



## **Síndrome Metabólico: Un Riesgo Fatal En La Práctica Psiquiátrica**

**Dra. Xenia Regalado\* - Dr. Mario Mendoza\*\***

**\*Médico Residente de segundo año Postgrado de Psiquiatría.**

**\*\*Médico Especialista en Psiquiatría – Docente del Postgrado de Psiquiatría –  
Médico Asistencial Hospital Psiquiátrico Dr. Mario Mendoza – Presidente del  
Capítulo de Psiquiatría Psicósomática y de Enlace.**

### **Resumen**

Desde hace aproximadamente 80 años se reconoce en el ámbito médico la existencia de la condición patológica ahora llamada Síndrome Metabólico pero no fue sino hasta en 1988 que fue descrita como tal. Desde entonces varias hipótesis han sido planteadas para su patogénesis y variados criterios clínicos han sido propuestos para su diagnóstico; estos últimos han sido modificados conforme progresa la investigación en el tema. En la práctica clínica psiquiátrica el reconocimiento de factores de riesgo en pacientes propensos a desarrollarlo es de vital importancia para poder realizar una aproximación terapéutica que beneficie al paciente sin producir colateralmente esta patología y sus fatales complicaciones. El presente estudio describe los factores de riesgo, hace especial énfasis en la relación entre el uso de agentes antipsicóticos de segunda generación y el desarrollo de esta condición, y explora abordajes terapéuticos que pueden beneficiar a los pacientes que necesitan de dichos agentes farmacológicos pero que tienen un riesgo elevado preexistente de sufrir las alteraciones que conforman el Síndrome Metabólico.

**Palabras Claves:** Síndrome metabólico; antipsicóticos; Síndrome X.

### **Abstract**

The Metabolic Syndrome has been recognized in the medical field for about 80 years now but it was not until 1988 that it was described as it is now known. Since then several theories have been proposed to explain its pathogenesis and varied

clinical criteria have been put forward for its diagnosis although, as it is only natural to happen, they have been modified over the years as new knowledge emerges from ongoing research. The recognition of the importance of the Metabolic Syndrome in clinical psychiatric practice and the screening for risk factors is of vital importance if we are to provide a therapeutic approach that benefits the patient and avoids precipitating the emergence of this complication and its deadly consequences. This study describes risk factors, emphasizes the relationship between the use of second generation antipsychotics and the collateral causation of Metabolic Syndrome, and its expression in subjects at high risk who are in need of effective therapeutic approaches that benefit them without causing them deleterious metabolic abnormalities.

**Keywords:** Metabolic syndrome; antipsychotic; X syndrome.

## Introducción

El Síndrome Metabólico, conocido también como Síndrome Plurimetabólico, Síndrome de Resistencia a la Insulina o Síndrome X, es una entidad clínica controvertida que se manifiesta con amplias variaciones fenotípicas en personas con una predisposición endógena genéticamente predeterminada y condicionada por factores ambientales<sup>1</sup>.

Este síndrome fue reconocido hace más de 80 años en la literatura médica y descrito por primera vez por Reaven en 1988<sup>2</sup>. Desde entonces

ha recibido diversas denominaciones a través del tiempo. No se trata de una única enfermedad sino de una asociación de problemas de salud que pueden aparecer de forma simultánea o secuencial en un individuo, y son causados por la interacción de factores genéticos y factores ambientales asociados al estilo de vida (por ejemplo sobrealimentación e inactividad física) que favorecen el desarrollo de resistencia a la insulina<sup>1</sup>.

La definición más aceptada del Síndrome Metabólico es la propuesta por El Panel de Tratamiento del Adulto III (ATP III), la cual considera

cinco componentes en este síndrome: obesidad abdominal, alteraciones en el metabolismo de la glucosa, hipertensión arterial y dislipidemia (hipertrigliceridemia, altos niveles de colesterol tipo LDL y bajos niveles de colesterol tipo HDL)<sup>3</sup>.

La detección de éste síndrome es importante porque facilita la identificación de pacientes en riesgo de desarrollar aterosclerosis, diabetes mellitus tipo 2 y comorbilidades asociadas, y que están sujetos a un riesgo mayor de mortalidad por dichas causas<sup>4</sup>.

Las personas con enfermedad mental severa son más propensas a padecer de sobrepeso, tabaquismo, hiperglicemia, diabetes, hipertensión arterial y dislipidemia. Estos factores de riesgo cardio-metabólico son atribuibles a una dieta inadecuada y sedentarismo. Al parecer los agentes antipsicóticos pueden tener un impacto negativo en algunos factores de riesgo de Síndrome Metabólico que son modificables<sup>5</sup>.

En la presente revisión se tratan aspectos relacionados con su epidemiología, clínica, diagnóstico, y su relación con el uso de agentes antipsicóticos en trastornos psiquiátricos. Se revisó información comunicada en publicaciones médicas.

### **Epidemiología**

La prevalencia del Síndrome Metabólico varía en función de la definición empleada para determinarla, así como de la edad, el sexo, el origen étnico y el estilo de vida.

El estimado de la prevalencia en Estados Unidos de Norte América es del 22 % en la población general con una variación del 6.7 % en las edades de 20 a 43.5 años, hasta 43.5 % en los mayores de 60 años. No han sido reportadas diferencias por sexo (23,4 % en mujeres y 24 % en hombres)<sup>6</sup>.

En Latinoamérica la prevalencia de Síndrome Metabólico reportada ha sobrepasado la de otros países desarrollados donde alrededor del

25% de la población mayor de 20 años padece de este síndrome<sup>7</sup>.

Las personas con enfermedad mental severa tienen una expectativa de vida reducida comparada con la población general, hasta tres veces más el riesgo de muerte y hasta dos veces más el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular. Esto posiblemente es debido a que son más propensos a padecer de sobrepeso, tabaquismo, diabetes, dislipidemia y pobre acceso y calidad de atención de salud<sup>8</sup>.

La prevalencia del síndrome metabólico entre los pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar es de hasta 63% y 49% respectivamente. Se ha identificado que el uso de agentes antipsicóticos de segunda generación (ASG) aumenta el riesgo de padecer de SM<sup>8</sup>.

### **Factores De Riesgo Asociados Al Síndrome Metabólico En Personas Con Trastornos Mentales**

En las personas con trastornos mentales severos existen tres

factores de riesgo que interactúan entre si y aumentan el riesgo de esta patología: factores del estilo de vida, características del trastorno mental y uso de medicación antipsicótica. En general estos sujetos tienen un estilo de vida que incrementa el riesgo de padecer este síndrome: sedentarismo, dieta inadecuada, tabaquismo y uso de sustancias adictivas. Parte de estos estilos de vida son influenciados por aspectos de la enfermedad tales como los síntomas negativos y la vulnerabilidad al estrés<sup>8</sup>.

Hay también estudios que muestran en personas con enfermedad mental la tendencia a desarrollar trastornos metabólicos en ausencia de medicación antipsicótica, habiéndose descrito por ejemplo presencia de adiposidad visceral, hiperglicemia, y niveles de cortisol elevados en sujetos en su primer episodio de enfermedad mental y antes de iniciar cualquier tipo de tratamiento<sup>8</sup>.

El alto riesgo de desarrollar Síndrome Metabólico bajo tratamiento con agentes antipsicóticos está

relacionado con la inducción del aumento de peso que producen. Aunque todos los antipsicóticos pueden inducir aumento de peso, el riesgo relativo de hacerlo en grado clínicamente relevante (>7% de aumento) varía entre los diferentes tipos de ellos. 25% de los pacientes en tratamiento con antipsicóticos no presentan aumento de peso ni adiposidad abdominal, pero si presentan otros cambios metabólicos característicos de este síndrome<sup>8</sup>.

Los antipsicóticos de segunda generación han sido relacionados con un mayor riesgo para desarrollar este síndrome en comparación a otros; entre estos la clozapina y la olanzapina son los que tienen el riesgo más alto de inducir aumento de peso, diabetes y dislipidemia. La risperidona y quetiapina tienen un riesgo moderado y la ziprasidona y aripiprazole un riesgo bajo o neutral en aumento de peso y cambios metabólicos.

Algunos autores vinculan el perfil de interacción de los antipsicóticos de segunda generación con una

variedad de receptores con su capacidad de inducir aumento de peso y cambios metabólicos<sup>9</sup>.

El posible mecanismo por medio del cual los antipsicóticos de segunda generación producen aumento del peso corporal incluye el bloqueo en el hipotálamo de los receptores de histamina H<sub>1</sub> y de serotonina 5HT<sub>2c</sub>, lo cual aumenta el apetito. También alteran el metabolismo de la glucosa aumentando la resistencia a la insulina (por un mecanismo aun no claro aunque se ha postulado competencia con los receptores de ésta) y disminuyendo la secreción de insulina mediante el bloqueo de receptores muscarínicos M<sub>3</sub> a nivel de las células beta del páncreas<sup>9</sup>.

Existe evidencia de que poco tiempo después del inicio del tratamiento con antipsicóticos pueden presentarse anomalías en el metabolismo de la glucosa y de que esta alteración puede ser reversible con la discontinuación de la medicación, indicando un efecto directo sobre la función pancreática<sup>9</sup>.

Múltiples estudios recientes han identificado un rol de los receptores de tipo 5HT<sub>2c</sub> de la serotonina y un polimorfismo en el gen de la Leptina en el aumento de peso y las alteraciones metabólicas. Este último componente genético podría ayudar a identificar a individuos con mayor vulnerabilidad a estos efectos adversos<sup>9</sup>.

Niños y adolescentes con este tipo de tratamiento médico presentan mayor riesgo de aumentar de peso y de desarrollar alteraciones metabólicas en comparación con adultos que toman el mismo agente antipsicótico<sup>9-10</sup>.

El uso de otros fármacos como los corticosteroides, los antidepresivos y los antihistamínicos podrían también tener como efecto adverso el Síndrome Metabólico porque conducen a dos de sus características: obesidad e intolerancia a la glucosa. Otros como los inhibidores de las proteasas, usados en pacientes con infección por VIH usualmente generan un SM

secundario a la lipodistrofia e Insulinorresistencia<sup>9-10</sup>.

### **Patogenia del Síndrome Metabólico**

Su patogenia no es bien conocida. La resistencia a la insulina se considera la responsable de la mayor parte de las anomalías presentes en éste, fundamentalmente de la hiperglucemia, la hipertensión arterial, el aumento en la producción hepática de VLDL y triglicéridos, y la estimulación de la proliferación endotelial por acción sobre receptores endoteliales causante del inicio del proceso de aterosclerosis.

La resistencia a la insulina se define como la incapacidad de una cantidad conocida de insulina endógena o exógena para incrementar la entrada y utilización de la glucosa por parte de los tejidos periféricos, especialmente hígado, músculo esquelético y tejido adiposo. Los mecanismos causantes de la IR y del SM no están claros pero entre ellos se propone los siguientes<sup>10,11</sup>:

- Malnutrición fetal

- Incremento en la adiposidad visceral
- Anomalías genéticas de una o más proteínas en la cascada de acción de la insulina
- Niveles reducidos de receptores de la insulina
- Defectos en receptores insulínicos

Alteraciones en la estructura, función y regulación de factores de transcripción genética parecen ser esenciales en la patogénesis del SM, en especial los receptores nucleares de hormonas PPAR y SREBPs, los cuales son blanco de acción para hormonas como insulina y Leptina, factores de crecimiento, y señales de inflamación, que al parecer actúan como punto de convergencia de señales a un nivel de regulación genética<sup>10,11</sup>.

Los hallazgos individuales de componentes del Síndrome Metabólico están parcialmente determinados por factores genéticos. Poulsen estudió el impacto relativo de factores genéticos vs ambientales para el desarrollo de los componentes del síndrome

metabólico en 303 pares de gemelos masculinos y femeninos de edad avanzada. La concordancia para intolerancia a la glucosa, obesidad y disminución de colesterol HDL resultó significativamente más elevada entre los gemelos monocigóticos que entre los dicigóticos lo cual indica que existe una influencia genética en el desarrollo de estos fenotipos<sup>12</sup>.

En función del fondo genético del individuo, este síndrome puede conducir al desarrollo de Diabetes Mellitus Tipo 2, HTA, Aterosclerosis acelerada o Síndrome de Ovarios Poliquísticos.

La disfunción endotelial es señalada como uno de los factores relacionados con la patogenia de la IR. El endotelio vascular representa un órgano metabólico y endocrino intensamente activo por la producción de péptidos hormonales vasoactivos, factores de crecimiento, citoquinas, etc. Regula el equilibrio entre vasoconstricción y vasodilatación, coagulación y fibrinólisis, proliferación y apoptosis, adhesión y diapédesis de

leucocitos, y otros fenómenos difásicos<sup>10,11</sup>.

El síndrome metabólico se asocia con cambios en la proliferación de células de la musculatura lisa y disfunción endotelial, se señala que la hiperinsulinemia anula la vasodilatación dependiente del endotelio en grandes arterias, probablemente por incremento del estrés oxidativo.

La microalbuminuria, marcador de daño endotelial renal y aterosclerosis temprana está asociada con diabetes, IR y adiposidad central. Signos de disfunción endotelial temprana, manifestados por microalbuminuria están asociados con adiposidad central y se deben considerar en el contexto de este síndrome<sup>10,11</sup>.

La producción del péptido leptina, derivado del adipocito, ha sido relacionada con adiposidad, insulina y sensibilidad a la insulina, y se afirma que variaciones interindividuales en las concentraciones de leptina plasmática están fuertemente relacionadas con los principales

componentes del síndrome metabólico<sup>10,11</sup>.

Datos epidemiológicos indican que la hiperleptinemia desempeña, sinérgicamente con la hiperinsulinemia, una función central en la génesis de los factores componentes del Síndrome Metabólico, se observa una correlación entre hiperleptinemia e IR, independientemente de los cambios en el peso corporal<sup>10,11</sup>.

## **Diagnóstico Del Síndrome Metabólico**

En 1998 la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>10,13</sup> propuso criterios de clasificación según los cuales, para poder hacer el diagnóstico de síndrome metabólico, debe existir al menos uno de los dos parámetros principales y dos de los restantes.

Criterios propuestos por la OMS para el diagnóstico del síndrome metabólico.

### **Parámetro principal:**

- Intolerancia a la glucosa o Diabetes Mellitus Tipo 2 (Glicemia

de ayuno >110 mg/dl y/o 2hr post-carga 140 mg/dl.)

## Otros parámetros

- Hipertensión arterial: 140/90 mm Hg
- Triglicéridos: 150 mg/dl
- Colesterol HDL (C-HDL):
- Hombres <45 mg/dl
- Mujeres < 35 mg/dl
- Obesidad abdominal:
  - Circunferencia abdominal (a nivel de cresta ilíaca):
    - Hombres > 102 cm
    - Mujeres > 88 cm
  - O bien Índice de Masa Corporal (IMC) >30 kg/m<sup>2</sup>
- Microalbuminuria: Excreción urinaria de albúmina 20 µg/min

## Criterios mayores:

- Resistencia a la Insulina
- Acantosis nigricans.
- Obesidad abdominal
- Dislipidemia

## Criterios menores:

- Hipertensión arterial
- Intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus tipo II
- Hiperuricemia

- Hipercoagulabilidad
- Síndrome de Ovarios Poliquísticos
- Disfunción endotelial
  - Microalbuminuria
  - Enfermedad cardíaca coronaria<sup>10,13</sup>

## Complicaciones Terminales Del Síndrome Metabólico

La combinación de los elementos fundamentales del SM puede terminar finalmente en aterosclerosis, complicaciones de placa, y finalmente, eventos cardiovasculares.

El estado protrombótico y proinflamatorio contribuye también a desarrollar eventos aterotrombóticos y ateroscleróticos. La microalbuminuria, o, la presencia de proteínas en orina, es un predictor de mortalidad cardiovascular según la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>10</sup>.

## Manejo del Sobrepeso Y Alteraciones Metabólicas en Pacientes en Tratamiento con Antipsicóticos de Segunda Generación.

Un estudio de meta-análisis demostró la eficacia de intervenciones no farmacológicas para la prevención y la disminución del sobrepeso en comparación con otros tratamientos en pacientes con antipsicóticos de segunda generación. Las modalidades de intervención utilizadas incluían regímenes dietéticos, actividad física y terapia cognitivo-conductual. La pérdida de peso media fue de 2.6kg en 3-4 meses de tratamiento y de hasta 4kg en intervenciones de 6 a 18 semanas<sup>9</sup>.

Algunas terapias farmacológicas tienen eficacia para atenuar la ganancia de peso y los cambios metabólicos del tratamiento con antipsicóticos de segunda generación. Entre estos fármacos se incluyen el topiramato, la amantadina, la sibutramina y la metformina. Un meta-análisis de ensayos que monitorearon la eficacia de la metformina en este respecto mostró que los pacientes que recibieron tratamiento con metformina junto a su antipsicótico de segunda generación

habitual mostraron menor ganancia de peso en comparación con los controles. También mostraron menor aumento de insulina en suero y menores niveles de triglicéridos sin cambios en niveles de colesterol HDL o LDL en comparación con el grupo placebo (diferencias estadísticamente significativas)<sup>9</sup>.

Hay información limitada acerca del uso de la metformina como agente preventivo para mitigar la ganancia de peso y cambios metabólicos en los pacientes que reciben tratamiento con antipsicóticos de segunda generación.

En un estudio aleatorio 40 pacientes sin tratamiento antipsicótico quienes fueron hospitalizados en su primer episodio psicótico, recibieron tratamiento antipsicótico con olanzapina junto a metformina 750mg/día vs. placebo. Fueron aplicados controles de ingesta calórica y actividad física similares para ambos grupos. A las 12 semanas, los pacientes que recibieron metformina mostraron un aumento de peso significativamente

menor que los pacientes en el grupo placebo (1.9kg vs. 6.9kg) y no desarrollaron cambios metabólicos en la insulina ni resistencia insulínica en contraste con el placebo<sup>9</sup>.

El cambio a un antipsicótico con un perfil metabólico más favorable como el aripiprazole y la ziprasidona podría ser una intervención efectiva, especialmente en aquellos pacientes cuyas alteraciones de peso y metabólicas están relacionadas al uso del antipsicótico previo. Sin embargo este tipo de intervención no sería tan favorable en pacientes en quienes se demuestra obesidad y alteraciones metabólicas preexistentes al inicio de su terapia antipsicótica. La decisión de cambiar el antipsicótico debe ser individualizada y el beneficio potencial de la mejoría metabólica debe ser contrapuesto a la eficacia y tolerabilidad del nuevo antipsicótico<sup>8</sup>.

### Conclusiones

- La obesidad, el Síndrome Metabólico y las enfermedades cardiovasculares continúan siendo un desafío en la atención médica

a los pacientes con enfermedad mental severa.

- El sedentarismo, dieta inadecuada, tabaquismo, uso de sustancias y uso de antipsicóticos de segunda generación son los factores de riesgo modificables más significativos que predisponen a padecer de Síndrome Metabólico.
- Entre los antipsicóticos de segunda generación con mayor riesgo para inducir Síndrome Metabólico esta la clozapina y la olanzapina.
- El uso de metformina junto a la terapia antipsicótica podría prevenir o disminuir el riesgo de desarrollar este síndrome, así como intervenciones no farmacológicas que incluyen dieta, actividad física y terapia grupal e individual.

### Bibliografía

1. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome: a comprehensive

- perspective based on interactions between obesity, diabetes and inflammation. *Circulation*. 2005; 111: 1448–1454.
2. Raeven G Role of insuline resistanse in human disease *Diabetes* 1988 37 12 1595 1607
  3. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Executive summary of the third report of The National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA*. 2001; 285: 2486–2497.
  4. Isomaa B, Almare P, Tuomi T et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001; 24: 683–689
  5. Fleischhacker W, Cetkovich-Bakmas M, De Hert M et al. Comorbid somatic illnesses in patients with severe mental disorders: clinical, policy, and research challenges. *J Clin Psychiatry* 2008; 69:514-9
  6. Aschner Chávez M, Izquierdo J, Sole J, Tarazona A, Pinzón JB, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in a rural and urban population in Colombia. *Diab Res Clin Pract*, 2002;57(suppl) 1:532.
  7. Marquez f, et al. The prevalence of metabolic syndrome in Latin America: a systematic review. *Public Health Nutrition*. 2011; 14(10): 1702–1713
  8. Hert M, et al. Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World Psychiatry*. 2009; 8(1): 15-22
  9. Pramyothin P, et al. Metabolic syndrome with the atypical antipsychotics. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity* 2010, 17:460–466
  10. Bruce K, Hanson M. The Developmental Origins, Mechanisms, and Implications of Metabolic Syndrome. *J. Nutr*. 2010; 140(3): 648-652
  11. Norris J, Rich S. Genetics of Glucose Homeostasis: Implications for Insulin Resistance and Metabolic Syndrome. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2012; 32: 2091-2096
  12. Poulsen P, Vaag A, Kyvik K, Beck-Nielsen H. Genetic versus environmental aetiology of the

metabolic syndrome among male  
and female twins.

Diabetologia. 2001;44(5):537-43

13. Eckel RH, Grundy SM,  
ZimmetPZ. The metabolic  
Syndrome. The Lancet 2005;  
365:1415-1428.