

Asociación entre enfermedad mental, obesidad y síndrome metabólico. Efecto de los tratamientos psicofarmacológicos

Silvia Wikinski

Médica psiquiatra (UBA)

Profesora Adjunta de Farmacología, 1era. Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina (UBA)

Investigadora Principal del CONICET. Instituto de Farmacología, Facultad de Medicina (UBA)

E-mail: silviawikinski@gmail.com

Resumen

Las personas afectadas por enfermedades mentales severas presentan una mayor morbimortalidad que la observada en la población general. Entre los factores que contribuyen a ello se ha señalado un aumento en la incidencia de obesidad y síndrome metabólico, con su carga de riesgo cardiovascular y cáncer. Esta revisión resume la evidencia acerca de la presencia comórbida de esquizofrenia, depresión unipolar y trastorno bipolar por un lado y síndrome metabólico u obesidad por el otro. Repasa las distintas causas de la misma, se examinan, para cada patología, la contribución de los distintos tratamientos farmacológicos, diversos factores biológicos así como las conductas recomendadas para atenuar o prevenir la enfermedad metabólica en esta población de riesgo.

Palabras clave: Comorbilidad metabólica en Psiquiatría - Adipoquinas - Aumento de peso - Antidepresivos - Antipsicóticos - Estabilizantes del ánimo.

ASSOCIATION BETWEEN MENTAL ILLNESS, OBESITY AND METABOLIC SYNDROME.EFFECT OF THE TREATMENT WITH PSYCHOTROPIC DRUGS

Abstract

Persons with mental disorders present higher morbimortality than that observed in general population. Among the factors contributing with this situation we can mention an increase in the incidence of obesity and metabolic syndrome, with their burden of cardiovascular and cancer risks. This review summarizes the evidence about the comorbid presence of schizophrenia, unipolar depression and bipolar disorder on one side and metabolic syndrome or obesity on the other. We also review the different causes of such comorbidity, in particular the adverse effects of psychotropic drugs, diverse biological factors predisposing to the increase in body weight and the measures that can be taken in order to attenuate or prevent metabolic disease in persons affected by mental illness.

Keywords: Metabolic comorbidity in Psychiatry - Adipokines - Weight gain - Antidepressants - Antipsychotics - Mood stabilizers.

Morbimortalidad asociada a la enfermedad mental: factores modificables y no modificables

Una pregunta relevante desde el punto de vista del cuidado integral de la salud de las personas con enfermedad mental es cuáles son los factores que aumentan su morbilidad y su mortalidad. Recientemente asistimos a un debate interesante acerca de cómo se calcula la carga por enfermedad en el caso de las enfermedades mentales (1). Vigo y cols. discuten varios aspectos conceptuales en torno al tema y destacan, entre otras cuestiones, que en la forma actual de cálculo un factor de subestimación de la carga por enfermedad mental se debe a que se atribuye a otras causas (como por ejemplo las de origen cardiovascular) la mortalidad inducida en última instancia por enfermedades psiquiátricas. Por ejemplo, si un paciente muere por infarto agudo de miocardio debido a un síndrome metabólico producto del tratamiento con antipsicóticos, sólo se computa la muerte como debida a enfermedad cardiovascular. Este debate está vigente y aguarda resolución, sobre todo por parte de los organismos multilaterales que diseñan políticas en salud.

Más allá de las discusiones en torno a la carga asociada a cada enfermedad, interesa estimar los riesgos que la misma implica. Entre los parámetros más "duros" para cuantificar el riesgo está la mortalidad. A su vez ésta puede valorarse en términos absolutos o en términos relativos a otras patologías. En el primer caso se trata de observar la tasa de mortalidad de las personas con el diagnóstico de determinada enfermedad mental a lo largo de un periodo de tiempo. En el segundo, consiste en comparar las tasas de mortalidad de determinada enfermedad mental con las que presentan otras enfermedades. Una tercera aproximación consiste en evaluar en qué medida determinada patología mental agrega mortalidad en la población general, o lo que es lo mismo, cuántos años menos de vida tienen las personas con determinada patología mental en comparación con la población sin patología mental. Es la que emplean Laursen y colaboradores en un trabajo publicado en el año 2014 (2).

De las enfermedades mentales severas, la esquizofrenia es la que usualmente se considera más discapacitante y en la que la expectativa de vida parece más comprometida. Confirmando resultados de otros autores (3), Laursen y cols. (2) comparan la expectativa de vida de personas con esquizofrenia con la de la población general en 3 países escandinavos empleando para ello los registros oficiales. Los autores determinan que las personas con esquizofrenia viven hasta 20 años menos que la población general. Las causas de dicho exceso de mortalidad fueron analizadas en el mismo trabajo e incluyen enfermedades infecciosas como el SIDA, enfermedades hepáticas, metabólicas (como la diabetes), así como varias formas de cáncer. Si bien de los resultados analizados por los autores no se pueden extraer los índices de obesidad en la población de personas con esquizofrenia, podría arriesgarse que las muertes debidas a diabetes (con o sin daño orgánico) y las enfermedades cardio-

vasculares en general podrían tener como correlato esta alteración metabólica. Mirando los datos expuestos con esta perspectiva, se puede observar que la incidencia de estas enfermedades es 2.5 a 5 veces mayor en las personas con esquizofrenia que en la población general.

¿Este panorama se repite en la depresión mayor? Cuijpers y colaboradores realizaron un metanálisis que reunió, luego de aplicar los criterios de exclusión fijados por los autores, 22 trabajos con un total de más de 18700 participantes. Lo interesante de este metanálisis es que distingue personas con depresión mayor de personas con depresión subumbral. La depresión mayor aumenta casi un 60% el riesgo de mortalidad, mientras que la depresión subumbral lo hace en un 33% (4). En este trabajo no se analizan las causas de este exceso de mortalidad en la depresión.

Empleando una estrategia distinta Saint Onge y cols. estudiaron tres aspectos de la mortalidad en la depresión en personas mayores de 50 años: el riesgo relativo en comparación con la población general, el riesgo de que la causa de muerte sea de origen cardiovascular o de cáncer y finalmente el riesgo asociado a conductas de cuidado de la salud, como el tabaquismo, el consumo de alcohol o el sedentarismo. Observaron que las personas con depresión tienen un riesgo 43% mayor de mortalidad, y que ésta está asociada a enfermedad cardiovascular y cáncer. En estas personas el tabaquismo, el sedentarismo y el consumo de alcohol contribuyen significativamente al riesgo (5).

Resultados similares se informan en trabajos que estudian personas con trastorno bipolar, en los que la expectativa de vida es significativamente menor a partir de los 15 años, debido fundamentalmente a enfermedades cardiovasculares (6,7).

¿Cuáles son las causas de este exceso de mortalidad? En una breve enumeración, podemos señalar como posibles las siguientes: menor accesibilidad a los sistemas de salud, estilo de vida y conductas asociadas a la salud/enfermedad inadecuadas, factores biológicos asociados tanto a las enfermedades cardiometabólicas como a las enfermedades mentales y los efectos adversos de los psicofármacos. Podríamos agregar a esta lista la falta de atención que prestamos los psiquiatras, los médicos que con más frecuencia vemos a las personas con enfermedad mental, a problemas que no son estrictamente de nuestro campo de incumbencia. A continuación repasaremos brevemente la evidencia acerca de estas posibles causas de exceso de mortalidad.

Múltiples inequidades en el acceso a los sistemas de salud

Una encuesta sobre una muestra probabilística representativa de la población nacional llevada a cabo en EE.UU. seleccionó más de 150.000 personas mayores de 18 años. En las personas con esquizofrenia, trastorno depresivo mayor o trastorno bipolar la posibilidad de tener un acceso al cuidado de la salud adecuado era

entre un 25% y un 55% menor que en las personas sin enfermedad mental (8). Un trabajo llevado a cabo en Nueva Zelanda (9) así como una editorial publicada en la Revista Brasileira de Psiquiatría (10) confirman estas observaciones. Es más, Lo y colaboradores observaron que en Estados Unidos las personas de raza negra o de origen hispano que padecían algún trastorno mental tenían aún menos posibilidades que los caucásicos de recibir atención médica (11).

El trabajo de Vigo y cols. antes citado (1) da a estas inequidades un marco global, ya que argumenta que si bien las enfermedades mentales dan cuenta de alrededor de un 32% de los años vividos con discapacidad sólo se destina a su atención un 0.4% de la asistencia financiera de los organismos multilaterales.

Conductas de ¿cuidado? de la salud

Hay varios trabajos que analizan la medida en que las personas con enfermedades mentales atienden su salud y particularmente observan o no conductas reñidas con el cuidado de la misma, como por ejemplo el tabaquismo, el sedentarismo, las dietas ricas en alimentos ultraprocesados. Cito aquí dos. El trabajo de Saint Onge y cols. (5) antes mencionado, examina los resultados de la encuesta de salud llevada a cabo cara a cara por investigadores del Instituto Nacional de Salud de los EE.UU. Además de evaluar en forma específica la presencia de depresión y de hacer un estudio prospectivo de la mortalidad, se examinaron conductas asociadas a la salud/enfermedad como por ejemplo consumo de alcohol (graduado por su intensidad), tabaquismo (graduado también por el número de cigarrillos/día) y actividad física (al menos 30 minutos de actividad vigorosa dos veces por semana o al menos 20 minutos de actividad leve cinco veces por semana). Si se corregía la mortalidad a 6 años por estas conductas, se observaba una disminución de la mortalidad general del 17%, lo que indicaría que una atención médica o comunitaria más dedicada, y proporcionar educación para la salud debería ser una prioridad en el cuidado de estas personas. Un metanálisis realizado sobre la base de 31 estudios publicados concluyó que las personas con esquizofrenia tienen una dieta deficiente, más rica en grasas saturadas y menos abundante en fibras y frutas (12). Otros trabajos confirman estos hallazgos, como por ejemplo el publicado por Scott y colaboradores (13). Es difícil adjudicar a la patología mental estos hábitos, ya que evidentemente pueden ser consecuencia de un menor nivel de ingresos, del efecto de los psicofármacos que reciben, o de la falta de cuidado de su salud por parte del sistema de salud. Pero seguramente es un factor que contribuye a las alteraciones metabólicas y al riesgo cardiovascular aumentado que presentan.

Los problemas médicos parecen estar fuera del radar de los psiquiatras

¿Qué tan atentos estamos los psiquiatras a los problemas de salud general de nuestros pacientes? No hay muchos trabajos que hayan analizado sistemáticamente

este tema. Uno de ellos, interesante por la metodología empleada, tomó casi 1200 registros de personas con diagnóstico psiquiátrico y evaluó en las bases de datos el seguimiento que los psiquiatras tratantes hicieron de las siguientes variables: hipertensión, enfermedad coronaria, diabetes, glaucoma, osteoporosis, poliartritis, hiperlipidemia y EPOC. Entre el 68 y el 98% de los diagnósticos médicos *no* fueron registrados por los psiquiatras y *sí* estaban registrados en la base de datos del seguro médico (14). Otros estudios confirman esta impresión (15).

En un tono menos académico podríamos preguntarnos: ¿cuántos de nosotros tenemos en el consultorio un instrumento tan sencillo y económico como una balanza? Podemos anticipar una respuesta mayoritariamente negativa, lo que revela la atención que estamos dispuestos a prestar a estos parámetros en la consulta de rutina.

¿Las enfermedades mentales y las metabólicas comparten un trasfondo biológico?

Con respecto a esta cuestión hay muchos abordajes posibles, cada uno de los cuales tiene sus virtudes y sus limitaciones. Una de las dificultades con las que se tropieza cuando se intenta evaluar la coexistencia de la predisposición biológica para ambas condiciones en personas con enfermedad mental es que al comparar con personas que no padecen enfermedad mental no solo está la presencia de la enfermedad sino también la de los tratamientos que se indican. Es conocido, y lo veremos en detalle más adelante, que los antipsicóticos y muchos antidepressivos, así como los estabilizantes del estado de ánimo promueven modificaciones en el estado metabólico de los pacientes. Por lo tanto, la primera pregunta que deberíamos contestarnos es si las alteraciones metabólicas coincidentes entre enfermedad mental y síndrome metabólico son consecuencia de los tratamientos administrados. En respuesta a esta inquietud hay interesantes evidencias históricas, previas a la denominada "era psicofarmacológica" o en pacientes naïve de medicación, que señalan que las personas con psicosis sufren alteraciones metabólicas (16) por lo que no es 100% adjudicable al tratamiento la coexistencia de enfermedad metabólica y patología psiquiátrica.

Un abordaje amplio de base genética que intenta entonces encontrar los orígenes de la comorbilidad entre trastornos metabólicos y enfermedad mental consiste en evaluar posibles coincidencias en la expresión de genes asociados a ambas condiciones. Amare y cols. hicieron un poderoso metanálisis en el cual evaluaron coincidencias de numerosos genes asociados a las enfermedades metabólicas y a las principales enfermedades mentales a partir de estudios puntuales. Hay numerosos genes cuya expresión está modificada o que tienen polimorfismos en ambas. Entre ellos, hay algunos que incluso se organizan en vías de señalización que resultan igualmente alteradas tanto en personas con enfermedad mental como en personas con enfermedades metabólicas. Tal es el caso, por ejemplo de la vía asociada a la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF por sus siglas en inglés), de la hormona leptina y de expresión

del factor de transcripción CREB (*cAMP response element binding protein*) (17).

Como vemos, el aumento de la mortalidad y de la morbilidad que se detecta indiscutiblemente en las personas con enfermedad mental reconoce múltiples causas que van desde potenciales factores genéticos, en sí mismos inmodificables, hasta condiciones ambientales desfavorables, falta de atención del personal de salud e inequidades en el acceso a los sistemas de salud propiamente dichos que por supuesto deberían ser mejorados para adecuarlos a las necesidades específicas de esta población particularmente vulnerable.

¿Hay alguna intervención que mejore el perfil cardiometabólico en personas con enfermedad mental? Un metanálisis demuestra que la intervención nutricional disminuye el peso corporal y el índice de masa corporal en personas tratadas por enfermedades mentales no solo al inicio del tratamiento (preventivamente) sino

también cuando el tratamiento lleva un tiempo de evolución (18). Entonces, hay una oportunidad que como sociedad no debemos desatender.

Impacto del tratamiento farmacológico en el peso corporal y en el estado metabólico

El efecto del tratamiento con antipsicóticos. Foco en la esquizofrenia

En la Tabla 1 se agrupan los antipsicóticos en cuatro grupos, según el impacto que tienen sobre la magnitud de aumento del peso corporal luego de un año de tratamiento y sobre la probabilidad de que se observe al menos un 7% de aumento de peso en el mismo lapso de tiempo (19–22).

Este aumento del peso se acompaña con un mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico, lo que puede

Tabla 1. Agrupamiento de los antipsicóticos según su efecto sobre el peso corporal.

Agrupamiento de los antipsicóticos según su efecto sobre el peso corporal luego de 1 año de tratamiento	Disminución o ausencia de efecto	ziprasidona perfenacina lurasidona
	1 a 2 kg	amisulprida aripiprazol asenapina
	2 a 5 kg	paliperidona risperidona iloperidona quetiapina
	Mayor a 5 kg	olanzapina clozapina
Agrupamiento de los antipsicóticos según la probabilidad de que se asocien con un aumento de por lo menos el 7% del peso en 1 año de tratamiento	Desconocido o menor al 10%	lurasidona
	10 al 20%	aripiprazol amisulprida risperidona paliperidona iloperidona asenapina ziprasidona perfenacina
	Alrededor del 30%	quetiapina
	30 al 60%	clozapina olanzapina

Referencias: Elaborado a partir de (19–22)

explicarse por el efecto de los antipsicóticos en distintos órganos y tejidos: en el sistema nervioso central modificando la secreción de hormonas, a nivel del músculo esquelético disminuyendo la captación de glucosa, a nivel del hígado induciendo la lipólisis por activación de SRBEP, a nivel del páncreas disminuyendo la secreción de insulina pancreática, a nivel del intestino disminuyendo la secreción de péptido tipo glucagón-1, y a nivel del tejido adiposo disminuyendo la síntesis de leptina o aumentando la de adiponectina (23). Entre los efectos a nivel del sistema nervioso central algunos autores han propuesto también una relación entre conductas adictivas en general y a los alimentos ricos en carbohidratos en particular por un lado y cambios en la regulación del sistema dopaminérgico por el otro. Recordemos que el sistema dopaminérgico mesolímbico está modificado en la psicosis y es también blanco de gran número de antipsicóticos. A partir de esta hipótesis la recomendación de dietas con azúcares controlados sería una solución racional (24).

Como se desprende de la Tabla 1, aun cuando los efectos metabólicos o sobre el peso corporal son muy frecuentes con algunos antipsicóticos, no todos los pacientes están igualmente expuestos. Una revisión reciente examina los polimorfismos asociados al aumento de peso inducido por la clozapina, el antipsicótico con mayor impacto metabólico, y señala que hay algunas particularidades genéticas que predisponen a este efecto adverso, a saber: polimorfismos en el gen que codifica para el CYP1A2, en la codificación para leptina y su receptor, en el receptor a melanocortina 4, en el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), en el receptor 5HT_{2C} para serotonina, en la adiponectina, en la subunidad 3 del receptor acoplado a proteína G, en el factor de proliferación peroxisomal y en el factor de transcripción asociado a esterol (SREBF2) (25).

Conductas apropiadas para atenuar el riesgo metabólico asociado a los antipsicóticos

Para atenuar o corregir los efectos adversos de los antipsicóticos sobre el estado metabólico o el peso corporal pueden indicarse una o más de las siguientes medidas: sustituir el antipsicótico por otro con menos impacto desfavorable en estos parámetros, agregar otro fármaco que colabore en la corrección de los mismos y/o indicar y promover activamente medidas higiénico-dietéticas.

En relación con la primera recomendación (sustituir el antipsicótico que está tomando el paciente por otro con menos impacto metabólico) hay estudios controlados en los que se evaluó la eficacia de sustituir olanzapina ya sea por aripiprazol o por risperidona. Ambas medidas tienen resultados favorables a lo largo de unas 20 o 24 semanas, sin que por ello se viera afectada la eficacia del tratamiento antipsicótico (26,27).

El agregado de metformina (entre 500 y 1500 mg) resultó más eficaz que el placebo en un estudio en el que el 56% del grupo que recibió metformina y el 53% del

que recibió placebo recibía al menos por dos meses antipsicóticos con alto riesgo de producir aumento de peso corporal (clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina y paliperidona). Este cambio se evidenció con claridad entre los 3 y los 4 meses de iniciado el ensayo. De todos modos, el cambio en el peso corporal fue relativamente pequeño (alrededor de 3 kilos), si consideramos que el aumento con algunos antipsicóticos puede ser de hasta 15 kilos. Además de la disminución del peso, también se vieron cambios favorables en otros indicadores de síndrome metabólico: colesterol total, triglicéridos (alrededor de 20 mg/dl) y hemoglobina glicosilada (0.6%) (28).

Otros recursos farmacológicos que resultaron parcialmente eficaces fueron la sibutramina y la reboxetina (ambas actualmente fuera de comercialización en la Argentina), y el topiramato (29). Este último se indica en dosis de entre 25 y 150 mg/día y su principal efecto adverso es la sedación.

Por último, las intervenciones nutricionales acompañadas de actividad física, en el marco de programas de rehabilitación son también eficaces (30).

El efecto del tratamiento con antidepresivos. Foco en la depresión unipolar

La Tabla 2 resume el efecto que distintos antidepresivos de segunda generación tienen sobre el peso corporal a los 4 meses de tratamiento (19, 31, 32).

La magnitud de aumento asociado al tratamiento a largo plazo con antidepresivos es variable. Un seguimiento a dos años mostró que todos los antidepresivos, a muy largo plazo, se asocian con aumentos que oscilan entre 0,5 y 5 kg de peso y cambios del índice de masa corporal de entre 0,4 y 2,9 kg/m² (36). Es interesante comentar que la fluoxetina muestra un efecto bimodal, con una leve disminución del peso al inicio del tratamiento y un aumento del mismo a largo plazo (37).

Los factores biomoleculares o genéticos que revisten un carácter predictivo o de riesgo para la presentación de síndrome metabólico en personas tratadas con antidepresivos no han sido investigados tan exhaustivamente como lo han sido para personas tratadas con antipsicóticos. El sexo femenino y puntualmente la etapa premenopáusica se asocian a mayor riesgo de cambios en el peso consecutivos al tratamiento con antidepresivos. El tejido adiposo visceral es una fuente de adipocitoquinas inflamatorias como TNF- α , inhibidor del factor activador de plasminogeno, interleuquina-6, angiotensinógeno o de hormonas como leptina, adiponectina y resistina. Es interesante señalar que algunos estudios muestran una relación entre la respuesta terapéutica y los cambios en las adipocitoquinas, lo que sugeriría que estos cambios no son solo un efecto adverso, sino que participan en el efecto antidepresivo propiamente dicho. Volviendo a la evidencia en mujeres pre y postmenopáusicas, se observó que los estrógenos protegen tanto de los aumentos de adipocitoquinas proinflamatorias como de la falta de respuesta. De hecho, el remplazo hormonal después

Tabla 2. Agrupamiento de los antidepresivos según su efecto sobre el peso corporal.

Agrupamiento de los antidepresivos según su efecto sobre el peso corporal luego de 4 meses de tratamiento	Disminución o ausencia de efecto	bupropion desvenlafaxina fluoxetina sertralina
	0,5 a 2 kg	citalopram duloxetina escitalopram vilazodona venlafaxina vortioxetina
	Mayor de 2 kg	paroxetina mirtazapina

Referencias: elaborado a partir de (32–36).

de la menopausia se acompañó de una reversión en los niveles de adipocitoquinas generadas por la obesidad central, y de disminución de neuroinflamción, mediada por la actividad de la microglia (38,39) La inhibición de la enzima glucógeno-sintetasa-kinasa 3 β , que tiene a grandes rasgos efectos anti-tróficos, un mecanismo común a varios antidepresivos, se asocia asimismo con incrementos en el peso corporal.

Obesidad basal y respuesta a antidepresivos

Por otro lado, hay varios autores que han estudiado una relación inversa a la que venimos discutiendo: la que hay entre obesidad y/o síndrome metabólico por un lado y tratamiento antidepresivo por el otro. Se preguntan si la obesidad es un predictor negativo para la respuesta antidepresiva. De hecho, si bien hay alguna controversia los resultados de algunas investigaciones son sugestivos de una respuesta afirmativa a esta pregunta.

Hay al menos cuatro trabajos bien conducidos que demuestran que el sobrepeso basal o la presencia de elementos que hacen al diagnóstico de síndrome metabólico se asocian a menor respuesta a los antidepresivos ya sea en intensidad (medida con escalas de depresión) o en latencia al inicio de acción (medida en unidades de tiempo). Tener sobrepeso o presentar más indicadores de síndrome metabólico está significativamente relacionado con mayor tiempo de latencia hasta la detección de una respuesta favorable (32, 38, 40).

Conductas recomendadas para disminuir el riesgo de síndrome metabólico en personas tratadas con antidepresivos

Dado que la eficacia de todos los antidepresivos es comparable, en caso que la persona que consulta por

un episodio depresivo esté en riesgo de desarrollar obesidad o ya la presente, la recomendación es seleccionar un antidepresivo que no incremente este riesgo. Las asociaciones de antidepresivos con otros fármacos en las depresiones refractarias también deben ser cuidadosamente evaluadas, debiendo preferirse la suma de fármacos que lejos de incrementar el riesgo de obesidad lo contrarresten o disminuyan, como podría ser la hormona tiroidea o el bupropion. Al igual que mencionamos en el apartado destinado a los antipsicóticos, la intervención nutricional e higiénica precoz es de gran importancia.

Impacto del tratamiento farmacológico en el peso corporal y en los parámetros metabólicos en personas con trastorno bipolar

La evaluación del impacto de los distintos estabilizantes del estado de ánimo sobre el peso corporal es difícil porque es muy excepcional que los pacientes con trastorno bipolar reciban un solo psicofármaco. Los estabilizantes con menor potencial de impactar desfavorablemente en el peso corporal son la carbamazepina, la lamotrigina y la oxcarbazepina, mientras que los que tienen alto potencial son el litio y el ácido valproico (41, 42).

El principal problema clínico relativo a los efectos desfavorables sobre el peso corporal que se observan en los pacientes con trastorno bipolar es que los distintos fármacos del grupo no son intercambiables. A diferencia de lo que sucede cuando se indica un antidepresivo, no siempre es factible elegir el estabilizante con menor efecto negativo: pocas veces el litio puede ser reemplazado por la lamotrigina, por ejemplo. En estos casos, las medidas generales deben ocupar un lugar importante en la atención que el médico presta a las consecuencias no psiquiátricas de los tratamientos que prescribe. Según

describen Bowden y cols. (42) el peso corporal basal (previo al inicio del tratamiento) es un factor de importancia para predecir si la lamotrigina o el litio producirán cambios ponderales.

Conductas recomendadas para atenuar los efectos adversos metabólicos del tratamiento farmacológico en el trastorno bipolar

Al cuidado y seguimiento del paciente con medidas nutricionales específicas se agregan algunas alternativas farmacológicas: el cambio de antipsicóticos atípicos que pudieran estar usando los pacientes con depresión bipolar o manía por otros con menos impacto en el peso (por ejemplo sustituir olanzapina por ziprasidona) (43) o el agregado de aripiprazol al esquema farmacológico (44).

Conclusión

Los psiquiatras somos generalmente los médicos a los que con más frecuencia concurren las personas con enfermedad mental, al punto que muchas veces ocupamos el lugar del médico de cabecera. Vemos en esta breve revisión que los pacientes con patología psiquiátrica corren mayor riesgo de morir prematuramente que el resto de la población general, lo que debería llevarnos a prestar atención a las causas de dicho exceso

de mortalidad. Es muy desalentador saber que, aun en países desarrollados, el acceso a la salud y a una vida saludable en lo que se refiere al tipo de alimentación y a los hábitos en general está distribuido de manera desigual, afectando más a quienes por otro lado sufren de las vulnerabilidades propias del trastorno mental. A ello se suma el efecto metabólico negativo de muchos de los fármacos que prescribimos. Invitamos a los lectores a atender las múltiples dimensiones que contribuyen al riesgo vital de los pacientes, elegir con cuidado el tratamiento farmacológico, adelantarse a sus efectos adversos sobre el peso corporal y el estado metabólico, proporcionar educación para la salud y hacer el seguimiento completo de la misma, incluyendo parámetros biológicos y recomendaciones dietarias y de actividad física. En la medida de la necesidad, una derivación oportuna al médico nutricionista puede ser de gran importancia.

Agradecimientos

Agradezco al Dr. Martín Nemirovsky su experta lectura de este trabajo y los aportes al mismo que sin duda lo mejoraron. Este trabajo fue financiado con los subsidios de investigación 20020130100148BA (UBACYT), PIP11220130100266CO (CONICET) y PPL2-08 (ANP-CyT). ■

Referencias bibliográficas

- Vigo D, Thornicroft G, Atun R. Estimating the true global burden of mental illness. *The Lancet Psychiatry* 2016;3(2):171–178.
- Laursen TM, Nordentoft M, Mortensen PB. Excess early mortality in schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol* 2014;10(10):425–448.
- 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(10):1123–1131.
- Cuijpers P, Vogelzangs N, Twisk J, Kleiboer A, Li J, Penninx BW. Differential mortality rates in major and subthreshold depression: meta-analysis of studies that measured both. *Br J Psychiatry* 2013;202(1):22–27.
- Onge JM, Saint JM, Krueger PM, Rogers RG. The Relationship Between Major Depression and Nonsuicide Mortality for U. S. Adults : The Importance of Health Behaviors. *Journals Gerontol.* 2014;69:622–32.
- Kessing LV, Vradi E, Andersen PK. Life expectancy in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2015;17(5):543–548.
- Weiner M, Warren L, Fiedorowicz JG. Cardiovascular morbidity and mortality in bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry* 2011;23(1):40–47.
- Bradford DW, Kim MM, Braxton LE, Marx CE, Butterfield M, Elbogen EB. Access to Medical Care Among Persons With Psychotic and Major Affective Disorders. *Psychiatr Serv* 2008;59(8):847–852.
- Wheeler A, McKenna B, Madell D. Access to general health care services by a New Zealand population with serious mental illness. *J Prim Health Care* 2014;6(1):7–16.
- Brietzke E, Mansur RB, McIntyre RS. Impact of inequalities in health care on the mortality risk of individuals with severe mental illnesses. *Rev Bras Psiquiatr* 2017;193–194.
- Lo CC, Cheng TC, Howell RJ. Access to and Utilization of Health Services as Pathway to Racial Disparities in Serious Mental Illness. *Community Ment Health J* 2014;50(3):251–257.
- Dipasquale S, Pariante CM, Dazzan P, Aguglia E, McGuire P, Mondelli V. The dietary pattern of patients with schizophrenia: a systematic review. *J Psychiatr Res* 2013;47(2):197–207.
- Scott D, Happell B, Strange S, Platania-Phung C. Investigating Self-Reported Health Behaviors in Australian Adults with Mental Illness. *Behav Med* 2013;39(3):60–5.
- Dornquast C, Tomzik J, Reinhold T, Walle M, Mönter N, Berghöfer A. To what extent are psychiatrists aware of the comorbid somatic illnesses of their patients with serious

- mental illnesses? – a cross-sectional secondary data analysis. *BMC Health Serv Res* 2017;17(1):162.
15. Liu J, Brown J, Morton S, Potter DEB, Patton L, Patel M, et al. Disparities in Diabetes and Hypertension Care for Individuals With Serious Mental Illness. *Am J Manag Care* 2017;23(May 2017) 5).
 16. Maudsley Henry. The pathology of Mind. 1882.
 17. Amare AT, Schubert KO, Klingler-Hoffmann M, Cohen-Woods S, Baune BT. The genetic overlap between mood disorders and cardiometabolic diseases: a systematic review of genome wide and candidate gene studies. *Transl Psychiatry* 2017;7(1):e1007. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/tp.2016.261>
 18. Teasdale SB, Ward PB, Rosenbaum S, Samaras K, Stubbs B. Solving a weighty problem: systematic review and meta-analysis of nutrition interventions in severe mental illness. *Br J Psychiatry* 2017;210(2). Disponible en: <http://bjp.rcpsych.org/content/210/2/110>
 19. Hasnain M, W Victor RV, Hollett B. Weight gain and glucose dysregulation with second-generation antipsychotics and antidepressants: a review for primary care physicians. *Postgrad Med* 2012;124(4):154–167.
 20. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah H a, 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.
 21. Lieberman JA, Safferman AZ, Pollack S, Szymanski S, Johns C, Howard A, et al. Clinical effects of clozapine in chronic schizophrenia: response to treatment and predictors of outcome. *Am J Psychiatry* 1994;151(12):1744–1752.
 22. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999;156(11):1686–1696.
 23. Verhaegen AA, van Gaal LF. Drug-induced obesity and its metabolic consequences: a review with a focus on mechanisms and possible therapeutic options. *J Endocrinol Invest*. 2017;1–10.
 24. Thornley S, Russell B, Kydd R. Carbohydrate Reward and Psychosis: An Explanation For Neuroleptic Induced Weight Gain and Path to Improved Mental Health? *Curr Neuropharmacol*. 2011;9:370–375.
 25. Suetani RJ, Siskind D, Reichhold H, Kisely S. Genetic variants impacting metabolic outcomes among people on clozapine: a systematic review and meta-analysis. *Psychopharmacology* 2017;234(20):2989–3008.
 26. Meyer JM, Pandina G, Bossie CA, Turkoz I, Greenspan A. Effects of switching from olanzapine to risperidone on the prevalence of the metabolic syndrome in overweight or obese patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: Analysis of a multicenter, rater-blinded, open-label study. *Clin Ther*. 2005;27(12):1930–1941.
 27. Wani R, Dar M, Chandel R, Rather Y, Haq I, Hussain A, et al. Effects of switching from olanzapine to aripiprazole on the metabolic profiles of patients with schizophrenia and metabolic syndrome: a double-blind, randomized, open-label study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11: 685–693.
 28. Jarskog L, Hamer R, Catellier D, Stewart D, LaVange L, Ray N, et al. Metformin for weight loss and metabolic control in overweight outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*. 2013;170(9):646–56.
 29. Choi Y-J. Efficacy of adjunctive treatments added to olanzapine or clozapine for weight control in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Scientific World Journal* 2015; DOI: 10.1155/2015/970730.
 30. Brown C, Goetz J, Hamera E, Gajewski B. Treatment response to the RENEW weight loss intervention in schizophrenia: impact of intervention setting. *Schizophr Res*. 2015;159(0):421–425.
 31. Hasnain M, Vieweg WVR. Weight considerations in psychotropic drug prescribing and switching. *Postgrad Med* 2013;125(5):117–129.
 32. Papakostas GI, Petersen T, Iosifescu D V, Burns AM, Nierenberg AA, Alpert JE, et al. Obesity among outpatients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005;8(1):59–63.
 33. Citrome L. Vilazodone for major depressive disorder: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved antidepressant - what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? *Int J Clin Pr*. 2012;66(4):356–68.
 34. Wise T, Perahia D, Pangallo B, Losin W, Wiltse C. Effects of the antidepressant duloxetine on body weight: analyses of 10 clinical studies. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2006;8(5):269–278.
 35. Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(10):1259–1272.
 36. Arterburn D, Sofer T, Boudreau D, Bogart A, Westbrook E, Theis M, et al. Long-Term Weight Change after Initiating Second-Generation Antidepressants. *J Clin Med* 2016;5(4):48. DOI: 10.3390/jcm5040048
 37. Michelson D, Amsterdam JD, Quitkin FM, Reimherr FW, Rosenbaum JF, Zajecka J, et al. Changes in Weight During a 1-Year Trial of Fluoxetine. *Am J Psychiatry* 1999;156:1568–1570.
 38. Vogelzangs N, Beekman ATF, van Reede D, Kerkhof AKB, Schoevers RA, Giltay EJ, de Jonge P, et al. Inflammatory and metabolic dysregulation and the 2-year course of depressive disorders in antidepressant users. *Neuropsychopharmacology* 2014;39(7):1624–34.
 39. Marazziti D, Rutigliano G, Baroni S, Landi P, Dell’Osso L. Metabolic syndrome and major depression. *CNS Spectr* 2014;19(4):293–304.
 40. Kloiber S, Ising M, Reppermund S, Horstmann S, Dose T, Majer M, et al. Overweight and Obesity Affect Treatment Response in Major Depression. *Biol Psychiatry* 2007;62(4):321–6.
 41. Hasnain M, Vieweg WVR. Weight considerations in psychotropic drug prescribing and switching. *Postgrad Med* 2013;125(5):117–129.
 42. Bowden CL, Calabrese JR, Ketter T a, Sachs GS, White RL, Thompson TR. Impact of lamotrigine and lithium on weight in obese and nonobese patients with bipolar I disorder. *Am J Psychiatry* 2006;163(7):1199–1201.
 43. Lee H Bin, Yoon BH, Kwon YJ, Woo YS, Lee JG, Kim MD, et al. The efficacy and safety of switching to ziprasidone from olanzapine in patients with bipolar I disorder: An 8-week, multicenter, open-label study. *Clin Drug Investig*. 2013;33(10):743–53.
 44. Kemp DE, Hert M De, Rahman Z, Fyans P, Eudicone JM, Marler S V., et al. Investigation into the long-term metabolic effects of aripiprazole adjunctive to lithium, valproate, or lamotrigine. *J Affect Disord* 2013;148(1):84–91.