabetes tipo 2 GEDAPS 2006 (basada en las recomendaciones de la ADA).⁴⁹

Dieta mediterránea

Aunque existe controversia sobre la dieta óptima para los pacientes afectados por el síndrome metabólico, la evidencia científica recomienda dietas bajas en carbohidratos, con alimentos de bajo índice glucémico, ingesta de fibra, frutas y verduras, reducción del contenido de grasas saturadas, grasas trans, colesterol y aumento de contenido de ácidos grasos poli-insaturados en la dieta, aunque son necesarios más estudios para confirmar el papel de las sustancias fitoquímicas en el tratamiento y prevención del síndrome metabólico, tal y como concluyen Albornoz et al en un artículo de revisión sobre la nutrición en esta enfermedad⁵⁰. Parece entonces, que la dieta más apropiada para el tratamiento del síndrome metabólico es la recomendada para la prevención y el tratamiento de la aterosclerosis. Una dieta equilibrada de tipo mediterráneo, que esté basado en el consumo de verduras, legumbres, frutas, frutos secos, cereales

integrales y aceite de oliva, bajo consumo de grasas saturadas, moderada-alta ingesta de pescado, moderado-bajo consumo de leche y queso, baja ingesta de carne roja y una moderada y regular ingesta de vino. La ingesta de alcohol, en el caso de personas que padecen esquizofrenia y tratadas con antipsicóticos debe evitarse y controlarse en la medida de lo posible, ya que tienden al abuso de esta sustancia. Diversos estudios basados en la dieta mediterránea han demostrado disminuir la incidencia de diabetes mellitus y el número de complicaciones asociadas⁴⁸.

En las últimas publicaciones se ha relacionado la dieta mediterránea con una mejoría del perfil lipídico sanguíneo -en especial, un descenso de LDL y triglicéridos-, una reducción del riesgo de trombosis -descendiendo el fibrinógeno, aumentando la fibrinólisis y disminuyendo la agregación plaquetaria-, una mejoría de la función endotelial y la resistencia a la insulina, una reducción de la homocisteína plasmática y un descenso de la irritabilidad ventricular. Además, parece que mediante esta dieta, también se observa una reducción de los marcadores de inflamación, como son el factor de necrosis tumoral TNF α o las interleuquinas, y una probabilidad del 20% menor de padecer síndrome metabólico^{53,54}.

La distribución porcentual calórica de la dieta podría quedar de esta forma⁵⁴:

- Entre el 50 y el 60% de la ingesta total a base de hidratos de carbono, sin que supere el 10% de éstos en hidratos de carbono simples. Es recomendable que sean ser ricos en fibra para poder llegar a aportar al día entre 30 y 40 gramos de ésta.
- Las grasas deberán aparecer en menos del 30% de la distribución, pudiendo llegar a ser superior, hasta 35% si el aceite de elección es el de oliva. Las grasas saturadas se deben controlar a menos del 7%.
- El resto se dará en forma de proteínas, alrededor del 15%, excepto si existiera un problema renal, donde deberán reducirse.
- El consumo de alcohol que se recomienda a la población general está sujeto a cambios en personas medicadas con antipsicóticos ya que podrían interferir negativamente en los efectos de éstos.
- El aporte de sal deberá ser inferior a 5 – 6 gramos al día, o <5 gramos al día en caso de hipertensión arterial.

El cálculo de la dieta se deberá llevar a cabo teniendo presentes la historia dietética, la actividad física, si hay o no trastornos del comportamiento alimentario, y las necesidades habituales del paciente. Las dietas más eficaces para aquellos pacientes

que necesitaran perder peso, son aquellas que consiguen una pérdida de peso saludable, disminuyendo entre 500 y 1000 kcal/día con respecto al aporte habitual. Este objetivo busca reducir el peso corporal en un 10% durante un tiempo comprendido entre los 6 y 12 meses⁵⁵ lo cual, requeriría de un seguimiento que podría llevarse a cabo fácilmente en un centro especializado de tratamiento de enfermedades mentales que pusiera a disposición de los pacientes asesoría nutricional personalizada o con programas de educación nutricional.

En los casos de hipertensión, se recomienda iniciar el tratamiento con medidas no farmacológicas como son: reducir la sal (<5 gramos al día), mantener el consumo de potasio (90 mmol/día), moderar el consumo de alcohol y café, reducir el peso y practicar ejercicio físico regular, medidas que son susceptibles de ser llevadas a cabo en colaboración con un equipo de trabajo multidisciplinar en el que se encuentren psiquiatras, psicólogos y dietistas-nutricionistas, además de otros profesionales de la salud.

Ejercicio físico en el síndrome metabólico

Una revisión de la Colaboración Cochrane concluye que los individuos con esquizofrenia pueden mejorar su salud mental participando en una rutina de ejercicio físico. Realizar ejercicio moderado durante 30 minutos en, prácticamente todos los días de la semana, podría ser un objetivo a considerar. Sin embargo, en el caso de aquellos individuos muy sedentarios, sería aceptable fijar una rutina de 30 minutos de ejercicio físico moderado dos veces a la semana⁶¹. Por otro lado, recientemente se ha publicado una revisión en la que se afirma que el ejercicio físico como medida aislada para perder peso o mejorar la salud cardiovascular en estos pacientes es improbablemente efectiva⁶³.

La práctica diaria de actividad física puede suponer una serie de beneficios para los pacientes con síndrome metabólico. Distintos estudios han demostrado la relación que existe entre la práctica de ejercicio aeróbico y la mejoría de los factores de riesgo cardiovascular, entre ellos los componentes del síndrome metabólico⁵⁷. Realizar ejercicio regular a largo plazo tiene un efecto favorable sobre la reducción de peso y la distribución de la masa grasa corporal, produce una mejora de la presión arterial basal, del perfil de lípidos en sangre, aumento de la sensibilidad a la insulina, descenso de los marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva, el fibrinógeno, los leucocitos, etc. La práctica de ejercicio se ha correlacionado inversamente en el estudio ATTICA⁵⁶ con la probabilidad de desarrollar síndrome metabólico.

A pesar de la visión negativa sobre la capacidad de estos pacientes por parte de los profesionales clínicos para adoptar estilos de vida diferentes en relación a una dieta saludable y actividad física regular, existen publicaciones⁷² que muestran que sujetos esquizofrénicos están dispuestos a considerar este objetivo, mediante modestas mejoras como caminar o pasear en bicicleta. Éstas son aceptadas por ellos como ejercicios viables. Educar a los pacientes sobre el contenido en grasas saturadas de los alimentos comúnmente consumidos por ellos como son la leche entera y la mantequilla puede ayudarlos a realizar elecciones correctas sobre su alimentación. Afortunadamente, estas medidas son de bajo coste, lo cual es importante en pacientes cuyo nivel económico es bajo, y beneficiosas para prevenir el síndrome metabólico. Con una entrevista motivacional, se les permite a estos pacientes identificar sus metas alcanzables y a participar activamente en su tratamiento⁷².

Se ha visto^{73,74} que una intervención que comprenda un control dietético y realización de actividad física durante 6 meses reduce significativamente el peso corporal, el IMC, la circunferencia de la cintura, los triglicéridos y la insulina en pacientes obesos en tratamiento con clozapina, normalizando estos parámetros, minimizando los cambios hormonales y atenuando algunos efectos neurolépticos asociados como la sedación.

CONCLUSIONES

Los paciente con esquizofrenia presentan un mayor riesgo cardiovascular que la población general por los hábitos de vida poco saludables (hábito tabáquico, dietas ricas en grasa saturada y azúcares, pobre en fibra, elevada ingesta energética, mayor ingesta de alcohol y menor actividad física, mayor frecuencia de obesidad abdominal, mayor predisposición a desarrollar diabetes mellitus, mayor frecuencia de hipertrigliceridemia y mayor frecuencia de síndrome metabólico.

El tratamiento con antipsicóticos puede producir o agravar el aumento de peso, obesidad, diabetes mellitus y dislipemia. La clozapina y olanzapina son los antipsicóticos que se han asociado a un mayor riesgo de estas alteraciones. La risperidona y quetiapina ejercen efectos intermedios, y la ziprasidona y el aripiprazol tienen un efecto metabólico más favorable.

Los mecanismos inductores del síndrome metabólico pueden ser: aumento del apetito sin aumento del gasto energético, el efecto directo inhibitor de la insulina sobre la célula β pancreática, la disminución de la sensibilidad a la insulina o la estimulación de la secreción de leptina. La dislipemia puede deberse al aumento de peso, aunque en ocasiones se presenta sin que haya aumento de éste.

Para conocer mejor la relación que existe entre los fármacos antipsicóticos atípicos y las enfermedades metabólicas, es necesario realizar más investigaciones acerca de la composición corporal en pacientes antes y después del tratamiento, estudios de insulinoresistencia, de la función neuroendocrina, y de marcadores genéticos. Además, es fundamental realizar estudios prospectivos que permitan evidenciar factores de riesgo de alteraciones metabólicas.

En cuanto a las medidas dietéticas, existen evidencias de la mejora que supone en el perfil metabólico y en la reducción de peso en estos pacientes la intervención en forma de entrevista motivacional y/o sesiones de educación nutricional, además de, en ocasiones el cambio de medicación pertinente o la administración de fármacos coadyuvantes en la pérdida de peso. El establecimiento de objetivos nutricionales, en relación al ejercicio físico y, en general, a los hábitos saludables llevado a cabo por un equipo multidisciplinar en el que cooperen personal de psiquiatría y de nutrición y dietética, además de otros profesionales de la salud es altamente recomendable para poder estabilizar los parámetros metabólicos del paciente.

Se propone la inclusión de la figura del dietista-nutricionista en centros o unidades de hospital especializadas en tratamiento de pacientes con enfermedad mental grave a quienes un seguimiento nutricional les supondría un complemento necesario y de gran ayuda a su tratamiento para reducir las complicaciones metabólicas asociadas a su enfermedad e incluso, mejorar su calidad de vida.

Por último, existe evidencia de que pacientes con esquizofrenia no tratados con antipsicóticos presentan parámetros metabólicos alterados, especialmente hiperglucemia. Son necesarios estudios en los que se valore si iniciar la intervención dietética que permita controlar la glucemia en sangre, optimizar el perfil lipídico y alcanzar unos hábitos de alimentación lo más adecuados posible previamente al tratamiento con antipsicóticos, mejoraría o atenuaría el impacto metabólico que implican estos fármacos posteriormente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365, 1415-28
2. Vague J. The Degree of Masculine Differentiation of Obesities. *Am J Clin Nutr* 1956; 4, 20-34
3. Sossa Melo CL. Estado protrombótico y síndrome metabólico. *Acta Médica Colombiana* 200530140-143. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=163113819011>.
4. Palomo I, Moore-Carrasco R, Alarcón M, Rojas A, Mujica V, Hasbun S. Fisiopatología del estado protrombótico en el síndrome metabólico. *Acta Médica Colombiana* 20093480-84. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=163113828004>.
5. Grundy S. Metabolic Syndrome Scientific Statement by the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25:2243-2244
6. Miwa R, Tadashi N, Shinji K, Masahiro K, Satomi S., Mihoko T. Adiponectin as a Biomarker of the Metabolic Syndrome. *Circ J* 2004; 68: 975 –981
7. Pérez de la Cruz AJ, Luna López V, Culebras Fernández JM. Nutrición y obesidad. En: Gil A. *Tratado de Nutrición*. Tomo IV. 2ª ed. Madrid: Medica Panamericana; 2010. p. 419-443
8. Kershaw E, Flier J. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *JCEM* 2004; 2548-2556
9. Arias P, Cabrera Cortina JI, Iermoli R, Fernández S. Regulación del metabolismo. Diabetes mellitus. En: Dvorkin M, Cardinali D, Iermoli R. *Bases Fisiológicas de la Práctica Médica*. 14ª ed. Buenos Aires: Medica Panamericana; 2010. p.749-780
10. Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, Lee IM, Appel LJ, Smith West D, et al. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Ann Intern Med* 2001; 134: 1-11
11. López de la Torre M. Síndrome metabólico e hipertensión arterial. *Supl Rev Esp Obes* 2005;2:XX-XX
12. Huerfano T, Gómez E, Vecchionacce H, Lares M, Contreras F. Angiotensina II y PCR, en pacientes con síndrome metabólico e hipertensión. *Diabetes Internacional*. 2012;4(1)21-26

13. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome – a new worldwide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* 2006 23(5): 469-80.
14. Luengo E, Ordoñez B, Bergua C, Laclaustra M. Obesidad, dislipemia y síndrome metabólico. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2005; 5(D):21-9
15. Ascaso JF, González-Santos P, Hernández Mijares A, Mangas A, Masana L, Millán J, et al. Diagnóstico de síndrome metabólico. Adecuación de los criterios diagnósticos en nuestro medio. *Rev Clin Esp.* 2006;206(11):576-82
16. Lozano Estevan MC, Iglesias Rosado C. Farmacología del sistema nervioso central. En: Mestres, Duran. *Farmacología en Nutrición.* 1ª ed. Madrid. Medica Panamericana; 2012;169-184
17. Lorenzo M. Resistencia a la insulina en el músculo esquelético: ejercicio y activación de receptores nucleares como estrategias terapéuticas. En: *Monografía XXIV. Redes de señalización y estrategias terapéuticas.* 2009;279-308
18. Lizcano JM, Alessi DR. The insulin signalling pathway. *Curr Biol.* 2002;12(7):236-8.
19. Chen X, Iqbal N, Boden G. The effects of free fatty acids on gluconeogenesis and glycogenolysis in normal subjects. *J Clin Invest.* 1999;103(3)365-372
20. De Hert M, Schreurs V, Vancampfort D, Van Winkel R. Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World Psychiatry* 2009;8:15-22
21. Cohn T, Prud'Homme D, Streiner D, Kameh H, Remington G. Characterizing coronary heart disease risk in chronic schizophrenia: high prevalence of the metabolic syndrome. *Can J Psychiatry* 2004;49:753–760.
22. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res.* 2005;80(1):19-32.
23. De Hert MA, Van Winkel R, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication. *Schizophr Res.* 2006;83(1):87-93.
24. Hägg S, Lindblom Y, Mjörndal T, Adolfsson R. High prevalence of the metabolic syndrome among a Swedish cohort of patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol.* 2006;21(2):93-8.

25. Mitchell AJ, Vancampfort D, De Herdt A, Yu W, De Hert M. Is the prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities increased in early schizophrenia? A comparative meta-analysis of first episode, untreated and treated patients. *Schizophr Bull.* Mar 2013;39(2):295–305.
26. Sánchez-Araña T, Touriño R, Hernández JL, León P. Prevalencia del síndrome metabólico en pacientes esquizofrénicos hospitalizados en Gran Canaria. *Actas Esp Psiquiatr* 2007;35(6):359-367.
27. Gardner DM, Baldessarini RJ, Waraich P. Modern antipsychotic drugs: a critical overview. *CMAJ.* 2005;172:1703-11
28. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med.* 2005;353:1209-23
29. Ceruelo J, García S. Terapéutica en APS: Antipsicóticos típicos. Antipsicóticos atípicos. *FMC* 2007;14(10):637-647.
30. Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K, van Winkel R, Yu W, De Hert M. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders –a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull.* 2011;39(2):306-318
31. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Lobos CA, et al. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res.* 2010;123:225-33.
32. Taylor D, Young C, Mohamed R, Paton C, Walwyn R. Undiagnosed impaired fasting glucose and diabetes mellitus amongst inpatients receiving antipsychotic drugs. *J Psychopharmacol.* 2005;19 Suppl 6:182-6.
33. Aguilar E, Coronas R, Caixàs A. Síndrome metabólico en pacientes esquizofrénicos con tratamiento antipsicótico. *Med Clin.* 2012;139(12):542-546
34. Tecott LH, Sun LM, Akana SF et al. Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT_{2c} serotonin receptors. *Nature* 1995;374:542-546
35. Stahl SM, Mignon L, Meyer JM. Which comes first: atypical antipsychotic treatment or cardiometabolic risk? *Acta Psychiatr Scand.* 2009;119(3):171-9
36. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications.* 3rd edition. New York: Cambridge University Press; 2008.
37. Jin H, Meyer JM, Jeste DV. Phenomenology of and risk factors for new-onset diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis associated with atypical antipsychotics: an analysis of 45 published cases. *Ann Clin Psychiatry* 2002;14:59-64.

38. Mascareño DM, Magaña JA. Adiponectina, obesidad y síndrome metabólico: una relación para profundizar. *Rev Med UAS* 2012;3(2):71-81
39. Fernández-Bergés D, Cabrera de León A, Sanz H, Elosua R, Guembe MJ, Alzamora M et al. Síndrome metabólico en España: prevalencia y riesgo coronario asociado a la definición armonizada y a la propuesta por la OMS. Estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65(3):241-248
40. Rodríguez-Artalejo F, Baca E, Esmatjes E, Merino-Torres JF, Monereo S, Moreno B et al. Valoración y control del riesgo metabólico y cardiovascular en los pacientes con esquizofrenia. *Med Clin (Barc).* 2006;127(14):542-8
41. Meyer JM, Stahl SM. The metabolic síndrome and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2009;119(1):4-14.
42. Vidal-Puig A, Carmena Rodríguez R. Obesidad y síndrome metabólico. In Farreras P, Rozman C. *Medicina Interna.* Barcelona: Elsevier; 2009. p. 1993-2000.
43. Mahley RW, Innerarity TL, Rall SC Jr, Weisgraber KH. Plasma lipoproteins: apolipoprotein structure and function. *J Lipid Res.* 1984;25(12):1277-94.
44. Gutiérrez-Rojas L, Azanza JR, Bernardo M, Rojo L, Mesa F, Martínez-Ortega JM. Prevalencia del síndrome metabólico en pacientes españoles con esquizofrenia y sobrepeso. El estudio CRESSOB. *Actas Esp Psiquiatr* 2014;42(1):9-17
45. Fadel J, Bubser M, Deutch AY. Differential Activation of Orexin Neurons by Antipsychotic Drugs Associated with Weight Gain. *J. Neurosci.* 2002;22(15):6742–6746
46. Lambert TJ, Chapman LH; Consensus Working Group. Diabetes, psychotic disorders and antipsychotic therapy: a consensus statement. *Med J Aust* 2004;181:544-8.
47. Moreno Rengel C, Izuzquiza Ecuezarreta AJ, Espiga Alzola J. Síndrome endocrino metabólico inducido por antipsicóticos. En: Salazar Vallejo M, Rodrigo P, Ruiz P. *Tratado de Psicofarmacología.* 2ª ed. Madrid. Médica Panamericana; 2009. p. 847- 551
48. Serra-Majem L, Roman B, Estruch R. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review. *Nutr Rev* 2006;64:27-47
49. Artola Menéndez S. Tratamiento de la diabetes mellitus/síndrome metabólico. En: Suárez Fernández C. *Protocolos Riesgo Vascular.* SEMI 2ªed. Disponible en www.fesemi.org

50. Albornoz López R, Pérez Rodrigo I. Nutrición y síndrome metabólico. *Nutr. clín. diet. hosp.* 2012;32(3):92-97
51. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis.* 2011;217 Suppl 1:1-44.
52. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. Guía europea sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica (versión 2012). *Rev Esp Cardiol.* 2012;65(10):937.e1-e66
53. Cryssohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process, in healthy adults: the ATTICA study. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:152-8.
54. Garza Benito F, Ferreira Montero IJ, del Río Ligorit A. Prevención y tratamiento del síndrome metabólico. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2005;5(D):46-52
55. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. Bethesda: US Public Health Service. National Heart, Lung and Blood Institute; 1998.
56. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Skoumas J, Tousoulis D, Toutouza M, et al. The impact of lifestyle habits on the prevalence of the metabolic syndrome among Greek adults from the ATTICA study. *Am Heart J.* 2004;147:106-12.
57. Stefanick ML. Exercise and weight loss. En: Hennekens CH, editor. *Clinical trials in cardiovascular disease: a companion guide to Braunwald's heart disease.* Philadelphia: WB Saunders; 1999. p. 375-91.
58. Spelman LM, Walsh PI, Sharifi N, Collins P, Thakore JH. Impaired glucose tolerance in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia. *Diabet Med.* 2007;24:481-5
59. Fernandez-Egea E, Bernardo M, Donner T, Conget I, Parellada E, Justicia A, et al. Metabolic profile of antipsychotic-naïve individuals with non-affective psychosis. *Br J Psychiatry.* 2009;194:434-8
60. Ryan MC, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first episode, drug-naïve patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2003;160:284-9

61. Gorczyński P, Faulkner G. Exercise therapy for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 5. Art N°: CD004412. DOI: 10.1002/14651858.CD004412.pub2.
62. Evans S, Newton R, Higgins S. Nutritional intervention to prevent weight gain in patients commenced on olanzapine: a randomized controlled trial. *Aust N Z J Psychiatry*. 2005;39(6):479-86
63. Krogh J, Speyer H, Norgaard HC, Moltke A, Nordentoft M. Can exercise increase fitness and reduce weight in patients with schizophrenia and depression? *Front Psychiatry*. 2014;28:5:89
64. Cohen D, Stolk R, Grobbee D, Gispen-De Weid C. Hyperglycemia and Diabetes in Patients With Schizophrenia or Schizoaffective Disorders. *Diabetes Care* 2006;29:786-91
65. Rojas P, Poblete C, Orellana x, Rouliez K, Liberman C. Atypical antipsychotic induced weight gain and metabolic disorders. *Rev Med Chile* 2009;137:106-114
66. Villegas I, López J, Martínez AB, Villegas JA. Obesidad y síndrome metabólico en pacientes con esquizofrenia. *Psiquiatr Biol* 2005;12(2):000-000
67. Cortés B. Síndrome metabólico y antipsicóticos de segunda generación. *Rev Asoc Esp Neuropsiq*. 2011;31(110):303-320
68. Hägg S, Söderberg S, Åhrén B, Olsson T, Mjörndal T. Leptin concentrations are increased in subjects treated with clozapine or conventional antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(11):843-8
69. Henderson D, Copeland P, Daley T, Borba C, Cather C, Nguyen D et al. A double-blind, placebo-controlled trial of sibutramine for olanzapine-associated weight gain. *Am J Psychiatry* 2005;162:954-62
70. Ko Y, Joe S, Jung I, Kim S. Topiramate as an adjunct treatment with atypical antipsychotics in schizophrenia patients experiencing weight gain. *Clin Neuropharmacol* 2005;28:169-75
71. Weiden P, Buckley P. Reducing the burden of side effects during long-term antipsychotic therapy: the role of "switching" medications. *J Clin Psychiatry* 2007;68:14-23
72. Archie S, Goldberg J, Akhtar-Danesh N, Landeen J, McColl L, McNiven J. Psychotic disorders, eating habits, and physical activity: who is ready for lifestyle changes? *Psychiatric Services* 2007;58:233-9
73. Wu M, Wang D, Bai Y, Huang C, Lee S. Outcomes of obese, clozapine-treated inpatients with schizophrenia placed on a six-month diet and physical activity program. *Psychiatric Services* 2007;58:544-50

74. Kwon S, Choi J, Bahk W, Yoonkim C, Hyungkim C, Shin C et al. Weight management program for treatment-emergent weight gain in olanzapine-treated patients with schizophrenia or schizoaffective disorders. A 12 week randomized controlled clinical trial. *J Clin Psychiatry* 2006;67:547-53
75. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002;287:356-9.
76. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K. Prevalence of the Metabolic Syndrome and its Relation to All-Cause and Cardiovascular Mortality in Nondiabetic European Men and Women. *Arch Intern Med*. 2004;164(10):1066-1076
77. Moreira GD, Cipullo JP, Ciorlia LA, Cesarino CB, Vilela-Martin JF. Prevalence of Metabolic Syndrome: Association with Risk Factors and Cardiovascular Complications in an Urban Population. *PLoS One*. 2014;9(9):e105056
78. Brown S. Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1997;171:502-8
79. Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:1123-31
80. Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs* 2005;19 Suppl 1:1-93
81. Acosta E. Vigencia del Síndrome Metabólico. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2011;45(3): 423-30