



UNIVERSIDAD DE CUENCA

Facultad de Ciencias Médicas

Carrera de Medicina

Manejo farmacológico de la hiperglucemia asociada a antipsicóticos atípicos en pacientes diabéticos con esquizofrenia: una revisión sistemática.

Trabajo de titulación previo a la
obtención del título de Médico

Modalidad: Proyecto de investigación

Autoras:

María Lisseth Galarza Torres

CI: 0104975602

Lisseth.galarza98@outlook.com

Camila Alejandra González Molineros

CI: 0104762299

camigonzalezmolineros@gmail.com

Director:

Dr. José Vicente Roldán Fernández

CI: 0301581229

Cuenca, Ecuador

21 – abril – 2022



RESUMEN

Antecedentes: La diabetes mellitus representa una de las principales causas de muerte a nivel mundial, relacionada con diversos factores: genéticos, ambientales, estilo de vida inadecuado y efectos adversos asociados al consumo de ciertos fármacos. Se conoce que los antipsicóticos atípicos pueden provocar diabetes inducida por medicamentos, sobre todo en poblaciones vulnerables, como los pacientes con esquizofrenia.

Objetivo: Definir el manejo farmacológico más adecuado para la hiperglucemia asociada a antipsicóticos atípicos en pacientes diabéticos con esquizofrenia.

Metodología: El presente estudio consiste en una revisión sistemática cualitativa de ensayos clínicos sobre el manejo de la hiperglucemia asociada a antipsicóticos atípicos en pacientes diabéticos con esquizofrenia. Los artículos se obtuvieron mediante la aplicación de la ecuación de búsqueda y criterios previamente determinados.

Resultados: Se obtuvieron 346 estudios aplicando la ecuación de búsqueda predeterminada. Se seleccionaron 6 ensayos clínicos en base a los criterios de inclusión y exclusión, de ellos, 3 son de alta calidad de evidencia y determinan que la metformina y adyuvantes como la melatonina y el ácido lipoico son útiles para el manejo de la hiperglicemia; 2 son de moderada calidad y 1 de baja calidad.

Conclusiones: Se pueden implementar medicamentos como adyuvantes en el manejo de la hiperglicemia debida al consumo de antipsicóticos atípicos en pacientes diabéticos con esquizofrenia, dentro de los más recomendados se encuentra la metformina que además de su efecto hipoglucemiante, provoca disminución de peso, aumento de colesterol HDL y mejora la resistencia a la insulina.

Palabras clave: Hiperglucemia. Antipsicóticos atípicos. Diabetes. Esquizofrenia.



ABSTRACT

Background: Diabetes mellitus represents one of the leading causes of death worldwide, related to various factors: genetics, environmental, inappropriate lifestyle and adverse effects associated with the consumption of certain drugs. Atypical antipsychotics are known to cause drug-induced diabetes, especially in vulnerable populations such as people with schizophrenia.

Aim: To define the most appropriate pharmacological management of hyperglycemia associated with atypical antipsychotics in diabetic patients with schizophrenia.

Methodology: The present study consists of a qualitative systematic review of clinical trials about the management of hyperglycemia associated with atypical antipsychotics in diabetic patients with schizophrenia. The articles were obtained by applying the previously determined search equation and inclusion and exclusion criteria.

Results: 346 studies were obtained using the default search equation. 6 clinical trials were selected based on the inclusion and exclusion criteria, of which 3 qualify as “high quality of evidence” and determine that metformin and adjuvants such as melatonin and lipoic acid are useful for the management of hyperglycemia; 2 are of moderate quality and 1 of low quality.

Conclusions: Medications can be implemented as adjuvants in the management of hyperglycemia due to the consumption of atypical antipsychotics in diabetic patients with schizophrenia, among the most recommended is metformin, which in addition to its hypoglycemic effect, causes weight loss, increases HDL cholesterol, and improves insulin resistance.

Key words: Hyperglycemia. Atypical antipsychotics. Diabetes. Schizophrenia.



Índice del Trabajo

INDICE

RESUMEN	2
ABSTRACT	3
AGRADECIMIENTO.....	10
DEDICATORIA.....	11
DEDICATORIA.....	12
CAPITULO I	13
1. INTRODUCCION.....	13
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
1.2. JUSTIFICACION.....	16
CAPITULO II	17
2. FUNDAMENTO TEORICO	17
2.1. Diabetes Mellitus	17
2.1.1. Manejo farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2	20
2.1.2. Importancia de las medidas higiénico-dietéticas y manejo no farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2.....	22
2.2. Esquizofrenia	23
2.3. Antipsicóticos atípicos	26
2.3.1. Olanzapina y clozapina, y sus efectos sobre los parámetros metabólicos.....	28
CAPITULO III	29
3. OBJETIVOS	29
3.1. Objetivo General.....	29
3.2. Objetivos específicos.....	29
CAPITULO IV	30
4. DISEÑO METODOLÓGICO	30
4.1. TIPO DE ESTUDIO	30
4.2. ÁREA DE ESTUDIO	30
4.3. UNIVERSO Y MUESTRA	31
4.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	31
4.5. VARIABLES.....	31
4.5.1. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	32
4.6. MÉTODOS, TÉCNICAS E INSTRUMENTOS.....	32
4.6.1. MÉTODO	32
4.6.2. TÉCNICAS	32



4.7. INSTRUMENTO	34
4.8. PROCEDIMIENTOS:.....	34
4.9. PLAN DE TABULACIÓN Y ANÁLISIS	35
4.10. ASPECTOS ÉTICOS.....	35
4.11. RECURSOS	35
4.11.1. RECURSOS HUMANOS	35
4.11.2. RECURSOS MATERIALES	36
4.11.3. PRESUPUESTO.....	36
CAPITULO V	37
5. RESULTADOS	37
5.1. Resultados de búsqueda	37
5.2. Clasificación de artículos por país o región	38
5.3. Clasificación de artículos según manejo farmacológico	38
5.4. Calidad metodológica de la evidencia obtenida.....	39
CAPITULO VI.....	54
6. CONCLUSIONES	54
7. RECOMENDACIONES.....	55
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57



Cláusula de licencia y autorización para Publicación en el Repositorio Institucional

María Lisseth Galarza Torres, en calidad de autora titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación, **“Manejo farmacológico de la hiperglucemia asociada a antipsicóticos atípicos en pacientes diabéticos con esquizofrenia: una revisión sistemática.”** de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca, una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior

Cuenca, 21 de abril del 2022

María Lisseth Galarza Torres

0104975602



Cláusula de propiedad intelectual

María Lisseth Galarza Torres autora del trabajo de titulación “**Manejo farmacológico de la hiperglucemia asociada a antipsicóticos atípicos en pacientes diabéticos con esquizofrenia: una revisión sistemática.**” certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autora.

Cuenca, 21 de abril de 2022

María Lisseth Galarza Torres

0104975602



Cláusula de licencia y autorización para Publicación en el Repositorio Institucional

Camila Alejandra González Molineros, en calidad de autora titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación, “Manejo farmacológico de la hiperglucemia asociada a antipsicóticos atípicos en pacientes diabéticos con esquizofrenia: una revisión sistemática.” de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca, una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art, 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 21 de abril de 2022

Camila Alejandra González Molineros

0104762299



Cláusula de propiedad intelectual

Camila Alejandra González Molineros autora del trabajo de titulación “**Manejo farmacológico de la hiperglucemia asociada a antipsicóticos atípicos en pacientes diabéticos con esquizofrenia: una revisión sistemática.**” certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autora.

Cuenca, 21 de abril de 2022

Camila Alejandra González Molineros

0104762299



AGRADECIMIENTO

En primer lugar, agradecemos a Dios por la vida y por la oportunidad de servir a los demás y amar la Medicina. A nuestros padres, quienes han sido nuestros pilares fundamentales en nuestro desarrollo académico y personal; a nuestras familias por el apoyo constante y a nuestros amigos por compartir con nosotras las alegrías y las derrotas.

Además, queremos agradecer a la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca y a todos quienes forman parte de ella, por facilitar nuestro aprendizaje no solo académico, sino también humano; y de manera especial, al Dr. José Roldán Fernández, director de este proyecto de investigación, amigo y guía excepcional durante toda la carrera.

Finalmente, queremos agradecer a la una a la otra, por acompañarnos incondicionalmente en este proceso, por motivarnos todos los días, y por seguir creciendo juntas.



DEDICATORIA

A mi madre, mi más grande ejemplo de entrega, bondad y cariño.

A mi padre, ser incondicional quien siempre me sostiene.

A mis hermanas y cuñado, cómplices de mis decisiones.

A mis sobrinos y sus sonrisas.

A mi abuelita, quien nunca dejó de creer en mí.

A mis demás familiares, amigos y compañeros, pilares de apoyo fundamentales durante la carrera.

A Camila, amiga y compañera de esta gran aventura llamada “Medicina”

A mí, a mis fracasos y a mis triunfos.

María Lisseth Galarza Torres



DEDICATORIA

A mi madre, quien me enseñó a actuar siempre motivada por el amor.

A mi padre, por recordarme todos los días el valor del trabajo duro.

A mis hermanas, mis aliadas eternas.

A mi familia, amigos y hermanos del alma. A mis futuros colegas.

A Liss, mi amiga y compañera desde el primer día.

A la hermosa Medicina.

A la mujer en la que quiero convertirme.

Camila González Molineros



CAPITULO I

1. INTRODUCCION

Las enfermedades crónicas no transmisibles, especialmente aquellas relacionadas con el síndrome metabólico, son una importante causa de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Estas patologías resultan de la coexistencia de hábitos poco saludables asociados al estilo de vida acelerado de los últimos años. Además de afectar el estado de salud de las personas, han generado un gran impacto a nivel socioeconómico y de salud pública. (1) La prevalencia de la diabetes mellitus es tan alta a nivel global, que el estudio de su manejo farmacológico se encuentra en constante desarrollo y evolución; no obstante, el curso de la enfermedad es muy difícil de controlar llegando a complicaciones que resultan incapacitantes y fatales. (2) (3)

Debido a la etiología multifactorial de la diabetes mellitus, esta se puede clasificar de diferentes formas, siendo objeto de interés en este caso la diabetes mellitus inducida por fármacos. Varios medicamentos pueden causar alteraciones metabólicas, dependiendo de factores relacionados con el fármaco en sí (dosis y duración) o con las personas que lo consumen (edad, sexo, etnia); dentro de estos se encuentran corticoides, inmunosupresores, antibióticos, diuréticos, estatinas, antirretrovirales, antipsicóticos, etc. (2)(4)

Los antipsicóticos de segunda generación están íntimamente relacionados con el desarrollo de alteraciones metabólicas como: hiperglicemia, insulinoresistencia, dislipidemias, aumento de peso, etc. Los pacientes esquizofrénicos, la principal población consumidora de estos fármacos, han experimentado estos efectos secundarios durante mucho tiempo ya que no se cuenta con tratamientos efectivos que logren estabilizar su condición mental sin generar repercusiones negativas sobre su estado físico. (5)

En los últimos años se ha hecho un énfasis en el cuidado de la salud mental ya que las enfermedades crónicas no transmisibles están estrechamente ligadas al estrés y otros desencadenantes psicológicos. La atención de los pacientes con



trastornos de salud mental no debería limitarse solo a la esfera psíquica sino que debe abordarse de forma integral brindando las herramientas al paciente para su autocuidado, analizando las posibles comorbilidades que puedan presentar los pacientes y asegurando el control continuo por equipos multidisciplinarios.

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La diabetes mellitus es un conjunto de manifestaciones metabólicas de tipo crónico no transmisible, cuya principal manifestación es la hiperglicemia. Debido a su gran variedad de complicaciones y a su estrecha relación con alteraciones cardiovasculares, es una enfermedad de gran interés en el campo médico. En los últimos veinte años, debido a cambios en el estilo de vida donde predominan el sedentarismo y los malos hábitos alimenticios, la prevalencia de la diabetes ha aumentado exponencialmente. (2)

En base a estadísticas actuales de la OMS, se determinó que 1.6 millones de muertes ocurridas en el año 2016 se atribuyeron a la diabetes, además 2.2 millones de muertes estuvieron relacionadas con la hiperglucemia (3). Más de 300 millones de adultos presentan factores de riesgo para el desarrollo de diabetes en los próximos años, siendo el más importante la alteración en el metabolismo de la glucosa.(6) A su vez, la Federación Internacional de la Diabetes (IDF), establece que en Sudamérica y Centroamérica, alrededor de 24 millones de personas padecen esta enfermedad. (7). En Ecuador existe también una alta tasa de mortalidad, con un total de 4895 defunciones en el año 2017, lo que representa un verdadero problema de Salud Pública. (6)

A nivel mundial, así como en Ecuador, existen grupos poblacionales más propensos a desarrollar enfermedades metabólicas potencialmente mortales, dentro de estos tenemos a aquellas personas que consumen ciertos tipos de medicamentos por periodos prolongados, tal es el caso de los pacientes con esquizofrenia. Diversos estudios han demostrado que 3 de cada 5 personas que padecen esquizofrenia mueren por enfermedades prevenibles dentro de las cuales encontramos a las alteraciones metabólicas cardiovasculares y a la diabetes, entre las más frecuentes.(5)



La esquizofrenia es un trastorno mental severo caracterizado por alteraciones del estado de ánimo, comportamiento y pensamiento, que afecta al 1% de la población mundial y acarrea efectos negativos en las esferas física, social y psicológica de quien la padece (8). A pesar del impacto que tienen hoy en día las enfermedades mentales, no se cuenta con datos específicos sobre sus mecanismos fisiopatológicos, sin embargo, varios estudios analizan su relación con factores genéticos y ambientales que resultan en alteraciones de los sistemas dopaminérgicos, glutamatérgicos, serotoninérgicos y adrenérgicos. (9) Al ser una enfermedad incapacitante, expertos han estudiado diferentes fármacos a lo largo del tiempo, determinando que el tratamiento ideal se basa en medicamentos antipsicóticos de segunda generación o conocidos también como antipsicóticos atípicos, que recientemente se han vinculado con efectos secundarios como: alteraciones en el metabolismo de la glucosa, resistencia a la insulina, aumento de peso, hiperprolactinemia, entre otros. (10).

Existen múltiples estudios en los que se asocia de forma directa el consumo de antipsicóticos de segunda generación con la presentación de alteraciones en el perfil metabólico de los consumidores. Algunos plantean que la predisposición genética se asocia posteriormente con activación enzimática mediada por fármacos, y otros señalan que el aumento de peso como desencadenante del resto de manifestaciones, sin embargo, la investigación continua ya que no existen vías bien definidas. (5) (11) (12) (13) (14)

Por lo tanto, el manejo de la hiperglucemia y demás alteraciones metabólicas en estos pacientes debe ser estudiado a profundidad y posteriormente individualizado para así encontrar un equilibrio óptimo entre los beneficios y riesgos potenciales. A la fecha, no existe aún un consenso sobre cómo tratar correctamente los efectos adversos metabólicos de los medicamentos antipsicóticos atípicos en pacientes con esquizofrenia.

Por lo antes expuesto, se presenta la siguiente interrogante:



PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el manejo farmacológico más adecuado para la hiperglucemia asociada a antipsicóticos atípicos en pacientes diabéticos con esquizofrenia?

1.2. JUSTIFICACION

La diabetes mellitus es la principal patología endócrina dentro de las líneas de investigación del Modelo de Priorización de Investigaciones en Salud 2013-2017 del Ministerio de Salud Pública del Ecuador, siendo a su vez, el estudio de las comorbilidades y asociación con otras patologías una sublínea de interés. Del mismo modo la esquizofrenia es la primera línea de investigación en el área de Salud Mental y Trastornos del Comportamiento de dicho Modelo. (15)

En las últimas décadas, la incidencia de la diabetes y la mortalidad asociada a la misma se han incrementado exponencialmente, considerándose como una patología muy frecuente sobre todo en países en vías de desarrollo. Una cifra alarmante hace referencia al año 2016, en el que un millón y medio de muertes fueron atribuibles de forma directa a la diabetes, según reportes de la OMS. (3) La asociación de enfermedades endócrinas con trastornos mentales representa a su vez, una de las principales causas de mortalidad en pacientes con esquizofrenia. (16)

Hasta la fecha, existen varios estudios a nivel mundial que asocian el desarrollo de diabetes y otros trastornos metabólicos con el consumo de antipsicóticos atípicos usados como primera línea en el tratamiento de la esquizofrenia. Sin embargo, no existe un consenso que establezca los lineamientos para el adecuado manejo farmacológico de la hiperglicemia relacionada a los medicamentos previamente mencionados. Por lo tanto, el presente estudio tiene como finalidad el análisis de la información disponible al respecto para guiar el tratamiento correcto y sentar un precedente para futuras investigaciones, en beneficio de los pacientes, profesionales y sistema de salud de nuestro país.



CAPITULO II

2. FUNDAMENTO TEORICO

2.1. Diabetes Mellitus

La diabetes mellitus es una patología crónica de tipo metabólico que presenta alteraciones en lípidos, carbohidratos y proteínas. Se presenta con un estado de hiperglucemia sostenida asociada a la resistencia de insulina en ciertos órganos y tejidos y también, disfunción del hígado y el páncreas.(1) Clasificada como una de las enfermedades no transmisibles (ENT) principales, su incidencia y prevalencia han incrementado de forma progresiva en estos últimos años debido al aumento de los factores de riesgo como la obesidad y el sobrepeso. (17) Tiene un alto impacto mundial, no solo por su clínica sino también por las complicaciones, mortalidad y discapacidad que puede provocar. La Organización Mundial de la Salud, estableció que esta patología fue la causante de 1.6 millones de muertes a nivel mundial, ubicándola como séptima causa de mortalidad (3). En Ecuador, su prevalencia es más alta en personas mayores a 60 años, y su tasa de mortalidad corresponde al 29.18% en el rango etario de 20 a 79 años (6)

Puede clasificarse en base a la etiología y patogenia de la enfermedad, teniendo así a la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) relacionada con la destrucción de las células pancreáticas β que provoca déficit de insulina; por otro lado está la diabetes mellitus 2 (DM2) que corresponde principalmente a la insulinoresistencia, disminución en la producción de la insulina y por ende, niveles elevados de glucosa. Además, la diabetes puede ser de tipo gestacional y otros tipos de diabetes relacionados con defectos genéticos, químicos, infecciosos o inmunológicos.(18)

El desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2 como tal, implica la sucesión de diferentes etapas durante un periodo prolongado. Se plantea que sus alteraciones orgánicas inician de 10 a 20 años previos a las manifestaciones clínicas. (1) Dentro de los eventos que originan la diabetes mellitus tipo 2, se



encuentran la resistencia a la insulina, alteraciones en su secreción, producción excesiva de glucosa por parte del hígado y defectos en el metabolismo de los lípidos. Al ser una enfermedad progresiva, en sus primeras etapas de desarrollo la función pancreática se encarga de producir una mayor cantidad de insulina para contrarrestar la resistencia a la misma y por ende mantener valores normales de glucosa. Sin embargo, conforme progresa la enfermedad, se pierde la capacidad de compensación, haciéndose evidente la intolerancia a la glucosa.(2) La resistencia a la insulina provoca que dicha hormona actúe de forma alterada en hígado, músculo y tejido adiposo, causando un menor uso de la glucosa por parte de estos órganos y en el hígado mayor producción de glucosa y menor síntesis de glucógeno. Otra alteración que se presenta a nivel hepático, es un aumento en la síntesis de lípidos que se traduce en dislipidemias.

(2) Como ya se mencionó, la diabetes evoluciona desde un cuadro normoglucémico seguido de glucemia alterada en ayunas (intolerancia a la glucosa), continua como hiperglucemia no insulinoresistente, para finalmente llegar a una hiperglicemia que requiere insulina para sobrevivir.(18)

El diagnóstico de diabetes se basa en el cumplimiento de al menos uno de los siguientes criterios propuestos por la American Diabetes Association (ADA):

- Glucemia de ayuno medida en plasma venoso que sea igual o mayor a 126 mg/dL (7.0 mmol/L) confirmada con una segunda prueba en diferentes días
- Glucemia medida en plasma venoso que sea igual o mayor a 200mg/dL (11.1 mmol/L) dos horas después de una carga de 75g de glucosa durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTGO)
- Pacientes con polifagia, poliuria, polidipsia y pérdida inexplicable de peso, más una glucemia al azar medida en plasma venoso que sea igual o mayor a 200 mg/dL (11.1 mmol/L)
- Una HbA1c mayor o igual a 6.5% (48 mmol/mol), empleando una metodología y trazable al estándar (NGSP)(1)

A diferencia de la diabetes tipo 1, la tipo 2 puede prevenirse mediante una buena alimentación, la práctica de ejercicio cardiovascular por al menos 150 minutos durante la semana, evitar el consumo de tabaco y buen control de lipidemia y



tensión arterial. (17) El manejo farmacológico de la diabetes debe ser individualizado. La ADA recomienda usar la metformina, un antidiabético oral, como primer paso en la diabetes mellitus, administrada por el máximo tiempo tolerado siempre y cuando no presente contraindicaciones. Si no se cumple con las metas, es necesario usar la terapia combinada doble lo más pronto posible, luego la terapia triple y cuádruple hasta llegar al uso de insulina. Dentro de las opciones para la terapia combinada se encuentran los inhibidores SGLT-2 los GLP-1 Ras, inhibidores DDP-4, tiazolidinedionas, sulfonilureas y finalmente la insulina. Es importante escoger adecuadamente los fármacos en caso de recurrir a la terapia combinada ya que frecuentemente los pacientes diabéticos presentan comorbilidades cardiovasculares, riesgo de hipoglicemia, sobrepeso u obesidad, etc. (19)

El control de la diabetes mellitus principalmente se basa en la prueba de HbA1c, la misma que indica un promedio de glucemia de los últimos 3 meses, y tiene valor predictivo para complicaciones. Esta prueba debe aplicarse de forma rutinaria en cada control del paciente diabético para evaluar el funcionamiento del tratamiento. Sin embargo, la monitorización y control ambulatorio de la glucemia también son útiles en el control de la enfermedad. (20)

Las metas en el tratamiento de la diabetes según la Guía Práctica Clínica 2017 del Ministerio de Salud del Ecuador son:

- Hemoglobina glicosilada individualizada en base a la edad, duración de la enfermedad, presencia de complicaciones y morbilidad. Así, en menores de 65 años debe ser <7.0% en pacientes sin comorbilidades o complicaciones y <8.0% en aquellos con 15 años o menos de evolución, presencia de comorbilidades graves o alguna complicación. En aquellos pacientes de 66 a 75 años la meta de HbA1c debe ser <7.0% o <8.0% dependiendo de su evolución, complicaciones o comorbilidades. En personas mayores a 75 años el objetivo es <8.5%
- Es recomendable una presión sistólica menor a 140 mmHg y diastólica menor a 90 mmHg. En aquellos que presentan retinopatía, albuminuria, enfermedad cerebrovascular debe ser menor a 130/80 mmHg,(1)



La falta de control en la diabetes puede provocar complicaciones agudas y crónicas. Dentro de las agudas están la hipoglucemia, estado hiperosmolar hiperglicémico y la cetoacidosis diabética. En cuanto a las complicaciones crónicas, estas pueden ser macrovasculares (cardiopatías, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica) y microvasculares (retinopatía, neuropatía y nefropatía diabética).(21).

2.1.1. Manejo farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2

En cuanto al tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2, existen varios fármacos antidiabéticos orales e inyectables que se deben seleccionar en base a las características de cada paciente, por ende, es un manejo individualizado y progresivo, escalón por escalón. Dentro de los tipos de medicamentos se encuentran: las biguanidas, sulfonilureas, inhibidores SGLT2, GLP-1 RAS, inhibidores DPP-4, tiazolidenionas y finalmente la insulina.

- **Biguanidas:** dentro de este grupo se encuentra la Metformina, medicamento más usado en esta patología por alta eficacia, costo bajo y por no causar hipoglucemia. Es el fármaco de primera línea cuando se diagnóstica DM2 acompañado con medidas higiénico-dietéticas, siempre y cuando no existan contraindicaciones. Controla no solo los niveles de glicemia sino también reduce el riesgo de eventos cardiovasculares, reducción de peso y la muerte. En cuanto a su mecanismo de acción, la metformina actúa en el hígado, músculos y tejido adiposo, disminuye la producción hepática de glucosa (gluconeogénesis) y aumenta la sensibilidad de los tejidos a la insulina Actúa a nivel gastrointestinal por lo que sus mayores efectos adversos son la diarrea, hinchazón y malestar abdominal. La Metformina se excreta a través del riñón. Su dosis es progresiva hasta un máximo de 2-2.5 gramos al día; con el tiempo se tiene que valorar la implantación de una terapia combinada con el fin de lograr los objetivos terapéuticos. (ADA) La dosis de metformina se modifica y monitoriza en base a la tasa de filtración glomerular. Cuando esta es mayor/igual a 60 ml/min/1.73m² no existen contraindicación y se monitoriza la función renal una vez al año. Cuando la filtración se



encuentre entre 45 y 60 ml/min/1.73m², se realiza una monitorización cada 3-6 meses. Con valores entre 30 y 45, se debe tener precaución en la administración del medicamento como reducir la dosis en un 50% y monitorizar la función renal cada 3 meses o usar otros fármacos como primera línea y finalmente esta contraindicado cuando la tasa de filtración glomerular es <30 ml/min/1.73m². Otras contraindicaciones para el uso de metformina son: hipersensibilidad (cefalea, vómito excesivo, náusea, diarrea), en casos de cetoacidosis, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca con una fracción de eyección menor al 30%, estado hiperosmolar, riesgo de acidosis láctica, shock, insuficiencia hepática, alcoholismo, etc.(1)

- **Sulfonilureas:** Tienen alta eficacia, pero existe un riesgo de provocar hipoglicemia, además de provocar aumento de peso. Producen un incremento en la producción de insulina a través del páncreas. Existen sulfonilureas de primera (Tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, acetahexamida) y de segunda generación (glibenclamida, gliclazida, glimepirida, etc.). Se recomienda su uso como segundo antidiabético cuando la monoterapia a dosis alta, generalmente con metformina, falla. Para escoger un fármaco de este grupo, es necesario valorar el perfil de seguridad. No se debe usar en casos de alteración renal o hepática y en mayores de 65 años por el riesgo aumentado de hipoglicemia. (1,22,23)
- **Inhibidores SGLT2:** SGLT2 es transportador que se encarga de la reabsorción de glucosa en los glomérulos renales. Su eficacia es intermedia, no causan hipoglicemia pero sí provocan pérdida de peso y glucosuria. Ejemplo: empaglifozina, canaglifozina. dapaglifozina, etc. (23)
- **GLP-1 RAS:** demuestran alta eficacia, no existe el riesgo de hipoglicemia ni efectos a nivel del peso corporal, sin embargo, son muy costosos. Tienen un efecto similar al de la incretina, hormona intestinal que estimula la liberación de insulina, provocando una disminución de niveles de glucosa en sangre asimismo enlentece el vaciamiento gástrico y suprime la producción de glucagón. Son fármacos de este grup la exenatida,



litarglutida, duglatida, albiglutida. (22) (23)

- **Inhibidores DPP-4**, tienen una eficacia intermedia, no provocan hipoglicemia pero son de costo elevado, tienen un mecanismo de acción similar a los GLP-1 RAS, provocando mayores niveles de incretinas, ejemplo: sitagliptina, linagliptina. saxagliptina, etc. (22, 23)
- **Insulina:** de muy alta eficacia, pero riesgo de hipoglicemia y ganancia de peso. Se encarga de activar el receptor de la insulina disminuyendo los niveles de glucosa en sangre. Se emplea en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 y diabetes mellitus tipo 2. Existe diferentes tipos de insulina dependiendo de la duración de su efecto: ultrarápida, rápida, intermedias y prolongada (1,22)

Según la “Guía de Práctica Clínica” del Ministerio de Salud del Ecuador, se usa insulino terapia en la diabetes mellitus tipo 2 en casos de que existan contraindicaciones para el consumo de otros antidiabéticos orales, en etapas avanzadas de la enfermedad, cuando la monoterapia o combinación de dos fármacos ya no es eficaz; se emplea también casos específicos: niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) >9%, cuando no se consiguen los objetivos terapéuticos después de 3 meses de la administración a dosis máximas de antidiabéticos orales y cuando el paciente presenta descompensación aguda.(1)

2.1.2. Importancia de las medidas higiénico-dietéticas y manejo no farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2

Según la Asociación Latinoamericana de Diabetes, las principales recomendaciones no farmacológicas para la prevención de la progresión a diabetes y para el paciente diabético deben ser: restricción calórica para pérdida de peso y mejoría del IMC, correcta distribución de macronutrientes, grasa y proteínas en la alimentación, cese del consumo de alcohol, limitación del consumo de sal, implementación de actividad física y otras opciones de medicina alternativa, que pueden variar según el medio en el que nos desenvolvamos. (18)



Las dos recomendaciones con mayor impacto son la implementación de una dieta mediterránea o una dieta DASH (bajo contenido de grasas, alto contenido de proteínas, restricción de sal y edulcorantes) y la realización de al menos 150 minutos a la semana de ejercicios aeróbico de leve a moderada intensidad, situaciones que pueden tener efectos importantes sobre la presión arterial, el peso, lipidograma y resistencia a la insulina, mejorando las condiciones del paciente diabético y otros trastornos metabólicos asociados. (18)(24)

2.2. Esquizofrenia

La esquizofrenia es una condición mental crónica altamente incapacitante, generalmente diagnosticada en adultos jóvenes, que requiere tratamiento de por vida con fármacos antipsicóticos, considerándose una de las principales causas de discapacidad en personas jóvenes en países desarrollados. (5) La Organización Mundial de la Salud estima que aproximadamente 21 millones de personas en todo el mundo han recibido este diagnóstico, y aun así, se considera una enfermedad altamente subdiagnosticada. (25) Actualmente en Ecuador la esquizofrenia se relaciona con aproximadamente el 40% de egresos hospitalarios psiquiátricos, y es motivo de consulta frecuente en la consulta externa. (8) La versión más reciente del DSM-5 define a esta patología como la presencia de 2 o más de los 5 síntomas centrales (ilusiones, alucinaciones, desorganización del habla, catatonía y síntomas negativos); debiendo necesariamente estar presentes ilusiones, alucinaciones o habla desorganizada, y los síntomas deben persistir por por al menos 6 meses. (26)

Clínicamente, se presenta como una condición muy heterogénea en donde la confluencia de síntomas positivos (ilusiones, alucinaciones, delirios, conducta extravagante), síntomas negativos (anhedonia, déficit social, alteraciones emocionales) y alteraciones cognitivas (trastornos del habla, atención, memoria, etc.) causan un gran impacto en el estado general del paciente, su desempeño profesional o estudiantil y sus relaciones sociales. Los pacientes que sufren de esquizofrenia tienen 2,5 veces más probabilidades de morir a una edad temprana, generalmente entre 15 a 25 años antes que la población general. (5) (25) (9)



Se desconoce aún el mecanismo causal de la esquizofrenia, aunque varias investigaciones sugieren que no existe un factor responsable único, sino que el desarrollo de la patología implica la interacción entre la genética y factores ambientales. (25) (8) Se considera que las manifestaciones de la enfermedad son el resultado de alteraciones en diferentes neurotransmisores en el sistema nervioso, siendo los sistemas dopaminérgicos, glutamatérgicos, serotoninérgicos y adrenérgicos los afectados principales. (9)

Al identificar que los fármacos antagonistas de los receptores dopaminérgicos eran útiles en el manejo del cuadro en 1974, se propuso una teoría que relaciona un déficit de dopamina en la región frontal con un exceso de la misma en la región estriada del cerebro, dicha teoría es la más aceptada hasta la fecha. Hoy en día esta hipótesis se ha ampliado, implicando a las vías dopaminérgicas mesocortical, nigroestriada y tuberoinfundibular; pero no se limita a este neurotransmisor ni a estos mecanismos, por lo que las investigaciones relacionadas con la patogénesis de la esquizofrenia continúan. (9) (27) Del mismo modo, se cree que la genética (46% más de riesgo en gemelos monocigóticos) y los factores ambientales (diabetes gestacional, preeclampsia, malnutrición materna y déficit de vitamina D, cesáreas de emergencia y partos complicados) pueden ser posibles factores predisponentes. (27) (8)

El primer episodio puede ocurrir durante la adolescencia y generalmente pasa inadvertido, pero a medida que progresa la enfermedad la persona presenta incapacidad para participar de situaciones sociales, cambios de personalidad, agresividad e incluso intentos de suicidio, y pueden pasar meses e incluso años hasta que el paciente busque ayuda profesional porque no reconoce las manifestaciones como algo inusual. (27) (28) (29) El curso de la enfermedad es muy variado y depende de múltiples factores, pero en la mayoría de los casos el comportamiento errático se mantiene de forma crónica, son frecuentes las recaídas y exacerbaciones, por lo que muchas veces es necesario probar con múltiples fármacos y admitir en los servicios psiquiátricos a los pacientes. (30)

A pesar de que la principal causa de muerte en los pacientes esquizofrénicos es el suicidio (relacionado con abandono del tratamiento o resistencia al mismo)



(27), en los últimos años se ha comprobado que un número importante de pacientes muere a causa de afecciones físicas, como enfermedades cardiovasculares. El alto riesgo cardiovascular se relaciona con varios factores, siendo los más importantes la alta prevalencia de obesidad, factores genéticos y el consumo de fármacos con gran cantidad de efectos adversos, que a largo plazo conllevan el desarrollo de síndrome metabólico (24) (10). Otros pacientes desarrollan lo que hoy en día se conoce como “esquizofrenia resistente al tratamiento”, donde la condición no responde a por lo menos dos medicamentos antipsicóticos por un periodo mínimo de 6 semanas, por lo que se requiere rotar los esquemas de tratamiento y escoger alternativas más agresivas, que debido a efectos secundarios propios de la terapia farmacológica, pueden incrementar aún más el riesgo de padecer alteraciones cardiovasculares potencialmente mortales. (27)

En décadas pasadas el tratamiento de la esquizofrenia, debido a la falta de información respecto al mecanismo causal de la enfermedad, se enfocaba enteramente en la inhibición de las manifestaciones de psicosis, sin tomar en cuenta los efectos secundarios de los fármacos ni los riesgos de desarrollar alteraciones físicas. Los primeros fármacos en usarse fueron los antipsicóticos típicos o de primera generación, bloqueadores de los receptores dopaminérgicos D2, considerados muy adecuados para el bloqueo de los síntomas positivos de la psicosis pero causantes de disfunción extrapiramidal (disonía, parkinsonismo, acatisia) por afinidad con los receptores del músculo estriado (31).

En el afán de disminuir dichos efectos secundarios, se desarrollaron los antipsicóticos atípicos o de segunda generación, con afinidad no solo para los receptores de dopamina D2 sino también para los receptores de serotonina 2A (5-HT2A). Por un lado, estos fármacos pueden considerarse ideales para el manejo de los síntomas propios de la esquizofrenia debido a su comprobada eficacia y bajo riesgo de extrapiramidalismo; por otro lado, producen agranulocitosis y alteraciones metabólicas importantes como aumento de peso, alteraciones en el metabolismo de la glucosa, dislipidemias y diabetes, componentes del síndrome metabólico que deriva en alteraciones cardiovasculares, especialmente mortales en pacientes con esquizofrenia. (16)



(32) (33) Hoy en día, a falta de mejores tratamientos con menores tasas de efectos adversos, los más comúnmente utilizados son los antipsicóticos atípicos clozapina (único fármaco comprobado como eficaz para el manejo de la esquizofrenia resistente al tratamiento), olanzapina, risperidona, aripiprazol, lurasidona y quetiapina. (34) (35)

2.3. Antipsicóticos atípicos

A mediados del siglo XX se implementaron en el mercado medicamentos destinados a tratar las denominadas “psicosis” para mejorar la calidad de vida de los pacientes psiquiátricos. La clorpromazina fue el primer medicamento en utilizarse, demostrando buenos resultados en el manejo de los síntomas positivos de pacientes esquizofrénicos, y a partir de este hallazgo se desarrolló un nuevo grupo de fármacos: los antipsicóticos de primera generación o también conocidos como antipsicóticos típicos. (36) El mecanismo de acción de estos fármacos consiste en bloquear los receptores D2 dopaminérgicos, disminuyendo los síntomas positivos de la enfermedad, pero provocando efectos adversos importantes como: hiperprolactinemia, extrapiramidalismo, entre otros. (10)

Con el objetivo de minimizar los riesgos provocados por los antipsicóticos típicos, se desarrollaron nuevos antipsicóticos llamados “atípicos” o de segunda generación, que no solo actúan sobre los receptores D2 dopaminérgicos sino también sobre los receptores serotoninérgicos 5-HT 2A y 5-HT 1A, logrando un buen control de los síntomas positivos y negativos. En Norteamérica, los antipsicóticos de segunda generación aprobados para el uso clínico son: olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona, aripiprazol, lurasidona, paliperidona y asenapina y la clozapina, reservada para los casos refractarios al tratamiento (34). En Ecuador, solamente la quetiapina y la risperidona están incluidos dentro de la décima edición del Cuadro Nacional de Medicamentos (37).

Los antipsicóticos atípicos son reconocidos por su gran eficacia para el manejo de los síntomas de la esquizofrenia, la fase maniaca del trastorno bipolar y para el trastorno esquizo-afectivo, con bajas probabilidades de provocar extrapiramidalismo pero con un alto riesgo de ocasionar diversas alteraciones



metabólicas como aumento de peso, hiperglucemia, resistencia a la insulina y dislipidemias. (31) Estos trastornos en el perfil metabólico de los pacientes provocan a largo plazo enfermedades como diabetes, aterosclerosis y cáncer, causas importantes de mortalidad en pacientes esquizofrénicos tratados con antipsicóticos de segunda generación. (38) Además, se han reportado casos de agranulocitosis, somnolencia, impotencia sexual e hipotensión ortostática, asociados al consumo de estos fármacos. (9)

La hiperglucemia relacionada con el consumo de antipsicóticos atípicos se da por la confluencia de varios factores predisponentes y determinantes. El primero se relaciona con grupos específicos de pacientes esquizofrénicos con polimorfismos genéticos en el receptor 5HTR2C y el receptor de la leptina, estilo de vida (malos hábitos alimentarios, estrés, sedentarismo y tabaquismo) y el antagonismo a nivel central y periférico de los receptores muscarínicos M3 causando alteraciones en las vías metabólicas de la insulina y glucosa (10)(34)(4)(39)

Actualmente, no existe un tratamiento ideal para la hiperglicemia asociada a antipsicóticos atípicos, pero se han propuesto varias opciones que podrían mantener un control adecuado de los síntomas psiquiátricos con mínimos efectos adversos metabólicos. En primer lugar, se recomienda que se rote entre antipsicóticos de segunda generación a opciones que induzcan menor ganancia de peso, como el aripiprazol, la asenapina o la lurasidona, acompañado de terapia cognitiva y consejería nutricional. (40) Otro estudio señala la importancia de mantener el control estricto de los síntomas de la esquizofrenia mediante el mantenimiento de la olanzapina o la clozapina, adicionando metformina (para control del peso y mejorar la sensibilidad a la insulina) o insulina exógena si fuese necesario. Un tercer esquema implicaría el mantenimiento de la clozapina adicionando agonistas GLP-1 como el exenatide, que en modelos experimentales han demostrado capacidad de normalizar la tolerancia a la glucosa en un lapso de 12 semanas y reducir la ganancia de peso asociada a antipsicóticos. (41) De todas formas, se recomienda la suspensión de fármacos como la clozapina u olanzapina ante la presentación de complicaciones graves de la diabetes, como coma hiperosmolar o cetoacidosis diabética. (32)



2.3.1. Olanzapina y clozapina, y sus efectos sobre los parámetros metabólicos

En nuestro medio los antipsicóticos atípicos más utilizados, tanto por su buena disponibilidad y menor costo, son la clozapina y la olanzapina, agonistas de varios receptores dopaminérgicos, serotoninérgicos, adrenérgicos y de histamina, con acciones sobre los receptores M3 pancreáticos. Dichas interacciones con receptores pueden ser las responsables de la alteración en los parámetros glucémicos, ya sea por una menor secreción de insulina por las células beta del páncreas o por mayor resistencia a la insulina. De mismo modo, se sugiere que incrementan las concentraciones de leptina y aumento del apetito por bloqueo de los receptores histaminérgicos H1 en los centros del hambre y del receptor serotoninérgico 5-HT_{2C}, lo que causa aumento de peso y perpetua el estado crónico. (42) (31)

Una secuencia probable de eventos desencadenantes de hiperglucemia asociada al consumo de los antipsicóticos atípicos inicia con un paciente predispuesto a trastornos metabólicos, que consume este tipo de fármaco de forma crónica, lo que causa un bloqueo de receptores H1 y 5-HT_{2C} que actúan sobre el hipotálamo aumentando el apetito. La ganancia de peso lleva al desarrollo de obesidad, una condición en la que los adipocitos producen sustancias proinflamatorias como leptina, ácidos grasos libres, adiponectinas, factor de necrosis tumoral y resistina, que aumentan la secreción de insulina. Esto, a su vez, fallas en la producción de insulina por parte de la célula B pancreática, que sumado a menor utilización de glucosa (por menores concentraciones de receptores de membrana), llevan a un estado de hiperglucemia sostenida. (31)



CAPITULO III

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo General

Definir el manejo farmacológico adecuado de la hiperglucemia asociada a antipsicóticos atípicos en pacientes diabéticos con esquizofrenia.

3.2. Objetivos específicos

- 3.2.1. Realizar una búsqueda exhaustiva de información sobre la asociación entre la hiperglucemia y el consumo de antipsicóticos atípicos en bases de datos de relevancia científica.
- 3.2.2. Valorar la calidad de la información seleccionada mediante instrumentos como la escala GRADE.
- 3.2.3. Determinar el manejo farmacológico más eficaz y seguro para la población estudiada en base al análisis de los datos obtenidos.



CAPITULO IV

4. DISEÑO METODOLÓGICO

4.1. TIPO DE ESTUDIO

Revisión sistemática sin metaanálisis

4.2. ÁREA DE ESTUDIO

Una revisión sistemática está basada en datos globales obtenidos de distintas bases de datos en línea, como tal su trascendencia es mundial. Sin embargo, en este caso, hemos considerado la importancia de la aplicación local del presente estudio. La ciudad de Cuenca, capital de la provincia del Azuay, se localiza al sur de la región Andina del Ecuador a 2560 metros de altura sobre el nivel del mar. Según la proyección de población por año calendario del Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC), la población de Cuenca se acerca a los 636996 habitantes en el año 2020. (43)

La provisión de servicios de salud en Cuenca, así como en todo el Ecuador, se encuentra fragmentada. Por un lado, están los servicios del Ministerio de Salud Pública que engloban hospitales, centros y subcentros de salud dentro de la zona 6 (Azuay, Cañar y Morona Santiago) siendo el más importante el Hospital Vicente Corral Moscoso. También están presentes entidades del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social como el Hospital José Carrasco Arteaga, uno de los principales centros de especialidades de la ciudad y, además, otras entidades privadas. Estas casas de salud receptan frecuentemente a pacientes con enfermedades metabólicas como la diabetes mellitus y otras de alto riesgo cardiovascular. A pesar de la gran prevalencia que tienen las enfermedades psiquiátricas, solamente existe una institución dedicada netamente al manejo de estas, el Centro de Reposo y Adicciones “Hospital Psiquiátrico Humberto Ugalde Camacho” CRA.



4.3. UNIVERSO Y MUESTRA

La búsqueda de información se realizó mediante el uso de bases de datos electrónicas como: Cochrane, PubMed, TripDatabase, Scopus en base a un patrón de búsqueda diseñado por las autoras y el director de este estudio. La revisión sistemática buscó incluir estudios publicados en revistas científicas dentro del periodo 2015 – 2020, relacionados con el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia asociada al consumo de antipsicóticos atípicos en pacientes con esquizofrenia. Con un total de 346 estudios obtenidos, 117 fueron encontrados en PubMed, 222 en TripDataBase y 7 en Cochrane Library, a los que se aplicaron criterios de inclusión y exclusión para poder determinar el número de artículos seleccionados, y se procedió a la evaluación de la calidad de la información.

Ecuación para búsqueda en bases de datos electrónicas: (Anexo 1)

4.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

- Tipo de publicación: artículos originales sobre ensayos clínicos publicados en revistas científicas indexadas.
- Fuentes documentales: Cochrane, PubMed, TripDatabase, Scopus.
- Periodo: 2015-2020
- Idioma de la publicación: español e inglés.
- Palabras clave utilizadas: Términos MeSH
- Artículos originales referidos al manejo farmacológico de la hiperglucemia asociada al consumo de antipsicóticos atípicos en pacientes diabéticos con esquizofrenia.

4.5. VARIABLES

El presente estudio consideró las siguientes variables:

- Bases de datos electrónicas de carácter científico
- Revistas científicas indexadas
- Año de publicación



- Idioma
- Términos MeSH
- Evaluación

4.5.1. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Ver Anexo 2

4.6. MÉTODOS, TÉCNICAS E INSTRUMENTOS

4.6.1. MÉTODO

La revisión sistemática se efectuó mediante la búsqueda de artículos científicos publicados en bases de datos electrónicas como Cochrane, PubMed y TripDatabase, Scopus. La traducción de información en idioma inglés fue hecha por las autoras del trabajo de investigación, quienes cuentan con las capacidades técnicas suficientes.

4.6.2. TÉCNICAS

El presente estudio se realizó en base al siguiente patrón:

4.6.2.1. IDENTIFICACIÓN DE ARTÍCULOS POTENCIALES

Se realizó una búsqueda exhaustiva de información en inglés y español en bases de datos electrónicas reconocidas por su alto nivel de evidencia científica como PubMed, Cochrane, Scopus y TripDatabase.

Se aplicaron los términos MeSH y las ecuaciones de búsqueda establecidas con anterioridad durante la búsqueda de artículos relacionados con la problemática, tomando en cuenta la estrategia de búsqueda PICO (Patient/Problem, Intervention, Comparison group and Outcome) con el fin de delimitar correctamente el tema. Se utilizó el gestor bibliográfico Mendeley con el objetivo



de organizar la información, citarla adecuadamente y evitar errores o duplicación de artículos.

Con el fin de identificar el riesgo de sesgo en los estudios individuales se trató que la muestra sea heterogénea y representativa del universo. Para evitar el posible sesgo de selección, se estableció una secuencia de acciones que iniciaron con la correcta aplicación de los términos MeSH y los criterios de inclusión y exclusión permitiendo que los estudios incluidos en la muestra se relacionen estrechamente con la problemática; tras lo cual, el proceso de selección manual por parte de los investigadores se enfocó en los resultados de cada estudio individualmente mas no en una visión general de los mismos, para poder llegar a conclusiones diversas que tras ser puestas en contraste nos lleven a un resultado final enfocado en el manejo farmacológico más adecuado del problema en cuestión.

4.6.2.2. SELECCIÓN DE ARTÍCULOS POTENCIALES Y EXTRACCION DE DATOS

Inicialmente se realizó una lectura rápida de la información obtenida, clasificando la misma mediante criterios de inclusión y exclusión. Se categorizó la información en base a un código de color que permitió dividir la información en cuatro categorías principales: “diabetes”, “esquizofrenia”, “antipsicóticos atípicos” y “manejo de la hiperglucemia asociado al consumo de antipsicóticos atípicos”.

Los estudios seleccionados se almacenaron en el gestor bibliográfico Mendeley, que permitió detectar artículos incompletos y duplicados. Se realizó la lectura de los artículos de forma independiente por cada una de las autoras, para seleccionar aquellos que serían posteriormente analizados mediante matrices realizadas en Microsoft Excel. En el caso de esta revisión sistemática, seis artículos fueron seleccionados y revisados por las autoras y el director del proyecto, Dr. José Roldán Fernández.

El proceso de extracción de datos siguió una metodología sistemática fácil de reproducir, que constó de cuatro etapas: en primer lugar una matriz de datos



informativos de cada artículo; una matriz de resumen, que engloba los principales datos de interés de cada estudio; una matriz de riesgo de sesgo aplicando la herramienta Cochrane de Riesgo de Sesgo (para identificar riesgos de sesgo no previstos por las investigadoras) y finalmente una matriz de evaluación de la calidad de la evidencia utilizando la escala GRADE. Dicha información se encuentra sintetizada en las figuras 1, 2 y 3, y las tablas 1, 2, 3, 4 y 5.

4.6.2.3. ANALISIS Y PRESENTACION DE LOS RESULTADOS

Se realizaron esquemas de resumen al concretar la búsqueda y evaluación de la calidad de la información tras aplicar los criterios de la escala GRADE, incluyendo la aplicabilidad y recomendaciones para estudios posteriores. Los resultados se presentan mediante matrices elaboradas de forma autónoma en el programa Microsoft Excel, tomando en cuenta solo los resultados individuales de los estudios incluidos en la muestra para llegar a una conclusión de tipo cualitativo, sin necesidad de integrar los datos de los estudios entre sí ni aplicar medidas estadísticas cuantitativas, ya que no se tratará de un metaanálisis.

4.7. INSTRUMENTO

El análisis y la valoración de la calidad de la información contenida en los estudios seleccionados se realizó mediante la aplicación de la escala GRADE, tras lo cual los resultados, conclusiones y recomendaciones se presentarán utilizando tablas de Excel.

4.8. PROCEDIMIENTOS:

4.8.1. **Autorización:** Una revisión sistemática no requiere autorización ya que no incluye información personal de los pacientes en estudio. Además, la información utilizada al estar en bases de datos electrónicas es de acceso universal.



4.8.2. **Capacitación:** La capacitación para la búsqueda de información de calidad científica, clasificación y análisis de esta, incluyendo la realización de la revisión sistemática como tal, es responsabilidad del director del presente trabajo de titulación.

4.8.3. **Supervisión:** El presente trabajo de titulación es supervisado por el Dr. José Vicente Roldán Fernández, director del proyecto.

4.9. PLAN DE TABULACIÓN Y ANÁLISIS

Esta revisión sistemática al ser cualitativa no requiere un análisis estadístico de datos, sin embargo, se supervisó en base a criterios de calidad científica según la escala GRADE. (Anexo 5)

4.10. ASPECTOS ÉTICOS

Una revisión sistemática contiene información de acceso universal, por ende, no es un requerimiento obligatorio la aprobación por parte del área de bioética. Sin embargo, consideramos relevante la evaluación del tema por parte de la Comisión Bioética de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca para facilitar la elaboración de este trabajo de titulación. Los resultados del presente estudio pretenden orientar el manejo eficaz y seguro de esta condición, en beneficio de los pacientes, profesionales y sistema de salud a nivel local.

Las autoras declaran no tener ningún conflicto de interés.

4.11. RECURSOS

4.11.1. RECURSOS HUMANOS

Autoras: María Lisseth Galarza Torres, Camila Alejandra González Molineros.

Director: Dr. José Vicente Roldán Fernández



4.11.2. RECURSOS MATERIALES

Computadora (2)

Internet

Impresiones de documentos

Empastado

CDs

4.11.3. PRESUPUESTO

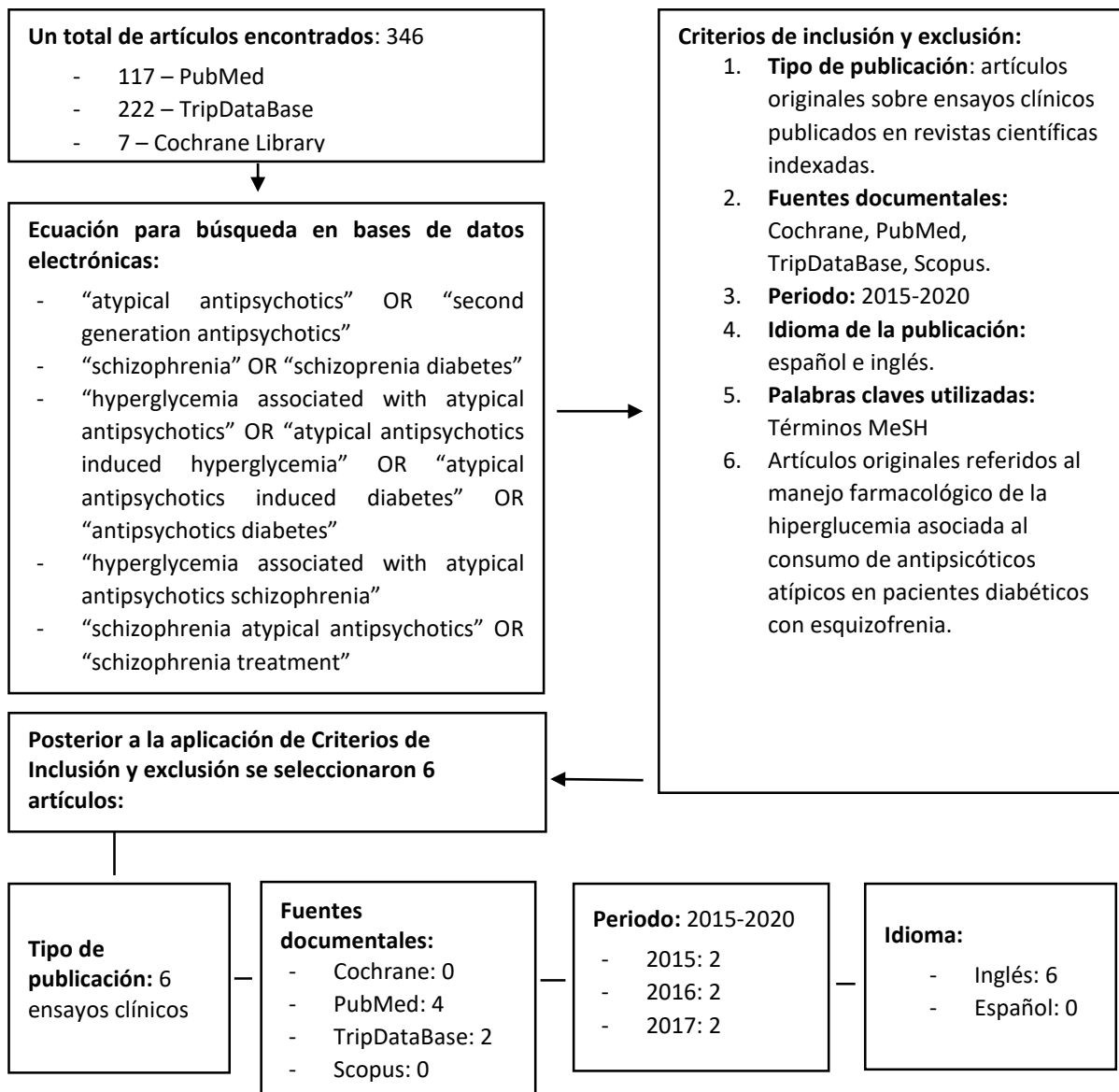
Ver Anexo 3.

CAPITULO V

5. RESULTADOS

5.1. Resultados de búsqueda

Gráfico 1: Diagrama de flujo de búsqueda y selección de literatura

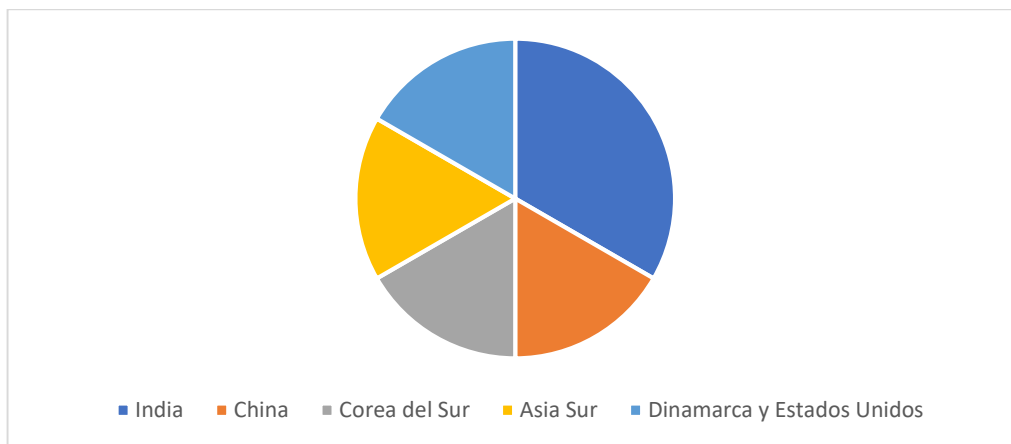


Elaborado por: María Lisseth Galarza Torres, Camila González Molineros

5.2. Clasificación de artículos por país o región

La mayoría de los estudios analizados fueron realizados en Asia: dos en India, uno en Corea del Sur, uno en Asia Sur (sin mayor especificación), uno en China; solamente uno de los seis estudios fue realizado en Dinamarca, como parte de una colaboración entre investigadores de Dinamarca y Estados Unidos. Ver Gráfico 2.

Gráfico 2: Clasificación de artículos por países o regiones



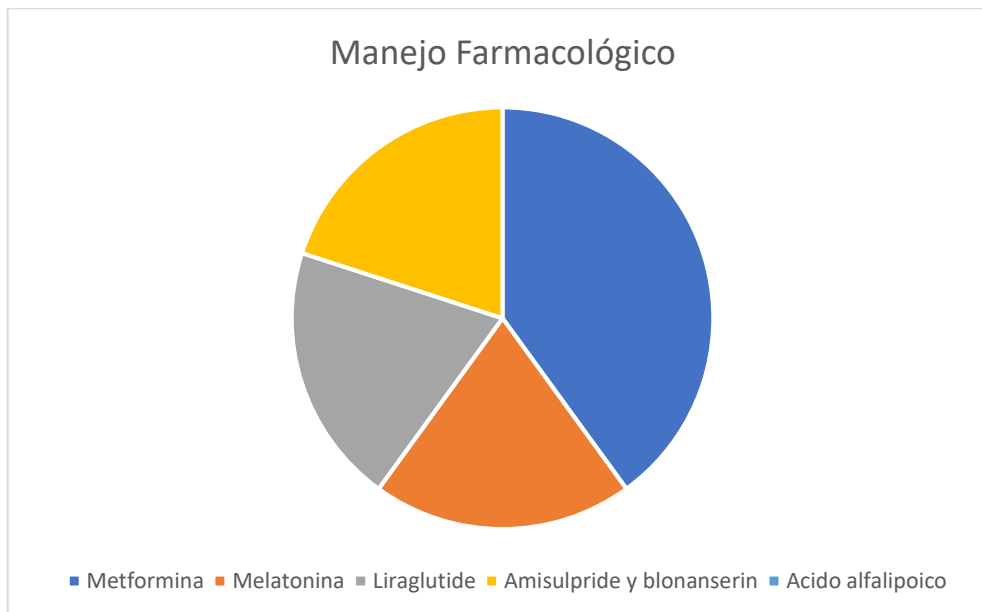
Fuente: Matriz de datos informativos

Elaborado por: María Lisseth Galarza Torres, Camila González Molineros

5.3. Clasificación de artículos según manejo farmacológico

De los seis artículos analizados, el fármaco mayoritariamente recomendado es la metformina (2 estudios); un artículo recomienda ácido alfa-lipoico, uno recomienda amisulpride y blonanserín, uno recomienda liraglutide y uno recomienda melatonina. Ver gráfico 3.

Gráfico 3: Clasificación de artículos según manejo farmacológico recomendado



Fuente: Matriz de resumen de artículos

Elaborado por: María Lisseth Galarza Torres, Camila González Molineros

5.4. Calidad metodológica de la evidencia obtenida

Tras la lectura y la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión se evaluaron seis ensayos clínicos en base a la escala GRADE; encontrándose tres de alta calidad, dos de moderada calidad (debido a factores que disminuyen su validez como poca información sobre la aleatorización y falta de mediciones basales de los parámetros metabólicos) y uno de mala calidad (debido a falta de enmascaramiento, datos incompletos, corto periodo de realización del estudio, riesgo de pérdida de datos).

De los tres artículos de “alta calidad”: el número uno *“Adjunctive α -lipoic acid reduces weight gain compared with placebo at 12 weeks in schizophrenic patients treated with atypical antipsychotics: a double-blind randomized placebo-controlled study”* indica que los consumos de 200 miligramos de ALA antes de cada comida tienen un efecto positivo en la reducción de peso y grasa visceral en comparación con el placebo después de 12 semanas de administración en la población estudiada. El número cuatro *“Effect of melatonin in reducing second-generation antipsychotic metabolic effects: a double blind controlled clinical trial”*



concluye que la asociación de melatonina a antipsicóticos atípicos disminuye los efectos metabólicos adversos a largo plazo (incrementa HDL, disminuye la presión arterial sistólica). La dosis implementada fue de 3 mg de melatonina a las 8pm cada día. El artículo número 6 *“Metformin treatment of antipsychotic-induced dyslipidemia: an analysis of two randomized, placebo-controlled trials”* indica que el uso de 1000 mg de metformina tiene un efecto significativo en la reducción de IMC, peso, resistencia a la insulina, lipidemia, y aumento de HDL.

En cuanto a los artículos 3 y 5, *“Effect of Liraglutide treatment on prediabetes and overweight or obesity in clozapine or olanzapine-treated patients with schizophrenia spectrum disorder, a randomized clinical trial”* y *“Metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain in a South Asian population with schizophrenia or schizoaffective disorder: A double blind, randomized, placebo controlled study”* respectivamente, de “moderada calidad” según GRADE, muestran resultados prometedores, sin embargo requieren ajustes en su realización y aplicación antes de ser tomados en consideración en este trabajo de investigación. Finalmente, se descarta el artículo número dos por ser considerado de “baja calidad” según la escala GRADE. Ver Tabla 5.

Tabla 1: Matriz de datos informativos de artículos seleccionados

#	Título	DOI	Tipo de estudio	Autores	Año de publicación	Idioma	Revista	País
1	Adjunctive α -lipoic acid reduces weight gain compared with placebo at 12 weeks in schizophrenic patients treated with atypical antipsychotics: a double-blind randomized placebo-controlled study	DOI: 10.1097/YIC.0000000000000132	Estudio aleatorizado doble ciego controlado con placebo	Kim et al	2016	Inglés	International Clinical Psychopharmacology	Corea del Sur
2	Clinical Assessment of Weight Gain with Atypical Antipsychotics - Blonanserin vs Amisulpride	DOI: 10.7860/JCDR/2015/13007.6066	Artículo Original de Ensayo Clínico	Deepak et al	2015	Inglés	Journal of Clinical and Diagnostic Research	India
3	Effect of Liraglutide Treatment on Prediabetes and Overweight or Obesity in Clozapine- or Olanzapine- Treated patients with schizophrenia spectrum disorder	DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2017.1220	Ensayo clínico aleatorizado	Larsen et al	2017	Inglés	JAMA Psychiatry	Dinamarca Estados Unidos
4	Effect of melatonin in reducing second-generation antipsychotic metabolic effects: a double blind controlled clinical trial	DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2017.08.004	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego	Agahi et al	2017	Inglés	Diabetes India	India
5	Metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain in a South Asian population with schizophrenia or schizoaffective disorder: A double blind, randomized, placebo controlled study	DOI: 10.1177/0269881115613519	Estudio aleatorizado controlado doble ciego	Silva et al	2015	Inglés	Journal of Psychopharmacology	Asia Sur
6	Metformin treatment of antipsychotic-induced dyslipidemia: an analysis of two randomized, placebo-controlled trials	DOI: 10.1038/mp.2015.221	Análisis de dos ensayos aleatorizados controlados con placebo	Wu et al	2016	Inglés	Molecular Psychiatry	China

Elaborado por: María Lisseth Galarza Torres, Camila González Molineros

Tabla 2: Matriz de resumen de artículos seleccionados

Número de artículo	Título	Métodos de reclutamiento	Participantes	Método de recolección de datos	Objetivos de estudio	Resultado del estudio	Medida de los resultados	Manejo Farmacológico	Resumen
1	Adjunctive α-lipoic acid reduces weight gain compared with placebo at 12 weeks in schizophrenic patients treated with atypical antipsychotics: a double-blind randomized placebo-controlled study	Se convocó a pacientes esquizofrénicos crónicos del pabellón de rehabilitación en el Hospital Nacional Gongju, diagnosticados en base a los criterios DSM-IV recibiendo medicamentos con dosis de mantenimiento.	Los pacientes incluidos en el estudio cumplían con los siguientes criterios: ganancia significativa de peso tras la toma de antipsicóticos atípicos (>10% de ganancia de peso o IMC >23), un régimen de uno o dos antipsicóticos atípicos, sin cambios de agentes antipsicóticos durante el estudio, sin cambio de dosis por 1 mes previo al inicio del estudio, ganas de perder peso y que actualmente no participaran en programas de reducción de peso. Se evaluó a 26 pacientes, pero finalmente solo 22 participaron en el estudio, de los cuales 10 recibieron ALA y 12 placebo.	Medición de IMC y peso en la etapa inicial y en las semanas 4, 8 y 12. Exámenes de laboratorio y tomografía computarizada en etapa inicial y a las 12 semanas. Monitoreo de efectos secundarios cada 2 semanas.	Demostrar el efecto de la administración de ácido alfa-lipoico sobre el peso e IMC de pacientes que consumen antipsicóticos atípicos.	El grupo que consumió ALA presentó una pérdida de 1,34 kg tras 12 semanas, comparado con el grupo que recibió placebo. El IMC disminuyó en el grupo ALA, pero la diferencia con el grupo placebo no fue estadísticamente significativa. El grupo ALA evidenció una disminución significativa de grasa visceral, asociada directamente con alteraciones metabólicas.	Cambios en IMC tras 12 semanas, medidos tras 9 horas de ayuno al inicio del estudio, y a las semanas 4, 8 y 12. Toma de glucosa en ayunas, insulina, hemoglobina glicosilada, perfil lipídico (colesterol total, triglicéridos, ácidos grasos libres) y área de grasa abdominal por tomografía computarizada al inicio del estudio y a la semana 12.	Cápsulas de 200 mg de ALA; inicialmente 1200 mg al día de ALA dividido en 3 dosis diarias, si el efecto no era suficiente se aumentó a 1800 mg al día como dosis máxima.	El presente estudio se enfocó en demostrar la eficacia del uso de ALA para la reducción de peso e IMC en pacientes con esquizofrenia que habían experimentado ganancia de peso significativa como resultado de su tratamiento con antipsicóticos atípicos. Mediante un estudio aleatorizado doble ciego de 12 semanas, se administraron dosis de 600 a 1800 mg de ALA vs. placebo a 22 pacientes, y se llevaron a cabo análisis de laboratorio, mediciones de peso, cálculo de IMC y valoración de grasa abdominal mediante TC. 15 pacientes completaron el estudio, demostrando pérdida de peso significativa y disminución de grasa visceral en los pacientes que recibieron ALA, así como disminución en su IMC, demostrando la eficacia de ALA para la reducción de peso y obesidad abdominal en pacientes esquizofrénicos con ganancia de peso asociada al régimen de antipsicóticos atípicos.

2	<p>Clinical Assessment of Weight Gain with Atypical Antipsychotics - Blonanserin vs. Amisulpride</p>	<p>Estudio controlado aleatorizado durante un periodo de 15 meses</p>	<p>56 sujetos con psicosis que acuden al departamento de Psiquiatría del Hospital KR en Mysore. Muestra calculada considerando la desviación estándar en la ganancia de peso observada entre amisulprida y blonanserin, estimada en 28 para cada grupo utilizando el software nMaster 1.0.</p>	<p>Aleatorización en 2 grupos iguales de 56 pacientes que acuden al servicio de Psiquiatría, obtención de consentimiento informado, administración de 2 fármacos y medición de peso, índice de masa corporal e índice cintura-cadera al inicio del estudio, a las 4 y 8 semanas, utilizando el instrumento OMRON HN-286 para peso y cinta métrica no elástica para los índices.</p>	<p>Comparar la ganancia de peso entre el tratamiento con amisulpride o blonanserin, en personas con psicosis.</p>	<p>La ganancia de peso neta con amisulpride a las 4 semanas fue 2,73 kg y a las 8 semanas 4,4 kg a partir de la línea base; mientras que con blonanserin fue 1,77 kg a las 4 semanas y 3,46 kg a las 8 semanas desde la línea base. El aumento de peso, IMC e índice cintura-cadera fue significativo con ambos fármacos, pero no existió diferencia estadísticamente significativa en esos parámetros entre fármaco y fármaco.</p>	<p>Medición de peso, índice de masa corporal e índice cintura-cadera al inicio del estudio, a las 4 y 8 semanas</p>	<p>Administración de: tabletas de amisulpride 200 mg (Amigress) BID por vía oral [grupo 1] y tabletas de blonanserin 4 mg (Elicia) BID por vía oral.</p>	<p>El presente artículo analiza la capacidad de ciertos antipsicóticos atípicos de inducir ganancia de peso, una de las principales causas de mal seguimiento y abandono de tratamiento que generalmente resulta en recaída del estado psicótico en los pacientes. El objetivo de este estudio fue comparar la ganancia de peso neta entre los pacientes que toman amisulpride y blonanserin, analizado mediante un estudio controlado aleatorizado en el que se administraron los fármacos durante 8 semanas a 2 grupos de 28 sujetos cada uno. Se realizaron posteriormente mediciones de peso, IMC e índice cintura-cadera y se demostró un aumento significativo de estos parámetros en ambos grupos, pero no una diferencia significativa entre ellos al finalizar las 8 semanas. Se recomienda evaluar al futuro estos efectos adversos farmacológicos, ya que los resultados obtenidos en este estudio contrastan con investigaciones pasadas.</p>
---	---	---	--	---	---	---	---	--	---

3	<p>Effect of Liraglutide treatment on prediabetes and overweight or obesity in clozapine or olanzapine-treated patients with schizophrenia spectrum disorder, a randomized clinical trial</p>	<p>Pacientes enrolados dentro de dos clínicas en Dinamarca, aleatorizando los pacientes durante un periodo de 3 años.</p>	<p>Los participantes fueron adultos entre los 18 y 65 años que recibieron tratamiento con clozapina u olanzapina tras haber sido diagnosticados con un trastorno del espectro de la esquizofrenia (excluyendo el trastorno esquizoafectivo) según CIE-10 o DSM-IV. Además, los pacientes tenían prediabetes e índice de masa corporal. De 214 pacientes que cumplían los criterios, se aleatorizó a 103.</p>	<p>Al inicio del estudio y tras 16 semanas de tratamiento, todos los participantes completaron una prueba de tolerancia oral a la glucosa durante 4 horas; con tomas 15 y 10 minutos antes de la toma, al momento de la toma y a los 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 120, 150, 180 y 240 minutos. Se analizaron niveles de glucosa, péptido C y glucagón + composición corporal mediante DXA y 4 escalas de calidad de vida, severidad de la enfermedad, funcionalidad diaria, consumo de alcohol.</p>	<p>Determinar los efectos del liraglutide, agonista del receptor GLP-1, sumado al tratamiento con clozapina u olanzapina para los trastornos del espectro de esquizofrenia.</p>	<p>De los 103 pacientes que participaron en este estudio, 97 fueron incluidos en el análisis de eficacia. La tolerancia a la glucosa mejoró en el grupo que consumió liraglutide comparado con el grupo placebo; asimismo el peso bajó aproximadamente 5,3 kg en ese grupo.</p>	<p>Valorar la tolerancia a la glucosa tras la prueba de tolerancia oral a la glucosa desde la semana 0 a la 16. Se valorará el perfil glucémico, peso, circunferencia de cintura, presión arterial, secreción de péptido C y glucagón, función de células beta, sensibilidad a la insulina, composición corporal, perfil lipídico, función hepática, medición de la calidad de vida y funcionalidad diaria, severidad de la enfermedad psiquiátrica y consumo de alcohol.</p>	<p>Tras la examinación en línea base, los pacientes fueron aleatorizados de forma doble ciego con liraglutide o placebo de forma subcutánea en jeringas precargadas, entre 0,6 mg a 1,8 mg diarios, con titulaciones de 0,6 mg a la semana si es tolerada.</p>	<p>En comparación con la población general, los pacientes con esquizofrenia tienen mayor mortalidad atribuible por enfermedad cardiovascular. El objetivo de este estudio es determinar los efectos del liraglutide sumado a los tratamientos con olanzapina o clozapina en pacientes esquizofrénicos, mediante un ensayo clínico aleatorizado doble ciego en dos clínicas de Dinamarca durante 16 semanas con una inyección diaria subcutánea. Los resultados primarios esperados son cambios en la tolerancia a la glucosa tras PTOG y de forma secundaria, cambios en peso corporal y parámetros cardiometabólicos. Se concluyó que el liraglutide mejoró de forma significativa la tolerancia a glucosa, peso y alteraciones cardiometabólicas presentes en pacientes con esquizofrenia tratados con clozapina u olanzapina.</p>
---	--	---	--	---	---	---	---	--	--

4	<p>Effect of melatonin in reducing second-generation antipsychotic metabolic effects: a double blind controlled clínica trial</p>	<p>Pacientes ambulatorios u hospitalizados en el Hospital Karegarnejad en Kashan, Irán en 2014 - 2015 que fueron recientemente tratados con antipsicóticos de segunda generación</p>	<p>Los pacientes fueron adultos entre los 18 y 64 años recientemente tratados con antipsicóticos de segunda generación, ambulatorios o de hospitalización, que no sufrieran de hipertensión, diabetes, trastornos lipídicos, disfunción tiroidea, enfermedad hepática, historial de alergia a la melatonina, embarazo, lactancia o drogodependencia en los últimos 6 meses. 100 pacientes en toma de antipsicóticos de segunda generación fueron seleccionados, de los cuales 50 formaron parte del grupo melatonina y 50 del grupo placebo.</p>	<p>Evaluación completa con exámenes de laboratorio, toma de peso, talla e índice de masa corporal, circunferencia de cintura y presión arterial en la semana de inicio, semana 4 y al final del tratamiento, es decir a la semana 8.</p>	<p>Determinar la capacidad de la melatonina para reducir los efectos metabólicos de segunda generación</p>	<p>El grupo que recibió melatonina tuvo un aumento significativo de HDL y disminución de glucosa en ayunas y presión arterial sistólica, pero también aumentaron la circunferencia de cintura, el peso ganado y por ende, el IMC, de forma significativa.</p>	<p>Se valoraron las siguientes variables: triglicéridos, HDL, colesterol, presión arterial diastólica, presión arterial sistólica, circunferencia de cintura, peso, índice de masa corporal.</p>	<p>El grupo melatonina recibió melatonina de liberación lenta en dosis de 3 mg al día, mientras que el grupo placebo recibió una dosis similar; ambos a las 8 pm cada día.</p>	<p>El uso de antipsicóticos de segunda generación incrementa el riesgo de desarrollar síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular y su mortalidad subsecuente. Este estudio buscó determinar la capacidad de la melatonina para reducir los efectos metabólicos de los antipsicóticos atípicos mediante un estudio clínico aleatorizado controlado tipo doble ciego, conducido en 100 pacientes. Los pacientes que recibieron melatonina tuvieron incremento de HDL y disminución de la glucosa en ayunas y presión arterial sistólica, con un incremento estadísticamente significativo en la circunferencia de cintura, peso e IMC. Según los hallazgos, se puede afirmar que la adición de melatonina al tratamiento con antipsicóticos atípicos puede ayudar a reducir algunos de los efectos metabólicos de estos fármacos.</p>
---	--	--	--	--	--	---	--	--	---

5	<p>Metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain in a South Asian population with schizophrenia or schizoaffective disorder: A double blind, randomized, placebo controlled study</p>	<p>El estudio se llevó a cabo en la unidad de pacientes externos de la Unidad de Psiquiatría de la Universidad del Hospital Nacional de Sri Lanka. Los datos se recopilaban entre marzo de 2011 y octubre de 2013. Los participantes fueron asignados al azar para recibir 500 mg de metformina o placebo dos veces al día durante seis meses.</p>	<p>Pacientes de 18 años o más, diagnosticados de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo según los criterios de investigación de la CIE-10, tratados con antipsicóticos atípicos, que habían aumentado su peso corporal antes del tratamiento en más del 10%.</p>	<p>Educación sobre alimentación con verduras y frutas con alto contenido de fibra, minimizar la ingesta de azúcar agregada y alimentos con alto contenido de grasa; ejercicio moderado durante 30 minutos al día. Se fabricó metformina y placebo de aspecto idéntico para asegurar el ocultamiento. Aprobado por el Comité de Revisión de Ética de la Facultad de Medicina de Colombo y con el consentimiento informado de cada paciente.</p>	<p>Comparar la metformina con placebo en el tratamiento del aumento de peso en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo tratados con antipsicóticos atípicos y que habían aumentado su peso corporal en más del 10% después del tratamiento</p>	<p>Al finalizar las 24 semanas, el cambio medio en el peso corporal fue de -1,56 kg en pacientes con metformina y de 1,0 kg en pacientes con placebo. La diferencia entre grupos fue de 2,56 kg. En el transcurso de las primeras 12 semanas, el grupo de metformina perdió 0,61 kg y el grupo de placebo ganó 0,37 kg. Durante las 24 semanas el grupo de la metformina disminuyó su IMC en 0,41 y aumentó 0,35 en el grupo del placebo. Situación similar ocurrió con la circunferencia de la cintura. No se evidenció resultados significantes en la glucosa en ayunas.</p>	<p>Cambio en el peso corporal, IMC</p>	<p>Metformina</p>	<p>Se investigó la seguridad y eficacia de la metformina en el tratamiento del aumento de peso inducido por antipsicóticos en pacientes del Sur de Asia. En el estudio se incluyeron 66 adultos con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo tratados con antipsicóticos atípicos. Se les administró aleatoriamente metformina 500mg o placebo dos veces al día por 24 semanas. Y en conclusión se obtuvo que la metformina es eficaz para reducir el peso en los pacientes del Sur de Asia con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo que habían subido de peso.</p>
---	---	--	---	--	--	--	--	-------------------	---

6	<p>Metformin treatment of antipsychotic-induced dyslipidemia: an analysis of two randomized, placebo-controlled trials</p>	<p>El presente estudio se diseñó en base a dos ensayos clínicos independientes de tipo doble ciego,, aleatorizado y controlado con placebo. Ambos estudios se realizaron en el Instituto de Salud Mental del Segundo Hospital Xiangya de la Universidad Central South, China</p>	<p>Pacientes de 18 a 40 años con un primer episodio psicótico de esquizofrenia diagnosticado según el DSM-IV, cumpliendo con: (1) haber experimentado dislipidemia dentro del primer año de tratamiento con uno de los cuatro antipsicóticos: clozapina, olanzapina, risperidona o sulpirida; (2) datos de alta de las unidades de hospitalización o de la primera visita a la clínica ambulatoria en los 12 meses anteriores a la inscripción, y se documentaron su nivel de lípidos, peso y tratamiento antipsicótico; (3) habían tomado medicación antipsicótica única, con un cambio de dosis no superior al 25%, durante los últimos 3 meses.</p>	<p>Los participantes estaban bajo el cuidado de un padre u otro cuidador adulto que monitoreó y registró la ingesta de medicación diariamente durante el ensayo para asegurar la adherencia a la medicación.</p>	<p>1. Examinar el efecto del tratamiento con metformina sobre la dislipidemia inducida por antipsicóticos. 2. Determinar el papel de la resistencia a la insulina en los cambios relacionados con el tratamiento con metformina en el perfil de lípidos en pacientes con esquizofrenia.</p>	<p>En el ESTUDIO 1, se encontró una diferencia en el colesterol total entre el tratamiento con metformina (media = 5,69 mmol l – 1) y el grupo placebo (media = 4,78 mmol l – 1) (Po0,0001); mientras que en el ESTUDIO 2, se observaron diferencias en el peso corporal (P = 0.016), HDL-C (P = 0.030) y triglicéridos (P = 0.043) entre el tratamiento con metformina y el grupo de placebo</p>	Peso	Metformina	<p>Este estudio combinó datos de dos ensayos aleatorios controlados con placebo. En total, 201 pacientes con esquizofrenia con dislipidemia después de haber sido tratados con un antipsicótico fueron asignados a tomar 1000 mg día-1 de metformina (n = 103) o placebo (n = 98) durante 24 semanas, con evaluación al inicio, semana 12 y semana 24. En comparación con el placebo, el tratamiento con metformina tiene un efecto significativo en la reducción de peso, IMC, insulina, índice de resistencia a la insulina, colesterol total y triglicéridos, y aumento del colesterol de lipoproteínas de alta densidad.</p>
---	---	--	--	--	---	---	------	------------	--

Elaborado por: María Lisseth Galarza Torres, Camila González Molineros

Tabla 3: Matriz de resumen de artículos seleccionados: riesgo de sesgo

Número de artículo	Título	Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
		Generación aleatoria de secuencia	Ocultación de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores de los resultados	Datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de los resultados	
1	Adjunctive α -lipoic acid reduces weight gain compared with placebo at 12 weeks in schizophrenic patients treated with atypical antipsychotics: a double-blind randomized placebo-controlled study	Investigador 1: BAJO RIESGO	Investigador 1: BAJO RIESGO	Investigador 1: BAJO RIESGO	Investigador 1: RIESGO POCO CLARO	Investigador 1: ALTO RIESGO	Investigador 1: BAJO RIESGO	Investigador 1: ALTO RIESGO
		Investigador 2: BAJO RIESGO	Investigador 2: BAJO RIESGO	Investigador 2: BAJO RIESGO	Investigador 2: BAJO RIESGO	Investigador 2: ALTO RIESGO	Investigador 2: BAJO RIESGO	Investigador 2: BAJO RIESGO
		Apoyo para la valoración: Asignación aleatorizada en dos grupos	Apoyo para la valoración: las cápsulas de placebo y ALA fueron manufacturadas por la misma compañía y tenían apariencias idénticas	Apoyo para la valoración: estudio doble ciego — ni los pacientes ni los investigadores distinguían los fármacos entre sí	Apoyo para la valoración: Se describe el cegamiento de los investigadores pero no se especifica.	Apoyo para la valoración: Algunos participantes abandonaron el estudio sin mayor aclaración	Apoyo para la valoración: El protocolo del estudio no está disponible pero está claro que las publicaciones incluyen todos los resultados esperados	Apoyo para la valoración: Los participantes fueron todos Coreanos, por lo que la generalización de estos resultados puede ser difícil.
2	Clinical Assessment of Weight Gain with Atypical Antipsychotics - Blonanserin vs. Amisulpride	Investigador 1: BAJO RIESGO	Investigador 1: BAJO RIESGO	Investigador 1: ALTO RIESGO	Investigador 1: ALTO RIESGO	Investigador 1: ALTO RIESGO	Investigador 1: BAJO RIESGO	Investigador 1: ALTO RIESGO
		Investigador 2: BAJO RIESGO	Investigador 2: BAJO RIESGO	Investigador 2: RIESGO POCO CLARO	Investigador 2: RIESGO POCO CLARO	Investigador 2: ALTO RIESGO	Investigador 2: BAJO RIESGO	Investigador 2: BAJO RIESGO
		Apoyo para la valoración: Aleatorización en bloque, 7 bloques con 8 sujetos cada uno	Apoyo para la valoración: Uso de sobres sellados opacos numerados de forma secuencial	Apoyo para la valoración: Ensayo abierto	Apoyo para la valoración: Ensayo abierto	Apoyo para la valoración: Es poco probable que los motivos causantes de los datos de resultado faltantes se relacionen con el resultado verdadero	Apoyo para la valoración: El protocolo del estudio no está disponible pero está claro que las publicaciones incluyen todos los resultados esperados.	Apoyo para la valoración: Periodo de seguimiento corto y falta de dieta y actividad física estandarizada para los pacientes



3	Effect of Liraglutide treatment on prediabetes and overweight or obesity in clozapine or olanzapine-treated patients with schizophrenia spectrum disorder, a randomized clinical trial	Investigador 1: RIESGO POCO CLARO	Investigador 1: RIESGO POCO CLARO	Investigador 1: BAJO RIESGO	Investigador 1: BAJO RIESGO	Investigador 1: BAJO RIESGO	Investigador 1: BAJO RIESGO	Investigador 1: BAJO RIESGO
		Investigador 2: BAJO RIESGO	Investigador 2: RIESGO POCO CLARO	Investigador 2: BAJO RIESGO	Investigador 2: BAJO RIESGO	Investigador 2: BAJO RIESGO	Investigador 2: BAJO RIESGO	Investigador 2: BAJO RIESGO
		Apoyo para la valoración: No hay información suficiente acerca del proceso de generación de la secuencia para permitir una evaluación de “Bajo riesgo” o “Alto riesgo”.	Apoyo para la valoración: No hubo información suficiente para permitir una evaluación de “Bajo riesgo” o “Alto riesgo”.	Apoyo para la valoración: Estudio doble ciego	Apoyo para la valoración: No hay cegamiento de la evaluación de resultados, pero se cree que la medida del resultado no es probable que esté influenciada.	Apoyo para la valoración: No hay datos de resultado faltantes	Apoyo para la valoración: El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados de interés se describieron de una manera preespecificada	Apoyo para la valoración: El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo.
4	Effect of melatonin in reducing second-generation antipsychotic metabolic effects: a double blind controlled clinical trial	Investigador 1: BAJO RIESGO	Investigador 1: RIESGO POCO CLARO	Investigador 1: BAJO RIESGO	Investigador 1: BAJO RIESGO	Investigador 1: BAJO RIESGO	Investigador 1: BAJO RIESGO	Investigador 1: BAJO RIESGO
		Investigador 2: BAJO RIESGO	Investigador 2: RIESGO POCO CLARO	Investigador 2: BAJO RIESGO	Investigador 2: BAJO RIESGO	Investigador 2: BAJO RIESGO	Investigador 2: RIESGO POCO CLARO	Investigador 2: RIESGO POCO CLARO
		Apoyo para la valoración: Se describen “procedimientos de aleatorización bloqueados”	Apoyo para la valoración: No hubo información suficiente para permitir una evaluación de “Bajo riesgo” o “Alto riesgo”	Apoyo para la valoración: Estudio doble ciego	Apoyo para la valoración: No hay cegamiento de la evaluación de resultados, pero se cree que la medida del resultado no es probable que esté influenciada por la falta de cegamiento	Apoyo para la valoración: No hay datos de resultado faltantes	Apoyo para la valoración: El protocolo del estudio no está disponible pero está claro que las publicaciones incluyen todos los resultados esperados, incluidos los que se preespecificaron	Apoyo para la valoración: El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo.



5	Metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain in a South Asian population with schizophrenia or schizoaffective disorder: A double blind, randomized, placebo controlled study	Investigador 1: BAJO RIESGO	Investigador 1: BAJO RIESGO	Investigador 1: BAJO RIESGO	Investigador 1: BAJO RIESGO	Investigador 1: BAJO RIESGO	Investigador 1: BAJO RIESGO	Investigador 1: BAJO RIESGO
		Investigador 2: BAJO RIESGO	Investigador 2: BAJO RIESGO	Investigador 2: BAJO RIESGO	Investigador 2: BAJO RIESGO	Investigador 2: BAJO RIESGO	Investigador 2: BAJO RIESGO	Investigador 2: BAJO RIESGO
		<p>Apoyo para la valoración: Aleatorización estratificada en bloques de 4, utilizando número aleatorios generados por una página web.</p>	<p>Apoyo para la valoración: Administración de la medicación en contenedores plásticos codificados por el fabricante, con tabletas de apariencia idéntica.</p>	<p>Apoyo para la valoración: Estudio doble ciego</p>	<p>Apoyo para la valoración: Estudio doble ciego</p>	<p>Apoyo para la valoración: No hay datos de resultado faltantes</p>	<p>Apoyo para la valoración: El protocolo del estudio no está disponible pero está claro que las publicaciones incluyen todos los resultados esperados</p>	<p>Apoyo para la valoración: El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo.</p>
6	Metformin treatment of antipsychotic-induced dyslipidemia: an analysis of two randomized, placebo-controlled trials	Investigador 1: BAJO RIESGO	Investigador 1: RIESGO POCO CLARO	Investigador 1: BAJO RIESGO	Investigador 1: BAJO RIESGO	Investigador 1: BAJO RIESGO	Investigador 1: ALTO RIESGO	Investigador 1: BAJO RIESGO
		Investigador 2: BAJO RIESGO	Investigador 2: RIESGO POCO CLARO	Investigador 2: BAJO RIESGO	Investigador 2: BAJO RIESGO	Investigador 2: BAJO RIESGO	Investigador 2: ALTO RIESGO	Investigador 2: BAJO RIESGO
		<p>Apoyo para la valoración: El estudio utiliza dos ensayos clínicos aleatorizados independientes entre sí.</p>	<p>Apoyo para la valoración: No hubo información suficiente para permitir una evaluación de "Bajo riesgo" o "Alto riesgo"</p>	<p>Apoyo para la valoración: Estudio doble ciego</p>	<p>Apoyo para la valoración: Estudio doble ciego</p>	<p>Apoyo para la valoración: No hay datos de resultado faltantes</p>	<p>Apoyo para la valoración: No se describieron resultados relacionados con la prolactina, interacciones farmacológicas y otros posibles outcomes.</p>	<p>Apoyo para la valoración: El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo.</p>

Elaborado por: María Lisseth Galarza Torres, Camila González Molineros

Tabla 4: Matriz de evaluación de la calidad de la evidencia según GRADE

Artículo numero	Título	Autor (es)	Tipo de estudio	Calidad inicial	Factores que disminuyen la calidad de la evidencia					Factores que aumentan la calidad de evidencia			Calidad de evidencia GRADE
					Limitaciones del estudio	Inconsistencia de resultados	Indirectividad de la evidencia	Imprecisión	Sesgos de publicación	Magnitud del efecto	Gradiente dosis respuesta	Efecto de los factores confusores	
1	Adjunctive α-lipoic acid reduces weight gain compared with placebo at 12 weeks in schizophrenic patients treated with atypical antipsychotics: a double-blind randomized placebo-controlled study	Kim et al	Estudio aleatorizado doble ciego controlado con placebo	Alta (+4)	(-1): Pérdidas importantes de seguimiento, muestra muy reducida.	No presenta inconsistencia de resultados	En relación con el objetivo del estudio.	No existe imprecisión	No presenta riesgos de sesgo de publicación	10 personas	Gradiente evidente (+1)	No se analizan factores confusores	(+4) ALTA
2	Clinical Assesment of Weight Gain with Atypical Antipsychotics - Blonanserin vs. Amisulprid	Deepak et al	Artículo Original de Ensayo Clínico Aleatorizado	Alta (+4)	(-2): Falta de enmascaramiento, datos de resultados incompletos, corto periodo de estudio.	No presenta inconsistencia de resultados	En relación con el objetivo del estudio.	No existe imprecisión	(-1): Alto riesgo de pérdida de datos en publicación	50 personas	No existe gradiente dosis respuesta	No se analizan factores confusores	(+1) MUY BAJA
3	Effect of Liraglutide treatment on prediabetes and overweight or obesity in clozapine or olanzapine-treated patients with schizophrenia spectrum disorder, a randomized clinical trial	Larsen et al	Ensayo clínico aleatorizado	Alta (+4)	(-1): Información insuficiente sobre la generación de la secuencia de aleatorización y la ocultación de la asignación	No presenta inconsistencia de resultados	En relación con el objetivo del estudio.	No existe imprecisión	No presenta riesgos de sesgo de publicación	96 personas	No existe un gradiente dosis respuesta.	No se analizan factores confusores	(+3) MEDIA



4	Effect of melatonin in reducing second-generation antipsychotic metabolic effects: a double blind controlled clinical trial	Agahi et al	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego	Alta (+4)	No se consideran limitaciones para este estudio.	No presenta inconsistencia de resultados	En relación con el objetivo del estudio.	No existe imprecisión	No presenta riesgos de sesgo de publicación	100 personas	No existe un gradiente dosis respuesta.	No se analizan factores confusores	(+4) ALTA
5	Metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain in a South Asian population with schizophrenia or schizoaffective disorder: A double blind, randomized, placebo-controlled study	Silva et al	Estudio aleatorizado controlado doble ciego	Alta (+4)	(-1): no se realizaron mediciones basales	No presenta inconsistencia de resultados	En relación con el objetivo del estudio.	No existe imprecisión	No presenta riesgos de sesgo de publicación	38 personas	No existe un gradiente dosis respuesta.	No se analizan factores confusores	(+3) MODERADA
6	Metformin treatment of antipsychotic-induced dyslipidemia: an analysis of two randomized, placebo-controlled trials	Wu et al	Análisis de dos ensayos aleatorizados controlados con placebo	Alta (+4)	(-1) No se tiene información suficiente sobre la asignación aleatorizada	No presenta inconsistencia de resultados	En relación con el objetivo del estudio.	No existe imprecisión	No presenta riesgos de sesgo de publicación	162 personas	Gradiente evidente (+1)	No se analizan factores confusores	(+4) ALTA

Elaborado por: María Lisseth Galarza Torres, Camila González Molineros

Tabla 5: Matriz de resumen de la calidad de evidencia según GRADE

Artículo	Calidad de la evidencia	Justificación del GRADE
1	Alta	Ensayo clínico en donde se observa gradiente dosis respuesta eficaz.
2	Muy baja	Falta de enmascaramiento, datos de resultados incompletos, estudio de un periodo de tiempo corto. Existe un alto riesgo de pérdida de seguimiento de datos en la publicación
3	Moderada	Ensayo con información insuficiente sobre secuencias aleatorias
4	Alta	Ensayo clínico sin limitaciones e inconsistencias
5	Moderada	Ensayo clínico sin mediciones basales de parámetros metabólicos
6	Alta	Ensayo clínico sin limitaciones e inconsistencias

Elaborado por: María Lisseth Galarza Torres, Camila González Molineros

CAPITULO VI

6. DISCUSION

El manejo de las repercusiones metabólicas de los fármacos antipsicóticos sobre los pacientes con esquizofrenia continúa en estudio, pero cada vez son más los estudios que apoyan el uso de fármacos como la metformina y los agonistas del receptor GLP-1, utilizados para tratar la diabetes mellitus tipo 2. Una revisión sistemática, llevada a cabo en el año 2016, concluye que la implementación de metformina en comparación con placebo y otros fármacos mejoró de forma importante tres de los cinco componentes del síndrome metabólico: perímetro abdominal, glucosa en ayunas, triglicéridos. (44) De mismo modo, otro estudio llevado a cabo el mismo año, determina que tanto la metformina como los agonistas GLP-1 ayudan a prevenir complicaciones de tipo metabólico en pacientes tratados con olanzapina y clozapina. (45)

Dichos resultados coinciden con lo planteado en el presente trabajo de investigación, lo que nos permite concluir que el mejor regimen terapéutico para prevenir o tratar la hiperglucemia asociada a antipsicóticos atípicos se compone de antidiabéticos orales, sobre todo la metformina, medicamento estrella para el manejo de la prediabetes y diabetes mellitus, de fácil acceso para los pacientes y para los sistemas de salud. A pesar de estos hallazgos, es preciso plantear que se requiere estudiar más profundamente este fenómeno, para determinar si a futuro se pueden implementar nuevos tratamientos farmacológicos y no farmacológicos en pacientes con esquizofrenia que hayan sufrido repercusiones metabólicas.

7. CONCLUSIONES

Como se conoce, los antipsicóticos de segunda generación o “atípicos” provocan efectos adversos alterando los parámetros metabólicos de una persona, siendo el principal de estos, la hiperglucemia. Se han realizado varias investigaciones a nivel mundial sobre medicamentos que se pueden o no combinar con los



fármacos de base para controlar o atenuar dichos efectos. La presente revisión sistemática consistió en analizar diversos estudios con distintos niveles de calidad de evidencia, lo que nos permitió determinar el manejo farmacológico más adecuado para controlar la hiperglucemia asociada a antipsicóticos atípicos en pacientes diabéticos con esquizofrenia, siendo las opciones más prometedoras la metformina y adyuvantes como la melatonina y el ácido lipoico. Además del efecto positivo en el control de la hiperglucemia, estudios indican que los medicamentos mencionados pueden llegar a tener impacto sobre otros parámetros metabólicos como: pérdida de peso, resistencia a la insulina, reducción del índice de masa corporal (IMC), reducción de la presión arterial sistólica y aumento de HDL; indicadores que tienen gran impacto en la salud cardiovascular a largo plazo.

8. RECOMENDACIONES

En base a los resultados de trabajo de investigación, recomendamos tres medicamentos que demuestran su efectividad sobre el control de la hiperglucemia asociada al consumo de antipsicóticos atípicos en pacientes diabéticos con esquizofrenia.

- Consideramos que la metformina es el fármaco ideal para el manejo integral de la problemática planteada en este estudio, no solo por el efecto sobre los niveles de glucemia y control del peso corporal sino también por la facilidad de su obtención en nuestro medio, por lo que se recomienda su implementación en el esquema de tratamiento básico en los distintos niveles de atención y especialmente en aquellos centros enfocados en patologías psiquiátricas.
- Se recomienda asociar fármacos coadyuvantes como el ácido lipoico y la melatonina al esquema farmacológico de base, como una opción para reducir efectos metabólicos adversos.
- Como se menciona en varios de los estudios analizados, otro aspecto que se debe tomar en cuenta es la promoción de un estilo de vida saludable que incluye: actividad física regular (150 minutos de actividad física de intensidad moderada a la semana) y alimentación saludable (reducción



de carbohidratos y grasas saturadas e incremento de frutas, vegetales y verduras).

- La mayor parte de estudios disponibles se centran en poblaciones asiáticas lo que dificulta generalizar los resultados obtenidos y aplicar las recomendaciones a nuestro medio; por ende, se recomienda realizar investigaciones en una población similar a la nuestra (Latinoamérica) ya que existen factores genéticos, socioeconómicos, raciales y culturales que influyen en el desarrollo de trastornos metabólicos en ciertos grupos.



9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MSP E. Diabetes mellitus tipo 2 [Internet]. 2017 [cited 2020 Oct 24]. Available from: www.msp.gob.ec
2. Kasper D, Fauci A, Stephen H, Longo D, Jamenson J, Loscalzo J. Harrison Principios de Medicina Interna [Internet]. 19th ed. Kasper D, Fauci A, Stephen H, Longo D, Jamenson J, Loscalzo J, editors. Madrid; 2016. 2399–2454 p. Available from: McGraw Hill
3. OMS. Diabetes: Datos y Cifras [Internet]. Diabetes: Datos y Cifras. 2020. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
4. Jain V, Patel RK, Kapadia Z, Galiveeti S, Banerji M, Hope L. Drugs and hyperglycemia: A practical guide. *Maturitas* [Internet]. 2017 Oct;104(006):80–3. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378512217307739>
5. Matei V. Weight Gain and Antipsychotics. Data from EUFEST Study. *Acta Endocrinol* [Internet]. 2016;12(2):177–84. Available from: <http://www.acta-endo.ro/Archive/Abstract?doi=2016.177>
6. Zavala Calahorrano AM, Fernández E. Diabetes mellitus tipo 2 en el Ecuador: revisión epidemiológica. *Mediciencias UTA* [Internet]. 2018 Dec 26 [cited 2020 Oct 23];2(4):3. Available from: <https://medicienciasuta.uta.edu.ec/index.php/MedicienciasUTA/article/view/132>
7. Vargas-Uricoechea H, Casas-Figueroa LÁ. Epidemiología de la diabetes mellitus en Sudamérica: la experiencia de Colombia. *Clin Investig Arter* [Internet]. 2016 [cited 2020 Oct 23];28(5):245–56. Available from: www.elsevier.es/arterioARTÍCULOESPECIAL
8. Eduardo Silva Frey J, Dayana Mejía Barros A, Quinteros Moyano G, Alejandra Romero Minaya E, Yecenia Sócola Macas R. Caso clínico: Esquizofrenia Paranoide. *La Cienc al Serv la Salud y la Nutr* [Internet]. 2018;9(1):36–45. Available from: <http://revistas.esPOCH.edu.ec/index.php/cssn>
9. Kondej M, Stępnicki P, Kaczor AA. Multi-Target Approach for Drug Discovery against Schizophrenia. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2018 Oct



- 10;19(10):3105. Available from: <http://www.mdpi.com/1422-0067/19/10/3105>
10. Vasudev K, Choi Y-H, Norman R, Kim RB, Schwarz UI. Genetic Determinants of Clozapine-Induced Metabolic Side Effects. *Can J Psychiatry* [Internet]. 2017 Feb;62(2):138–49. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0706743716670128>
 11. Cai HL, Tan QY, Jiang P, Dang RL, Xue Y, Tang MM, et al. A potential mechanism underlying atypical antipsychotics-induced lipid disturbances. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2015 Oct 20;5(10):e661–e661. Available from: <http://www.nature.com/articles/tp2015161>
 12. Puangpetch A, Srisawasdi P, Unaharassamee W, Jiratjintana N, Vanavanan S, Punprasit S, et al. Association between polymorphisms of LEP, LEPR, DRD2, HTR2A and HTR2C genes and risperidone- or clozapine-induced hyperglycemia. *Pharmgenomics Pers Med* [Internet]. 2019 Aug;Volume 12:155–66. Available from: <https://www.dovepress.com/association-between-polymorphisms-of-lep-lepr-drd2-htr2a-and-htr2c-gen-peer-reviewed-article-PGPM>
 13. Doménech-Matamoros P. Influence of the use of atypical antipsychotics in metabolic syndrome. *Rev Española Sanid Penit* [Internet]. 2020 Jun 11;22(2):80–6. Available from: <http://www.sanipe.es/OJS/index.php/RESP/article/view/595/1131>
 14. Joshi RS, Singh SP, Panicker MM. 5-HT 2A deletion protects against Clozapine-induced hyperglycemia. *J Pharmacol Sci*. 2018;11(015):133–5.
 15. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Prioridades de Investigación en Salud 2013-2017. 2017.
 16. Lord CC, Wyler SC, Wan R, Castorena CM, Ahmed N, Mathew D, et al. The atypical antipsychotic olanzapine causes weight gain by targeting serotonin receptor 2C. *J Clin Invest* [Internet]. 2017 Aug 14;127(9):3402–6. Available from: <https://www.jci.org/articles/view/93362>
 17. INFORME MUNDIAL SOBRE LA DIABETES [Internet]. 2016 [cited 2020 Oct 24]. Available from: www.who.int
 18. ALAD. Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencias Edición 2019 [Internet]. Revista de la Asociación Latinoamericana de diabetes.



- 2019 [cited 2020 Oct 24]. Available from: www.revistaalad.com
19. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment : Standards of Medical Care in Diabetes - 2020. Vol. 43. 2020.
 20. American Diabetes Association. Glycemic Targets : Standards of Medical Care in Diabetes d 2020. Vol. 43. 2020.
 21. Margarita D, Fernández A, Carlos F, Barrera C, Flora D, Simarro L, et al. Guías Clínicas Diabetes mellitus. 2015.
 22. Care D, Suppl SS. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetesd2021. Diabetes Care. 2021;44(January):S111–24.
 23. Katzung B. Fármacos usados en el tratamiento de enfermedades gastrointestinales: Antagonistas de los receptores H2. Farmacología Básica y Clínica. 2019. 1089–1092 p.
 24. Holt RIG, Hind D, Gossage-Worrall R, Bradburn MJ, Saxon D, McCrone P, et al. Structured lifestyle education to support weight loss for people with schizophrenia, schizoaffective disorder and first episode psychosis: The STEPWISE RCT. Vol. 22, Health Technology Assessment. 2018. 1–160 p.
 25. OMS. Esquizofrenia [Internet]. Esquizofrenia: notas descriptivas. 2019. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>
 26. McDonagh MS, Dana T, Selph S, Devine EB, Cantor A, Bougatsos C, et al. Treatments for Schizophrenia in Adults: A Systematic Review [Internet]. Comparative Effectiveness Review. 2017. Available from: <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/topics/schizophrenia-adult/research-2017>
 27. Hany M, Rehman B, Azhar Y, Chapman J. Schizophrenia [Internet]. StatPearls Publishing. 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539864/>
 28. NICE guideline. Psychosis and schizophrenia in children and young people. Nice. 2016.
 29. Perez J, Russo DA, Stochl J, Shelley GF, Crane CM, Painter M, et al. Understanding causes of and developing effective interventions for schizophrenia and other psychoses. Program Grants Appl Res.



- 2016;4(2):1–184.
30. Zhao YJ, Lin L, Teng M, Khoo AL, Soh LB, Furukawa TA, et al. Long-term antipsychotic treatment in schizophrenia: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BJPsych Open* [Internet]. 2016 Jan 2;2(1):59–66. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S2056472400001162/type/journal_article
 31. Flores-rojas LE, Hernández LAG. Efectos secundarios metabólicos de los antipsicóticos de segunda generación Metabolic side effects of second-generation antipsychotics . *Med Interna México*. 2019;35(5):721–31.
 32. Porras-Segovia A, Krivoy A, Horowitz M, Thomas G, Bolstridge M, Ion D, et al. Rapid-onset clozapine-induced loss of glycaemic control: Case report. *BJPsych Open* [Internet]. 2017 May 2;3(3):138–40. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S2056472400002143/type/journal_article
 33. Ward KM, Yeoman L, McHugh C, Kraal AZ, Flowers SA, Rothberg AE, et al. Atypical Antipsychotic Exposure May Not Differentiate Metabolic Phenotypes of Patients with Schizophrenia. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* [Internet]. 2018 Jun;38(6):638–50. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/phar.2119>
 34. Kowalchuk C, Castellani LN, Chintoh A, Remington G, Giacca A, Hahn MK. Antipsychotics and glucose metabolism: how brain and body collide. *Am J Physiol Metab* [Internet]. 2019 Jan 1;316(1):E1–15. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpendo.00164.2018>
 35. Doménech-Matamoros P. Influence of the use of atypical antipsychotics in metabolic syndrome. *Rev Española Sanid Penit*. 2020;22(2):80–6.
 36. Singh R, Bansal Y, Medhi B, Kuhad A. Antipsychotics-induced metabolic alterations: Recounting the mechanistic insights, therapeutic targets and pharmacological alternatives. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2018 Feb;844(003):231–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dineu.2015.08.001>
 37. Comisión Nacional de medicamentos e insumos. Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos 10ma. revisión. Ministerio Salud Pública del Ecuador. 2019;



38. Cooper SJ, Reynolds GP, Barnes T, England E, Haddad P, Heald A, et al. BAP guidelines on the management of weight gain, metabolic disturbances and cardiovascular risk associated with psychosis and antipsychotic drug treatment. *J Psychopharmacol* [Internet]. 2016 Aug 4;30(8):717–48. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269881116645254>
39. Ocando L, Roa A, León M, González R. Antipsicóticos atípicos y su papel en el desarrollo de enfermedades metabólicas. *Latinoam Hipertens*. 2018;13(2).
40. Wei Xin Chong J, Hsien-Jie Tan E, Chong CE, Ng Y, Wijesinghe R. Atypical antipsychotics: A review on the prevalence, monitoring, and management of their metabolic and cardiovascular side effects. *Ment Heal Clin* [Internet]. 2016 Jul 1;6(4):178–84. Available from: <https://meridian.allenpress.com/mhc/article/6/4/178/128035/Atypical-antipsychotics-A-review-on-the-prevalence>
41. Mayfield K, Siskind D, Winckel K, Hollingworth S, Kisely S, Russell AW. Treatment of clozapine-associated obesity and diabetes with exenatide (CODEX) in adults with schizophrenia: study protocol for a pilot randomised controlled trial. *BJPsych Open* [Internet]. 2015 Jun 2;1(1):67–73. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S2056472400000867/type/journal_article
42. Chathoth V, Ramamurthy P, Solomon S. Clozapine-induced Insulin-resistant Hyperglycemia in a Diabetic Patient. *Indian J Psychol Med* [Internet]. 2018 Jul 1;40(4):375–7. Available from: http://journals.sagepub.com/doi/10.4103/IJPSYM.IJPSYM_373_17
43. INEC. Proyecciones Poblacionales | [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 4]. Available from: <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/proyecciones-poblacionales/>
44. Siskind DJ, Leung J, Russell AW, Wysoczanski D, Kisely S. Metformin for Clozapine Associated Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. Holscher C, editor. *PLoS One* [Internet]. 2016 Jun 15;11(6):e0156208. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0156208>
45. Siskind D, Hahn M, Correll CU, Fink-Jensen A, Russell AW, Bak N, et al.



- Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for antipsychotic-associated cardio-metabolic risk factors: A systematic review and individual participant data meta-analysis. *Diabetes, Obes Metab* [Internet]. 2019 Feb;21(2):293–302. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/dom.13522>
46. Extremadura U de. Cómo buscar en las bases de datos de forma eficaz. *Guías de la Biblioteca de la UEX*.
 47. Gisbert Soler V. ¿Qué es una revista indexada? *3ciencias*. 2019.
 48. Languages O. Idioma: Definición [Internet]. 2020. Available from: <https://languages.oup.com/google-dictionary-es/>
 49. Fernández-Altuna M de los A, Martínez del Prado A, Arriarán Rodríguez E, Gutiérrez Rayón D, Toriz Castillo HA, Lifshitz Guinzberg A. Uso de los MeSH: una guía práctica [Internet]. *Investigación en Educación Médica*. 2016. p. 220–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2007505716000302>
 50. Pinillo León AL, Cañedo Andalia R. El MeSH: una herramienta clave para la búsqueda de información en bases de datos [Internet]. *ACIMED*. 2005. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-94352005000200006



ANEXOS

Anexo 1. Ecuación para búsqueda en bases de datos electrónicas

Ecuación de búsqueda	
1	"atypical antipsychotics" OR "second generation antipsychotics"
2	"schizophrenia" OR "schizoprenia diabetes"
3	"hyperglycemia associated with atypical antipsychotics" OR "atypical antipsychotics induced hyperglycemia" OR "atypical antipsychotics induced diabetes" OR "antipsychotics diabetes"
4	"hyperglycemia associated with atypical antipsychotics schizophrenia"
5	"schizophrenia atypical antipsychotics" OR "schizophrenia treatment"

Elaborado por: Autoras

Anexo 2. Operacionalización de variables

Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Escala
Bases de datos	Es un conjunto de datos almacenados de forma sistemática en medios electrónicos en base al compendio de publicaciones científicas de un área de interés.(46)	Científico – tecnológico y de investigación	Base de datos que contiene al artículo científico utilizado determinado mediante la ecuación de búsqueda diseñada por los autores.	Escala cualitativa nominal: - Cochrane - PubMed - TripDatabase - Scopus
Revistas científicas indexadas	Es una publicación científica de material novedoso y de interés de carácter periódico enfocado en un área específica y listada en alguna base de datos de relevancia mundial. (47)	Científico – tecnológico y de investigación	Nombre de la revista en la que se encuentra publicado el artículo científico estudiado	Escala cuantitativa nominal - Nombre de la revista científica
Año de publicación	Fecha de publicación del artículo de interés en la revista científica o base de datos electrónica	Cronología	Año de publicación en el que se registra el artículo estudiado.	Escala cualitativa ordinal: Años 2015-2020
Idioma	Sistema de signos utilizados por una comunidad para comunicarse de forma oral o escrita aplicado al estudio en desarrollo. (48)	Lingüística	Idioma de publicación del artículo científico estudiado	Escala cualitativa nominal - Inglés - Español
Términos MeSH	Hace referencia a las siglas correspondientes al término "Medical Subject Headings"; o encabezados de materia médica. Se define como un vocabulario controlado que contiene los términos clave utilizados para la búsqueda de información en bases de datos.(49,50)	Científico – tecnológico y de investigación	Términos MeSH registrados en las bases de datos Cochrane, PubMed y TripDatabase.	Escala cualitativa nominal - Término MeSH relacionados con el manejo farmacológico de la hiperglucemia asociada a antipsicóticos atípicos en pacientes diabéticos con esquizofrenia
Evaluación GRADE	Es una herramienta que permite evaluar la calidad de la evidencia y las recomendaciones de guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas o evaluación de tecnologías sanitarias.	Científico – tecnológico y de investigación		Escala cualitativa ordinal: Calidad de la información - Alta - Moderado - Bajo - Muy bajo

Elaborado por: Autoras



Anexo 3. Escala GRADE

Calidad del estudio	Factores que aumentan la calidad de la evidencia			Factores que disminuyen la calidad de la evidencia				
	Magnitud del efecto	Gradiente dosis-respuesta	Confusión del efecto	Limitaciones en el diseño y ejecución del estudio	Inconsistencia de resultados	Indirectividad de la evidencia	Impresión	Sesgos de publicación

Niveles de Calidad	Alto	Moderado	Bajo	Muy bajo
--------------------	------	----------	------	----------

Elaborado por: Autoras