
Aripiprazol: una alternativa al síndrome metabólico

Dr. Carlos Ivan Benavente Pinto, médico del servicio de salud mental del Hospital Interzonal General de Agudos Dr. D. Paroissien. Docente de neurofisiología del Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires. Miembro del Comité de Relaciones Institucionales de la Asociación Neuropsiquiátrica Argentina (ANA).
cbenaventepinto@yahoo.com.ar

Resumen:

La finalidad de esta revisión es la de valorar el tratamiento de las esquizofrenias no solo desde el punto de vista psiquiátrico, en lo que se refiere a la interacción mente-cerebro, sino la de sumar a esto las alteraciones que produce la ingesta de un psicofármaco en el metabolismo general.

La llegada de los antipsicóticos de segunda generación significó un gran avance en los efectos adversos motores como también en la mejoría de varios de los síntomas del síndrome deficitario por neurolépticos, al mismo tiempo con estas drogas no se ha podido disminuir la morbimortalidad de estos pacientes debido a que las mismas al producir sobrepeso se comportan como un factor de riesgo esencial para desarrollar diabetes tipo II, aumentando el riesgo de desarrollo tanto de enfermedad cardiovascular como cerebrovascular.

En esta revisión se tomaran los diferentes estudios, consensos y datos estadísticos de las siguientes organizaciones de internacionales de la salud tales como : ADA (American Diabetes Association), IDF(lternational Diabetes Federation), APA(American Psychiatric Association), AACE(American association of Clinical Endocrinologist), NAASO (North American Association of Study of Obesity), WHO (World Health Organization), AHA (American Heart Association), NHLBI (National Herat, Lung and Blood Institute) y ATPIII (Adult Treatment Panel III) y el resultado del estudio CATIE (Clinical Antipsychotic Trial of Intervention Effectiveness) organizado por el Instituto Nacional de Salud Mental de Estados Unidos (NIMH), donde se evidencia el riesgo de estas moléculas de causar enfermedad cardiovascular llegando a la conclusión del uso del Aripiprazol como menor causante de riesgo cardiovascular.

Palabras clave: aripiprazol; síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular, diabetes tipo II, esquizofrenia.

Introducción

Con las nuevas moléculas de diseño se ha logrado un gran avance en la terapéutica de los pacientes esquizofrénicos, este avance logrado desde los años cincuenta a la actualidad redujo en gran medida los efectos adversos en la esfera motora y cognitiva como son los síntomas extrapiramidales y algunos de los síntomas del síndrome deficitario por neurolépticos (apatía, falta de motivación, anhedonia, introversión, pobreza del lenguaje, bradipsiquia, alteración en la comprensión y en la lógica matemática), evidenciando de esta manera un aumento en la capacidad de reinserción social, sin embargo, esto no redujo la muerte a edades mas tempranas sino que en los últimos quince años hubo un aumento en la mortalidad a edades temprana en estos pacientes.

La esquizofrenia, los desordenes metabólicos y la enfermedad cardiovascular

La expectativa de vida de los pacientes esquizofrénicos en los hombres representa un promedio de 57 años, mientras que en las mujeres el promedio es de 65 años, esto representa un promedio de un 20 % menos en relación a la población general. (1,2).

Los factores que contribuyen a este dato son el riesgo aumentado de suicidio, infecciones, enfermedades respiratorias, pero lo que mas contribuye a este dato es la muerte por enfermedad cardiovascular cuando estos pacientes llegan alrededor de los cuarenta años de edad, marcando una reducción de la expectativa de vida al menos siete años en comparación a la población general (3,4).

Curkendall y col.(5) realizaron un seguimiento de 3022 pacientes esquizofrénicos durante cinco años con la conclusión de que presentaban una mayor morbimortalidad a causa del tabaquismo, de una dieta inadecuada, sedentarismo, alcoholismo y otras adicciones, y psicofármacos usados durante el tratamiento como responsables de enfermedad cardiovascular mostrando una importante ganancia de peso, incremento sérico de lípidos, diabetes, hipertensión y síndrome metabólico, (6,7,8,9,10) como también la prolongación del QTc que producen las drogas antipsicóticas.(11,12,13,14).

Basados en el Framingham Heart Study Data (15) Fontaine y col. estudiaron que la clozapina redujo la conducta suicida en 492 pacientes de un total de 100.000 pacientes esquizofrénicos, pero siguiendo a los mismos pacientes durante diez años se produjo la muerte en 416 pacientes esquizofrénicos por enfermedad cardiovascular debido al aumento de peso al que conduce dicha molécula, lo que demuestra la dificultad que tenemos con estas drogas , mejorar el presente de estos pacientes pero no el futuro en lo que se refiere a la calidad de vida.

Drogas antipsicóticas y ganancia de peso

Como se ha dicho anteriormente las moléculas de segunda generación han logrado mejoría tanto en los síntomas motores como en los síntomas deficitarios característicos de las esquizofrenias tipo II de Crow y en evitar la producción de varios síntomas producidos por el síndrome deficitario por neurolépticos. Dicho síndrome se debe tener en cuenta en la practica diaria debido a que se produce por abuso de drogas neurolépticas sumado a esto el riesgo de sobrediagnosticar dicha enfermedad o por medicar los síntomas psicóticos por encima de la enfermedad que los cause. Pero a pesar de todas las ventajas antes descriptas el gran inconveniente de dichas drogas es el sobrepeso que producen.

El problema del sobrepeso no debe ser un tema ajeno a la psiquiatría sino que por el contrario la psiquiatría misma debe advertir el riesgo que existe con relación al aumento de peso producidos por psicofármacos en un paciente que padece una enfermedad que de por sí es sedentaria y que esta asociada a los factores de riesgo antes mencionados. En la tabla 1 se muestra el protocolo de seguimiento para pacientes medicados con drogas de segunda generación.

	Baseline	4 sem	8 sem	12 sem	Trimestral	Anual	C/ 5 años
Personal historia familiar	X					X	
Peso (BMI)	X	X	X	X	X		
Circunferencia cintura	X					X	
Tensión arterial	X			X		X	
Glucemia ayunas	X			X		X	
Perfil lipídico	X			X			X

Tabla 1 Protocolo de seguimiento para pacientes medicados con drogas de segunda generación
Modificado de Diabetes Care, Vol 27, Nro 2, Febrero de 2004

Factores que generan obesidad

Si bien existen numerosos factores neurales y humorales que controlan la homeostasis de la conducta hipotalámica en la ingesta de alimentos, nosotros tenemos que tener en cuenta como primer medida que toda droga que sea bloqueante de los receptores H1, dopaminérgicos, alfa1, serotoninérgicos de la familia 1 y 2 produce reducción de la saciedad.

Como segunda medida habría que tener en cuenta los factores que alteran la función tiroidea modificando de esta forma el gasto metabólico, y a su vez teniendo presente que la misma esquizofrenia, aunque no en todos los casos, guarda relación con la alteración de dicha glándula(16).

Los fármacos que afectan los sistemas alfa adrenérgicos y producen un antagonismo serotoninérgico reducen los niveles de T4 y T3. En el caso del haloperidol al producir un bloqueo dopaminérgico induciría un aumento de la secreción de TSH, por el contrario la clorpromazina y drogas con escaso bloqueo dopaminérgico reducirían los niveles de TSH.

Las fenotiazinas producirían hipotiroidismo autoinmune por comportarse como haptenos produciendo la generación de anticuerpos anti tiroglobulina y anti peroxidasa.

La quetiapina sería el antipsicótico que más se vincularía a la alteración de la función tiroidea produciendo una disminución en los niveles de T4(17).

Un tercer punto para tener en cuenta es la capacidad que ejercen los psicofármacos en modificar los niveles de glucemia favoreciendo la insulino resistencia y la generación de síndrome metabólico.

La diabetes tipo II, es cuatro veces mas frecuente en esquizofrénicos comparado con la población general, el 14 % aproximadamente de los pacientes medicados con antipsicóticos atípicos, desarrollarán diabetes tipo II, de mayor riesgo con el uso de clozapina, olanzapina y

quetiapina. Por lo tanto ante la indicación de un antipsicótico atípico debemos tener en cuenta los siguientes puntos(18):

Son personas que en su mayoría carecen de controles médicos periódicos
El aumento de la glucemia
El potencial desarrollo de diabetes
El riesgo de coma hiperosmolar

Los mecanismos serían los siguientes:

- Disminución de la acción de la insulina por aumento de los depósitos de tejido adiposo abdominal (clozapina y olanzapina) y por inhibición directa del transportador de glucosa GLUT 1, risperidona y clozapina, (19, 20).
- Aumento de la secreción de insulina (clozapina y olanzapina).
- Hiperleptinemia, producida por la clozapina generando sobrepeso, resistencia a dicha hormona y resistencia a la insulina.(21).
Efecto agudo de la olanzapina sobre hormonas involucradas en el peso corporal. En pacientes tratados por 4 semanas con olanzapina los niveles séricos de ghrelina se reducen y los de leptina aumentan, pero no hay variaciones significativas de adiponectina. La ghrelina está involucrada en la secreción de la hormona del crecimiento y controla el balance energético, incrementando el depósito de grasa y la ingesta de alimentos.
- Por su parte, la adiponectina incrementa la sensibilidad a la insulina y también contribuye a la regulación del peso corporal.
El tratamiento se inició con 5 a 20 mg una vez al día, y la dosis se incrementó en intervalos semanales, según la mejoría clínica, hasta una dosis final de 10 a 20 mg diarios, la dosis media fue de 14,5 mg diarios, (22).
- Antagonismo periférico de receptores: los fármacos que antagonizan en forma periférica los receptores 5HT1A producen una disminución en las células beta del páncreas.

La obesidad como generadora de riesgo cardiovascular: síndrome metabólico o insulinoresistencia

El tercer panel del tratamiento del adulto (ATPIII) del programa nacional de educación en colesterol (CNEP) (23), en el año 2001 presentó la definición del síndrome metabólico basado en los factores de riesgo, dicha definición es de gran utilidad en la práctica diaria debido a que es necesario reunir tres de los criterios de los que menciona para diagnosticar síndrome metabólico (tabla 2),(24)

Factor de riesgo	Límite definido
Abdomina □ bdominal (cintura)	
Hombre	>102 cm
Mujer	>88 cm
Triglicéridos	>= 150mg/dl
HDL Colesterol	
Hombre	< 40
Mujer	< 50
Presión arterial	>= 130/>=85 mmhg
Glucosa en ayunas	>= 110

Tabla 2: Criterios diagnósticos del tercer panel de tratamiento del adulto

Modificado de Diabetes Care, Volumen 27, Número 2, Febrero 2004

Se define Síndrome Metabólico por la presencia de 3 o mas factores de riesgo

Dicho programa fue útil para determinar el riesgo cardiovascular señalando como factores importantes ; la alimentación, la actividad física y lo que es mas importante, considera la distribución adiposa abdominal, medida a través del diámetro de la cintura, como parámetro directo de riesgo cardiovascular.

Por otro lado habría que tener en cuenta los distintos parámetros que toman las diferentes entidades internacionales para diagnosticar el síndrome metabólico(tabla 3).

DEFINICIONES DE SÍNDROME METABOLICO (25, 26, 27).

	ATPIII	WHO	AACE	IDF
Elevated TG	X	X	X	X
Bajo HDL-C	X	X	X	X
Tensión arterial elevada	X	X	X	X
Insulinoreistencia		X		
Glucosa elevada	X		X	X
Glucosa 2 hs. post-carga > 140 mg/dl			X	
Obesidad abdominal	X			X
Elevado BMI		X	X	
Microalbuminuria		X		

Tabla 3: Definiciones de síndrome metabólico

Modificado de 25. Grundy SM et al. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/ American Heart Association conference of scientific issues related to definition. Circulation. 2004;109:433-438.

26. World Heart Organization. *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications*. 1999. WHO/NCD/NCS/99.2.

27. International Diabetes federation. *The IDF consensus worldwide definition of metabolic syndrome*.

Como se observa en el cuadro las diferentes entidades no comparten los mismos criterios, hecho que dificulta la tarea profesional, es por eso la importancia de los parámetros del ATPIII.

En base a todas estas definiciones en el año 2004 Gerald Reaven(28) en su publicación nos aclara dicho tema desde lo conceptual, señalando el término de resistencia a la insulina. En este término describe un cluster de anormalidades fisiológicas, no lo señala como una entidad clínica sino como un diagnóstico más amplio que el concepto de síndrome metabólico, y describe de esta manera los síndromes clínicos asociados:

Anormalidades asociadas con la insulinorresistencia/hiperinsulinemia compensatoria:

Intolerancia a la glucosa

Dislipidemia.

Disfunción endotelial.

Alteraciones de la coagulación.

Cambios hemodinámicos.

Marcadores de inflamación.

Alteración del metabolismo del ácido úrico.

Incremento de la secreción de testosterona.

Alteraciones en el sueño.

Síndromes clínicos asociados con la resistencia a la insulina:

Diabetes tipo II.

Enfermedad cardiovascular.

Hipertensión esencial.

Ovario poliquístico.

Hígado graso no alcohólico.

Ciertas formas de cáncer.

Apnea del sueño.

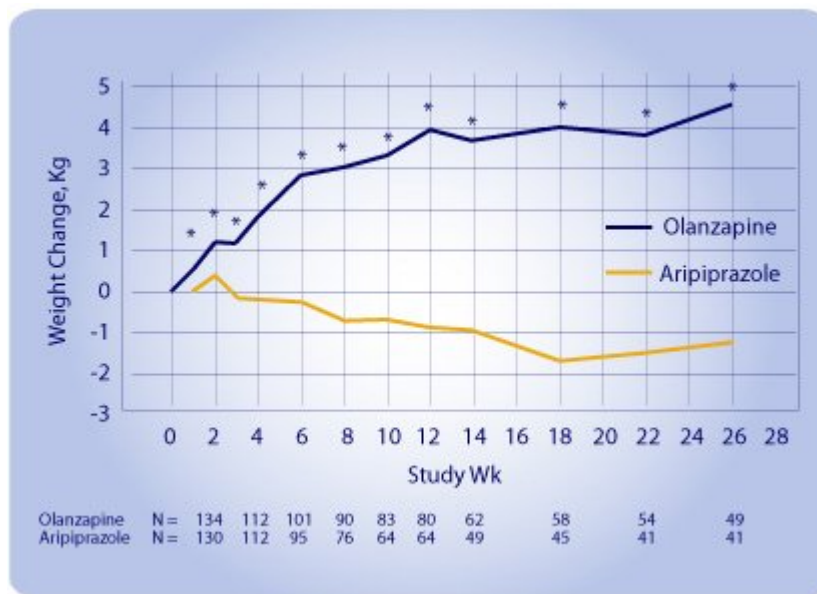
Una cuestión de criterios

En el año 2004 Robert Mc Quade y cols.(29) publican los resultados de un estudio hecho en forma randomizada, doble ciego en forma paralela en 56 centros, 41 en Estados Unidos, 5 en Canadá, 4 en Argentina, 3 en Brasil y 3 en México, donde se evaluaron a 317 pacientes con esquizofrenia en forma continua durante 26 semanas. Del total de pacientes, 156 fueron tratados con aripiprazol con una dosis promedio de entre 15 y 30 mg y 161 con olanzapina con dosis de entre 10 y 20 mg. Los aumentos de dosis fueron a las dos semanas considerado una dosis promedio entre 15 y 30 mg para aripiprazol y entre 10 y 20 para olanzapina. En ambos grupos se mostró mejoría equivalente en puntuaciones de eficacia en la escala PANSS y la escala de impresión clínica global (CGI-I).

El aumento de peso fue de un promedio del 14 % para los tratados con aripiprazol, mientras que fue del 37 % para los tratados con olanzapina ($p < .001$). Esto significa que un total de 58

pacientes tratados con olanzapina aumento de peso, mientras que de los tratados con aripiprazol solo lo hicieron 21 pacientes. Luego de las 26 semanas se evaluaron los siguientes parámetros: Los pacientes tratados con olanzapina sufrieron un aumento de 4.23 Kg., mientras que los tratados con aripiprazol mostraron una disminución de peso en promedio de 1.37 Kg. ($p < .001$), señalando una diferencia estadística importante a partir de la primer semana (fig1).

Fig 1. Mean Change From Baseline in Body Weight of Patients Treated for Schizophrenia.



Modificado de J. Clin. Psychiatry 2004;65 (suppl 18).

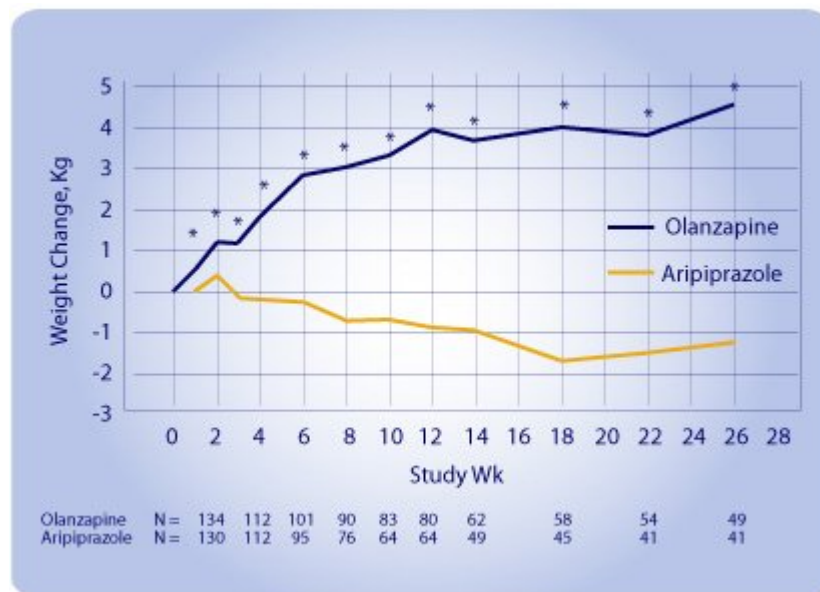
También se registraron cambios en la concentración de triglicéridos, mostrando un incremento de 79,9 mg/dl para olanzapina contra un 6,5 mg/dl para aripiprazol ($p < .05$), los cambios al colesterol HDL favorecieron en forma significativa al aripiprazol dando un balance de $-3,39$ mg/dl para olanzapina y un balance positivo de 3,61 mg/dl para aripiprazol ($p < .05$). el incremento total de colesterol fue de 16.3 mg/dl para olanzapina y de $-1,13$ mg/dl para aripiprazol y el colesterol LDL tuvo un registro de 2,27 mg/dl para olanzapina contra $-3,86$ mg/dl para aripiprazol pero ambos no alcanzaron una diferencia estadística significativa.

Sin embargo los pacientes con niveles lipídicos normales que entraron en tratamiento registraron un aumento importante de colesterol mayor a 200 mg/dl, equivalente a un 47%, con olanzapina contra un 17% de los que usaron aripiprazol; en cuanto al colesterol LDL se registraron aumentos mayores a 130 mg/dl en un 38% de los que tomaron olanzapina contra un 19% en los que se uso aripiprazol; con los valores de triglicéridos se registro un aumento por encima de los 150 mg/dl en un 50% de los pacientes medicados con olanzapina contra un 18% de los medicados con aripiprazol.

Casey y cols. en el año 2004, publican un metaanálisis de 80 estudios realizados en 981 pacientes esquizofrénicos por Aillón y col. (31), en seguimiento por 10 semanas donde compara

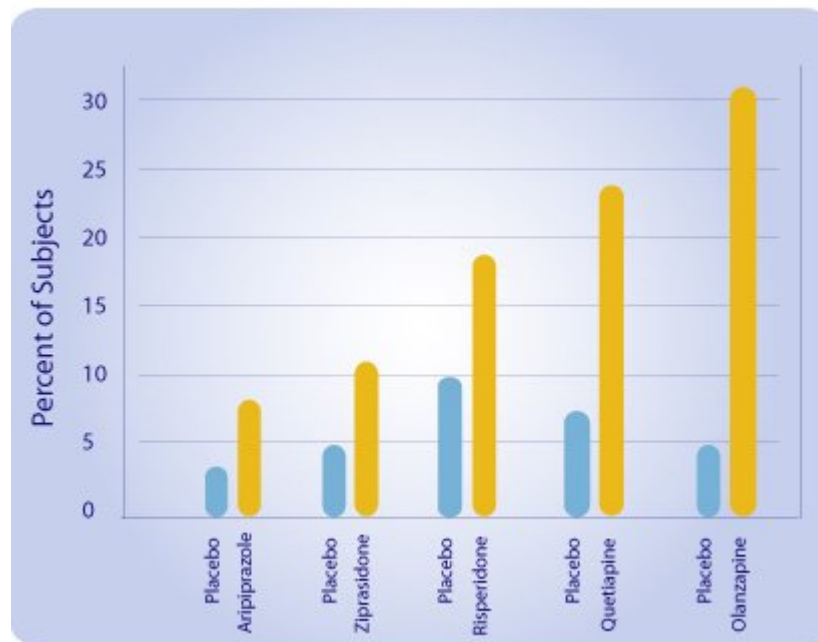
a distintas drogas antipsicóticas y su incidencia en la ganancia de peso, como también compara diferentes antipsicóticos de segunda generación y placebo en la ganancia de peso de esta forma llega a la conclusión de que en el término de un año el aripiprazol y la ziprasidona inducen aumento de peso de aproximadamente 1 kilo, mientras que la risperidona y la quetiapina están en un rango entre 2 y 3 kilos, pero drogas como la olanzapina producen un aumento de peso de aproximadamente 10 kilos. (Fig. 2 y 3)

Fig2: Antipsychotics and Weight Gain: Short-Term (10 weeks) treatment*.



Modificado de *J. Clin. Psychiatry* 2004; 65 (supp.17)

Fig 3: Amount of Weight Gain Reported in U.S. Package Inserts for Short-Term Studies*.



Modificado de *J. Clin Psychiatry* 2004; 65 (Suppl 7)

***Data from U.S. package inserts. Clinically significant weight gain defined by U.S. FDA as > 7 % of baseline weight**

En este estudio también se comparó la relación de la variación de peso con respecto al índice de masa corporal (IMC) basal y finalizado el estudio llegando a la siguiente conclusión; los pacientes con un IMC <23 kg/m² registraban aumento de peso, con un IMC entre 23 y 27 kg/m² prácticamente no registraban variaciones en su peso, pero lo más importante es que pacientes con IMC > 27 kg/m² tuvieron una reducción de su peso en un promedio de 1,2 Kg., debido a que esta última población es de máximo riesgo para contraer síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular, el uso de aripiprazol podría ser la indicación en este tipo de pacientes.

Meyer J, Koro CE, L'Italien GJ. (32), muestran el seguimiento de 602 pacientes esquizofrénicos durante 26 semanas tratados con olanzapina, placebo y aripiprazol y muestran que la incidencia de producir síndrome metabólico es del 20% para olanzapina, 12% para el placebo y 6% para el aripiprazol (p0.006).

Por su parte el Instituto Nacional de Salud Mental o NIMH (National Institute of Mental Health) de los Estados Unidos condujo el Estudio Clínico para Evaluar la Efectividad del Uso de Antipsicóticos (CATIE: Clinical Antipsychotic Trial of Intervention Effectiveness) que fue el primer estudio aleatorizado doble ciego comparando distintos antipsicóticos para el tratamiento de pacientes con esquizofrenia y que no fue financiado por la industria farmacéutica.

Dicho estudio se llevo a cabo entre enero del 2001 y diciembre del 2004 con participación de 57 centros de Estados Unidos donde participaron 1493 pacientes esquizofrénicos que fueron aleatoriamente asignados en cinco grupos para recibir olanzapina, perfenacina,

quetiapina, risperidona y ziprasidona y seguidos durante 18 meses. El resultado que nos interesa de este estudio el 74% discontinuo el tratamiento de los cuales la tasa de interrupción fue de 64% para los pacientes medicados con olanzapina y la principal causa de abandono de la misma fue el aumento de peso que esta droga produce.

Conclusiones:

Evaluar los antecedentes familiares y factores de riesgos personales de enfermedad cardiovascular es una practica cotidiana que deberían adoptar los médicos que ejercen la psiquiatría, basándose en el protocolo de seguimiento de pacientes medicados con drogas de segunda generación, sumando a este los controles con electrocardiogramas informados solicitando el QTc cada seis meses, por otro lado tener en cuenta la ventaja que nos da el uso racional del aripiprazol como una droga antipsicótica, debido a que es una droga segura con muy bajo índice de desarrollo de síndrome metabólico y de las complicaciones asociadas al mismo y que además muestra la misma eficacia de reducción de síntomas psicóticos comparados con otras drogas atípicas. Tener en cuenta que mediante el seguimiento de pacientes esquizofrénicos con un IMC > 27 kg/m² el aripiprazol fue la única droga antipsicótica que produjo disminución de peso, y de esta forma los riesgos asociados al mismo, siendo la misma la indicación farmacológica para esta población de pacientes con sobrepeso.

Bibliografía:

1. Newman SC, bland RC, Mortality in a cohort of patientswith schizophrenia: a record linkage study. Can J. Psychiatry 1991; 36; 239-245.
2. Harris EC; Barraclough B. Excess mortality of mental disorder. Br J. Psychiatry 1998; 173:11-53.
3. Lambert JR, Velakoulis D Pantelis C. Medical co-morbidityin schizophrenia. Med J Aust 2003;178(suppl. 5):S67-S67.
4. Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of excess mortality of schizophrenia. Br J Psychiatry 2000;177:212-17.
5. Curkendall SM, Mo J, Glasser DB, Rose Stang M, Jones JK. Cardiovascular disease in patients with schizophrenia in Saskatchewan. Canada. J clin psychiatry 2004;65: 715-20.
6. Brown S. Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. Br J Psychiatry 1997;171:502-8.
7. Hansen V, Jacobsen BK, Arnesen E. Cause-specific mortality in psychiatric patients after deinstitutionalisation. Br J Psychiatry 2001;179:438-43.
8. Obsy U, Correia N, Brandt L, Ekbom A, Sparen P. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county. Sweden. Schizophr research 2000;45:21-28.
9. Saari KM, Linderman SM, Viilo KM, Isohanni MK, Jarvelin MR, Lauren LH, et al. A4-fold risk of metabolic syndrome in paients with schizophrenia: the northern Finland 1966 Birth Cohort Study. J Clin Psychiatry 2005;66:559-63.
10. Allison DB, Fontaine KR, Heo M, Mentore JL, Capelleri JC, Chandler LP, et al. The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia. J Clin psychiatry 1999;6660:215-20.
11. Casey DE, Hansen TE. Excessive morbidity and mortality in schizophrenia .In: Mayer JM, Nasrallah HA, eds. Medical Illness and schizophrenia. Washington, DC: American psychiatric publishing;2003:13-34.
12. Mortensen PB, Juel K. Mortality and causes of death in first admitted schizophrenic patients. Br J Psychiatry 1993;163;183-189.
13. Redelmeier DA, Tan SH, Booth GL: The treatment of unrelated disorders in patients with chronic medical diseases. N Engl J Med 1998;338;1516-1520.

14. Meyer JM. Novel antipsychotics and severe hiperlipidemia. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:369-374.
15. Kannel W. Contributions of the Framingham Study to the conquest of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1988;62:1109.
16. Constantino C, Bolaris S, Valcana T, Margarity M. Acute LiCl-treatment affects the cytoplasmic T4 availability and the expression pattern of thyroid hormone receptors in adult rat cerebral hemispheres. *Neurosci Res* 2005;51:235-41.
17. Kelly DL, Conley RR. Thyroid function in treatment-resistance schizophrenia patients treated with quetiapine, risperidone, or fluphenazine. *J Clin Psychiatry* 2005;66:80-4.
18. Feret BM, Caley CF. Possible hypothyroidism associated with quetiapine. *Ann Pharmacother* 2000;34:483-6.
19. Dwyer DS, Bradley RJ, Kablinger AS, Freeman AM 3rd. Glucose metabolism in relation to schizophrenia and antipsychotic drug treatment. *Ann Clin Psychiatry* 2001 Jun;13(2):103-13.
20. Dwyer DS; Donohue D. Induction of Hyperglycemia in mice with atypical antipsychotic drugs that inhibit glucose uptake. *Pharmacol Biochem Behav.* 2003 May;75(2):255-60.
21. Antunez PB. Efectos de los psicofarmacos sobre el metabolismo de la glucosa. *Publicación de psicofarmacología y neurociencia- AÑO IV- N° 23; dic 2003.*
22. Hosojima H y col. Early effects of olanzapine on serum levels of ghrelin, adiponectin and leptin in patients with schizophrenia. *J. Psychopharmacol.* 20(1):75-79, 2006.
23. Amato A. et al. Síndrome metabólica e patologie correlate nella schizofrenia. *Consensus conference della società italiana di psicopatologia. Giorn Ital Psicopat* 2006;12:140-147.
24. ADA, APA, AACE, NAASO. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care*, vol 27, number 2, February 2004.
25. Grundy SM et al. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/ American Heart Association conference of scientific issues related to definition. *Circulation.* 2004;109:433-438.
26. World Heart Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. 1999. WHO/NCD/NCS/99.2.
27. International Diabetes federation. The IDF consensus worldwide definition of metabolic syndrome.
28. Gerald Reaven MD. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin N Am* 33(2004) 283-303.
29. McQUADE RD, et al. A comparison of weight change during treatment with olanzapine or aripiprazole: results from a randomized, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 2004;65 (suppl 18).
30. Casey DE, et al. Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2004;65(suppl.7).
31. Meyer J, Koro CE, L'Italien GJ. Metabolic syndrome and schizophrenia: a review. *Int Rev Psychiatry* 2005;17:173-80.
32. Jeffrey A. Lieberman, M.D. et al. For the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) investigators. *N Engl J MED* 353;12 September 22,2005.

Nota: esta revisión se pudo realizar gracias al aporte científico del Dr. Raul Scheerle.

