

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DEL SÍNDROME METABÓLICO Y PATOLOGÍAS ASOCIADAS EN PERSONAS CON ENFERMEDAD MENTAL GRAVE

PREVENTION AND TREATMENT OF THE METABOLIC SYNDROME AND ASSOCIATED PATHOLOGIES IN INDIVIDUALS WITH SERIOUS MENTAL ILLNESS

SÍNDROME METABOLIKOAREN ETA HARI LOTUTAKO PATOLOGIEN PREBENTZIOA ETA TRATAMENDUA BURUKO GAIXOTASUN LARRIA DUTEN PERTSONETAN

Ricardo Franco-Vicario

Días 7 y 8 de Mayo de 2009. Bilbao. Palacio Euskalduna. Organiza Hospital Psiquiátrico de Zamudio. Bilbao. Bizkaia. España UE.

Prevención y tratamiento del S. Metabólico y Patologías Asociadas, en personas con enfermedad mental grave.

Buenos días, Cuando hace unos meses el doctor Uriarte, me propuso participar en estas undécimas jornadas de Rehabilitación y Atención a la enfermedad Mental Grave, organizadas por el Hospital Psiquiátrico de Zamudio, percibí una gran preocupación por su parte –preocupación que yo espero sea común al resto de sus colegas psiquiatras-, acerca de la Salud Física de los pacientes con problemas mentales graves.

Debo confesar que me agradó su gesto porque implica una especial sensibilidad, una visión más completa de los problemas, una actitud que trasciende lo exclusivamente mental. Y todo esto, a un internista realmente le satisface.

Los motivos más frecuentes que generan interconsultas desde la psiquiatría hacia nuestra especialidad están relacionados con patologías derivadas de la obesidad, la diabetes, dislipemias, hipertensión y sus consecuencia en la esfera cardiovascular.

Cuando uno visita el Pabellón Escuzza –que es el lugar físico donde se ingresan a los enfermos psiquiátricos en el Hospital de Basurto-, no hace falta ser médico para percatarse de la imagen peculiar y estigmatizante que tienen muchos pacientes: obesos, rígidos (por el parkinsonismo farmacológico), con la mirada perdida, fumadores y sedentarios.

Y es que, fíjense, la gran epidemia del siglo XXI, el desafío más importante para la salud que deberá afrontar el mundo en los próximos años, es la denominada **DIABESIDAD**; es decir, la diabetes y la obesidad combinadas.

Como decía Garson (Garson AJ, Engelhard GL. *Attackin obesity: lesson from smoking*. J. Am Coll Cardiol 2007; 49: 1673-1675): *en tan solo una generación, la población mundial se ha visto inmersa en un problema sanitario de proporciones gigantescas. La "diabesidad" está reduciendo las esperanzas de vida en todo el mundo y llegará un momento en que matará más que el tabáco.*

Las cifras son alarmantes. Según la OMS para 2015 habrá en el mundo 700 millones de obesos (entendiendo por tales aquellos que tienen un IMC > 30) y en 2025 padecerán diabetes 380 millones de personas. En los países occidentales, aproximadamente el 90% de los casos de diabetes tipo II se relacionan con un aumento de peso.

Y esto no hay quien lo pare porque las nuevas generaciones siguen creciendo pero a lo ancho: el sobrepeso y la obesidad afectan a uno de cada 10 niños en el mundo (en Europa la tasa duplica esta cifra y en Norteamérica y Sudamérica la triplica).

Pero la "amarga ironía", según la FAO es que, a medida que los países en vías de desarrollo tratan de luchar para combatir el hambre y la desnutrición, muchos de ellos están, en estos momentos, librando una batalla contra la obesidad.

¿Y qué les espera a toda esta gente?. Pues nada bueno, desde luego. Treinta y un enfermedades están descritas asociadas en comorbilidad, incluida, por supuesto la diabetes.

Correspondencia:

Prof. Dr. Ricardo Franco Vicario

Especialista en Medicina Interna. Profesor UPV-EHU. Departamento de Medicina. Facultad de Medicina y Odontología

Unidad Docente de Basurto

Avda. Montevideo, 18

48013 Bilbao. Bizkaia. España UE.

¿Y qué tiene que ver todo esto con el síndrome metabólico que es el título de mi ponencia?. Pues mucho, yo diría, incluso que casi todo.

En efecto, el S. Metabólico es una entidad reconocida hace más de 80 años en la literatura médica, que ha recibido, con el paso del tiempo, distintas denominaciones:

- Síndrome X (Reaven, 1988)
- Cuarteto mortífero (Kaplan, 1989)
- S. de Insulín-resistencia (Zavaroni, 1989)
- S. Plurimetabólico.

Podríamos definirlo como **una asociación de problemas de salud causados por factores genéticos y ambientales que pueden aparecer de forma simultánea o secuencial en un mismo individuo, y que tienen como componente patogénico fundamental LA RESISTENCIA A LA INSULINA.**

Desde la definición inicial de Reaven, que incluía 6 componentes: resistencia a la captación de glucosa mediada por insulina; intolerancia a la glucosa; hiperinsulinemia; aumento de triglicéridos; disminución del colesterol "bueno" (c-HDL-lipoproteínas de alta densidad) e hipertensión arterial, se han propuesto varios criterios diagnósticos.

Los más aceptados por la comunidad científica son los del Programa Nacional de EEUU sobre Educación en Colesterol (NCEP-ATPIII, 2001-2005) y el de la Federación Internacional de Diabetes (FID) de 2005.

La gran diferencia con el resto de los criterios es que consideran a la **OBESIDAD** como el *primum movens* del problema.

El aumento de la grasa visceral en el abdomen (obesidad central que se cuantifica por el perímetro de la cintura en sujetos caucásicos), provoca un estado proinflamatorio crónico, con liberación de adipocitocinas capaces de inhibir la acción de la insulina.

En un artículo de revisión sobre el tema que nos ocupa, López-Jaramillo del Instituto de Investigaciones de la Fundación Cardiovascular de Colombia, sintetiza los posibles mecanismos que participan en la génesis del S. Metabólico.

Los cambios socio-económicos y geopolíticos conducen a una acelerada migración hacia los centros industrializados urbanos. La urbanización conlleva modificaciones críticas en los estilos de vida como son:

- a) el cambio de una dieta tradicional rica en vegetales, cereales y frutas, hacia una dieta occidental de preparación rápida, con alto contenido graso y calórico y pobre en fibra (hamburguesas, patatas fritas, pizza, bebidas edulcoradas...) y,
- b) disminución de la actividad física (sedentarismo) relacionada con la mecanización de las actividades diarias.

El resultado de estas modificaciones es el aumento de la frecuencia de obesidad, inicialmente abdominal.

Los adipocitos viscerales generan, como hemos señalado, un estado proinflamatorio crónico caracterizado por un aumento en las concentraciones circulantes de interleucina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y proteína-C-reactiva (PCR), capaces, por un lado, de disminuir la resistencia a la insulina y, por otro, provocar una disfunción endotelial.

Las células endoteliales del árbol vascular pierden sus propiedades vasodilatadores, antitrombóticas y antiaterogénicas.

La propia obesidad y el envejecimiento conllevan una mayor actividad del sistema renina-angiotensina, ocasionando 3 efectos importantes en nuestra economía:

- Aumento del estrés oxidativo (acumulación de radicales libres).
- Bloqueo de las vías intracelulares de señalización de la insulina, como son los PPAR γ (receptor activado) por proliferadores peroxisómicos/lisosómicos). Se trata de un receptor nuclear que desempeña un papel crucial en la homeostasis de los lípidos y de la glucosa. Precisamente las TZD (tiazolidinedionas) o glitazonas (Pio y Rosi, en el mercado Actos y Avandia), son agonistas de los PPAR γ y por ello se utilizan en el tratamiento de la resistencia a la insulina.
- A su vez las sustancias proinflamatorias activan la metaloproteínasa 2, enzima que produce rotura de la placa aterosclerótica estable, lo que lleva a un cuadro aterotrombótico que es la condición fundamental para la presentación de eventos cardiovasculares, entre ellos el infarto agudo de miocardio.

Y dicho todo esto ¿POR QUÉ EL SÍNDROME METABÓLICO PREOCUPA A LOS PSIQUIATRAS?

Podríamos responder que por su alta prevalencia en pacientes esquizofrénicos.

En esta prevalencia, según diferentes estudios, oscila entre el 19,4 y el 74%, siendo la obesidad abdominal el principal componente del síndrome metabólico en estos sujetos. El problema aumenta con la edad, predominando el sexo masculino.

Los pacientes esquizofrénicos presentan una tasa de mortalidad, ajustada por edad y sexo, 2-3 veces más alta de la esperada en la población general; mueren prematuramente y su esperanza de vida tiene un recorte de entre 9 y 12 años.

Las dos causas fundamentales de muerte en un paciente de estas características son el **suicidio** y las **causas naturales**. De entre estas últimas destacan los eventos cardiovasculares.

Como señala crudamente Fontaine si con el uso de la clozapina podemos prevenir 492 muertes por suicidio por cada 100.000 esquizofrénicos, con el aumento de peso inducido por el uso de antipsicóticos se producirían 416 fallecimientos. Se trata de una estimación muy

dura, pero que ayuda a situar el problema en su contexto real y dramático.

Pero ¿POR QUÉ ENGORDAN LOS PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA?

Todos los estudios confirman que la obesidad de los pacientes crónicos está relacionada con la medicación y/o el curso de la enfermedad.

En el estudio EIRE, realizado en España (2003), sobre 636 pacientes, se comprobó que casi todos los antipsicóticos atípicos inducen en mayor o menor medida este aumento de peso, con excepción de la ziprasidona (Zeldox). El mayor porcentaje correspondió a la Olanzapina (45,7%), seguida de la Risperidona (30,6%) y el Haloperidol (22,4%).

Pero es que una gran parte de los psicofármacos que Vds. utilizan provocan sobrepeso, incrementan la glucemia o distúrbian el tiroides.

Los gabaérgicos (gabapentina/pregavalina); la fenitoína; los antidepresivos tricíclicos; algunos ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) y, por supuesto, la estrella de los eutimizantes: el carbonato de litio.

También existen psicofármacos -y Vds. lo saben- que provocan anorexia y adelgazamiento.

Indudablemente el tratamiento farmacológico de la mayoría de los trastornos mentales crónicos pasa una gran factura a la homeostasis metabólica.

Recomendaciones específicas para el manejo del paciente con síndrome metabólico:

Lo primero que tenemos que plantearnos es sobre qué aspectos podemos actuar. Hay que ser realistas.

Sobre los genes y la edad nada podemos hacer.

Aunque todo el mundo está de acuerdo en que los cambios en los hábitos de vida, con especial énfasis en la reducción de peso, el incremento de la actividad física y el abandono del hábito tabáquico (fuman un 58 a un 88% de los pacientes con enfermedad mental grave crónica), constituyen las medidas fundamentales, en el ámbito de la psiquiatría las cosas no son tan fáciles y en esta línea de acción vamos a conseguir escasos resultados.

Las guías aconsejan **tratar la obesidad como primer objetivo**, reduciendo un 7-10% del peso el primer año; hacer 30-60 minutos de ejercicio aeróbico moderado, al menos 5 días por semana y observar una dieta mediterránea. A veces hay que recurrir a la colocación de un balón intragástrico o a la cirugía bariátrica.

Lo que sí está en manos del psiquiatra es la elección del antipsicótico que engorde menos.

Aquellos en los que las medidas higiénicas dietéticas no logren revertir los factores de riesgo metabólicos y cardiovasculares, deben ser tratados con fármacos dirigidos a cada uno de éstos, según las recomendaciones de las guías específicas para cada factor individualmente considerado. Existe un arsenal para cada circunstancia.

DIABETES MÉLLITUS TIPO 2.

La metformina (biguanida), las glitazonas (Pio y Rosi) y la acarbosa, retrasan o previenen el comienzo de la diabetes mellitus. En el caso de las glitazonas, al modificar favorablemente varios de los factores de riesgo metabólicos, han demostrado reducir los eventos cardiovasculares en estos pacientes.

La **metformina** es el fármaco de primera elección. Si con ella no se consigue reducir la hemoglobina glucosilada a < 7% , se puede añadir una **sulfonilurea** (secretagogo), o **glitazona** o **glinida** (nate o repa), o un potenciador de la actividad incretínica como los inhibidores de la DPP-4 (**sita** y **vildagliptina**). Otra opción sería añadir un inhibidor de la alfa-1-glucosidasa (**acarbosa**).

Si el objetivo no se consigue, se intentará un tercer fármaco.

Recientemente los Laboratorios Lilly han lanzado al mercado el único mimetizador de la incretina: el GLP-1 (glucagón-like peptide-1), la **exenatida**, que tiene ciertas ventajas sobre las gliptinas (inhibidores de la DPP-4), y que se puede asociar a la metformina o un secretagogo (sulfonilurea o metiglitinidas). La exenatida -Byetta en las farmacias-, ha demostrado una reducción de peso, mantenida en el tiempo. El único inconveniente es que su administración es subcutánea.

La refractariedad a las medidas anteriores, nos obligaría a la utilización de **insulinas**, preferibles las nuevas de acción larga (glargina-lantus- o detemir -levemir-) que, al parecer, provocan menos incremento ponderal que el resto.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL.

La adopción de una serie de cambios en el estilo de vida tiene un efecto similar al tratamiento farmacológico con monoterapia.

Las guías terapéuticas actuales recomiendan mantener la T.A. por debajo de 130/80 mmHg, siendo los fármacos de primera opción los inhibidores del sistema renina-angiotensina (SRA): **IECAS**, **ARAI**, **ALISKIREN**-Antirrenina. Los **calcioantagonistas** tienen un efecto

COMORBILIDADES ASOCIADAS CON LA OBESIDAD

Cardiovasculares

Hipertensión arterial
Enfermedad aterosclerótica coronaria
Enfermedad cerebrovascular
Trombosis venosa profunda
Insuficiencia cardíaca congestiva

Respiratorias

Hipoventilación
Apnea relacionada con el sueño
Hipoxia
Hipertensión
Arritmia
Enfermedad cardíaca isquémica

Gastrointestinales

Hernia de hiato
Litiasis biliar
Hígado graso y cirrosis
Cáncer de colon

Metabólicas

Dislipemia
Resistencia insulínica
DM tipo 2
Hiperuricemia

Endocrinas

Hipercortisolismo
Alteración de los esteroides sexuales

Cáncer de mama
Síndrome de ovarios poliquísticos
Hirsutismo

Osteomusculares

Artrosis

Genitourinarias

Cáncer de endometrio
Cáncer de próstata
Incontinencia

Piel

Acantosis nigricans
Linfedema.

sinérgico y es frecuente tener que asociarlo con los anteriores y, a veces, con **diuréticos tiazídicos o indapamida**.

Los **betabloqueantes**, que son cardioprotectores, tienen el inconveniente de enmascarar la reacción simpaticomimética en las hipoglucemias iatrógenas provocadas por el tratamiento de la diabetes.

- Está a punto de salir comercializado un producto exento de esos efectos deletéreos (tendrá en las farmacias el nombre de TREDAPTINE).
- **Orlistat** (Xenical). Disminuye la absorción intestinal de grasa. Se utiliza como coadyuvante de dieta hipocalórica en la obesidad. Su eficacia en la reducción ponderal y en la mejora del perfil lipídico es escasa.

DISLIPEMIA ATEROGÉNICA

El objetivo del control metabólico lipídico es reducir las cifras de colesterol total por debajo de 200 mg/dl; la LDL (colesterol malo) a valores inferiores a 100 mg/dl, debiendo estar la HDL (colesterol bueno-lipoproteínas de alta densidad) por encima de 40 mg/dl. Los triglicéridos no deben de sobrepasar la cifra de 150 mg/dl.

Existen varias armas terapéuticas farmacológicas para conseguir estos objetivos:

- El grupo de las **estatinas** (Atorvastatina, Fluvastatina, Pravastatina, Lovastatina y Simvastatina), actúan fundamentalmente sobre el colesterol y sus fracciones, a excepción de la atorvastatina que reduce también los triglicéridos.
- La familia de los **fibratos** (Bezafibrato, Fenofibrato y Gemfibrozilo). Todos son antidislipémicos con mayor potencia del Gemfibrozilo frente a los triglicéridos.

Su asociación con estatinas puede ser peligrosa por los efectos deletéreos (Rabdomiolisis, hepatitis...).

- Los **ácidos grasos omega-3** son eficaces en las hipertrigliceridemias y como estabilizadores de membrana de los cardiomiocitos, evitando arritmias catastróficas tras un infarto agudo de miocardio (efecto repolarizador).
- **Ezetimiba** (Ezetrol). Es un quelante del colesterol que mejora la potencia antidislipémica de las estatinas.
- **Ácido Nicotínico**. Es un excelente antidislipemiante que reduce el colesterol y los triglicéridos. Se retiró del mercado (RONICOL) por el molesto efecto vasodilatador (enrojecimiento, mareo, papiaciones, cefalea...).

ESTADO PROINFLAMATORIO Y PROTROMBÓTICO

En la actualidad no hay fármacos dirigidos a frenar específicamente la situación proinflamatoria inherente al S. Metabólico y cuyo marcador analítico es la Proteína-C-reactiva (P.C.R.).

Los antiagregantes plaquetarios (A.A.S., Ticlopidina, Clopidogrel), forman parte del arsenal para combatir los fenómenos protrombóticos que preceden al desarrollo de los cuadros cardiovasculares. Especialmente indicados en pacientes con S. Metabólico que presentan un aumento en sangre del fibrinógeno, del inhibidor del activador del plasminogeno-1 y de los factores procoagulantes.

ADDENDA. El Rimonabant (ACOMPLIA).

Recientemente retirado del mercado farmacológico, el Rimonabant, por sus múltiples acciones dirigidos a las causas subyacentes del S. metabólico (obesidad abdominal y resistencia insulínica), constituía el primer abordaje terapéutico integral de este síndrome.

Bloquea los receptores cannabinoides CB1, distribuidos por el cerebro, tejido adiposo, músculos, páncreas e hígado.

Sus efectos beneficiosos eran múltiples: "Homeostato" del apetito, pérdida de peso, reducción de los niveles plasmáticos de glucosa y Hgb. Glucosilada, incremento del HDL, disminución de triglicéridos...

COMORBILIDADES ASOCIADAS CON LA OBESIDAD

Cardiovasculares

Hipertensión arterial
 Enfermedad aterosclerótica coronaria
 Enfermedad cerebrovascular
 Trombosis venosa profunda
 Insuficiencia cardíaca congestiva

Respiratorias

Hipoventilación
 Apnea relacionada con el sueño
 Hipoxia
 Hipertensión
 Arritmia
 Enfermedad cardíaca isquémica

Gastrointestinales

Hernia de hiato
 Litiasis biliar
 Hígado graso y cirrosis
 Cáncer de colon

Metabólicas

Dislipemia
 Resistencia insulínica
 DM tipo 2
 Hiperuricemia

Endocrinas

Hipercortisolismo
 Alteración de los esteroides sexuales
 Cáncer de mama
 Síndrome de ovarios poliquísticos
 Hirsutismo

Osteomusculares

Artrosis

Genitourinarias

Cáncer de endometrio
 Cáncer de próstata
 Incontinencia

Piel

Acantosis nigricans
 Linfedema.

El programa RIO (Rimonabant in Obesity), con 6.600 pacientes en 4 ensayos de fase 3, de 1-2 años de duración, respaldaba su eficacia y seguridad.

Los que hemos tenido la oportunidad de prescribirlo podemos afirmar sus excelentes resultados.

Existía una contraindicación a su uso en pacientes con tratamientos depresivos, por el riesgo de deteriorar su situación anímica y, consecuentemente, la posibilidad de suicidio.

A día de hoy desconozco las razones de su retirada del mercado terapéutico pero intuyo que, quizás, un mal uso –no respetando las contraindicaciones-, haya sido la causa.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1.- Sanchez-Araña Moreno T et al. Alta prevalencia del síndrome metabólico en pacientes esquizofrénicos: una revisión de la literatura. *Psiq. Biol.* 2006; 13 (4): 127-35.
- 2.- Villegas Martínez I. et al. Obesidad y síndrome metabólico en pacientes con esquizofrenia. *Psiq. Biol* 2005; 12 (2): 39-45.
- 3.- Bobes J, Rejas J. et al. Weight gain in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine or haloperidol: results of the EIRE study. *Schizophr Res.* 2003; 62:77-88.
- 4.- Rubio Gabriel, Gómez-de-la-Cámara Agustín et al y el Grupo Español para el Estudio de la Diabetes en Pacientes Esquizofrénicos. *Med Clin (Barc).* 2006; 126 (12): 441-4.
- 5.- González Pablos E., Alonso del Teso F. et al. Esquizofrenia: enfermedades médicas y antipsicóticas. *An Psiquiatría (Madrid)*, 2007; 23 (7): 339-346.
- 6.- Meger JM, Stahl SM. The metabolic syndrome and Schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 119: 4-14.
- 7.- Alexandre A., Miguel M. Síndrome Metabólico. *Endocrinol Nutr.* 2007; 54 (9): 473-8.
- 8.- De Pablo Velasco P.L., Martínez Martín J. Significado clínico de la obesidad abdominal. *Endocrinol Nutr* 2007; 54(5): 265-71.
- 9.- Cardona F, Tinahones F.J. El eslabón perdido del síndrome metabólico: hiperlipemia postprandial y estrés oxidativo; *Endocrinol Nutr.* 2006; 53 (5): 345-52.
- 10.- Lopez-Jaramillo P, Pradilla LP et al. Patología socioeconómica como causa de las diferencias regionales en las prevalencias de síndrome metabólico e hipertensión inducida por el embarazo. *Rev Esp Cardiol.* 2007; 60 (2): 168-78.
- 11.- Vigil Medina L et al. Recomendaciones específicas para el manejo del paciente con síndrome metabólico. *Hipertensión (Madrid)*. 2007; 24 (3): 101-9.
- 12.- Matía Martín P. et al. Nutrición y Síndrome Metabólico. *Rev Esp Salud Pública* 2007; 81:489-505.
- 13.- Palomer Tarridas X. Tratamiento de enfermedades metabólicas mediante la modulación del PPARγ. *Clin Invest Arterioscl.* 2007; 19(4):191-210.
- 14.- Vidal-Puig y Carmona Rodríguez R. Obesidad y síndrome Metabólico. *Medicina Interna Farreras-Rozman. Decimosexta Edición.* 2008. Capítulo 234. Pág. 1993-2000.