



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

**EFFECTOS DE LA METFORMINA CON DIETA Y EJERCICIOS EN
EL SÍNDROME METABÓLICO DE PACIENTES
ESQUIZOFRÉNICOS EN TRATAMIENTO CON ANTIPSICÓTICOS
ATÍPICOS**

PRESENTADA POR
FRANCO ORTÍZ CHÁVEZ

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
ENDOCRINOLOGÍA

LIMA – PERÚ

2013



**Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada
CC BY-NC-ND**

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



USMP
UNIVERSIDAD DE
SAN MARTIN DE PORRES

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCION DE POSTGRADO**

**EFFECTOS DE LA METFORMINA CON DIETA Y EJERCICIOS EN EL
SÍNDROME METABÓLICO DE PACIENTES ESQUIZOFRÉNICOS
EN TRATAMIENTO CON ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS**

TESIS:

PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTADO POR:

Dr. FRANCO ORTÍZ CHÁVEZ

LIMA –PERÚ

2013



**EFFECTOS DE LA METFORMINA CON DIETA Y EJERCICIOS EN EL
SÍNDROME METABÓLICO DE PACIENTES ESQUIZOFRÉNICOS
EN TRATAMIENTO CON ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS**



PRESIDENTE Y MIEMBROS DEL JURADO

Dr. ALFREDO GARCÍA URRAGA
PRESIDENTE

Dra. JULIA RUTH FERNÁNDEZ MARTÍNEZ
MIEMBRO DEL JURADO

Dr. JOSÉ LUIS OSNAYO DELGADO
MIEMBRO DEL JURADO



DEDICATORIA:

A Dios:

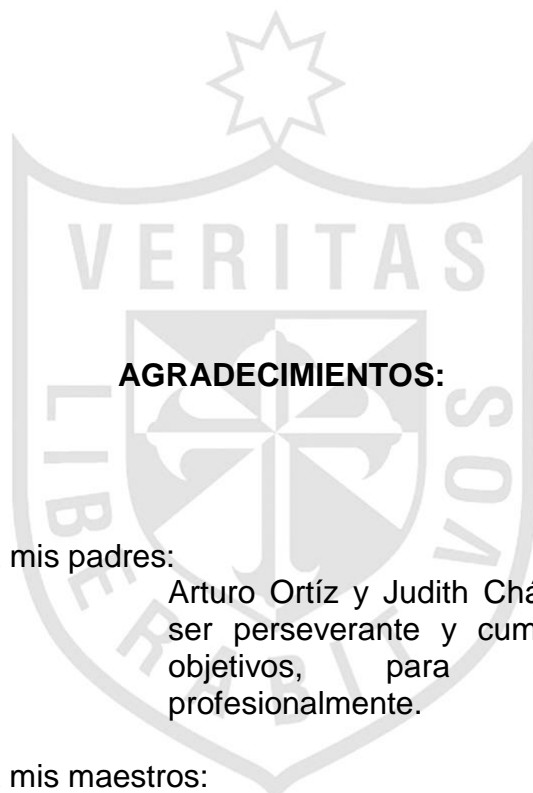
Por enseñarme a hacer buen hijo, padre y buen médico.

A mis padres:

Por el inmenso apoyo brindado en mi carrera profesional desde sus inicios y haber logrado mi especialidad en Endocrinología, por la cual me siento realizado como profesional.

A mi pequeño hijo:

Que es mi motivación e inspiración para seguir adelante en la vida.



AGRADECIMIENTOS:

A mis padres:

Arturo Ortíz y Judith Chávez, por enseñarme a ser perseverante y cumplir con mis metas y objetivos, para sentirme realizado profesionalmente.

A mis maestros:

Dr. Luis Zapata y Dr. Walter Ponciano, por transmitirme su sabiduría e inteligencia, motivados por el amor y cariño a nuestros pacientes.

A mis amigos:

Por su ayuda incondicional a la realización de esta tesis.

ÍNDICE

Portada	i
Título	ii
Asesor y Miembros del Jurado.....	iii
Dedicatoria.....	iv
Agradecimiento.....	v
ÍNDICE.....	vi
RESUMEN.....	vii
ABSTRACT.....	ix
INTRODUCCIÓN.....	1
MATERIAL Y MÉTODO.....	8
RESULTADOS.....	11
DISCUSIÓN.....	14
CONCLUSIONES.....	17
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	18

RESUMEN

Objetivo:

Comparar los efectos de la metformina con un grupo sin medicación que sólo tiene cambios higiénico-dietéticos, en el tratamiento del síndrome metabólico en pacientes esquizofrénicos que usan antipsicóticos atípicos.

Material y Métodos

Se realizó un ensayo clínico randomizado de dos grupos de pacientes esquizofrénicos en tratamiento con antipsicóticos atípicos y con síndrome metabólico que acudieron al Centro Médico Naval "Cirujano Mayor Santiago Távara", controlados en forma ambulatoria y/o hospitalizados entre diciembre del 2012 a febrero del 2013. La muestra fue no probabilística. Fueron incluidos 16 pacientes que cumplían con los criterios de selección y que firmaron el consentimiento informado. Cada uno de ellos fue asignado aleatoriamente, a uno de los dos grupos de tratamiento: se administró metformina comparado con un grupo sin medicación que sólo tiene cambios higiénico-dietéticos.

Los datos fueron obtenidos mediante evaluaciones realizadas por el investigador; los que fueron registrados en la ficha clínica. El procesamiento y análisis de datos se realizó mediante el software estadístico SPSS V. 19. Se usaron técnicas estadísticas descriptivas tales como cálculo de media aritmética \pm desviación estándar; asimismo se usó la prueba "t" de *Student* para la comparación de dos muestras relacionadas o "t" pareada la que permitió determinar la significación estadística de los cambios de los indicadores en el tiempo, se utilizó el nivel de significación de 0.05.

Resultados

Se encontró una reducción estadísticamente significativa en triglicéridos, glucosa, índice de masa corporal y cintura abdominal, más no en el incremento del colesterol HDL, en el grupo de administración de metformina; en el grupo sin medicación que tiene cambios higiénico-dietéticos no se observó disminución significativa de triglicéridos, glucosa, índice de masa corporal y cintura abdominal, ni aumento de HDL.

Conclusiones

La administración de metformina en pacientes esquizofrénicos en tratamiento con antipsicóticos atípicos resulta en una disminución significativa de la progresión del síndrome metabólico, con disminución de los triglicéridos, glucosa, índice de masa corporal y cintura abdominal, pero no en aumento de HDL.

ABSTRACT

Objective:

Compare the effect of metformin with change in hygienic-dietary habits in treatment of metabolic syndrome in schizophrenic patients used atypical antipsychotics.

Material and Methods

We conducted a randomized clinical trial on two groups of schizophrenic patients treated with atypical antipsychotics and metabolic syndrome who attended the Navy Medical Center "Cirujano Mayor Santiago Távora as out patients or hospitalized between december 2012 to february 2013. Were Included 16 patients who met the selection criteria and signed the informed consent. Each patient was randomly assigned according to criteria, to one of two treatment groups: metformin and the other was change in hygienic-dietary habits without metformin.

The data were obtained by the investigator assessments which were recorded in the clinical record. The data processing and analysis was performed using SPSS statistical software V. 19. Descriptive statistical techniques were used such as calculation of arithmetic mean \pm standard deviation and trend line graphs, also used the "t"-test for comparing two related samples or "t" paired which allowed to determine the significance statistical changes in time indicators used significance level of 0.05.

Results

We found a statistically significant reduction in triglycerides, glucose, body mass index and waist circumference but not in increased HDL cholesterol in the metformin group. In the group without metformin aren't significant decreases of triglycerides, glucose, body mass index and waist circumference, and increased in HDL.

Conclusions

The addition of metformin to there gime in schizophrenic patients treated with atypical antipsychotics results in a significant decrease in the progression of the metabolic syndrome, and in the decrease in triglycerides, glucose, body mass index and waist circumference, but not increase HDL.

INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es un trastorno mental considerado por los especialistas como un proceso poligenético y multifactorial, que se presenta más en hombres que en mujeres. En los hombres, los síntomas suelen comenzar casi al final de la adolescencia y a partir de los 25 años de edad. Esto incluye alucinaciones (ver cosas), y delirios (juicios falsos que no ceden a la lógica) o trastornos del pensamiento y no de la percepción. En cambio, en las mujeres generalmente comienzan entre los 30 y los 35 años de edad. Nadie sabe con seguridad cuál es la causa de la esquizofrenia, pero la constitución genética y la química cerebral probablemente tienen alguna influencia. (1), entre los criterios de diagnóstico de pacientes con esquizofrenia encontramos: delirios, alucinaciones, síntomas negativos, comportamiento desorganizado o catatónicos.

La ganancia de peso asociada a antipsicóticos, tanto de primera como de segunda generación ha contribuido significativamente a la morbilidad y mortalidad de estos pacientes, al inducir estado hiperlipidémicos, hiperglucémicos, diabetes mellitus tipo 2, accidente cerebro-vascular, infartos de miocardio y muerte. De ahí que es importante tomar medidas preventivas y/o terapéuticas para evitar este potencial riesgo cardiovascular (sobrepeso-obesidad) y, con ello, mejorar la calidad de vida de los pacientes. (2)

El Perú no es ajeno a esta problemática. Más de 280 mil personas sufren de esquizofrenia, según el Ministerio de Salud, mencionando que este mal, suele

iniciarse entre los 15 y 25 años de edad, en varones; y entre los 25 y 35 años, en las mujeres. (3).

En el Centro Médico Naval “Cirujano Mayor Santiago Távora”, cuenta con una población cautiva de 160,000 personas aproximadamente, siendo las atenciones en el servicio de psiquiatría el 3 % de la población, de los cuales el 2 % de los pacientes atendidos en psiquiatría son esquizofrénicos en tratamiento con antipsicóticos de segunda generación como la olanzapina y clozapina.

La medicación principal en el tratamiento de la esquizofrenia está constituida por fármacos antipsicóticos, introducidos en la práctica clínica desde los años cincuenta del siglo pasado. Por sus características, efectos sobre los síntomas psicóticos y por sus perfiles de efectos adversos, se los ha clasificado en dos grandes grupos: antipsicóticos de primera generación o convencionales, y antipsicóticos de segunda generación o atípicos.

En el 2004 una comisión conjunta, conformada por la *American Diabetes Association*, a *American Psychiatric Association*, la *American Association of Clinical Endocrinologist*, y *North American Association for the Study of Obesity*, publicó un comunicado de consenso pidiendo a los médicos que controlaran a los pacientes que tomaban fármacos antipsicóticos y les hicieran un seguimiento para buscar signos de aumento rápido de peso u otros problemas que pudieran llevar a la diabetes mellitus tipo 2, la obesidad y la enfermedad cardíaca. La diabetes mellitus tipo 2 es más prevalente en individuos con esquizofrenia que en la población general. Esto puede estar relacionado con las altas tasas de obesidad

que se asocian con la esquizofrenia o con una posible asociación de la esquizofrenia con la resistencia a la insulina. Además, la metformina tiene dos efectos importantes, disminuye la gluconeogénesis y disminuye la resistencia de la insulina a nivel periférico. (4)

Según Lord y col, los síntomas depresivos están asociados a la resistencia de insulina, la cual responde al tratamiento farmacológico previniendo la diabetes mellitus tipo 2. En este estudio se observó que los pacientes con metformina tienen adecuado control glicémico. (5)

Según Nair y col., los hombres tratados con antipsicóticos, tienden a hacer más obesidad que las mujeres. (6) Además, Thomsen y col., refieren que pacientes en tratamiento farmacológico con antipsicóticos tienen mayor predisposición a la obesidad. (7)

Analizando la prevalencia y el riesgo de enfermedad cardiovascular asociado al síndrome metabólico, antecedentes personales de enfermedad cardiovascular fueron más frecuentes en individuos con este síndrome, que en aquellos que no lo presentaban, incluso en los casos de presentar intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus tipo 2. Tras un seguimiento medio de 6.9 años, la mortalidad total fue del 18 % entre los individuos que presentaban síndrome metabólico, mientras que para los que no lo presentaron fue del 4.6 %. La mortalidad cardiovascular fue del 12 % para los individuos con síndrome, frente al 2,2 % de los que no lo padecían. El riesgo relativo de los individuos con síndrome metabólico fue del 2,96 para la enfermedad coronaria, 2,63 para el infarto de

miocardio y de 2,27 para el ictus. El riesgo fue mayor que el asociado a cada componente individualmente. (8)

En un estudio poblacional randomizado de 2682 hombres, entre 42 y 60 años, los autores concluyen que existe un incremento de la mortalidad asociada al síndrome metabólico, incluso en fases tempranas, antes del desarrollo de enfermedad cardiovascular o diabetes. (9)

Gang, Qing y col., analizaron 8 cohortes europeas que incluían a 6156 hombres y 5356 mujeres sin diabetes. Emplearon una modificación de la definición de la Organización Mundial de la Salud. Se realizó un seguimiento medio de 8,8 años y se encontró un incremento del riesgo de 1,4 veces para todas las causas de mortalidad para hombres y mujeres y 2,3 veces para la mortalidad, por enfermedad cardiovascular para los hombres y 2,8 para las mujeres. (10)

En el estudio San Antonio *Heart* (SAHS), se compararon las definiciones del NCEP-ATPIII (variables del síndrome metabólico) y de la Organización Mundial de la Salud en relación al riesgo cardiovascular. Se estudió a una población de 1910 individuos de Estados Unidos de ambos sexos, realizándose un seguimiento de 12,7 años. Los autores concluyen que estas diferencias se deben a que la definición NCEP-ATPIII identifica a un grupo de individuos que presenta mayores niveles de hipertensión arterial y mayores índices de circunferencia de la cintura, factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares ya conocidos. (11)

En un estudio publicado por *Laaksonen* y col. se analizó la sensibilidad y la especificidad de las definiciones del síndrome metabólico en relación con la prevalencia e incidencia de la diabetes tipo 2 en estos pacientes. Se realizó seguimiento durante 4 años una población de 1005 individuos. Los autores demuestran que tanto la definición de la OMS como la de la NCEP-ATP III identifican a individuos con alto riesgo de desarrollo de diabetes tipo 2. Los criterios de la OMS muestran un riesgo relativo de 9; y los criterios de la NCEP-ATP III, un riesgo relativo de 5. La definición de la OMS fue la más sensible y la menos específica. La definición de NCEP-ATP III, era más específica. (12)

Determinar la relación entre el tratamiento con antipsicóticos atípicos y el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 es complejo. Esta complejidad está dada por dos factores; por un lado, los pacientes esquizofrénicos vírgenes de tratamiento que tienen un aumento en la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2; y, por otro lado, la diabetes mellitus tipo 2 tiene una patogenia muy compleja y no del todo actualmente dilucidada. (13)

Este riesgo es mayor en pacientes tratados con clozapina y olanzapina. Para la risperidona y la quetiapina la evidencia disponible es menos extensa y poco concluyente, aunque no parecería que estos compuestos provocan un incremento significativo del riesgo de diabetes. Para los dos antipsicóticos más recientemente aprobados por la FDA, el aripiprazol y la ziprasidona, los datos son aún más

limitados, éstos no han demostrado que el riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2 esté aumentado.(14)

Los antipsicóticos atípicos son capaces de afectar los niveles séricos de lípidos. A pesar de que la información resulta limitada, la evidencia disponible sugiere que los cambios en los niveles séricos de lípidos se hallan en concordancia con los cambios en el peso corporal. Así, la clozapina y la olanzapina, los fármacos asociados al mayor aumento de peso, se relacionan a los mayores incrementos en los niveles de colesterol total, LDL y triglicéridos junto con un descenso en los niveles de HDL. En cambio, tanto el aripiprazol como la ziprasidona, los fármacos que se asocian con el menor aumento de peso, no parecen empeorar el perfil sérico de lípidos. (15)

Respecto de los mecanismos vinculados con la hiperlipidemia, conviene recordar que los antipsicóticos atípicos, que ejercen efectos significativos sobre los niveles de triglicéridos, son compuestos dibenzodiazepínicos. La clozapina, la olanzapina y la quetiapina poseen una estructura de tres anillos similar a la de las fenotiazinas y también comparten con ellas la tendencia a incrementar los niveles de triglicéridos, con menores efectos sobre el colesterol. Como ya se ha mencionado el aumento de peso está asociado, entre otros, a un incremento de los triglicéridos. Este incremento se debería a una disminución de la sensibilidad del tejido adiposo a la insulina, con un decremento en la capacidad para disminuir la lipólisis y un aumento consecuente de los ácidos grasos circulantes. La insulino-resistencia también se asocia a una elevación del colesterol LDL y una disminución del colesterol HDL. (16)

Numerosos ensayos clínicos demuestran que los antipsicóticos atípicos producen un aumento de peso y que, tanto la incidencia como la magnitud del mismo, no son igual para todos los fármacos del grupo. (17)

El objetivo del presente trabajo fue comparar los efectos de la metformina con un grupo de control con medidas higiénicas dietéticas en el tratamiento del síndrome metabólico de pacientes esquizofrénicos que usan antipsicóticos atípicos, a través de la medición de variables bioquímicas utilizadas en el seguimiento del síndrome metabólico.



MATERIAL Y MÉTODO

METODOLOGÍA

El estudio fue de tipo prospectivo, controlado, comparativo y randomizado (ensayo clínico). Se realizó en el Centro Médico Naval "Cirujano Mayor Santiago Távora". Se tomó pacientes esquizofrénicos con tratamiento antipsicóticos atípicos que acudieron a esta institución controlados en forma ambulatoria o que requirieron hospitalización, durante el periodo de diciembre del 2012 a febrero del 2013.

Se incluyeron pacientes de ambos sexos, con edades comprendidas entre los 18 a 65 años, que cursaron con síndrome metabólico en el momento del estudio y con un consentimiento informado aceptado por el paciente y/o tutor. Se excluyeron pacientes embarazadas, con sospecha de embarazo o en periodo de lactancia, pacientes con enfermedades sistémicas específicas como diabetes, dislipidemias, hipertensión o enfermedad cardiovascular, y a aquellos que tomaban otros medicamentos, además de los antipsicóticos, como ácido valproico, carbonato de litio, carbamazepina y algún antidepresivo cuyo efecto secundario es el aumento de peso. 16 pacientes, se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos de 8 pacientes cada uno: grupo experimental (pacientes con metformina más medidas higiénico dietéticos) y, grupo control (pacientes sólo con medidas higiénico dietéticos).

Para la recolección de datos, una vez seleccionados los pacientes en los dos grupos señalados, se procedió al llenado de una ficha donde se registraron todos sus datos personales como edad, sexo, medicación tomada, peso, talla, perímetro

abdominal; controles de exámenes auxiliares: glucosa, HDL, triglicéridos, al inicio, primer, segundo y tercer mes post tratamiento respectivo. Para la toma de la muestra de sangre se requirió ayuno. Luego, fue acondicionada y remitida para ser procesada en el Laboratorio Centro médico Naval "Cirujano Mayor Santiago Távara". Las muestras de sangre se midieron usando el método colorimétrico cinético. El aparato que se usó fue Dimensión RX LMAX. Esto se repitió con las muestras tomadas después de aplicado el tratamiento respectivo al primer, segundo y tercer mes. Además, se usó un centímetro estandarizado por la IDF para medir el perímetro abdominal. Ambas técnicas permitieron ver si es que hizo efecto el tratamiento aplicado a los pacientes con síndrome metabólico.

La dieta para los hospitalizados se hizo en coordinación con la nutricionista del Hospital Naval; para los pacientes ambulatorios, con el apoyo de los familiares. En cuanto a los ejercicios para ambos grupos, se les entregó un plan de ejercicios supervisados por el autor, dos o tres veces por semana. Al primer grupo experimental se le administró metformina 850 miligramos diarios por 3 meses más plan nutricional y ejercicios; al segundo grupo o de control sólo se les indicó plan nutricional más ejercicios sin metformina.

Todos los pacientes fueron evaluados cada mes con pruebas de sangre y medición de perímetro abdominal.

Para el procesamiento de datos, se usó el paquete estadístico SPSS versión 19. Se procedió a aplicar técnicas estadísticas descriptivas: tablas con frecuencias absolutas y porcentajes, media aritmética, desviación estándar. Para ver la

diferencia entre pretest y posttest se aplicó la prueba t de student para la comparación de dos muestras relacionadas o t pareada con un nivel de significación de 0,05.

En cuanto al aspecto ético, se mantuvo el anonimato. Se procedió a la firma de un consentimiento informado por parte del paciente y/o tutor, cumpliendo las normas de trabajo de investigación con humanos, aplicando las normas de la Declaración de Helsinki y del Código de Ética del colegio médico del Perú.

MATERIALES

- Medicamentos: metformina tabletas 850 mg proporcionado por el Centro Médico Naval.
- Cinta métrica estandarizada por la IDF
- Plan nutricional: elaborado por Servicio de Nutrición del Centro Médico Naval.
- Plan de ejercicios: elaborado por el investigador
- Laboratorio: tubos para muestras de sangre y equipo de laboratorio (analizador colorimétrico cinético Dimensión RX LMAX), y otros reactivos proporcionados por el Hospital Naval
- Material de escritorio: papel, cartuchos de tinta de inyección, lapiceros, hojas proporcionados por el investigador.

RESULTADOS

Tabla 1. Características generales de los pacientes esquizofrénicos, según tratamiento del síndrome metabólico.

	Grupo		Valor de p
	Metformina (n = 8)	Higiénico Dietético (n = 8)	
Sexo			
Masculino	4 (50)	4 (50)	0,690
Femenino	4 (50)	4 (50)	
Edad (años)			
*($\bar{x}\pm s$)	(37,6 \pm 15,4)	(29,4 \pm 9,8)	0,223
Medicamentos recibidos			
Olanzapina	4 (50)	4 (50)	
Haloperidol	3 (37,5)	0 (0)	
Otros	1 (12,5)	4 (50)	0,091

*($\bar{x}\pm s$)= (Media aritmética \pm desviación estándar)

Se apreció que no existe diferencia estadísticamente entre grupo de tratamiento del síndrome metabólico para las variables: sexo, edad, medicamentos recibidos y familiares. Se puede afirmar que respecto a estas variables, los dos grupos de estudio fueron comparables.

Tabla 2. Comparación del efecto del tratamiento del síndrome metabólico sobre el IMC.

	Inicio	1er mes	p*	2do mes	p*	3er mes	p*
Metformina	31,4 \pm 2,1	29,8 \pm 1,9	0,000	28,6 \pm 1,4	0,004	28,5 \pm 1,3	0,001
Higiénico dietético	29,9 \pm 2,6	28,8 \pm 3,2	0,065	29,1 \pm 3,1	0,170	30,0 \pm 2,6	0,785

* Valor de p obtenido con "t" pareada entre inicio y cada mes.

La comparación de las medias del IMC en el tiempo para cada grupo de tratamiento, demuestra que hubo reducción estadísticamente significativa del IMC

en el grupo que recibió metformina más medidas higiénico dietéticos, en cambio, en el grupo que recibió medidas higiénicas dietéticas, tiende a incrementar.

Tabla 3. Comparación del efecto del tratamiento del síndrome metabólico sobre HDL.

	Inicio	1er mes	p*	2do mes	p*	3er mes	p*
Metformina	42,5±3,3	42,8±4,4	0,732	42,5±4,3	1,000	43,9±4,5	0,102
Higiénico dietético	41,8±4,1	41,8±3,6	1,000	40,6±5,6	0,324	41,4±5,1	0,708

* Valor de p obtenido con "t" pareada entre inicio y cada mes.

La comparación de las medias aritméticas de los valores de HDL en el tiempo para cada grupo de tratamiento, evidencia que no existe aumento estadísticamente significativo de HDL en ambos grupos de tratamiento.

Tabla 4. Comparación del efecto del tratamiento del síndrome metabólico sobre glicemia.

	Inicio	1er mes	p*	2do mes	p*	3er mes	p*
Metformina	104,8±6,5	102,0±5,4	0,261	100,3±4,1	0,157	97,9±1,4	0,016
Higiénico dietético	103,8±6,2	100,5±3,9	0,032	103,0±6,1	0,378	101,8±4,0	0,503

* Valor de p obtenido con "t" pareada entre inicio y cada mes.

Se observó, comparando las medias de los valores de glicemia en el tiempo para cada grupo de tratamiento, que existe una reducción estadísticamente significativa de la glicemia en el grupo que recibió metformina más medidas higiénico dietéticos, entre el inicio y el tercer mes. En el grupo con medidas higiénicas dietéticas, sólo se observó disminución estadísticamente significativa, en el primer mes.

Tabla 5. Comparación del efecto del tratamiento del síndrome metabólico sobre los valores de trigliceridemia.

	Inicio	1er mes	p*	2do mes	p*	3er mes	p*
Metformina	190,0±42,8	176,0±32,2	0,040	172,6±23,4	0,218	166,8±18,0	0,047
Higiénico dietético	168,8±14,6	184,5±25,5	0,025	168,8±11,3	1,000	167,5±17,5	0,785

* Valor de p obtenido con "t" pareada entre inicio y cada mes.

En relación a las medias de los valores de triglicéridos en el tiempo para cada grupo de tratamiento, se produjo una reducción estadísticamente significativa de estos en el grupo que recibió metformina más medidas higiénico dietético, al inicio y en el tercer mes. Para el grupo con medidas higiénico dietético, se evidenció un aumento significativo de la trigliceridemia en el primer mes.

Tabla 6. Comparación del efecto del tratamiento del síndrome metabólico sobre los valores de cintura abdominal en pacientes esquizofrénicos.

	Inicio	1er mes	p*	2do mes	p*	3er mes	p*
Metformina	92,4±8,0	91,8±8,0	0,180	91,8±8,3	0,095	91,4±8,2	0,001
Higiénico dietético	95,5±8,2	94,6±8,3	0,087	95,1±8,1	0,584	95,3±7,9	0,563

* Valor de p obtenido con "t" pareada entre inicio y cada mes.

Se observaron, la comparación de las medias de los valores de cintura abdominal en el tiempo para cada grupo de tratamiento, evidenciando que existe reducción estadísticamente significativa de las medidas de cintura abdominal en el grupo que recibió metformina más medidas higiénico dietéticos entre las mediciones al inicio y el tercer mes. En el grupo con medidas higiénico dietéticos, no se obtuvo este mismo resultado. Hubo una leve disminución al tercer mes.

DISCUSIÓN

Los pacientes con antipsicóticos atípicos tienen alta posibilidad de desarrollar síndrome metabólico, pero con metformina y medida higiénico dietético se puede prevenir. Estos resultados son comparables a los estudios de Asociación Americana de Diabetes, Asociación Americana de Psiquiatría, Asociación Americana de Clínicos Endocrinólogos y la Asociación Americana del Norte para el estudio de la Obesidad en el Consenso del 2004.(4)

Observamos que existe mejoría en las variables del síndrome metabólico como glucosa, triglicéridos, HDL y cintura abdominal asociados al uso de metformina más dieta y ejercicios, en comparación al grupo que solo lo controlaba con dieta y ejercicios. Sin embargo, Guevara y col., concluyeron que el tratamiento con metformina es más eficaz que un régimen dietético único.(18)

También se observa que hay mejoría en las variables del síndrome metabólico que comparado con el estudio de Roa, quien realizó un estudio sobre la eficacia de la metformina y los cambios en el estilo de vida en el tratamiento del incremento de síndrome metabólico asociado a los antipsicóticos atípicos; concluyó que las intervenciones en el estilo de vida y la metformina solas o por separado, revierten el síndrome metabólico mejorando la resistencia de la insulina a nivel periférico.(19)

Los pacientes tienen una mejoría en los parámetros del síndrome metabólico con dieta y ejercicio más metformina al igual que el metanálisis por Rodríguez en su

estudio prospectivo, longitudinal, comparativo y experimental, concluye que el tratamiento con Metformina es eficaz para la reducción de las variables del síndrome metabólico más un régimen dietético único, hipocalórica, el ejercicio físico y fármacos, siendo los antidiabéticos orales el punto clave contra los desajustes metabólicos que causa la medicación psiquiátrica. (20).

Los pacientes psiquiátricos en uso de antipsicóticos atípicos y metformina tuvieron un mejor control de la glucosa, situación investigada por Bobes y col., (21) Roa Rubén. (22)

Las intervenciones en el estilo de vida y la metformina, solas y juntas, fueron eficaces para tratar el síndrome metabólico inducido por antipsicóticos atípicos, según Wells M. y col. (23)

Según Faulkner y col., la pérdida de peso moderada se puede lograr con intervenciones selectivas, farmacológicas y no farmacológicas. Sin embargo, la interpretación está limitada por el número reducido de estudios, el tamaño pequeño de la muestra, su corta duración y por la variabilidad de las intervenciones mismas. (24)

Como menciona Rodríguez, el tratamiento con antipsicóticos atípicos, produce alteraciones metabólicas con aumento de las cifras de lípidos en sangre, anomalías en la respuesta a la glucosa, desarrollo de diabetes tipo 2 e incremento de peso, que empeoran considerablemente la salud y la calidad de vida de los pacientes. (25)

Casei considera que la metformina más dieta y ejercicios es una opción válida para tratar el síndrome metabólico y las alteraciones del metabolismo de la glucosa. (26)

Se observó que los pacientes psiquiátricos que entraron al estudio tuvieron más tendencia de incrementar el LDL y triglicéridos. La información disponible sugiere que el tratamiento con ciertos antipsicóticos atípicos, está asociado a un incremento del riesgo de padecer un aumento en la resistencia periférica a la insulina, hiperglucemia y diabetes tipo 2, LDL y triglicéridos en todos los individuos. (27)

Por último, evidenciamos la eficacia de la metformina en control del síndrome metabólico al igual que *Freemark* y col.(28)

Una dieta hipocalórica, el ejercicio físico y los antidiabéticos orales son la clave contra los desajustes metabólicos que causa la medicación psiquiátrica.

Finalmente, se concluyó que en el Hospital Naval, hay una mejoría en el control del síndrome metabólico en pacientes esquizofrénicos con antipsicóticos atípicos que recibieron metformina más medida higiénico dietético, en relación a los que solamente recibieron medidas higiénico dietético, lo cual se explicaría por la acción de la metformina en la disminución de la neogluconeogénesis y aumento de la sensibilidad de la insulina a nivel periférico, además del cambio del estilo de vida con medidas higiénico dietéticos.

CONCLUSIONES

1. Se evidencia que existe reducción estadísticamente significativa de la progresión del síndrome metabólico en el grupo que recibió metformina.
2. Se evidencia que existe reducción estadísticamente significativa de las medidas de cintura abdominal en el grupo que recibió metformina entre las mediciones al inicio y al tercer mes.
3. Existe una reducción estadísticamente significativa de los triglicéridos en el grupo que recibió metformina, a partir del primero, segundo y tercer mes. No se evidenció este comportamiento en el grupo que recibió medidas higiénico dietéticos.
4. No existe aumento estadísticamente significativo de HDL en ambos grupos de tratamiento, en los tres meses de tratamiento.
5. Hay una reducción estadísticamente significativa de la glicemia en el grupo que recibió metformina entre el inicio y el tercer mes.
6. Hay una reducción estadísticamente significativa del índice de masa corporal en el grupo que recibió metformina, más acentuado en el segundo y tercer mes. En cambio, en el grupo con medidas higiénico dietéticos no se aprecia esta disminución.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1). Norwich, NY. William Andrew. Asociación Mundial de Psiquiatría. La esquizofrenia abre las puertas 2007.
- (2). Allison, D.B., Fontaine, K., Moonseong H. et al: *J. Clinic Psychiatry* 60:215-220. 1999.
- (3). Cuesta González Fanny, Holguin Martínez et al, *Diario PERU* 21. Perú: Más de 280 mil con esquizofrenia. Miércoles 21 de abril del 2010.
- (4). Dipiro, Joseph T. , Talbert, Robert L.et al, *American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. Diabetes Care.* 2004; 27 (2):596-601.
- (5). Lord JM, Flight I.H.K. *Revista Depressive Symptoms, Antidepressant Medication Use, and Insulin Resistance: Diabetes Care* 2005; 34: 2545 – 2547. 201. 19.
- (6). Nair S. Dielh AM. Et al. Obesity and coronary risk in patient's treated with second-generation antipsychotics: *Clinica Neurociencia* 2011, 261: 417-423.

- (7) Thomsen HS, Morcos SK. The Canadian Journal of Psychiatry January 2012, Volume 57, Number 1.
- (8) Isoma B., Almagren P., Tuomi T., et al en el Estudio BOTNIA (2001). Se utilizó la definición de la OMS, empleando el mayor cuartil del índice HOMA para la identificación de la RI.
- (9) Lakka H.M., Laaksonen D.E., Lakka T., Niskanen L., Kumpusalo E., Toumilehto J., y Salonen J. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA 2002; 288 (21): 2709-2716.
- (10) Gang, Hu; Qing, Qiao; Tuomilehto, Balkau; Borch-Johnsen, Pyorala. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. DECODE study group. Archives of Internal Medicine 2004; 164: 1066-1076.
- (11) Hunt K.J.; Resendez, R.G.; Williams, K.; Heffner, S. y Stern. M. National cholesterol education program versus world health organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. Circulation 2004; 110:1251-1257.
- (12) Laaksonen, D.E.; Lakka, H.M.; Niskanen, L.K.; Kaplan, G.A.; Salonen, J.T. y Lakka, T.A. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of

the metabolic syndrome in a prospective cohort study. American Journal of Epidemiology 2002; 156:1070-1077.

- (13) Bergman R.N., Ader M. Atypical antipsychotics and glucose homeostasis. J. Clinic Psychiatry. 2005; 66(4):504-514.
- (14) Newcomer, J.W. Metabolic considerations in the use of antipsychotic medications: review of recent evidence. J. Clinic Psychiatry. 2007 B; 68 (1):20-27.
- (15) Kilo C. Mezitis N. Jain R. Mersey J. et al. American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. Diabetes Care. 2004; 27 (2):596-601.
- (16) Reaven G. Syndrome X: 10 Years after. Drugs. 1999; 58: S19-S20; discussion 75-82.
- (17) Newcomer J.W. Antipsychotic medications: metabolic and cardiovascular risk. J Clin. Psychiatry. 2007 A; 68 (4):8-13.
- (18). Guevara, Nelson, Alfredo y et al. Eficacia de metformina en el tratamiento de ganancia de peso asociada a antipsicóticos. Estudio entre pacientes esquizofrénicos en el Hospital General. Junio – octubre 2008.

- (19). Roa, Rubén. Eficacia de la metformina y los cambios en los estilos de vida en el tratamiento del incremento del peso y síndrome metabólico asociado a los antipsicóticos atípicos. JAMA. 2007; 299:185-93.
- (20) Rodríguez, A. Efectividad y tolerabilidad a seis meses de la pioglitazora en combinación con sulfonilureas o metformina, en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Medicina Clínica. (2008).
- (21) Bobes, Julio; Sáiz Ruiz, Jerónimo; Montes, José Manuel; Mostaza, José; Rico Villademoros, Fernando y Vieta, Eduard; en Representación del Grupo de Expertos para el Consenso de la Salud Física del Paciente con trastorno Bipolar. Revista de Psiquiatría y Salud Mental 2008. Consenso Español de Salud Física del Paciente con Trastorno Bipolar.
- (22) Roa, Rubén. Eficacia de la metformina y los cambios en los estilos de vida en el tratamiento del incremento de peso asociado a los antipsicóticos atípicos. *Posted on January 30, 2008 . Nº 6 TESIS.*
- (23) Wells M, Wilson J, Berk A. Metformina e intervenciones sobre el estilo de vida para paliar el aumento de peso inducido por antipsicóticos. JAMA. 2008; 299 2):185-93.
- (24) Faulkner, G.; Cohn, T., y Remington G. Intervenciones para reducir el aumento de peso en la esquizofrenia. La Biblioteca Cochrane Plus, 2008

Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

- (25) Rodríguez, Alejandra. 12 de enero de 2008. Número 739 Suplemento de El Mundo; Salud; Paliar el efecto de los antipsicóticos.
- (26) Casei.D.E. Título Original: *Metformin for Atypical Antipsychotic-Induced Weight Gain and Glucose Metabolism Dysregulation: Review of the Literature and Clinical Suggestion*. CITA: *CNS Drugs* 24 (3): 193-206. 2010.
- (27) Casey, D.E.; Haupt, D.W.; Newcomer, J.W.; Sernyak M.J., Davidson, M.; Lindenmayer, J.P.; Banerji, M.A.; Lebovitz, H.E. y Hennekens, CH. *Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia*. *J. Clinic Psychiatry*. 2004; 65(7):4-18.
- (28) Freemark, N., Bursey, D.: *The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes*. *Pediatrics*. 2001; 107 (4): e 55.